

# SZEMLECIKK

## AZOL GOMBAÖLŐ HATÓANYAGOK TERATOLÓGIAI KOCKÁZATA KÉTÉLTŰEKRE

Ujszegi János<sup>1</sup>, Molnár Kinga<sup>2</sup>, Imrei Zoltán<sup>3</sup> és Hettyey Attila<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Agrártudományi Kutatóközpont, Növényvédelmi Intézet, Lendület Evolúciós Ökológiai Kutatócsoport, Budapest, Herman Ottó u. 15.

<sup>2</sup>Anatómiai, Sejt- és Fejlődésbiológiai Tanszék, Eötvös Loránd Tudományegyetem, Budapest, Egyetem tér 1–3.

<sup>3</sup>Agrártudományi Kutatóközpont, Növényvédelmi Intézet, Alkalmazott Kémiai Ökológiai Osztály, Budapest, Herman Ottó u. 15.

*A növénytermesztésben nagy mennyiségben használt, a növényvédelmi technológiák nagy részében meghatározó azol hatóanyagú gombaölő szerek természetes vizekbe kerülve károsíthatnak bizonyos nem-célszervezeteket, így a világszerte egyed- és fajszámukban visszaszorulóban lévő kétéltűeket. Több tanulmány bizonyítja, hogy az azol hatóanyagok a gerincesek embrióin rendellenes fejformát okozhatnak, ami súlyos esetben az egyed pusztulásával járhat. A kétéltűek félig átértesztő bőriük miatt különösen érzékenyek a környezetbe kerülő mesterséges kémiai anyagokra. Védelmük nem egyszerűen természetvédelmi feladat, hanem a kétéltűek állományainak megtartásába és ezen keresztül a környezetünk fenntartásába fektetett közérdekű erőfeszítés, amelynek pozitív mezőgazdasági és humán egészségügyi vonatkozásai lehetnek. Szeretnénk felhívni a figyelmet, hogy amennyiben a kétéltűek tavaszi szaporodási időszaka idején (március–április) a gazdálkodó az azol hatóanyagú gombaölő szerek használatakor a puffer zónákat fokozottan betartja, illetve a szaporodó helyeket, azaz a felszíni vizek környékét lehetőség szerint nem kezeli, azzal nagymértékben hozzájárul a kétéltűek védelméhez. Megfontolandó lehet más hatásmechanizmusú gombaölő készítmények kockázatának felmérése és alkalmazása ebben az időszakban, amikor a vizekben, a partok mentén köbméterenként akár több ezer kétéltűembrió is fejlődhet.*

**Kulcsszavak:** gombaölő szer, kétéltű, vorikonazol, tebukonazol, barna varangy

A kétéltűek a legveszélyeztetettebb gerinces állatcsoport a világon. A jelenleg élő, nagyjából 7000 kétéltűfaj egyharmadát a kipusztulás fenyegeti (Monastersky 2014). Az egész Földre kiterjedő természetkárosítás, a klímaváltozás, a szennyezések, az élőhelyek eltűnése, az emberi tevékenységek által terjesztett idegenhonos fajok (versenytlársak, ragadozók és kórokozók egyaránt), valamint a túlzott emberi fogyasztás mind hozzájárulnak a negatív trendhez (Stuart és mtsai 2004; Campbell Grant és mtsai 2016). A hazai kétéltűek életmódjukból adó-

dóan mind a vízi, mind a szárazföldi élőhelyek károsodásának hatásait elszenvedik, továbbá kevésbé szarusodott, kémiai anyagok számára nagymértékben átjárható bőriük és meszes héjat nélkülöző petéik tovább növelik érzékenységüket. Változatos víztestekben képesek szaporodni, így patakokban, horgásztavakban, vagy akár időszakos pocsolyákban. Ráadásul számos fajuk számára ma már elsősorban az ember által átalakított és művelt területek, illetve azok közvetlen környéke biztosít élőhelyet. Ezek a tényezők növelik a mezőgazdaságból,

az iparból vagy a háztartásokból esetlegesen a környezetbe kerülő anyagokkal való találkozás kockázatát.

