

## ПРОБЛЕМА КАНЦЕРОГЕННОЇ НЕБЕЗПЕКИ ГЛІФОСАТУ: НОВІ ДАНІ

Н.М.Недопитанська

Інститут екологієни і токсикології ім. Л.І.Медведя, м. Київ

**РЕЗЮМЕ.** Гербициди на основі гліфосату широко використовуються для боротьби з бур'янами не лише у сільському господарстві. Останнім часом з'являється все більше нових даних щодо небезпеки гліфосату, зокрема щодо його онкогенності, генотоксичності, здатності індукувати апоптоз і некрози в клітинах людини, тератогенного ефекту та властивості спричиняти ендокринні порушення. У більшості таких робіт токсичні ефекти пов'язують не з діючою речовиною, а переважно з впливом препаративної форми. Тому пропонується переглянути підходи щодо оцінки онкогенних і мутагенних властивостей; реєстраційні рішення слід приймати на підставі оцінки саме формуляцій гліфосатвмісних гербицидів, що особливо актуально для України, де застосовують значну кількість генериків на основі гліфосату.

**Ключові слова:** гліфосат, нові дані, онкогенна небезпека, токсикологічна переоцінка.

**РЕЗЮМЕ.** Гербициды на основе глифосата широко используются для борьбы с сорняками не только в сельском хозяйстве. Вместе с тем все больше появляется новых данных об опасности глифосата, в том числе онкогенности, генотоксичности, способности индуцировать апоптоз и некрозы в человеческих клетках, тератогенном эффекте и свойствах эндокринного дизраптора. В большинстве таких исследований токсические эффекты связаны не с действующим веществом, как таковым, а преимущественно с воздействием препаративной формы. В связи с чем предлагается пересмотреть подходы к оценке онкогенных и мутагенных свойств и регистрационные решения принимать после оценки именно формуляций глифосатсодержащих гербицидов. Что особенно актуально для Украины, где используется значительное количество генериков на основе глифосата.

**Ключевые слова:** глифосат, новые данные, онкогенная опасность, токсикологическая переоценка.

**SUMMARY.** Glyphosate is a herbicide widely used to kill weeds both in agricultural and non-agricultural landscapes. But more and more studies have revealed unexpected effects of Glyphosate, including carcinogenic, genotoxic, as well as it induced apoptosis and necrosis in human cells, teratogenic and endocrine disrupting effects. In most of all these studies, toxic effects were not detected with the so-called active ingredient Glyphosate alone; they were more related to the formulations of the herbicide.

We suggest that regulatory decisions regard to Glyphosate herbicides have to change their approaches and to assessment oncogenic and mutagenic effects of formulations in order to guarantee the safety of herbicide. It is especially actual for Ukraine, where used a lot of bit Glyphosate-generic pesticides.

**Key words:** Glyphosate, new date, oncogenic hazard, toxicological reassessment.

Гліфосат (N — (фосфонометил)гліцин) був синтезований під час Другої світової війни як отруйна речовина нервоно — паралітичної дії. У невеликих концентраціях він має гербицидні властивості, обумовлені дезактивацією 3,4,5 — тригідроксибензойної кислоти рослин та порушенням синтезу ароматичних амінокислот феніланіну, тирозину й триптофану [1]. Для тварин такий механізм дії відсутній, що дає підстави вважати гліфосат безпечним для здоров'я. Гліфосат виведено на ринок засобів захисту рослин компанією Монсанто (США) у 1970-х роках. Співробітник компанії Монсанто Джон Франц, який вперше винайшов його гербицидні властивості, отримав за це у 1987р. Національну медаль за технологію [2].

Гліфосат — один з найпоширеніших гербицидів у світі. Препарати на його основі застосовують більш як у 130 країнах [3], тільки в Україні зареєстровано понад 50 різних препаративних форм на основі гліфосату [4], у США — більше 80 [5]. При цьому за обсягами в Україні щорічне використання становить 1 — 1,5 тис. тонн, у США —

17-22 тис. тонн [6]. Директивою 2001/99/ЄС від 20.11.2001р. гліфосат включений до Анексу №1 Євросоюзу [7].

