

DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

Rovarirtószeres idegrendszeri hatásainak elemzése *ex vivo* túlélő agyszelet technika alkalmazásával

Varró Petra

Témavezető: Dr. Világi Ildikó

egyetemi docens, PhD

Eötvös Loránd Tudományegyetem

Biológia Doktori Iskola

Vezető: Dr. Erdei Anna egyetemi tanár, DSc.

Idegtudomány és Humánbiológia Doktori Program

Programvezető: Dr. Détári László egyetemi tanár, DSc.



ELTE Élettani és Neurobiológiai Tanszék
Budapest
2012

BEVEZETÉS

Növényvédőszeret (gyomirtókat, gombaölő- és rovarirtószereket) nagy mennyiségben alkalmaznak világszerte a mezőgazdaságban. Mivel ezek a kemikáliák a kártevők elpusztítását célzó mérgező anyagok, nagyon fontos a környezetre (a nem cél-fajokra) és az ember egészségére kifejtett esetleges károsító hatásaik vizsgálata. A növényvédőszer a gyártás, alkalmazás során közvetlenül kapcsolatba kerülhetnek az emberrel, illetve a kezelt növények révén a táplálékláncba juthatnak. A sokféle növényvédőszer közül a rovarirtószerek jelenthetik az egyik legnagyobb kockázatot az emberre nézve, hiszen ezek hasonló felépítésű és működésű receptorokon, ioncsatornákon, enzimeken hatnak, mint amilyenek az emberi szervezetben is megtalálhatóak.

A rovarirtószerek egy jelentős csoportja idegrendszeri célpontokon, illetve az ideg-izom áttevődésen fejt ki hatását. A neurotranszmissziós rendszerek az állatvilágon belül igen hasonló módon működnek, ezért a rovar-célpontok ellen kifejlesztett szerek az emlősök, így az ember számára is potenciálisan neurotoxikusak. Az újabban kifejlesztett szerek egyre szelektívebbek a rovarokra nézve, az emlősök kevésbé érzékenyek rájuk, de baleset vagy krónikus expozíció esetén káros hatásuk lehet. Munkáim során három, különböző módon ható rovarirtószer idegrendszeri hatásának elemzésével foglalkoztam, ezek a Bancol[®] (hatóanyaga a *bensultap*), a Regent[®] (hatóanyaga a *fipronil*) és a Sumi-Alfa[®] (hatóanyaga az *eszfenvalerát*). A kísérleteket patkány agyából készült túlélő agyszövet-preparátumokon végeztem mikroelektrofiziológiai módszerek alkalmazásával, amelyek alkalmasak arra, hogy a szereknek az agyszövet általános ingerlékenységére ill. az alapvető szinaptikus működésére kifejtett hatását vizsgáljuk.

A *bensultap* egy neonikotinoid típusú rovarirtószer, a nikotinos acetilkolin-receptorokon receptorokon (nAChR) fejt ki moduláló, elsősorban gátló hatást. A rovarok központi idegrendszerében az acetil-kolin a legfontosabb serkentő neurotranszmitter, és a nikotinos receptortípus is nagyobb mennyiségben fordul elő, mint az emlősöknél (Breer és Sattelle, 1987). Az emlősök agyában a nikotinos jelátvitelnek inkább moduláló szerepe van, egyéb (főként serkentő) transzmitterek felszabadulását serkenti, ezáltal az általános ingerlékenységet növeli (Dani, 2001).

A *fipronil* a fenilpirazol csoportba tartozik, az ionotróp γ -amino-vajsav (GABA)-receptorok antagonistája. A GABA a gerinctelenek és gerincesek idegrendszerében egyaránt fontos gátló transzmitter. Kulcsszerepet játszik a neuronhálózatok aktivitási szintjének beállításában, szinkronizálásában (Mody és Pearce, 2004). A GABA-receptor gátló vegyületek az idegrendszer túlserkentődését okozzák (McCormick, 1989).

