식품의 안전성면에서 본 농약의 면역독성에 관하여

문 창 규
서울대학교 약학대학

Immunotoxicological Aspects of Pesticides

Chang-Kiu Moon
College of Pharmacy, Seoul National University

ABSTRACT-Pesticides constitute a unique group of biologically active chemicals in that they are produced for deliberate release into the environment, usually to produce some specific biocidal effect. Workers at all stages of pesticide production and application become exposed, at least on an occasional basis, while some experience routine exposure. The general population is, in turn, exposed to the residues, in air, water and food.

This review is intended to survey the present knowledge of the immunotoxicity of 20 pesticides. As will be readily seen, knowledge of pesticide immunotoxicology to date is largely descriptive with only modest beginnings toward understanding mechanisms underlying the effects. In most cases the effects have not yet to be defined in immunological state, and just as little is presently known about how these chemicals exert their effects. There is an equally great gap in perceiving any relationship between the structure of a chemical and immunotoxicological potential.

면역계는 환경에 존재하는 Xenobiotics를 Detoxification 시키는 생체대사계(특히, microsomal p-450 system)와 더불어 유전적으로 특이하게 발달된 생체 방어기전이다[1]. 면역계는 미생물의 감염[2] 및 암[3] 에 대한 저항성을 부여하는 등 생체의 항상성 유지에 지대한 역할을 하고 있으나, 그 자체의 기능변화에 의해 여러가지 부정적인 영향을 주기도 한다.

최근 인간에게 부주의하게 노출될 수 있는 화학물질들—환경오염물질, 식품첨가물 등이 뚜렷한 임상적 증상을 보이지 않는 용량에서도 면역기능 장애를 유발하여 각종 미생물에 의한 감염율과 발암율, allergy, 자가면역질환 등이 증가된다는 보고가 증가됨에 따라 이들에 의한 면역독성은 학계의 지대한 관심을 받고 있으며[4-10], 면역독성검사는 돌연변이원성, 최기형성실험과 마찬가지로 화학물질에 대한 특수독성검사의 한 항목으로 인정되어 가고 있다(그림 1)[11].

이에 따라 많은 연구자들에 의하여, 대부분 발암물질로 알려진 polyaromatic hydrocarbons -B(α)P. 3-MC, TCDD, PCB 등의 환경오염물질, 농약, Pb, Cd, Hg, Organotin 등의 중금속류, BHA, BHT, Vanilin, Saccharin 등의 식품첨가물, 또는 Aflatoxin B_1과 같은 식품오염물질들이 면역독성을 유발하는 것으로 보고되어 왔으며 최근에는 의약품에 대해서도 면역독성검사가 진행되고 있다.

이들 화학물질은 체내에서 Serum Lipoprotein과 결합하여 Lipoprotein-chemical complex를 형성하며, 이 Lipoprotein-chemical complex가 Macrophage에 의해 쉽게 Uptake 됨으로써 일차적으로 Macrophage 기능 장애를 일으킴은 물론 림프계로 분배되어 면역세포들과 접촉하여 면역기능장애를 유발하는 것으로 알려져 있는데, 특히 유기인계, 유기염소계, Carbamate계 살충제 등이 Lipoprotein과의 결합율이 높은 것으로 보

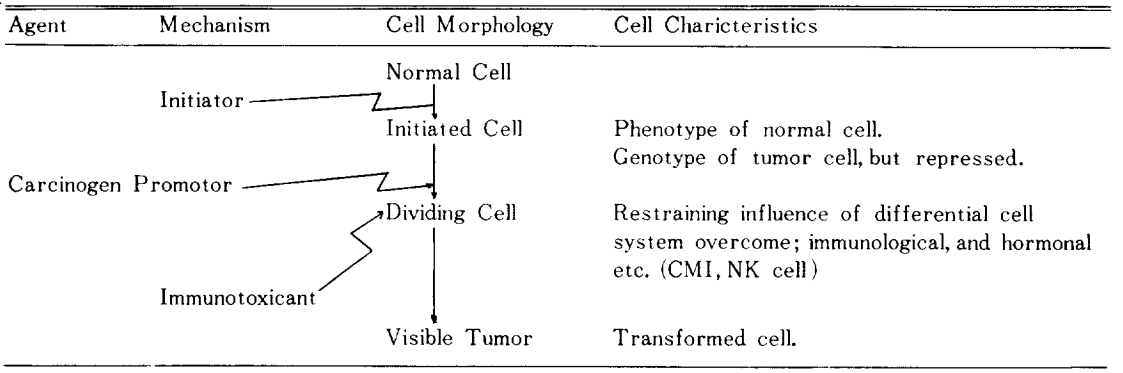

Fig.1. Immunotoxicity and the Critical Steps in the Development of Visible Tumor.