Попри надзвичайно широке застосування, до безпеки гліфосату для здоров'я людини, в тому числі й канцерогенної, залишається ряд питань. Здавалося, проблему канцерогенності вирішено ще 20 років тому. Адаже ЕРА [8] та ВООЗ [9] визначили гліфосат не канцерогенним для людини. Щоправда дійти такого висновку експертам ЕРА вдалося не відразу. Еволюція уявлень про канцерогенність гліфосату тривала 6 років, отже, за цей час оцінка змінилася на діаметрально протилежну: 1985 р. — можливий канцероген для людини (група С); 1986 р. — не може бути класифікованим щодо канцерогенності для людини (група D); 1991 р. — не канцероген для людини (група E).

Разом з цим численні нові дослідження не підтверджують таку оцінку гліфосату, до речі, як і ряд результатів, отриманих раніше та неврахованих регулюючими агенціями. Все більше з'являється даних про "несподівані" ефекти гліфосату. Тому мета даної роботи —

з'ясувати питання потенційної онкогенної небезпеки гліфосату на підставі аналітичного огляду літератури.

### Експериментальні дослідження канцерогенної активності гліфосату

Першими експериментальними дослідженнями канцерогенності гліфосату на лабораторних тваринах, проведеними на замовлення компанії Монсанто у 1981р. під егідою ЕРА, було знайдено збільшення частоти інтерстиціальних тестикулярних пухлин у самців щурів та С — клітинних карцином щитовидної залози в самиць у найвищій з досліджених доз — 30 мг/кг [10].

У другому дослідженні (1983) встановлено зростання частоти рідкісних тубулярних аденом нирки в самців мишей [11].

У ще одному дослідженні (1990) встановлено збільшення частоти пухлин підшлункової залози і печінки в самців щурів та раку щитовидної залози в самиць [12].

Проте під час оцінки отриманих результатів експериментів всі негативні дані експерти не пов'язали з дією гліфосату, спираючись на наступні аргументи. Стосовно пухлин тестисів було прийнято точку зору,

що з урахуванням історичного контролю кількість пухлин у щурів, які отримували максимальну дозу гліфосату, не відрізняється від такої в інтактних тварин. Частота пухлин становила 0% у контролі, 6% — в мінімальній дозі 60 ppm, 2% — у середній дозі 200 ppm та 12% — у максимальній дозі 600 ppm, відповідно, варіабельність історичного контролю — 3-7%. До того ж, в експерименті не було досягнуто максимальної витривалої дози (МВД), що дало підстави вважати експеримент неадекватним. Виявлені випадки раку щитовидної залози, на думку експертів, неможливо відмежувати від аденом, тому доброякісні та злоякісні пухлини проаналізовані сумарно. Використавши такий спосіб статистичного аналізу, вірогідність різниці між інтактними та піддослідними тваринами за показником частоти пухлин було втрачено, пухлини визнано спонтанними (за термінологією авторів — "нормальними"). Стосовно діагностованих у другому дослідженні пухлин нирок у мишей було зроблено переоцінку гістологічного матеріалу, за результатами якої, по — перше, експерти — патологи піддали сумніву онкологічний характер виявленої патології, а по — друге, було знайдено подібний випадок в інтактних тварин, через що їх кількість у піддослідних групах стала статистично не значимою (результати до переоцінки: 0/49 — у контролі; 0/49 — найнижча доза; 1/50 — середня доза; 3/50 — найвища доза; після переоцінки: 1 аденома/49 — у контролі; 0/49 — найнижча доза; 1 карцинома/50 — середня доза; 1 аденома+2 карциноми = 3/50 — найвища доза). Пухлини підшлункової залози й печінки в самців щурів та випадки раку щитовидної залози в самиць у третьому дослідженні кваліфіковано як не пов'язані з дією гліфосату через відсутність дозової залежності для пухлин підшлункової залози та недостовірність при попарному порівнянні з контролем випадків пухлин печінки й щитовидної залози.

Вперше канцерогенний потенціал гліфосату обговорено експертами ЕРА на панельній дискусії спеціального комітету з токсикології (Toxicology Branch AD Нос Committee) у 1985 році, на якому консенсусним рішенням гліфосат

був класифікований як можливий канцероген для людини (група С), враховуючи збільшення частоти випадків пухлин нирок у самців мишей. Експерти також дійшли висновку, що використані дози в експерименті на щурах є неадекватними для оцінки канцерогенності. Ці висновки разом із додатковими даними, що включали результати переоцінки гістологічних препаратів нирок мишей, були представлені на розгляд FIFRA (Federal Insecticide, Fungicide and Rodenticide Act) Scientific Advisory Panel. Результат дискусії відображено в доповіді, датованій 24.02.1986р., а саме: немає чітких підстав відносити гліфосат як до групи С (можливий канцероген для людини), так і до групи Е (не канцероген для людини), тому було вирішено віднести його до групи D (не може бути класифікованим щодо канцерогенності для людини) до отримання нових експериментальних даних [13].