Az *eszfenvalerát* a piretroid rovarirtószer-családba tartozik, ezek a feszültségfüggő Na^+ -csatornákon agonista hatásúak, megnövelik a csatorna nyitvatartási idejét (Narahashi, 2000). A feszültségfüggő Na^+ -csatornák felelősek az ingerlékeny szövetekben az akciós potenciálok kialakulásáért és tovaterjedéséért. Az eszfenvalerát agyszeletekre gyakorolt hatása kevésbé kiszámítható, mint a receptor-agonista és -antagonista szereké, hiszen egyrészt a feszültségfüggő Na^+ -csatornák minden idegsejten jelen vannak, másrészt pedig a koncentrációtól, kezelési időtől függően különböző mértékű depolarizációt okozhat, így serkentheti vagy gátolhatja az érintett sejt működését. Ezért az eszfenvalerátos méréseket nemcsak agykérgi, hanem hippocampális szeleteken is elvégeztük, ahol a piramissejtes rétegben lehetőség van párhuzamosan a sejtekre irányuló preszinaptikus hatást (EPSP-serkentő posztszinaptikus potenciál mérésével) és a sejtek tüzelését (POPS-populációs spike mérésével) monitorozni. Így több információhoz juthatunk a szernek a neuronhálózatok szintjén kifejtett hatását illetően. Ezenkívül ebben a komplexebb kísérletsorozatban vizsgáltuk az eszfenvalerátnek a kérgi neuronhálózatok görckésztségére gyakorolt esetleges hatását is.

CÉLKITŰZÉSEK

Munkám során azt vizsgáltam, hogy a háromféle rovarölőszernek, a bensultapnak, a fipronilnak és az eszfenvalerátnek emlős modellállaton milyen idegrendszeri hatása van, a hatások mennyire jól mutathatók ki *in vitro* tesztszerben. A kísérleteket patkányból készült túlélő agyszeleteken végeztem, kiváltott mezőpotenciálok regisztrálásával a szomatoszenzoros kéreg és hippocampus területén. Laboratóriumunkban végzett korábbi kísérletekben kimutatták, hogy a bensultap és a fipronil patkányban képes átjutni a vér-agy-gáton, és *in vivo* kezelés után jellegzetes elektrofiziológiai eltérések mérhetőek a kezelt állatokból készült agykérgi szeleteken (Dóczi és mtsai, 1998; Szegedi és mtsai, 2005). Jelen kísérletekben a szereknek közvetlenül az agyszeletekre kifejtett hatását kívántuk megvizsgálni. Így a bensultap és a fipronil esetében közvetlenül, az agyszeletek perfúziós folyadékába adagoltam a szereket (*in vitro* kezelés), az eszfenvalerát esetében az *in vitro* és *in vivo* (intragasztrikus) adás hatásait is vizsgáltam.

Az egyes szerek esetében a következő konkrét kérdésekre kerestem választ:

- a vizsgált szernek van-e hatása a vizsgált agyterületek általános ingerelhetőségére? A kezelés hatására változik-e az ingerküszöb és a kiváltott válaszok nagysága?

- hat-e a rövidtávú szinaptikus hatékonyság megváltozására? Azaz kettős ingerléskor a két kiváltott válasz aránya más-e, mint kontroll esetben?
- hat-e a hosszútávú szinaptikus hatékonyságváltozásra? Az LTP (long-term potentiation) kiváltása ugyanolyan hatású-e a kontroll és kezelt szeletekben?
- kivált-e spontán epileptiform aktivitást az agyszeletekben? Görcskeltő alkalmazásakor megváltoztatja-e a szeletek érzékenységét, görcskésztségét?

ALKALMAZOTT MÓDSZEREK

- Fiatal hím patkányok agyából koronális túlélő agyszeletek készítése.
- Agyszeletek *in vitro* kezelése az agyszeletek perfúziós folyadékában oldott rovarirtószer-készítményekkel: Bancol 50 WP[®] (50% bensultap hatóanyag), 30 ill. 60 μ M-os hatóanyag-koncentrációk; Regent 80 WG[®] (80 % fipronil), 10 és 20 μ M-os hatóanyag-koncentrációk; Sumi-Alfa 5 EC[®] (5% eszfenvalerát), 10, 20 és 40 μ M-os hatóanyag-koncentrációk.
- Patkányok *in vivo* kezelése intragasztrikusan beadott Sumi-Alfa[®] -oldattal, 20 mg/testsúlykg-os eszfenvalerát dózis (LD₅₀/4). Agyszeletek készítése a kezelés után 1, 2 és 7 nappal.
- Elektromos ingerléssel kiváltott mezőpotenciálok regisztrálása a szomatoszenzoros kéreg II./III. rétegéből illetve a hippocampus CA1 piramissejtes rétegéből.
- Agyszeletek alap ingerlékenységének vizsgálata: a kiváltott mezőpotenciálok amplitúdójának, meredekségének mérése (neocortexben EPSP korai és késői komponense, hippocampusban EPSP meredekség, POPS amplitúdó).
- Agyszeleteken a rövidtávú szinaptikus plaszticitás elemzése páros ingerlés segítségével.
- Hosszútávú szinaptikus hatékonyságnövekedés (LTP) kiváltása a szeletekben nagyfrekvenciás ingersorozattal.
- Görcskésztség vizsgálata az agyszeleteken 4-aminopiridinnel kiváltott spontán görcstevékenység elemzésével (az *in vivo* eszfenvalerát-kezelés után).