고 되어 있다[12-14].

농약은 식량증산을 위해 사용되어 인류에 지대한 공헌을 하여 왔다. 그러나 60년대초, 농약의 과량사용으로 인한 불행한 결과, 즉 환경오염과 인류건강에의 위협에 관한 Mrak Report 등의 보고가 잇따름으로써, 농약의 독성에 대해 관심이 주어지기 시작하였다. 더우기 잔류성이 높은 농약은 급성독성을 유발하지 않는 용량으로 장기간 노출될 때 돌연변이, 생식부전 등 Genotoxicity를 유발한다는 보고가 날로 증가하고 있으며, 과량살포의 경향으로 물과 식품에 있는 잔류농약과 그 분해물이 부지불식간에 인간에게 노출되고 있다는 점에서 볼 때 농약의 면역독성에 관해서 주목할 필요가 있다고 생각된다.

농약과 그 분해물이 Hapten으로 작용하여 Serum protein과 반응함으로써 피부 allergy 등을 유발한다는 것은 일찌기 알려져 왔지만, 면역기능에 대한 영향은 1968년 Balkhovityanova 등[60]과 1969년 Wassermann 등[61]에 의해 처음 보고되었다. 그 이후부터 1980년 이전까지 발표된 면역독성 실험결과는 Street[15], 에 의해 매우 잘 review된 바 있으므로 본고에서는 1980년 이후 면역독성검사가 행해진 연구결과를 종합정리하고, 그 중 대표적으로 Parathion, Malathion, DDVP, Chlordane, Chlordecone, Toxaphene, Pentachlorphenol, Formamidine 등 빈용농약들에 대한 면역독성자료를 상세히 검토함으로써 식품위생에 있어서의 농약의 오염문제에 접근하여 보고자 한다.

면역독성 평가를 위한 parameters

현재까지 면역독성학에 관한 회의나 symposium의 일관된 주제는 Chemical induced Immunodysfunction을 정확히 평가할 수 있는 Immunoassay의 정립에 관한 것이었다고 할수있다[16]. 이것은 위에서 언급한 것처럼 면역반응이 유전적으로 조절되며[17] 서로 다른 cell들의 cooperation에 의해 일어나고, 실험동물의 면역유전자 구조와 사육조건—환경, Stress 정도에 따라 달라지며[18] 생체면역반응자체가 24시간 circadian rhythm을 가짐으로써[19] 서로 다른 실험실에서 발표된 Data를 직접 비교하는 것이 어렵기 때문에 어떤 chemical의 면역기능장애를 올바로 판정하여 그 Data를 인간에게 확대 적용하는데에 상당한 난점이 있기 때문이다[20].

이러한 점을 감안할 때 면역독성검사에서 우선 고려해야 할 사항은 생체면역기능의 circadian rhythm과 Low stressful housing condition, 그리고 Inbred animal의 사용이라 하겠으며 일차적으로 면역에 관계된 서로 다른 cell들이 관여하여 일어나는 면역반응에 미치는 영향을 판정할 수 있는 실험을 행할 필요가 있다고 사료된다.

HI 기능을 평가하는 방법으로서는, Hemagglutination, ELISA 등에 의한 항체의 정량과 항체생성 세포수를 측정하는 plaque forming cell(PFC) assay, LPS에 대한 B cell proliferation 정도를 측정하며, CMI 기능을 평가하는 방법으로서는 Delayed Hypersensitivity(DH), Al-

Table 1. Annual Consumption of Pesticides in Korea.

(Unit: Active ingredient quantity, M/T)

Classification \ Year	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983
Seed Disinfectant	1.0	1.3	1.8	0.9	126	29	35	41	39	63
Fungi-Insecticide	236	175	238	352	242	239	171	87	73	102
Fungicide	687	1,231	1,514	1,336	2,058	3,759	5,413	5,977	4,236	3,895
Insecticide	3,511	4,857	6,325	4,911	6,311	7,169	6,075	5,605	5,638	6,296
Acaricide	154	138	147	157	203	212	161	194	213	283
Herbicide	1,155	1,905	2,159	2,252	2,204	2,709	3,374	3,270	3,144	3,912
Plant growthregulater	5	7	17	36	60	64	68	731	115	78
Spreader	57	62	75	64	87	181	386	407	379	298
Others	39	8	8	8	18	92	449	415	590	677
Total	5,845	8,619	10,338	9,117	11,309	14,454	16,132	16,069	14,427	15,604

*From AGROCHEMICAL YEAR BOOK, Agricultural Chemicals Industrial Association, Seoul, Korea
Numbers in parentheses represent percentage of the total pesticide

lograft rejection, tumor 나 L. monocytogens 에 대한 생체저항성, PHA 와 Con A 에 대한 T cell proliferation, Lymphokines 의 정량, Mixed Lymphocyte Reaction(MLR) 등이 있으며 Macrophage 기능을 평가하는 방법으로는 Clearance test (특히, carbon 과 gold, albumin), Peritoneal Exudate Cell(PEC)에 의한 Phagocytosis, IL-1 정량 등이 알려져 있다.