Az azol tartalmú gombaölő szerek a mezőgazdaságban legnagyobb mennyiségben a környezetbe juttatott készítmények közé tartoznak, több ezer tonnára tehető éves felhasználással világszerte (Giavini és Menegola 2010). Magyarországon a kukorica kivételével a szántóföldi növények és az intenzívebb növényvédelemben részesített gyümölcs és szőlő kultúrák valamint a zöldségfélék gombás betegségek elleni növényvédelmének a meghatározó elemei az azol hatóanyagcsoportba tartozó gombaölő szerek (Ocskó és mtsai 2019). Elterjedtségük kiváló biológiai hatékonyságuknak, a jellemzően szisztémikus hatásuknak, és a széles hatásspektrumuknak tudható be. Magyarországon csak tebukonazzal több mint 850 000 hektár szántóföldet kezelnek éves szinten, a további 14 azol hatóanyag mellett, ami önmagában a teljes növénytermesztésbe vont területek 15%-át érinti (KSH 2016). Hatásmechanizmusuk a szterol-bioszintézis egyik fő enzimének (CYP51) a gátlásán alapul, amely a gombasejtek falának gyengüléséhez, ezáltal a gombafojalak rendellenes növekedéséhez vezet (Berg és mtsai 1984, Vanden Bossche 1985). Bár a hatásmechanizmus nagyfokú, a gombákra korlátozó szeptektivitást ígér, egyre több bizonyíték van arra, hogy a gátló hatás nem csak gomba-enzimek működésére terjed ki.

### **Az azol típusú hatóanyagok nem-célszervezetekre gyakorolt hatása**

A mezőgazdaságban világszerte gyakran használt azol típusú hatóanyagok, a triadimefon és a triadimenol, az embrionális fejlődés velőcső-záródási szakaszában (neurulatio) alkalmazva rendellenes fejformát eredményezhetnek karmos béka (*Xenopus laevis*) és egér (*Mus musculus*) embriókban (Groppelli és mtsai 2005; Di Renzo és mtsai 2011), míg a fejlődés későbbi szakaszában kezelt embrióknál már nem figyelhető meg károsodás (Di Renzo és mtsai 2011). A dúlcéc sejtek a garatívékba vándorolnak a velőcső záródásakor, hogy ott

az arckoponya porcos, később elcsontosodó részeinek kialakításában vegyenek részt. Ezt a sejtvándorlást az azol csoportba tartozó hatóanyagok gátolhatják (Tiboni 1993; Groppelli és mtsai 2005, Papis és mtsai 2006). A dúlcéc-sejtek normális vándorlását a megfelelő Hox-gén expresszió és retinsav gradiens biztosítja. Az első két garatív rendes fejlődéséhez nagyon alacsony lokális retinsav koncentráció szükséges, amit a környező sejtekben kifejeződő retinsav-bontó enzim (CYP26) biztosít (Thatcher és Isoherranen 2009). Bizonyos azol vegyületek a CYP26 vagy egyéb CYP enzimek gátlásával módosítják, vagy teljesen felborítják ezt a retinsav gradienst, kiváltva ezzel az első két garatívból fejlődő porcok rendellenes növekedését (Menegola és mtsai 2005).

A triadimefon és a difenokonazol jelenléte zebradánió (*Brachydanio rerio*) embriókban hajlott, rendellenes formájú gerinc kialakítását is eredményezheti (Mu és mtsai 2013; Zoupa és Machera 2017). Mivel az egyedfejlődést irányító molekuláris mechanizmusok a gerincesek törzsfajlódása során rendkívül konzerváltak maradtak, ezért az egér és a hal embriókon végzett kísérletek eredményei nagy biztonsággal vonatkoztathatók a kétélűekre, de akár az emberre is. A Magyarországon legnagyobb mennyiségben a környezetbe juttatott azol vegyület, a tebukonazol továbbá felhalmozódhat a kétélűek szervezetében (Smalling és mtsai 2013), károsan hathat a szteroid-hormonok szintézisére (Poulsen és mtsai 2015), valamint a pajzsmirigyműködés befolyásolásán keresztül az ebihalak átalakulásának idejére és sikerességére (Bernabò és mtsai 2016; Dang 2019).