Нарешті за результатами "третього" експерименту в 1991р. експерти ЕРА класифікували гліфосат як не канцероген для людини (група Е), аргументуючи це відсутністю переконливих доказів канцерогенності в адекватних експериментальних дослідках на двох видах тварин [14].

Результати огляду експериментальних даних щодо онкогенного потенціалу гліфосату, на нашу думку, свідчать про їх неоднозначність і викликають цілу низку питань. Якщо погоджуватися з висновками експертів стосовно недостовірності зростання частоти пухлин тестисів порівняно з історичним контролем, то складно пояснити відсутність таких "звичайних" пухлин в інтактному контролі. Непереконливі аргументи щодо неможливості відрізнити аденоми щитовидної залози від аденокарцином порушують питання щодо діагностування доброякісних і злоякісних пухлин іншої локалізації. Питання не риторичне — у "другому" експерименті тубулярні аденоми нирок під час переоцінки взагалі піддали сумніву як неоплазії, але додатково знайдений подібний випадок у інтактної тварини діагностували як аденому і, таким чином, підтвердили неопластичний характер патології. Морфологічні діагнози легко верифікувати — гістологічні зрізи зберігаються роками.

Незрозумілою видається наполегливість у доведенні випадковості всіх виявлених пухлин у неадекватному за рівнем доз дослідженні. Відсутність дозової залежності для пухлин підшлункової залози та недостовірність при попарному порівнянні з контролем випадків пухлин печінки та щитовидної залози щурів у "третьому" дослідженні трактується як відсутність переконливих доказів канцерогенності гліфосату. Але отримані дані цілком відповідають протилежному висновку: відсутність переконливих доказів неканцерогенності гліфосату. Канцерогенність — альтернативний ефект: пухлини або є, або їх немає. Відсутність дозової залежності віддзеркалює невідомі нам особливості механізму виникнення пухлин; появу пухлин щитовидної залози як у неадекватному, так і вже в адекватному дослідженні складно пояснити випадковістю. Інше питання — чому результати трьох серій експериментів, за винятком пухлин щитовидної залози, не збігаються щодо локалізації та гістологічного типу новоутворень. Можливо, це пов'язано з особливостями впливу різних доз?

Отже, результати експериментальних досліджень, на нашу думку, не розв'язали питання канцерогенності гліфосату.

Не коментуючи сумнівну тожність "відсутності переконливих доказів канцерогенності на тваринах" та "не канцерогенності для людини", звернемося до результатів епідеміологічних досліджень, виконаних на людях.

#### **Епідеміологічні дослідження зв'язку між гліфосатом та онкозахворюваністю**

Перші повідомлення щодо взаємозв'язку між гліфосатом та онкозахворюваністю зроблено відомими шведськими онкологами Hardell L. та Eriksson, 1999р. Згідно з даними, отриманими у Північній та Центральній Швеції у дослідженні "випадок(404) — контроль(741)", статистично достовірне збільшення захворювань на не—Ходжкінські лімфоми пов'язане з застосуванням гербіцидів, переважно феноксигербіцидів. Стосовно гліфосату висновки шведських лікарів базувалися на 4 випадках з 404 онкохворих проти 3 з 741 контрольних. Однак

об'єднаний аналіз ризику виникнення не — Ходжкінських лімфом та їх підтипу — волосяноклітинних лейкімій сумарно в дослідженні "випадок(515) — контроль(1141)", що включали й попередні дані, підтвердив причинний зв'язок між підвищенням онкозахворюваності та експозицією до гербіцидів, інсектицидів, фунгіцидів тощо. Серед гербіцидів достовірну залежність показано для гліфосату та МЦПА [15].