그러나, 이와 같은 각각의 면역반응을 모두 측정하는 것은 경제적, 시간적, 기술적으로 어렵기 때문에, NIEHS 에서는 Pathotoxicology, Host resistance, DH. Lymphoproliferation(LP), HI, Macrophage, Bone marrow cellularity 등 검사항목을 제시한 바 있으나[4] 이것도 많은 Chemicals 의 면역기능장애 여부를 Screening 하는 데는 부적합하다고 사료되어 JH. Exon 등은 ELISA 에 의한 항체검정[21], DH[22], PEC 에 의한 ^{51}Cr-SRBC 의 Phagocytosis, NK cell activity, Interleukine-2 정량을 우선적으로 행하여 Chemicals 에 의한 면역독성여부를 판정할 것을 제시하고 있다[23].

III. 농약의 면역독성

우리나라에서의 농약 사용량은 표 1에 나타난 바와 같이 1974년에서 1983년까지 약 3 배 정도 증가하였음을 볼 수 있다.

과량 살포된 농약이 생물농축과정을 거쳐 결국 인간에게 노출된다는 점을 감안할 때 농약의 면역의 면역독성에 관해 인식을 새롭게 하는 것은 국민의 건강과 직결되는 식품안전성 측면에서 매우 중요한 의의를 지닐 것으로 사료된다.

1968년 carbaryl 이 tetanus antitoxin antibody titer 를 줄인다는 보고 이래로, 농약의 면역독성에 대해서는 수많은 연구가 있어 왔으며, 1980년, J.C. Street 에 의한 Review 에 따르면 유기인제 및 유기염소계 농약들은 대개 HI 및 CMI 를 억제시키는 경향을 보이고 있으나 각 농약들 간에 어떤 일관성 있는 반응양상을 발견할 수는 없었으며 carbamate 계 농약의 경우만이 비교적 일관성 있는 면역억제능을 보이고 있다.

1980년 이전에 발표된 보고에 대해서는 위의 Review 에 잘 정리되어 있으므로, 본고에서는 비교적 최근에 연구 검토된 수종 빈용 농약들의 면역독성에 관해서 정리하여 보았다.

유기인계살충제인 Parathion 을 C57BL/6에 16 mg/kg 1 회 경구투여하면 IgM PFC 가 45%, IgG PFC 가 65% 감소하며 Spleen Cellularity 와 Hemagglutination titer 가 감소한다. 그러나 4mg/kg 을 4 회 경구투여할 경우 면역억제는 나

타나지 않는다[24-26]. Hamster에 1/2LD_{50}을 경구 투여 하여도 항체량과 DH가 감소된다고 보고되었다[27]. 그러나 이것은 급성면역독성에 해당되는데 16mg/kg 투여하였을 때 acetylcholinesterase 활성이 억제되어 증가된 acetylcholine이 B cell의 acetylcholine receptor에 작용하여 나타난 결과이거나, 아니면 acetylcholine 증가에 의한 것으로 사료되며[24-26], 이러한 효과는 다른 유

Table 2. Effects of Pesticides on the Host Defence Mechanism.

ORGANOPHOSPHATE INSECTICIDES

Pesticides	Species	Treatment	Effects	Ref
Parathion	C57BL/6	16mg/kg, oral	45% decrease in IgM PFC 65% decrease in IgG PFC decrease in spleen cellularity decrease in hemagglutination	24 25 26
	Hamster	1/2LD_{50}, oral	decrease in HI and CMI decrease in antibody concentration	27
Malathion	C57BL/6	25μg/m*l*	decrease in CTL response no change in NK cell activity	28
		720mg/kg, oral	decrease in IgM PFC	26
	Balb/c		increase in allergic IgE response no change in DH	29
O, O, S-Tri methylpho-sphorthioate	C57BL/6	25mg/m*l* 10mg/kg, oral 5mg/kg, oral	decrease in CTL response decrease in HI and CMI no change in CTL and antibody response increase in IL-2 increase in LP by PHA and Con A increase in anti-SRBC increase in IL-2 increase in LP by PHA and Con A	28 31 32
Dichlorovos	pig		decrease in LP by PHA	33
	C57BL/6	120mg/kg, oral	decrease in IgM PFC	26
	rabbit	LD_{50}	decrease in HI decrease in Tuberculin Skin test	34
	worker		increase in IgG and IgA decrease in IgM	35
Phosalone	sheep	1/10 LD_{50}	increase in autibody level increase in phagocytosis	38
	Balb/c	50ppm, diet	increase in IgG	39
Fenitrothion	worker		decrease in IgM increase in IgG and IgA	38
	sheep	1/10 LD_{50}	increase in antibody level enhanced phagocytosis	
Diazinon	mice	0.18mg/kg 9.0 mg/kg	increase in IgG 1 and IgG 2 decrease in IgG 1 and IgG 2 no change in IgM and IgA	36 37
Metaminophos	rat	1/20 LD_{50}	decrease in HI and CMI	42
	mice	1/10-1/2LD_{50}	decrease in HI and CMI	
Carbofos	worker		increase in antibody titer	43