### **Vorikonazol hatása barna varangy embriókra**

A *Batrachochytrium dendrobatidis* egy világszerte elterjedt rajzospórás gombafaj, amely a kétélűfajok százait érintő kitridiomikózis nevű betegség kórokozója (Van Rooij és mtsai 2015). A békapaték fertőtlenítéséről nem található információ a nemzetközi szakirodalomban, noha megfelelő módszerrel elke-

rülhető lenne a kórokozók terjesztése olyan esetekben, amikor peték kerülnek áttelepítésre élőhelyek között természetvédelmi, tenyésztési, vagy akár kutatási céllal. Egy korábbi, az Agrártudományi Kutatóközpont Növényvédelmi Intézetének Juliannamajori Kísérleti telepén ellenőrzött labor körülmények között kivitelezett kísérletünkben békapetéken alkalmazható fertőtlenítési módszer kidolgozásához vizsgáltuk többek között a vorikonazol nevű, azol tartalmú gombaölő szer alkalmazhatóságát is. A kísérletet a hazánkban nagy területen előforduló barna varangy (*Bufo bufo*) Budapest környékéről, nem védett helyről gyűjtött petéivel végeztük el. A vorikonazol nevű gombaölő hatóanyag 1,25–12,5 mg/L koncentrációban alkalmas lehet ebihalak biztonságos fertőtlenítésére a kitridiomikózis ellen (Martel és mtsai 2011). Ugyanebben a koncentráció-tartományban a vorikonazol súlyos teratogén hatását dokumentáltuk barna varangy embriókon. 12 nappal a kelést követően az embrionális korban vorikonazzalal kezelt összes ebihalnak rendellenes fejformája volt (*I. ábra*). A koncentráció emelésével a tünetek súlyosbodtak, a 2,5 mg/L, vagy magasabb vorikonazol koncentrációnak kitett egyedek képtelenek voltak táplálkozni. A konzervált ebihalakon alkalmazott csont-porc festés (Wassersug 1976) nyomán láthatóvá vált, hogy a tölcsér alakú fejformát az arckoponyát felépítő, első két garatívból kifejlődő porcok rendellenes növekedése okozta. A tüneteket a retinsav lebontásban részt vevő CYP enzimek működésének befolyásolása okozhatta, melyre a fentebb ismertetett más azol típusú gombaölő szer hatóanyagokhoz hasonlóan a vorikonazol is képes (Niwa és mtsai 2005). Már az ebihalak fertőtlenítésére ajánlott 1,25 mg/L koncentráció esetén is bizonyos arckoponyát felépítő porcok feltűnően alulfejlettek voltak a kezelt egyedekben megfigyeltékhez képest. Az ebihalkorban még mindig alkalmazható, 12,5 mg/L vorikonazol koncentráció (Martel és mtsai 2011) esetén bizonyos porcok még kevésbé, vagy egyáltalán nem fejlődtek ki. Ennek a kísérletnek a részletes módszertani bemutatásától és az eredmények további értékelésétől eltekintően; egyrészt terjedelmi korlátok miatt,

másrészt azért, mert a kísérlet fókuszában nem a vorikonazol teratológiai hatásának vizsgálata állt. Ugyanakkor fontosnak tartottuk itt bemutatni ezt az általunk dokumentált mellékhatást, mivel saját eredményünk is alátámasztja az azol hatóanyagú gombaölők alkalmazásának fent részletezett kockázatait. Ugyan a vorikonazol a humán gyógyászatban használják, és az Európai Unióban nem engedélyezett növényvédő szer hatóanyagként, mégis figyelemfelkeltőnek tartjuk ezt az eredményünket, mivel a különböző azol hatóanyagú készítmények hatásmechanizmusa megegyezik. Ebből következik, hogy véleményünk szerint az általunk megfigyelt tünetek kockázatával érdemes számolni a mezőgazdaságban használt más azol típusú gombaölő szereknél is akár a barna varangy, akár más kétéltűfajok esetében.