Пізніше (2008р.) шведські вчені ще одним популяційним дослідженням "випадок (910) — контроль (1016)" вдруге підтвердили встановлену залежність захворюваності на не — Ходжкінські лімфоми від використання гербіцидів взагалі та МЦПА і гліфосату зокрема [16]. Згідно з цими даними, одержаними в результаті аналізу захворювань на лімфому мешканців Швеції віком від 18 до 74 років порівняно з контрольними учасниками дослідження, відібраними з національного популяційного реєстру у період з грудня 1999р. по квітень 2002р., найбільший ризик встановлено для МЦПА (в 2,81 раза порівняно з контролем) і для гліфосату (в 2,02 раза).

У "канадському" дослідженні зв'язку між застосуванням пестицидів та випадками не — Ходжкінської лімфоми [17] під час аналізу даних за показником "доза — ефект" (доза визначалася, виходячи з кількості днів контакту з пестицидом на рік) для гліфосату встановлено статистично значимий дозу — залежний характер зростання захворюваності за відсутності достовірної різниці за показником "випадок — контроль".

Підвищення ризику виникнення не — Ходжкінських лімфом, пов'язане із застосуванням гліфосату, встановлено серед фермерів штатів Небраска, Канзас, Айова, Мінесота в 3 — х ретроспективних епідослідженнях, проведених під егідою Національного Інституту Раку США, що охоплювало дані по групі з 3417 чоловік [18].

Зростання ризику виникнення не — Ходжкінської лімфоми в дослідженні "випадок (694) — контроль (694)" у працюючих з гербіцидами, переважно для гліфосату і карбаматів, продемонстровано також онкоепідеміологами з Австралії [19] та в подібному дослідженні, проведеному в Італії [20].

В іншому дослідженні, виконаному в рамках програми з вивчення стану здоров'я сільського населення (AHS) серед 54315 ліцензійованих на роботу з пестицидами фахівців зі штатів Айова та Північна Кароліна, проаналізовано можливий вплив гліфосату на частоту випадків виникнення 12 узагальнених типів раку. Встановлено збільшення на 30 — 60% ризику раку товстої та прямої кишки, нирок та сечового міхура, але статистично не підтвержене; більш ніж удвічі порівняно з контролем зростав ризик виникнення множинної міеломи (у 2,6 раза у штаті Айова та 2,7 раза у Північній Кароліні), але кількість випадків була невеликою (32), що дозволяє припустити випадковий характер ефекту. З іншого боку, ряд характеристик отриманих результатів свідчать не на користь випадковості: зростання ризику показано в обох штатах, одержано дозову залежність ефекту, чітку достовірну різницю порівняно з контролем. Тому автори не констатують, а висловлюють припущення щодо взаємозв'язку гліфосату та випадками множинної міеломи. Згідно з отриманими результатами, гліфосат не пов'язується із виникненням як усіх типів раку сумарно, так і з 12 дослідженими узагальненими підтипами раку, в тому числі на не — Ходжкінську лімфому. Залежність випадків множинної міеломи від гліфосату потребує довивчення в подальших дослідженнях у рамках програми AHS [21].

Публікація результатів цього дослідження стала причиною відкритого листа в журналі "Environmental Health Perspectives", в якому фахівцями компанії Монсанто достатньо критично оцінено публікацію та надано рекомендації, як слід було б оцінювати результати [22]. Наприклад, на думку фахівців компанії Монсанто, під час оцінки епідеміологічних даних слід було порівнювати досліджені рівні впливу з токсикологічно значимими, оскільки для гліфосату за канцерогенністю в хронічних дослідах на щурах та мишах встановлені не діючі дози: 1000 та 1500 мг/кг/добу, а не такі, що у 250 000 разів нижчі за порогові за даним ефектом та ще й не генотоксичні. Стосовно знайденого зв'язку між застосуванням гербіциду в ранжированій за віком групі та ви-

падками множинної міеломи, також на думку фахівців компанії Монсанто, потребує детальних пояснень, починаючи з методів добору та закінчуючи методами оцінки.

Автори відповіли на поставлені питання [23], зауваживши, що їм не зрозуміла реакція компанії Монсанто з погляду на обережність зроблених висновків. Стосовно доз автори вважають що, по — перше, менші за експериментально встановлені на лабораторних тваринах дози гліфосату застосовуються, по — друге, епідеміологічні дослідження на відміну від лабораторних експериментів дають пряму відповідь на питання, що відбувається в реальних умовах у людини. Стосовно зростання ризику множинної міеломи під впливом гліфосату автори ще раз детально показали неоднозначність результату та необхідність подальших досліджень.