Continued

ORGANOCHLORINE INSECTICIDES

Pesticides	Specids es	Treatment	Effects	Ref
Dieldrin	C57BL/6	36mg/kg, ip	decrease in death time decrease in anti-MHV 3 IgG decrease in phagocytosis decrease in cell adherence	44
	A/J	36mg/kg	no chanee ge	
Toxaphene	SW mice	10,000, 200ppm	decrease in IgG PFC decrease in phagocytosis no change in DH	45
Chlordecone	Fischer	10mg/kg, oral	decrease in spleen, thymus/body decrease in NK cell activity increase in LP by PHA and Con A	46
Endosulfan	rabbit	175 ppm	suppression of immune response	47
Chlordane	Balb/c	8mg/kg, diet	decrease in DH by Influenza	48
			decrease in DH by Oxazolone no change in LP by PHA, Con A decrease in MLR	49
			decrease in DH no change in IgM PFC	50

OTHER PESTICIDES

Pesticides	Species	Treatment	Effects	Ref
Cypermetrin	rabbit	1/40, 1/20, 1/10 D LD^{50}	decrease in antibody titer decrease in hemagglutination decrease in rosette T cell decrease in tuberculin skin test	52
Resmetrin	hamster	1/2 LD_{50}, oral	decrease in antibody increase in DH	27
Carbaryl	SD rat	8, 16mg/kg 3, 8 μg/m*l*	decrease in carbon clearance increase in virus susceptibility	51
Pentachloro-	swine	5, 10, 15mg/kg	decrease in 3~20% lymphocyte	53
phenol	C57BL/6 DBA	100, 250, 500 ppm	decrease in MLR no change in LP, NK cel activity thymus, spleen wts, T and B cell	54
	SD rat	5, 50, 500ppm	decrease in antibody titer by ELISA decrease in DH increase in phagocytosis	55
	C57BL/6	5, 500ppm	increase in tumor susceptibility decrease in CTL increase in phagocytosis	56
Captan	rat, mice	0.3%, diet	decrease in IgM PFC and LP	57
	rat	300, 2000mg/kg	decrease in IgG no change in NK cell activity no change in IgM	58
Chlordimeform	CD-1	10, 20, 40mg/kg, ip	decrease in IgM PFC no change in DH and LP	59

기인제 농약인 DDVP, malathion에 대해서도 적용된다.

Malathion 25 μg/ml를 C57BL/6 splenocytes와 P815 tumor cell과 함께 배양하면 cytotoxic T lymphocyte(CTL)의 활성이 저하되며, NK cell과 P815 배양후 24시간 후에 첨가했을 때는 아무런 변화가 없었다[28]. 또한 C57BL/6에 700mg/kg 1회 경구투여하면 acetylcholinesterase 활성이 저하됨과 동시에 IgM, IgG PFC수가 감소함에도 불구하고 240mg/kg을 4회 경구투여하면 아무런 효과가 없는 것으로 나타났다. 그리고 malathion은 Balb/c의 allergic IgE 반응을 증가시키며 DH 반응에는 직접적 영향이 없는 것으로 보고 되었다. Malathion의 대사물인 O,O,S-trimethylphosphorothioate는 CTL 반응을 억제하며, spleen과 thymus 무게를 감소시킨다[30]. 그리고 항원투여 24시간 전에 10mg/kg 경구투여할 경우 MI와 CMI가 억제되나, Con.A와 LPS에 대한 LP는 변화가 없으며, IL-2 생산은 증가되는 것으로 보고 되었다[31]. C57BL/6에 14일간 0.5mg/kg을 경구투여하면 CTL 반응은 변화가 없으나, IgM PFC, LPS와 Con.A에 대한 LP 반응과 IL-2 생산은 증가되며 5mg/kg 경구투여할 경우 CTL과 IgM PFC에는 변화가 없으나 IL-2와 Mitogenic 반응은 증가하는 것으로 나타났다[32]. 이것으로 보아 O.O.S-trimethylphosphorothioate는 B cell과 Helper T cell, Macrophage에 영향을 주는 것으로 보이며, 이것에 의한 면역증가는 allergy 반응의 유발과 관계된 것으로 보인다.