### Következtetések

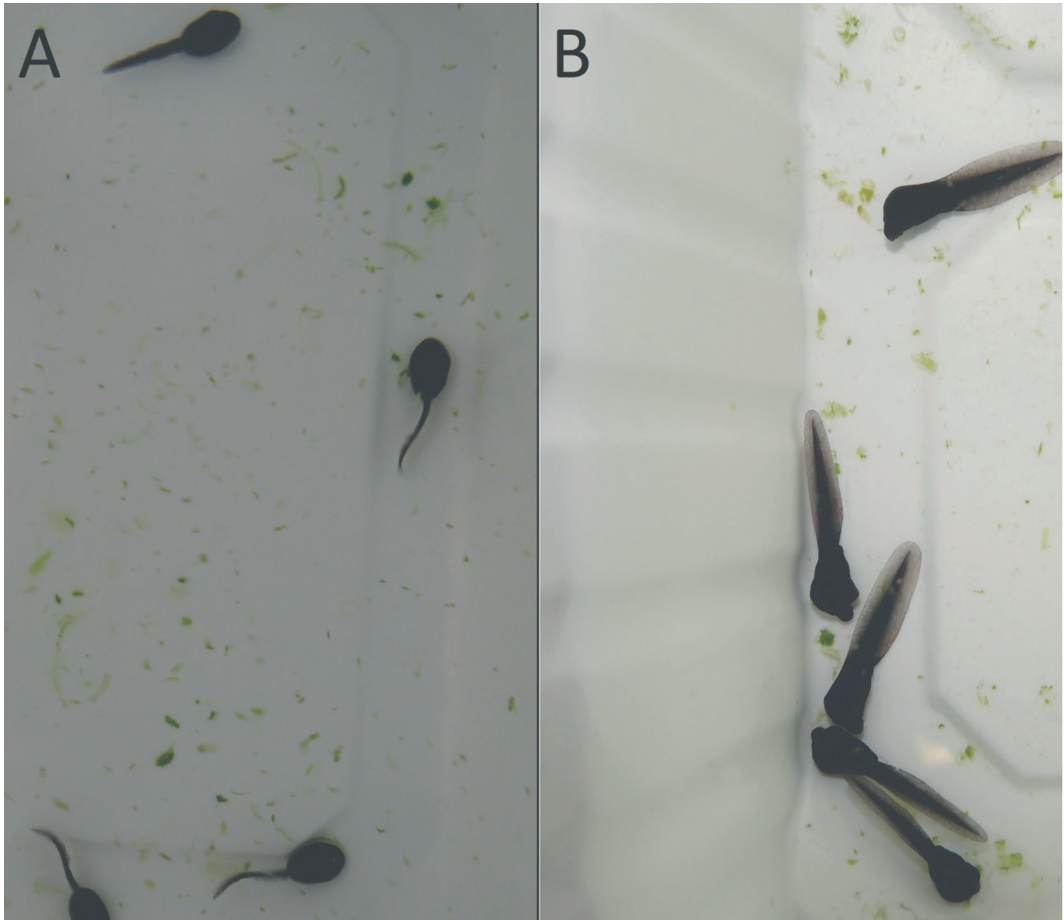
A kétéltűek az egyedfejlődésük kezdeti szakaszában a legérzékenyebbek az azol típusú vegyületekre, ahogy azt korábban a glifozát hatóanyagú gyomirtó szerek esetében is kimutattuk (Mikó és mtsai 2017). Éppen ezért a gazdálkodók nagymértékben hozzájárulhatnak a kétéltűek védelméhez, ha az azol hatóanyagú gombaölő szerek (*I. táblázat*) kijuttatásakor fokozott figyelmet fordítanak az engedélykírt szerinti puffer zónák betartására, valamint ha az időszakos tavak, holtágak, pocsolyák környékén lehetőség szerint elkerülik a kezelést március és április hónapok folyamán, a szaporodási időszakban, amikor a természetes vizek tele vannak fejlődő kétéltű-embriókkal. Megfontolandó lehet más hatásmechanizmusú gombaölő készítmények alkalmazása ebben az időszakban az azol hatóanyagú szerek helyettesítésére. A megfelelő helyettesítő hatóanyag megtalálása, a nem-célszervezetekre kifejlett esetleges kockázatának felmérése azonban egyelőre a természetvédelmi biológia és a fenntartható gazdálkodás jövőbeni céljai közt szerepel.