EREDMÉNYEK

Bensultap hatása

Agykérgi szeleteket 30 percig 30 μM -os bensultap-oldattal kezelve az EPSP-k korai és késői komponense egyaránt szignifikánsan nőtt, a nagyobb 60 μM -os koncentráció viszont csak enyhe növekedést váltott ki. A rövidtávú plaszticitásra a szer nem volt hatással. Az LTP-indukció során a kiváltott válasz amplitúdója a kezelt szeletekben kisebb növekedést mutatott, mint kontroll esetben.

Fipronil hatása

A fipronilos oldattal történő perfúzió hatására az agykérgi szeletekben az EPSP korai és késői komponense egyaránt szignifikánsan nőtt, mindkét alkalmazott koncentráció hatására. A rövidtávú plaszticitásra a fipronil nem volt hatással. Az LTP-indukcióval kiváltott amplitúdó-növekedés a nagyobbik, 20 μM -os koncentráció esetében nagyobb mértékű volt, mint a kontroll szeletekben.

Eszfenvalerát hatása *in vitro* kezelés esetén

Az eszfenvalerát-tartalmú oldatnak az EPSP amplitúdójára **agykérgi szeleteken** koncentrációtól függően eltérő hatása volt. A 10 μM -os oldattal kezelt szeletek értékei nem különböztek a kontrolltól. A 20 μM -os koncentrációnál az EPSP korai komponensének nagysága enyhén nőtt a kontrollhoz képest, viszont a 40 μM -os koncentrációval kezelt szeleteknél szignifikáns amplitúdó-csökkenés következett be, mind a korai, mind a késői komponens értékében. Az eszfenvalerát-kezelés nem volt hatással a rövidtávú plaszticitási folyamatokra. Az LTP-indukció hatására a két kisebb koncentrációjú oldatban az EPSP kisebb mértékben nőtt, mint a kontroll szeletekben. A legnagyobb dózis esetében viszont az EPSP csökkenését tapasztaltuk, a szinapszis hosszútávú depressziója (LTD) alakult ki.

Hippocampus-szeleteken szintén kétfázisú hatást figyeltünk meg, az EPSP-meredekség a 20 μM -os eszfenvalerát-kezelés hatására nőtt, míg 40 μM -os oldat hatására csökkent. A populációs spike nagysága viszont mindhárom koncentráció hatására csökkent a kontrollhoz képest. Az egyes szeletekben megjelenő második POPS nagysága szintén kisebb volt a két nagyobbik dózissal kezelt szeletekben. Páros ingerlésnél a 40 μM -os eszfenvalerát-oldattal kezelt szeletekben a második kiváltott válasz jobban serkentődött, mint a kontroll szeletekben. Az LTP-indukció hatására a POPS amplitúdója kisebb mértékben nőtt mindhárom kezelt csoportban, mint a kontroll esetében.

Eszfenvalerát hatása *in vivo* kezelés esetén

Az *in vivo* eszfenvalerát-kezelés hatására az állatok egyharmadánál súlyos akut görcsrohamok alakultak ki, a piretroid-mérgezés jellegzetes tüneteit mutatva. Ezeket az állatokat túllattuk, nem kerültek be az elemzésbe. A kezelés után egy és két nappal az **agykérgi szeletekben** az EPSP kiváltásához szükséges küszöb feszültség magasabb volt, mint a kontroll állatokból készült szeleteken. Az

EPSP korai komponensének amplitúdója a kezelt szeletekben kissé nőtt, a késői komponens nagysága a kezelés után két nappal szignifikánsan magasabb volt. A rövidtávú plaszticitás szempontjából nem találtunk eltérést a kontroll és kezelt állatokból származó kérgi szeletek működése között. Az LTP-indukció hatására a kezelés után mindhárom időpontban kisebb amplitúdó-növekedés volt megfigyelhető, mint a kontroll állatoknál. A kérgi szeletek esetében megvizsgáltuk a szeletek görcskészségére kifejtett hatást is, 4-aminopiridinnel történő perfúzió során elemeztük a spontán epileptiform aktivitás mintázatát, gyakoriságát. Nem volt szignifikáns különbség a kezelt és kontroll állatokból készült szeletek esetében, de a kezelés után két nappal készült szeletek érzékenyebbnak tűntek, gyorsabban kialakul a spontán tevékenység és több spontán epizód jelenik meg, mint a többi csoportnál.