가정용 살충제로도 쓰이고 있는 Dichlorovos (DDVP)는 Pig의 PHA에 대한 LP를 억제하며, LD_{50}이 투여된 토끼의 HI와 CMI인 Tuberculin skin 반응을 억제하고[34], C57BL/6에 120mg/kg을 경구투여하면 IgM PFC가 감소하는 것으로 나타났으며[26], 또한 DDVP에 노출된 노동자의 IgG, IgA는 증가하나 IaM 농도는 감소하는 것으로 보고되여 있다[35]. Diazinon은 임신 마우스에 투여할 경우 그 신생 마우스의 IgG양은 감소하나, IgM과 IgA에는 변화가 없으며 CMI에는 변화가 있는 것으로 보인다[36, 37].

Fenitrothion과 Phosalone 1/10LD_{50}을 양에 경구투여 했을때 *Sal. gallinaum*에 대한 항체가 증가하고 neutrophil의 탐식능이 증가되는데 이는 이들이 혈장 단백질과 결합하여 항원으로 작용하여 일어난 것으로 사료된다[38, 39].

이 밖에 유기인계 살충제로서 Chloropos[40], Metaphos[40, 41], Metaminophos[42], Carbofos[43], Leptopos, Lonnel, TIPP, Dimethoate, DEP, Carbofenothion, Crufomate, Trichlorofon, Methylparathion, Methylmercaptophos 등에 대한 면역기능 장애가 보고되어 있다.

Dieldrin을 MHV3 virus에 감염된 C57BL/6에 36mg/kg 복강주사할 경우 사망시간과 anti-MHV3-IgG, 탐식능, Cell adherence 등이 감소하며[44], 유기염소계 살충제의 경우, DDT는 HI, CMI, Phagoaltosis 등 면역기능 전반에 역기능을 초래하며[15], Toxaphene 10, 100, 200ppm을 8주간 SW 마우스에 경구투여하면, 100, 200 ppm 투여군은 대조군에 비하여 IgG 양과 PEC의 탐식능이 감소되나 DH에는 변화가 없으며 특히 Toxaphene을 uterus에 노출시키면 그 신생 마우스는 항체량과 DH, 탐식능이 현저히 억제되는 것으로 나타났다[45]. 일명 Kepone으로 알려져 있으며 Mirex의 분해물인 Chlordecone은 10mg/kg, Fischer 344Rat에 10일간 경구투여 하였을 때 Spleen/Body, Thymus/Body, NK cell 활성이 대조군에 비하여 현저히 감소되며 여러가지 Mitogen에 의한 LP는 대조적으로 증가한다[46]. 그러나 0.625, 1.25, 2.5, 5.0mg/kg 투여한 군에서는 아무런 변화가 없는 것으로 보아서 chlordecone은 신체의 뚜렷한 증상을 보이는 농도에서만 면역억제를 유발하는 것으로 볼 수 있다. Endosulfan 175ppm을 50일간 토끼에 투여하여도 현저하게 면역억제가 유도되며[47], Chlordane 8mg/kg이 노출된 Balb/c는 oxazolone에 대한 DH 반응과 MLR이 억제되었나, Lectin으로 유도된 LP와 PFC에는 변화가 없는 것으로 보고되었다[48-50].

Carbamate계 살충제로서 Carbaryl은 SD rat의 carbon clearance를 억제시키고 Human herpes virus에 대한 감수성을 증가시키며[51],

Pyrethrine계 살충제인 cypermetrin에 노출된 토끼는 antibody titer, Passive hemagglutination, T cell, Tuberculin skin 반응이 억제된 것으로 나타났다[52]. PCP는 swine의 lymphocyte 수와 IgG 양을 억제하고 SD rat와 DH, 항체량을 감소시킨 반면 Macrophage의 기능을 증가시키며 C57BL/6의 Tumor Susceptibility, 탐식능을 증가시키고 cytotoxic T cell 반응과 MLR을 억제하며, LP, NK cell, Thymus/Body, Spleen/Body, T cell과 B cell의 수에는 영향을 주지 못했다[53-56]. 그리고 captan에 노출된 mouse와 rat는 IgM PFC, LP, IgG가 감소한 반면 NKcell 활성과 IgM 농도는 정상인 것으로 나타났다[57, 58]. Toluidine 유도체로서 새로이 개발된 Formamidine의 전형적인 유도체의 하나인 Chlordimeform은 CD-1 마우스에 10, 20, 40 mg/kg 복강투여하면, IgM PFC는 현저하게 감소되나 DH에는 변화가 없으며 LP 반응은 증가하는 것으로 보고되었다[59].