A kétéltűek veszélyeztetettsége világszerte kevés figyelmet kap, noha jelentőségük többrétű, és az ökológiában betöltött szerepükkel ösztársadalmi érdeket szolgálnak. Pótolhatat-

lan ökológiai jelentőségük miatt védelmük biztosítása napjainkban a természetvédelmi biológia egyik legnagyobb kihívása. Védelmükkel növényvédelmi, humán- és állategészségügyi szempontok is érvényesülnek, mert a kétéltűek az ember számára a gazdasági illetve egészségügyi szempontból kártékony gerinctelen fauna fogyasztásával számottevő hasznot hajtanak (pl. Rubbo és mtsai 2011). Szükségesnek látjuk hangsúlyozni, hogy a kétéltűek az ökológiai rendszerek működésében betöltött szerepük mellett a haszonnövényekre, emberi szempontból hasznos állatokra és akár az emberre is veszélyt jelentő gerinctelen károsítók ritkítása miatt nélkülözhetetlenek. Az említett káros szervezetek elleni bármilyen, a kétéltűek segít-

ségével elkerülhető emberi beavatkozás további környezetterhelést eredményezne, hasonlóan az azol vegyületekhez, amelyek alkalmazása közvetve (akkumuláció a táplálkozásra szánt növényekben; Hamey és Harris 1999) vagy közvetlenül (a hosszú felezési idő miatt ivóvízbe kerülve; Tomlin 1997) az emberi lakosságra is káros hatással lehet hosszú távon.

Reményeink szerint rövid figyelemfelhívó áttekintésünk hozzájárul a tudatosabb növényvédő szer használathoz és segíti majd, hogy közös erőfeszítéssel és felelős gondolkodással tegyünk a kétéltűek egyedszámának megtartásáért. Felhívjuk a figyelmet, hogy Magyarországon minden kétéltű faj törvényi védeltséget élvez.



1. ábra. Kezelés nélküli (A) és 6,25 mg/L vorikonazzal kezelt (B) embriókból kifejlődő 12 napos ebihalak. A kezelt ebihalak esetén a kontrolltól eltérő, megnyúlt, tölcsér formájú fej figyelhető meg.

**Magyarországon 2019-ben engedélyezett, azol hatóanyagú növényvédő szerek (NÉBIH 2020. Ocskó és mtsai 2019)**

Az aláhúzással jelölt termékek egyetlen azol hatóanyagot tartalmazó készítmények, míg a többi készítmény más hatóanyagcsoportba tartozó hatóanyagot is tartalmazó kombináció.