Hippocampus szeleteken nem volt megfigyelhető eltérés az egyes csoportok küszöbfszültség-értékei között, és az EPSP meredeksége sem különbözött. A POPS amplitúdója viszont a kezelés után két nappal és egy héttel szignifikánsan kisebb volt, mint a kontroll csoportban. Ugyanezekben a kezelt csoportokban a második POPS megjelenése gyakoribb volt, amplitúdója nagyobb volt, mint a kontrollnál. A páros ingerlést illetően a hippocampus-szeleteken sem volt egyértelmű hatása az *in vivo* kezelésnek. Az LTP-indukció hatása a kezelés után egy héttel készült szeletekben gyengébb volt, mint a kontrollokban.

AZ EREDMÉNYEK MEGVITATÁSA

A neoinikotinoid csoportba tartozó **bensultap** a nikotinos acetilkolin-receptorokon fejti ki gátló hatását. A patkány nagyagykérgében a nAChR-ok leginkább a piramisjeleken fordulnak elő, főként preszinaptikus helyzetben. Ezen receptorok aktivációja elősegíti a serkentő neurotranszmitterek felszabadulását, így a neocortex ingerlékenysége megnő (McGehee és Role, 1996). Egy nAChR-antagonista szertől az agyszövet általános ingerelhetőségének csökkenését és a szinaptikus plaszticitás gyengülését várhatjuk. Ezzel az elvárt eredménnyel ellentétes az a megfigyelés, hogy a bensultap 30 μM -os koncentrációban szignifikánsan növelte a mezőpotenciálok amplitúdóját, bár a 60 μM -os koncentráció kevésbé; az LTP-indukció hatása pedig az elvártaknak megfelelően csökkent. Az ellentmondás oka valószínűleg az, hogy a bensultap nem tisztán nikotinos antagonistaként viselkedik. A neoinikotinoidok egyik alapvegyületéről, a nereistoxinról kimutatták, hogy kettős hatása van a nAChR-okon, alacsonyabb koncentrációban parciális agonista, egyébként antagonistá vegyület (Eldefrawi és mtsai, 1980). Valószínűleg a bensultapnak az agyszereleken kifejtett hatása is ezzel magyarázható. A laborunkban korábban elvégzett kísérletekben, amelyek során a bensultap hatását *in vivo* kezelés után vizsgálták, elsősorban gátló jellegű hatásokat mutattak ki. Krónikus orális bevitel esetén a kérgi szeletekben a kiváltott válaszok amplitúdója és a görcskészség csökkent (Dóczi és mtsai, 1998). Akut nagy dózisú orális kezelés után erősödött a páros ingerléskor fellépő gátlás és csökkent az LTP-indukció hatékonysága (Szegeci és mtsai, 2005), utóbbit az *in vitro* kezelés során is tapasztaltuk.

A fenilpirazol típusú **fipronil** az ionotróp GABA-receptorok antagonistája (Cole és mtsai, 1993). Az emlősök agyában a GABA a fő gátló transzmitter, amely főként interneuronokból felszabadulva csökkenti a principális sejtek aktivitását. A fipronilhoz hasonló hatásmechanizmusú anyagok (pl. bicuculline, picrotoxin) megnövelik a neuronhálózatok ingerlékenységét, agyszeletekben a kiváltott potenciálok amplitúdójának növekedését, késői komponensek megjelenését okozzák (McCormick, 1989). Ezzel egybehangzóan az agykérgi szeleteken 10 és 20 μM -os *in vitro* fipronil-kezelés hatására az EPSP-k korai és késői komponense egyaránt nőtt. Egy, a laborunkban korábban végzett kísérletsorozatban orális úton patkányokat kezeltek fipronillal, és túlélő agykérgi szeletpreparátumon szintén a kiváltott potenciálok átmeneti amplitúdó-növekedését figyelték meg (Szegedi és mtsai, 2005). A hosszútávú szinaptikus hatékonyságnövekedés (LTP) kiválthatóságát, mértékét befolyásolhatja a neuronhálózat alap aktivitási szintje (Teyler, 1999). Számos kísérletben alkalmaznak GABA_A-receptor antagonistákat alacsony koncentrációban az LTP kialakulásának elősegítésére (Malenka, 1995). Így az, hogy a 20 μM -os fipronil-kezelés hatására a kontrollénál nagyobb mértékű amplitúdó-növekedés volt megfigyelhető az LTP-indukció során, könnyen értelmezhető eredmény.