위의 결과들을 요약 정리하면 표 2와 같다.

종 합

이상에서 살펴본 바와 같이 1968년 이후 농약의 면역독성에 관해서는 많은 보고가 이루어지고 있다. 그러나 이러한 결과는 대부분 급성면역독성에 관한 것들이고 사용된 동물, 투여경로, 투여용량, 투여기간, 그리고 면역실험 방법 등 여러가지 요인에 의해 나타난 결과라는 것을 주목할 필요가 있으며, 따라서 농약이 면역계에 미치는 영향에 관한 일반성을 찾는 것은 매우 어려운 것으로 생각된다.

Parathion 등 유기인계 살충제의 급성면역독성은 체내 cholinesterase를 억제하는 용량에서 유도된다고 볼 때 이들이 직접적으로도 lymphocyte의 cholinerigic receptor에 작용하여 독성이 유발되는 것 이외에도 체내 stress의 증가에 의한 glucocorticoid의 면역억제기전이 작용한 것으로 보이며, 또한 Phosalone, Fenitrothion 등은 오히려 항체를 증가시키는 것으로 나타났는데 이는 이들이 Hapten으로 작용하여 이들에 대한 항체가 증가된 것으로, 이것은 allergy 유발과 관계있는 것으로 보인다. Leptophos, Lonnel, Drazinon 등 여러 유기인제 살충제의 면역독성에 관해서도 일부 발표가 되었으나 이들이 일반적으로 체내 Cholinesterase를 억제한다든가 HI, CMI 등 면역기능을 일관성있게 변화시킨다는 보고는 아직 확인된 바 없다.

또한 DDT 등 체내 잔류성이 높은 것으로 알려진 유기염소계 살충제는 일반적으로 체내 glucocorticoid를 높이는 것으로 나타나나, 물질간 공통적인 면역독성기전은 보이지 않는다.

따라서, 이들이 인체에 들어와서, 직접 면역기능 이상을 유발할 것이라고는 확실히 단정지을 수 없으며, 이들 농약의 명확한 독성발현기전에 대해서는 더욱 연구가 진행되어야 할 것이라 생각된다.

이 review에서는 농약이 과량사용되고 있는 현실에서 농약의 높은 잔류성을 고려하여 볼 때 식품중 잔류농약은 생체 면역현상에 부정적 영향을 미칠 가능성이 크다고 사료되어 이에 대한 주의를 환기시키는 데 그 의의를 두고자 한다.

참고문헌

1. Nebert, D.W., *et al;* The Ah Locus, A Multiple Gene Family Necessary for Survival in a Chemically Adverse Environment: Comparison with the Immune System. *Adv. Genetic.* **21**, 1, (1982).
2. Einsenstein, T.K. *et al.* Host Defenses to Intracellular Pathogens: *Adv. Exp. Med. Biol.* Vol.162, (1983).
3. Herberman, R.B.: NK Cells: Their Role in Defenses against Disease. *Science.* **214**, 24-30, (1981).
4. Ruster, M.I.: Evaluations of Immune Functions in Toxicology: in "*Principles and Methods in Toxicology*". Hays(ed). Ravan Press. pp.561-86, (1982).
5. Vos, J.G., *et al:* Immune Suppression as related to Toxicology. *CRC. Crit. Rev. Toxicology.* **5**, 67, (1977).
6. Koller, L.D.: Effects of Environmental Contaminants on the Immune System.