Azol hatóanyag	Terméknév
bromukonazol	Soleil
ciprokonazol	<u>Keypro</u> ; Maxim Star 025 FS; Acanto Plus; Artea 330 EC; Cherokee; Comrade; Mirador Xtra; Seguris Xtra; Sfera 535 EC
difenokonazol	<u>Difcor 250 EC*</u> ; <u>Difend*</u> ; <u>Difeno 3 FS*</u> ; <u>Difeno 25 EC</u> ; <u>Dividend M</u> ; <u>Score 250 EC</u> ; Celest Trio; Celest Top; Cidely Top; Dagonis; Difend Extra; Difure Pro; Dynali; Magnello; Revus Top; Spirox D; Spyrale EC; Toprex
epoxikonazol	Rubric; Soprano; Bell; Ceriax; Inovis; Juwel; Leander Top*; Opera New; Osiris*; Retengo Plus; Seguris; Tango Star
flutriafol	Celest Multi
ipkonazol	<u>Rancona 15 ME</u> ; Rancona i-Mix
metkonazol	<u>Conatra</u> ; Caramba Turbo; Efilor; Osiris*
miklobutanil	<u>Misha</u> ; <u>Systhane 20 EW</u> ; Rally Q SC
penkonazol	<u>Topas 100 EC</u>
propikonazol	<u>Agria Propi</u> ; <u>Agria Propikonazol*</u> ; Bolt XL; Bumper 25 EC*; Propi 25 EC; Artea 330 EC; Bumper Super; Cherokee; Difure Pro; Quilt Xcel
protiokonazol	<u>Feuver</u> ; Cello; Delaro; Falcon Pro; Lamardor 400 FS; Propulse; Prosaro; Tilmor; Yunta Quattro
tebukonazol	<u>Buzz Ultra DF</u> ; <u>Fezan</u> ; <u>Folicur Solo</u> ; <u>Folicur 25 WG</u> ; <u>Gizmo 60 FS</u> ; <u>Matiz</u> ; <u>Mystic 250 EC</u> ; <u>Mystic 250 EW</u> ; <u>Orius 6 FS</u> ; <u>Orius 20 EW</u> ; <u>Raxil 060 FS</u> ; <u>Riza 250 EW</u> ; <u>Spekfree</u> ; <u>Tebseme</u> ; <u>Tebucor</u> ; <u>Tebusha 25 EW</u> ; <u>Toledo</u> ; Celest Trio; Cello; Falcon 460 EC; Falcon Pro; Fezan Plus; Flint Max; Lamardor 400 FS; Luna Experience; Magnello; Mirador Forte; Nativo 300 SC; Nuprid Max; Orius 5 FS; Prosaro; Seedron; Soleil; Tilmor; Timpani; Yunta Quattro; Zamir; Zantara
tetragonazol	<u>Domark 10 EC</u> ; <u>Eminent 125 SL</u> ; Biosild Top; Eminent Star; Talendo Extra; Yamato
triadimenol	Falcon 460 EC; Shavit F
tritikonazol	<u>Alios</u> ; <u>Premis 25 FS</u> ; <u>Saprol Rózsa</u> ; Kinto Duo

\*A növényvédő szer engedélye 2019-ben visszavonva, vagy lejárt, készletek felhasználása a vonatkozó okiratok szerint.

**IRODALOM**

- Berg, D., Regel, E., Harenberg, H. E. and Plempel, M.** (1984): Bifonazole and clotrimazole. Their mode of action and the possible reason for the fungicidal behaviour of bifonazole. *Arzneimittelforschung*, 34: 139–146.
- Bernabò, I., Guardia, A., Macirella, R., Sesti, S., Crescente, A. and Brunelli, E.** (2016): Effects of long-term exposure to two fungicides, pyrimethanil and tebuconazole, on survival and life history traits of Italian tree frog (*Hyla intermedia*). *Aquatic Toxicology*, 172: 56–66.
- Campbell Grant, E. H., Miller D. A. W., Schmidt, B. R., Adams, M. J., Amburgey, S. M., Chambert, T., Cruickshank, S. S., Fisher, R. N., Green, D.**

- M., Hossack, B. R. and mtsai** (2016): Quantitative evidence for the effects of multiple drivers on continental-scale amphibian declines. *Scientific Reports*, 6: 25625.
- Dang, Z. C.** (2019): Endpoint sensitivity in amphibian metamorphosis assay. *Ecotoxicol Environmental Safety*, 167: 513–519.
- Di Renzo, F., Broccia, M. L., Giavini, E. and Menegola, E.** (2011): Stage-dependent abnormalities induced by the fungicide triadimefon in the mouse. *Reproductive Toxicology*, 31: 194–199.
- Giavini, E. and Menegola, E.** (2010): Are azole fungicides a teratogenic risk for human conceptus? *Toxicology Letters*, 198: 106–111.