Зміст та характер дискусії, що виникла, не потребує коментарів на відміну від результатів епідеміологічних досліджень. Висновки шведських онкологів щодо причинного зв'язку між гліфосатом та не — Ходжкінськими лімфомами спочатку базувалися всього на кількох випадках онкозахворювань як в експонованих, так і контрольних осіб (4 і 3 відповідно). Подвоєння ризику, показане всього на 4 випадках навіть смертельно небезпечної хвороби, не є переконливим. Проте отримані дані були двічі підтвержені авторами дослідження.

Подібні результати стосовно достовірного зв'язку між застосуванням гліфосату та захворюваністю на не — Ходжкінські лімфоми доведено ще кількома іншими дослідженнями "випадок — контроль", проведеними в різних країнах: Канаді [24], США [25], Австралії [26], Італії [27].

Навпаки, відсутність залежності захворюваності на не — Ходжкінську лімфому від гліфосату показано у когортному епідеміологічному дослідженні (AHS), проте отримано дозовалежне статистично значиме більше ніж подвоєння ризику виникнення множинної міеломи, причому аналогічне відразу для двох штатів [28].

Отже, питання, чому в одних випадках це не — Ходжкінські лімфоми, а в інших — міеломи, залишається відкритим. З іншого боку,

все складніше пояснити випадковим збігом чисельні дані, отримані різними авторами у різних країнах. Врешті — решт, не — Ходжкінські лімфоми та множинні мієломи відносяться до однієї групи лімфопроліферативних онкологічних захворювань, морфологічним субстратом лімфоми є лімфоцити, а мієломи — плазматичні клітини (плазмобласти).

Повертаючись до вище наведених експериментальних досліджень на лабораторних тваринах, також маємо пухлини кількох нозологічних форм: яєчок, щитовидної та підшлункової залози, печінки у щурів та нирок у мишей. Унікаючи прямої екстраполяції з гризунів на людину, все ж таки можна відзначити, що в експерименті неопластичні новоутворення стосуються органів ендокринної системи, детоксуючої та вивідної, в епідеміологічних з огляду на збільшення ризику на 30-60% для пухлин кишечника, нирок, сечового міхура у когортному дослідженні — гемопоетичної, детоксуючої та вивідної.

З'ясувати питання щодо результатів епідеміологічних досліджень певною мірою можуть дані по вивченню генотоксичності та тонких молекулярних механізмів впливу гліфосату.

#### **Дослідження мутагенних властивостей**

Безпосереднє відношення до онкогенного потенціалу будь — якої речовини мають її мутагенні властивості, при цьому відсутність мутагенного ефекту не виключає можливості розвитку пухлин за епігенетичним механізмом (зміни функцій генів, що не пов'язані зі змінами їх первинної нукліотидної послідовності). Дослідження мутагенних властивостей гліфосату проведені практично на всіх відомих тест — системах, даних надзвичайно багато, тому відразу зауважимо, що експерти ЕРА, ВООЗ, Комісії Євросоюзу [7 — 9], проаналізувавши одержані в репрезентативних експериментах дані, дійшли висновку, що гліфосат не мутаген. Отже, звернемося до робіт, надрукованих після 2002 року.

Хоча автори попередніх робіт не були такими одностайними у своїх висновках, однак більшість результатів досліджень свідчила про

відсутність мутагенного ефекту гліфосату. Проте, наприклад, в експерименті на культурі лімфоцитів периферійної крові людини в умовах *in vitro* [29] встановлено підвищення частоти хромосомних аберацій, в іншому — частоти сестринських хроматидних обмінів [30] при дії гліфосату. Ще в 1990 — х роках була показана більша токсичність препаративної форми (Раундапу) порівняно з самим гліфосатом як за параметрами гострої токсичності [31-33], так і генотоксичності [30, 34]. Саме з дією Раундапу автори пов'язували виявлене в експериментах на мишах збільшення кількості аддуктів ДНК [35] та слабкий мутагенний ефект у тесті на *Salmonella* [36-38], тоді як сам гліфосат цих ефектів не виявив. У дослідженнях *in vitro* в культурі лімфоцитів периферійної крові людини препаративна форма викликала статистично достовірне збільшення частоти сестринських хроматидних обмінів порівняно з гліфосатом, підвищувала індукцію мікроядер у кістковому мозку мишей [30].