Adv. Vet. Sci. Comp. Med. **23**, 257, (1979).
7. Exon, J.H.: The Immunotoxicity of Selected Evironmental Chemicals, Pesticides and Heavy Metals. *Chem. Reg. Immun. Vet. Med.* 355-68, (1984).
8. Bick, P.H.: Immune System as a Target Organ for Toxicity. *Environ. Health. Persp.* **43**, 3, (1982).
9. Sharma, R.P(ed). Immunologic Considerations in Toxicology. Vol.1, 2, Boca. Raton FL. CRC Press Inc. (1981).
10. Gorbon,G.G(ed) *et al;* Immunotoxicology. Academic Press. (1983).
11. Brusick, D.: Genetic Toxicology: in ref. 2, pp.223-72, (1982).
12. Kaminski, N.E., *et al;* Macrophage Uptake of a Lipoprotein Sequestered Toxicant: A Potential Route of Immunotoxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **82**, 474-80, (1986).
13. Busbee, D.L. *et al.* Benzo(a) pyrene uptake by lymph; A possible transport mode for immune suppressive chemicals: *J. Toxicol. Environ. Health.* **13**, 43-51, (1984).
14. Malival, B.P., *et al.* Interaction of Insecticides with Human Plasma Lipoproteins. Cell. Biol. Interact. **35**, 177-88, (1981).
15. Street, J.C.: Pesticides and the Immune System in Rat. Chap. 6 45-66, (1981).
16. Norbury, K.C. *et al.* Immunotoxicological Evaluations; An Overview. *J. Am. Coll. Toxicol.* **4**, 279-90, (1985).
17. Mcdevitt, H.D(ed): Genetic Control of Immune Responsiveness: Relationship to Disease Susceptibility. Academic Press. (1972).
18. Riley, V.: Psychoneuroendocrine Inffluence on Immunocompetence and Neoplasia. *Science.* **212**, 1100, (1981).
19. Mcgovern, J.P. *et al.* Chronobiologic methodology for clinical and laboractory invastigations of Allergy and Immunology; in "*Chronobiology in Allergy and Immunology*" C.C. Thomas. Public. (1977).
20. Garattoni, S.: Toxic Effect of Chemicals: Difficulties in Extrapolating Data from Animal to Man. *CRC. Crit. Rev. Toxicol.* **16**, 1-29, (1985).
21. Exon, J.H. *et al.* Evaluations of ELISA for Detecting in Vitro Chemical Immunomodulation. *J. Toxicol. Environ. Health.* **11**, 15-22, (1983).
22. Henningsen, G.M. *et al;* Rat Delayed Hypersensitivity Assay to Assess Immunomodulation. *J. Immunol. Method.* **70**, 153, (1984).
23. Exon, J.H. *et al.* Multiple Immunoassay in a Single Animal: A Practical Approach to Immunotoxicologic Testing. *Fund. Appl. Toxicol.* **4**, 278-83, (1984).
24. Casale, G.P. *et al;* Parathion induced suppression of humoral immunity in inbered mice. *Toxicol. Lett.* **23**, 239-47, (1984).
25. Casale, G.P. *et al;* Effects of Parathion on the IgM and IgG responses to sheep red cells in two strains. *Toxicologist.* **2**, 94, (1982).
26. Csale, G.P. *et al.* The effect of organophosphate induced cholinergic stimulation on the antibody Response to Sheep Erythrocytes in inbred mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **68**, 198-205, (1983).
27. Dandliker, W.B. *et al.* Effects of Pesticides on the Immune Response. *Environ. Sci. Technol.* **14**, 204-210, (1980).
28. Rodgers, K.E. *et al:* In Vitro effect of malathion and O,O,S-Trimethyl phosphorothioate on cytotoxic T-lymphocyte Responses. *Pestic. Biochem. Physiol.* **24**, 260-6, (1985).
29. Cushman, J.R. *et al;* Allergic Hypersensitivity to the Insecticide Malathion in Balb/c mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **70**, 29-42, (1983).
30. Hammond, P.S. *et al;* Mode of Action of Delayed Toxicity of O,O,S-Trimethyl phosphorothioate in the Rat. *Pesticide Biochem.* Physiol. **18**, 77-82, (1982).
31. Devens, B.M. *et al;* O,O,S-Trimethyl phosphorothioate Effects on Immunocompetence. *Pesticide. Biochem.*