- Groppelli, S., Pennati, R., De Bernardi, F., Menegola, E., Giavini, E. and Sotgia, C.** (2005): Teratogenic effects of two antifungal triazoles, triadimefon and triadimenol, on *Xenopus laevis* development: Craniofacial defects. *Aquatic Toxicology*, 73: 370–781.
- Hamey, P. Y. and Harris, C. A.** (1999): The variation of pesticide residues in fruits and vegetables and the associated assessment of risk. *Regulatory Toxicology Pharmacology*, 30: 534–541.
- KSH** (2016): <https://www.ksh.hu/docs/hun/xftp/stattukor/novenyvedoszer.pdf>
- Martel, A., Van Rooij, P., Vercauteren, G., Baert, K., Van Waeyenberghe, L., Debacker, P., Garner, T. W. J., Woeltjes, T., Ducatelle, R., Haesebrouck, F. et al.** (2011): Developing a safe antifungal treatment protocol to eliminate *Batrachochytrium dendrobatidis* from amphibians. *Medical Mycology*, 49: 143–149.
- Menegola, E., Broccia, M. L., Di Renzo, F., Massa, V. and Giavini, E.** (2005): Study on the common teratogenic pathway elicited by the fungicides triazole-derivatives. *Toxicology in Vitro*, 19: 737–748.
- Mikó, Z., Ujszegi, J. and Hettyey, A.** (2017): Age-dependent changes in sensitivity to a glyphosate-based pesticide in tadpoles of the common toad (*Bufo bufo*). *Aquatic Toxicology*, 187: 48–54.
- Monastersky, R.** (2014): Biodiversity: Life a status report. *Nature*, 516: 158–161.
- Mu, X., Pang, S., Sun, X., Gao, J., Chen, J., Chen, X., Li, X. and Wang, C.** (2013): Evaluation of acute and developmental effects of difenoconazole via multiple stage zebrafish assays. *Environmental Pollution*, 175: 147–157.
- NÉBIH** (2020): <https://novenyvedoszer.nebih.gov.hu/Engedelykereso/kereso>
- Niwa, T., Shiraga, T. and Takagi, A.** (2005): Effect of antifungal drugs on cytochrome P450 (CYP) 2C9, CYP2C19, and CYP3A4 activities in human liver microsomes. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 28: 1805–1808.
- Ocskó Z., Erdős Gy. és Molnár J.** (2019): Növényvédő Szerek, Termésnövelő Anyagok 2019 (I.). Central Dabasi Nyomda Zrt., Dabas.
- Papis, E., Bernardini, G., Gornati, R. and Prati, M.** (2006): Triadimefon causes branchial arch malformations in *Xenopus laevis* embryos. *Environmental Science and Pollution Research*, 13: 251–255.
- Poulsen, R., Luong, X., Hansen, M., Styrishave, B. and Hayes, T.** (2015): Tebuconazole disrupts steroidogenesis in *Xenopus laevis*. *Aquatic Toxicology*, 168: 28–37.
- Rubbo, M. J., Lanterman, J. L., Falco, R. C. and Daniels, T. J.** (2011): The Influence of amphibians on mosquitoes in seasonal pools: Can wetlands protection help to minimize disease risk? *Wetlands*, 31: 799–804.
- Smalling, K. L., Fellers, G. M., Kleeman, P. M. and Kuivila, K. M.** (2013): Accumulation of pesticides in pacific chorus frogs (*Pseudacris regilla*) from California's Sierra Nevada Mountains, USA. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 32: 2026–2034.
- Stuart, S. N., Chanson, J. S., Cox, N. A., Young, B. E., Rodrigues, A. S. L., Fischman, D. L. and Waller, R. W.** (2004): Status and trends of amphibian declines and extinctions worldwide. *Science*, 306: 1783–1786.
- Thatcher, J. E. and Isoherranen, N.** (2009): The role of CYP26 enzymes in retinoic acid clearance. *Expert Opinion Drug Metabolism Toxicology*, 5: 875–886.
- Tiboni, G. M.** (1993): Second branchial arch anomalies induced by fluconazole, a bis-triazole antifungal agent, in cultured mouse embryos. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*, 79: 381–384.
- Tomlin, C. D. S.** (1997): *The Pesticide Manual*, 11th Edition. British Crop Protection Council, Surrey, United Kingdom.
- Van Rooij, P., Martel, A., Haesebrouck, F. and Pasmans, F.** (2015): Amphibian chytridiomycosis: A review with focus on fungus-host interactions. *Veterinary Research*, 46: 1–22.
- Vanden Bossche, H.** (1985): Biochemical Targets for Antifungal Azole Derivatives: Hypothesis on the Mode of Action. In: **McGinnis, M.R.** (ed.) *Current Topics in Medical Mycology*, vol 1. Edition. Springer, New York, pp. 313–351.
- Wassersug, R. J.** (1976): A procedure for differential staining of cartilage and bone in whole formalin-fixed vertebrates. *Stain Technology*, 51: 131–134.
- Zoupa, M. and Machera, K.** (2017): Zebrafish as an alternative vertebrate model for investigating developmental toxicity—The triadimefon example. *International Journal of Molecular Sciences*, 18: 817.