Az **eszfenvalerát** a piretroidok közé tartozó rovarirtószer, a feszültségfüggő Na⁺-csatornák agonistája, a csatorna nyitvatartási idejét növeli meg. Ezzel az idegsejtek depolarizációját idézi elő, ami eleinte túlserkentődéshez, ismétlődő kisülésekhez, később azonban depolarizációs blokkhoz vezethet. Emiatt a hatás a koncentrációtól, kezelési időtől, preparátumtól függően változó típusú lehet (Narahashi, 2000). **In vitro kezelés** esetén agykérgi és hippocampus-szeleteken is látható volt ez a kétfázisú hatás, a 10 és 20 μM -os koncentráció esetén az EPSP amplitúdója ill. meredeksége nőtt, de a POPS amplitúdó csökkent; míg a 40 μM -os koncentráció mind az EPSP-k, mind a POPS-ok amplitúdóját erősen csökkentette. Egyéb piretroidokról szintén kimutatták, hogy agyszeletben csökkentik az idegsejtek tüzelési aktivitását (Rekling és Theophilidis, 1995). A 40 μM -os eszfenvalerát-oldattal való kezelés hippocampus-szeletekben megnövelte a rövidtávú szinaptikus serkentődés mértékét, ez az alap transzmisszió szint csökkenésével magyarázható (Zucker és Regehr, 2002). Az LTP kiválthatóságának csökkenése szintén ebből következik (Teyler, 1999).

Az **in vivo kezelt** állatokból készült agyszeleteken szintén megfigyeltünk a szinaptikus aktivitás növekedésére és csökkenésére utaló jeleket egyaránt. Utóbbira utal a magasabb küszöb-feszültségérték, kisebb POPS-amplitúdó; míg serkentődésre utaló jel a kiváltott potenciálok nagyobb latenciájú komponenseinek megjelenése. A szakirodalom hiányossága miatt ezek az eredmények közvetlenül nem vethetők össze más cikkekkel, viszont ismert, hogy *in vivo* adott piretroidok epileptiform EEG-aktivitást okoznak, míg a szenzoros kiváltott potenciálok amplitúdóját csökkentik (Vijverberg és van den Bercken, 1990). Az *in vitro* csoportokhoz hasonlóan *in vivo* kezeléskor is jellegzetes hatás volt a hosszútávú szinaptikus plaszticitás csökkenése. Több vizsgálatban is kimutatták, hogy piretroid-kezelés hatására a

kísérleti állatok teljesítménye csökken tanulási és memória-tesztekben (pl. Zhang és mtsai, 2008). Az agykérgi szeletek görcskésztségét illetően kísérleteink nem mutattak ki egyértelmű hatást, az adatok változékonysága miatt. Bár akut kezelés után 1-7 nappal spontán görcstevékenység már nem várható, a neuronhálózatok görcskeltők iránti érzékenysége, legalábbis átmenetileg, valószínűleg megváltozik.