Physiol. **24**, 251-9, (1985).
32. Rodgers, K.E. *et al;* Effects of Subchronic Treatment with O,O,S-Trimethyl phosphorothioate on Cellular and Humoral Immune Response System. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **81**, 310-18, (1985).
33. Murraay, F.A. Effects of Dichlorobose on lymphocyte reactivity during pregnancy in the pig. *J. Amm. Sci.* **57**, 1279-5, (1983).
34. Desi, I. *et al.* Effect of DDVP, an organophosphorus insceticide, on the Humoral and Cell Mediated Immunity of rabbit. *Arch. Toxicol(suppl).* **4**, 171-74, (1980).
35. Kossman, S. *et al.* Immunoelectroprogram and concentration of serum immunoglobulin G,A and M in workers producing Pesticides. *Med. Pr.* **36**, 27-30, (1985).
36. Barnett, J.B. *et al;* Immunocompetence over the life span of mice exposed in utero to Carbofuran and Diazinon I; changes in serum Ig concentrations. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* **4**, 53-63, (1980).
37. Avery, D.L. *et al;* Immunocompetence over the life span of mice exposed in utero to Carfuran and Diazinon 2; Humoral and Cell mediated responses. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* **5**, 789-97, (1981).
38. Dimov, I. *et al.* Effects of Fenitrothione and Phosalone on the Immunologic reactivity of sheep. *Vet-Med.* **22**, 38-42, (1985).
39. Andre, F. *et al;* Pesticide containing Diets Augment Anti-SRBC cell nonreagenic antibody responses in mice but may prolong murine injection with Giardia muris. *Environ. Res.* **32**, 145-50, (1983).
40. Russu-Lupan, I.T., *et al;* Effects of pesticide combinations on specific immunological reactions. Experimental and Occupational stuies. *Zdravookhranenie.* **4**, 26-9, (1983).
41. Samedov, I.G. *et al;* Combined effect of Some pesticides under various temperature condition on the defense reflex of animals. *Azerb. Med. Zh.* **59**, 22-8, (1982).
42. Tiefenbach, B. *et al;* Dose Depedence and Mechanism of Acute Effect of Metaminopos on the Immune System in Mice. *Z. Gesamte. Myg. Ihre. Grenzgeb.* **31**, 228-31, (1985).
43. Zhamsaranova, S.D., *et al;* Study of immune reactions of workers to occupational Carbofos exposure. *Gip. Tr. Prop. Jabol.* 19-21, (1983).
44. Krazystyniak, K. *et al.* Increased Susceptibility to Mouse Hepatitis Virus of Peritoneal Macrophages exposed to Dieldrin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **80**, 397-408, (1985).
45. Allen, A.L. *et al;* Effect of Toxaphene exposure on immune responses in Mice. *J. Toxicol. Environ. Health.* **11**, 61-9, (1983).
46. Smialowicz, R.J. *et al;* Evaluation of the Immunotoxic potential of Chlorodecone with comparison to Cyclophosphamide. *J. Toxicol. Environ. health.* **15**, 561-74, (1985).
47. Gyengy, L. Immunological and Hematological Studies on hares, rabbits and pheasants. *Novenyvedele (Budapest).* **16**, 43, 1-3, (1980).
48. Barnett, J.B. *et al.* The effect of prenatal Chlordane exposure on specific anti-influenza and cell mediated immunity. *Toxicol. Lett.* **25**, 229-38, (1985).
49. Barnett, J.B, *et al;* The effect of prenatl exposure on the delayed hypersensitivity response of Balb/c mice. *Toxicol. Lett.* **25**, 173-83, (1985).
50. Spyker-Cranmer, J.M. *et al.* Immunoteratology of Chlordane: Cell mediated and humoral immune reponses in adult Mice Exposed in Utero. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **62**, 402-8, (1982).
51. Pipy, B. *et al.* Enzymatic activities of Liver Serine Esterase during the Reticuloendothelial System phagocytosis Blockade by Carbaryl, an anticholines-

terasic insecticide. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **62**, 11-8, (1982).
52. Desi, I. *et al;* Immunotoxicological investigation of the effects of a Pesticide; Cypermetrin. *Arch. Toxicol(suppl).* 8, 305(1985).
53. Hillam, R.P. *et al:* Effect of purified Pentachlorophenol on the Serum proteins of yound pigs. *Bull. Environ. Contamin. Toxicol.* **31**, 699-604. (1983).
54. Isaacson, N. *et al.* Effects of Dietary technical PCP exposure to T cell, Macrophage and NK cell activity in C57BL/6 mice. *Int. J. Immunopharmacol.* **7**, 239-47, (1985).
55. Exon, J.H. *et al.* Effects of Chlorinated phenols on Immunity in Rats. *Int. J. Immunopharmacol.* **5**, 131-6, (1983).
56. Isaacson, N. *et al.* Immunotoxicity of PCP; Increased Susceptibility to tumor growth in adult Mice fed technical PCP contaminated Diets. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **62**, 55-64, (1982).
57. Lafarge Flayssinet, C. *et al;* Modulatory effect of the pesticide Captan on the immune response in rats and mice. *J. Immunopharmacol.* **4**, 43-52, (1982).
58. Vos, J.G, *et al;* Immunotoxicity of Pesticides. *Dev. Sci. Pract. Toxicol.* **11**, 229-40, (1983).
59. Shopp, G.M., *et al;* Suppression of the antibody response by a Formamidine pesticide; Dependence on the Route of Exposure. *J. Toxicol. Environ. Health.* **15**, 293-304, (1985).
60. Balkhovityanova, V.M., *et al;* Effect of Sevin, a Pesticide, on the Formation of Antitoxic Immunity in Experimental Animals. *Vrachevone. Delo.* 8, 116, (1986).
61. Wassermann, M., *et al;* Effects of Organochlorine Insecticides on Body Defense Systems. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **160**, 393, (1969).