Результатами досліджень останнього десятиліття підтверджено потенційну небезпеку для здоров'я людини гліфосатвмісних препаратів, отже, дослідження тривають.

Так, за даними словацьких вчених Sivikova K. та Dianovsky J., 2006, гліфосат у формі ізопропіламіної солі у діапазоні доз від 56 до 1120  $\mu\text{моль/л}$  статистично достовірно індуктує сестринські хроматидні обміни в лімфоцитах периферійної крові бика [39].

Іншим дослідженнями, виконаними в Індії на мишах лінії Swiss при інтраперитоніальному введенні гліфосату в дозах 25 та 50  $\text{мг/кг}$  маси тіла показано достовірне зростання кількості хромосомних аберацій та індукції мікроядер у клітинах кісткового мозку; достовірне зниження міточного індексу є свідченням цитотоксичного ефекту гліфосату [40].

Експерименти, проведені колумбійськими генетиками на культурі нормальних клітин (GM38) та фібросаркоми (HT1080) людини в кометному тесті, виявили дозозалежну цитотоксичну дію гліфосату в діапазоні доз 5.2-8.5  $\text{mM}$  (GM38) та 0.9-3.0  $\text{mM}$  (HT1080), відповідно. Генотоксичний ефект проявлявся в концентраціях 4.0-6.5  $\text{mM}$  (GM38) і

4.75-5.75  $\text{mM}$  (HT1080). Отримані дані, особливо з погляду на дозові рівні, як це підкреслено авторами, свідчать про те, що механізм пошкоджуючої дії гліфосату не обмежується лише рослинними клітинами [41].

Це підтверджують дані, отримані в Бразилії щодо генотоксичного ефекту гліфосату на рибах. Порівняльний аналіз індукції мікроядер в еритроцитах мишей та риб за дії ряду пестицидів, в тому числі й Раундапу (гліфосат), було проведено з метою визначення придатності риб виду *Tilapia rendalli* для тестування генотоксикантів у воді. Завідомі кластогени циклофосамід і мітоміцин С індукували мікроядра в обох тест — системах, тоді як Раундап показав на мишах негативний результат, а в еритроцитах риб індукція мікроядер спостерігалась в усіх досліджених дозах (1.0 і 5.0  $\text{мг/кг}$ ) [42]. В іншому дослідженні, виконаному також у Бразилії, Раундап у короткостроковому експерименті в концентрації 10  $\text{мг л}^{-1}$  через 6, 12 і 24 год проявляв генотоксичний ефект в еритроцитах риб *Prochilodus lineatus* в кометному дослідженні, тоді як частота мікроядер статистично не відрізнялась від негативного контролю. Кометний тест показав також достовірний результат на жаберних клітинах [43]. У інших досліджах, проведених у Туреччині, вивчено *in vivo* генотоксичність комерційної формуляції гліфосату (Roundup©, що містить ізопропіламіну сіль в якості діючої речовини та інертні інгредієнти, такі як сурфактант поліоксіетилен амін РОЕА і воду) на прісноводних золотих рибках *Carassius auratus* у концентраціях 5, 10 та 15 ppm. Встановлено достовірне дозозалежне зростання кількості мікроядер, аномальних ядер та пошкоджень ДНК у периферичних еритроцитах через 48, 72 і 96 годин [44]. Раундап® у концентрації 10  $\text{мг L}^{-1}$  спричиняє оксидативний стрес у печинці та інгібує м'язеву та мозкову ацетилхолінестеразу у риб *Prochilodus lineatus*. Через 24 та 96 годин експозиції відбувається зростання активності супероксиддисмутази, глутатіон пероксидази, глутатіон-S-трансферази та перекисного окислення ліпідів [45]. В сублетальних концентраціях Раундап® проявляє генотоксичну дію на еритроцитах кайманів [46].

У кометному дослідженні гено-

токсичності гліфосату в концентраціях 3.0-7.5 mM, проведеному вченими з Аргентини на клітинах Нер — 2, показано достовірне зростання рівня пошкодження ДНК. Однак, в тесті на індукцію хромосомних аберацій в лімфоцитах периферійної крові людини в дозах 0.20-6.00 mM ефекту не виявлено. In vivo у мікроядерному тесті при дії гліфосату в діапазоні доз 200-400 мг/кг виявлено достовірне збільшення кількості мікроядер в еритроцитах мишей у максимальній дозі. Показано також активацію ферментів супероксиддисмутази та каталази [47]. В іншій роботі цими ж авторами встановлено генотоксичний ефект основного метаболіту гліфосату АМРА на клітинах Нер — 2 після 4 годин інкубації в концентраціях 2.5-7.5mM, достовірну клас-тогенну дію на лімфоцитах людини в концентрації 1.8mM та in vivo на мишах у мікроядерному тесті у діапазоні доз 200-400 мг/кг [48].