## TERATOLOGICAL RISKS OF AZOLE FUNGICIDE ACTIVES TO AMPHIBIANS

J. Ujszegi<sup>1</sup>, K. Molnár<sup>2</sup>, Z. Imrei<sup>3</sup> and A. Hettyey<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lendület Evolutionary Ecology Research Group, Plant Protection Institute, Centre for Agricultural Research, Herman Ottó út 15, Budapest, 1022 Hungary

<sup>2</sup>Department of Anatomy, Cell and Developmental Biology, Eötvös Loránd University, Pázmány Péter sétány 1/C, Budapest, 1117 Hungary

<sup>3</sup>Department of Applied Chemical Ecology, Plant Protection Institute, Centre for Agricultural Research, Herman Ottó út 15, Budapest, 1022 Hungary

Azole fungicides applied in large quantities are key elements of plant protection technologies. They may exert adverse effects on non-target organisms in aquatic habitats, including the worldwide declining amphibians. Experimental evidences show, that embryonic exposure to azole fungicides in vertebrates can be teratogenic, resulting in abnormal cranial development with lethal consequences in severe cases. Because of their highly permeable skin, amphibians are especially sensitive to chemicals leached into the environment. Taking more attention and efforts into their protection and maintaining amphibian populations is not only a conservational issue, but a more general interest with a positive effect on both agriculture and human health. We would like to draw attention that growers could greatly support the aim of amphibian protection with keeping the buffer zones strictly and with the avoidance of azole fungicide actives during the spring breeding period, in March and April near surface waters, at the breeding sites to amphibians. The risk assessment and replacement of azole actives with other fungicides based on a different mode of action without similar adverse effect on amphibians could be an alternative in this sensitive period, when surface water bodies can contain several thousands of developing amphibian embryos per cubic meters of the water close to the shore.

**Keywords** fungicide, amphibian, voriconazole, tebuconazole, common toad

*Érkezett: 2020. január 9.*

**FIGYELEM**

- **Visszavont és lejárt érvényességű növényvédő szerek**  
<https://portal.nebih.gov.hu/visszavont-es-lejart-ervenyessegu-novenyvedo-szerek>
- **2020-ban is igényelhető támogatás az amerikai szőlőkabóca elleni védekezéshez**  
<https://www.kormany.hu/hu/foldmuvelesugyi-miniszterium/mezogazdasagert-felelos-allamtitkarsag/hirek/2020-ban-is-igenyelhető-tamogatás-az-amerikai-szölőkabóca-elleni-vedekezéshez>
- **Méhészek munkáját könnyíti meg a Nébih új elektronikus felülete**  
<https://portal.nebih.gov.hu/web/guest/-/meheszek-munkajat-konnyiti-meg-a-nebih-uj-elektronikus-felulete>