A TÉZISEKBEN IDÉZETT IRODALOM

- Breer, H. & Sattelle, D.B. (1987) Molecular-Properties and Functions of Insect Acetylcholine-Receptors. *J Insect Physiol*, **33**, 771-790.
- Cole, L.M., Nicholson, R.A. & Casida, J.A. (1993) Action of Phenylpyrazole Insecticides at the GABA-Gated Chloride Channel *Pestic Biochem Physiol*, **46**, 47-54.
- Dani, J.A. (2001) Overview of nicotinic receptors and their roles in the central nervous system. *Biol Psychiatry*, **49**, 166-174.
- Dóczi, J., Világi, I., Banczerowski-Pelyhe, I., Örsi, F. & Szentpétery, Z. (1999) In-vitro study on the effect of pesticides on neuronal activity. *Pesticide Science*, **55**, 1037-1040.
- Eldefrawi, A.T., Bakry, N.M., Eldefrawi, M.E., Tsai, M.C. & Albuquerque, E.X. (1980) Nereistoxin interaction with the acetylcholine receptor-ionic channel complex. *Mol Pharmacol*, **17**, 172-179.
- Malenka, R.C. (1995) Synaptic Plasticity in Hippocampus and Neocortex: A Comparison. In Gutnick, M.J.M., I. (ed) *The Cortical Neuron*. Oxford University Press, New York, pp. 98-108.
- McCormick, D.A. (1989) GABA as an Inhibitory Neurotransmitter in Human Cerebral Cortex. *J Neurophysiol*, **62**, 1018-1027.
- McGehee, D.S. & Role, L.W. (1996) Presynaptic ionotropic receptors. *Curr Opin Neurobiol*, **6**, 342-349.
- Mody, I. & Pearce, R.A. (2004) Diversity of inhibitory neurotransmission through GABA(A) receptors. *Trends Neurosci*, **27**, 569-575.
- Narahashi, T. (2000) Neuroreceptors and Ion Channels as the Basis for Drug Action: Past, Present, and Future. *J Pharmacol Exp Ther*, **294**, 1-26.
- Rekling, J.C. & Theophilidis, G. (1995) Effects of the pyrethroid insecticide, deltamethrin, on respiratory modulated hypoglossal motoneurons in brain stem slice of newborn mice. *Neurosci Lett*, **198**, 189-192.
- Szegedi, V., Bardos, G., Detari, L., Toth, A., Banczerowski-Pelyhe, I. & Vilagi, I. (2005) Transient alterations in neuronal and behavioral activity following bensultap and fipronil treatment in rats. *Toxicology*, **214**, 67-76.
- Teyler, T.J. (1999) Use of brain slices to study long-term potentiation and depression as examples of synaptic plasticity. *Methods*, **18**, 109-116.
- Vijverberg, H.P.M. & van den Bercken, J. (1990) Neurotoxicological Effects And The Mode of Action of Pyrethroid Insecticides. *Critical Reviews in Toxicology*, **21**, 105-126.
- Zhang, Y., Wang, Q., Wang, Z., Zhang, Q. & Zhang, Y. (2008) Neurobehavior and learning and memory of mice after postnatal exposure to fenvalerate. *《Journal of Toxicology》*, **2**, DOI: CNKI:SUN:WSDL.0.2008-2002-2005.

A DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉMAKÖRÉBEN MEGJELENT KÖZLEMÉNYEK:

- Banczerowski-Pelyhe I., **Varró P.**, Kovács M., Sófalvy Zs., Világi I. (2011) Agrochemical pollution of habitat. Ecotoxicological investigations of harmful effects on a living system model. *Crop Production (Növénytermelés)*. 60, Suppl. 451-454.
- Varró P.**, Györi J., Világi I. (2009) In vitro effects of fipronil on neuronal excitability in mammalian and molluscan nervous systems. *Annals of agricultural and Environmental Medicine*. 16:71-77.
- Banczerowski-Pelyhe I., **Varró P.**, Banczerowski P., Kovács M., Világi I. (2009) Multitoxicity in living systems caused by interactions of food-borne biotic and abiotic environmental factors. *Cereal. Res. Com.*, 37 (Suppl.): 631-634.
- Györi J., **Varró P.**, Zielinska E., Banczerowski-Pelyhe I., Világi I. (2007) Bensultap inhibits the efficacy of synaptic transmission both in molluscan and mammalian central nervous system. *Toxicol in Vitro*, 21(6): 1050–1057.
- Banczerowski-Pelyhe I., **Varró P.**, Világi I. (2006) Biomonitoring of potential neurotoxic effects of agrochemicals and natural toxins in food chain. A new in vitro approach in risk assessment. *Cereal. Res. Com.*, 34(1): 731-734.

A DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉMAKÖRÉN KÍVÜL MEGJELENT KÖZLEMÉNYEK:

- Varró P.**, Szigyártó I.Cs., Gergely A., Kálmán E.†, Világi I. (2012) Carbon nanotubes exert basic excitatory enhancement in rat brain slices. *Acta Biologica Hungarica* (submitted)
- Banczerowski-Pelyhe I., **Varró P.**, Világ I. (2012) Water as a transfer medium of agro-ecotoxic substances. *Crop Production (Növénytermelés)*. 61, Suppl. 299-302.
- Banczerowski-Pelyhe I., **Varró P.**, Szabó E., Kovács M., Világi I. (2010) Fipronil induced changes in isolated ileum: harmful effects of agri-environment. *Crop Production (Növénytermelés)*. 59, Suppl. 563-566.
- Varró P.**, Szemerszky R., Bárdos Gy., Világi I. (2009) Changes in synaptic efficacy and seizure susceptibility in rat brain slices following extremely low-frequency electromagnetic field exposure. *Bioelectromagnetics*. 30(8): 631 – 640.
- Banczerowski-Pelyhe I., Banczerowski P., **Varró P.**, Világi I. (2008) Prenatal dietary fumonisin B1 exposure may modify learning processes in rat offspring. *Cereal. Res. Com.*, 36 (Suppl.): 1947-1950.
- Banczerowski P., Világi I., **Varró P.**, Sófalvy Zs., Banczerowski-Pelyhe I. (2008) Functional pathology of brain development caused by food contaminant fumonisin B1. *Cereal. Res. Com.*, 36 (Suppl.): 1891-1894.
- Visnovitz T., Világi I., **Varró P.**, Kristóf Z. (2007) Mechanoreceptor cells on the tertiary pulvini of *Mimosa pudica*. *Plant Signaling & Behavior* 2(6): 462-466.

Varró P., Tarnawa Á., Világi I., Banczerowski-Pelyhe I. (2007) Tolerable pesticide contamination in food. Motility changes of rat ileum as a new biomarker of toxicity testing. *Cereal. Res. Com.*, 35(2): 1281-1284.

KONFERENCIA-RÉSZVÉTELEK:

Varró P., Világi I. (2012) Effects of the insecticide esfenvalerate on basic synaptic functions in rat brain slices. *IBRO International Workshop, Szeged. Clinical Neuroscience* 65 (Suppl. 1) p.: 73-74.

Varró P., Szigyártó I. Cs., Gergely A., Kálmán E., Világi I. (2011) Excitatory electrophysiological effects of multi-walled carbon nanotubes on rat brain slices, *IBRO World Congress, Florence*

Varró P., Szabó E., Gauthier M., Világi I. (2010) Effects of the pyrethroid insecticide, esfenvalerate on rat and honeybee nervous system, *FENS Meeting, Amsterdam*

Szabó E., **Varró P.**, Banczerowski-Pelyhe I., Világi I. (2010) Effects of the insecticide, esfenvalerate on ileum motility and basic neuronal synaptic functions in the rat. *Frontiers Conferences. Conference Abstract: IBRO International Workshop 2010, Pécs*. doi: 10.3389/conf.fnins.2010.10.00128

Varró P., Szigyártó I. Cs., Gergely A., Kálmán E., Világi I. (2009) Carbon nanotubes exert excitatory electrophysiological effects on rat brain slices. *Meeting of the Hungarian Neuroscience Society, Budapest. Frontiers in Systems Neuroscience*. doi: 10.3389/conf.neuro.01.2009.04.227

Szabó E., **Varró P.**, Világi I. (2009) The effects of fipronil on isolated rat ileum. *Meeting of the Hungarian Neuroscience Society, Budapest. Frontiers in Systems Neuroscience*. doi: 10.3389/conf.neuro.01.2009.04.077

Varró P., Világi I. (2008) Electrophysiological effects of two insecticides on the isolated optic tectum of the carp, *FENS Meeting, Geneva*

Varró P., Világi I. (2008) Electrophysiological effects of two insecticides on the isolated optic tectum of the carp. *IBRO International Workshop, Debrecen. Clinical Neuroscience*

Varró P., Szemerszky, R., Bárdos, Gy., Világi, I. (2007) Effects of low-frequency electromagnetic field in rat brain slices. *Meeting of the Hungarian Neuroscience Society, Szeged. Clinical Neuroscience* 60 (Suppl. 1) p.: 69

Varró P., Győri J., Világi I. (2006) Electrophysiological effects of two insecticides, bensultap and fipronil on rat brain slices, *FENS Meeting, Vienna*

Varró P., Világi I., Győri J. (2005) Effects of insecticides on neuronal activity. *Meeting of the Hungarian Neuroscience Society, Pécs. Clinical Neuroscience* 58 (Suppl. 1) p.: 103

Összesített IF: **10.97**

Hivatkozások száma: **10** (önhivatkozás nélkül)