Показано генотоксичний ефект на людях, експонованих у результаті авіа — застосування гербіцидів на основі гліфосату в Північному Екваторі. 24 досліджуваних були мешканцями 3-х км зони поблизу кордону Еквадору та Колумбії, де застосовували гербіцид відповідно до рішення колумбійського уряду проти несанкціонованих насаджень наркотичних культур. До контрольної групи відібрано 21 особу, що мешкали на відстані 80 км від оброблених територій. Пошкодження ДНК виявляли у кометному дослідженні, проведеному на клітинах венозної крові: кометна довжина становила 35,5  $\mu\text{m}$  проти 25,94  $\mu\text{m}$  у контролі [49].

Разом з тим, за даними болгарських авторів, у порівняльному дослідженні в тестах на рослинах (*Crepis capillaris* L.) та клітинах кісткового мозку мишей лінії C57BL і мікроядерному тесті на поліхромозні еритроцитах Раундап (гліфосат) не проявив генотоксичного ефекту в жодному з них (у дозі 1/2 ЛД<sub>50</sub> через 6, 24, 48, 72, 96 та 120 годин) [50].

Отже, спираючись на чисельні результати досліджень можна дійти висновку: гліфосат, його основний метаболіт та гліфосатвмісні формуляції мають здатність проявляти генотоксичний ефект на лімфоцитах периферійної крові, еритроцитах,

клітинах кісткового мозку, культурах клітин тощо.

#### **Дослідження в нетрадиційних для регулюючих агенцій тест — системах**

Важливі результати, що розкривають нові особливості дії гліфосату та препаратів на його основі, отримані в експериментах, виконаних з науковою метою та на нетрадиційних тест — системах з точки зору вимог регулюючих агенцій щодо оцінки пестицидів та агрохімікатів.

Вивчення канцерогенного потенціалу на моделі 2 — стадійного канцерогенезу шкіри мишей показало, що гліфосат проявляє промоторну активність. Протеомний аналіз із використанням двомірного гелю — електрофорезу та мас — спектрометрії показав, що 22 плями більш як удвічі відрізняються від контролю під впливом гліфосату, диметилбензантрацену (ДМБА) та тетрадеканолфорболацетату (ТФА). 3-поміж них експресія 9 білків (карбонангідраза III, аннексин II, кальциклін, пероксиредоксин — 2, супероксиддисмутаза [Cu — Zn], калгранулін — Б та ін.) однаково підвищувалась як під впливом гліфосату, так і ТФА. Вказані протеїни, як відомо, залучені до ряду ключових процесів, таких як апоптоз та пригнічення росту, антиоксидантний захист тощо. Розрегулювання експресії кальцикліну, калгрануліну — Б та супероксиддисмутази [Cu — Zn], посилене імунодефіцитом, свідчить про маркерну значимість вказаних протеїнів для канцерогенезу шкіри під впливом гліфосату. Отримані результати підтверджують промоторний потенціал гліфосату на моделі канцерогенезу шкіри, подібний до ТФА [51].

Все більше з'являється нових даних щодо ендокринних порушень, спричинених гліфосатом, впливу на ферментні системи, на регулюючі системи тощо.

Наприклад, розлади клітинного циклу трактуються як одна з ранніх ознак можливості виникнення пухлини в результаті дисфункції ініційованої клітини та, відповідно, дестабілізації геному [52 — 53]. Тому встановлений молекулярний зв'язок між препаратами на основі гліфосату та порушеннями клітинної регуляції [54] ідентифікує перші події пролонгованого канцерогенного

ризик для людини. На ембріонах морського їжака показана здатність різних препаративних форм гліфосату (Аміга, Карглі, Космік, Раундап Біоверт та Раундап Зплюс) спричинити дисфункцію клітинного циклу в дозах у 500-4000 разів нижчих за робочі концентрації при застосуванні цих гербіцидів [54]. Молекулярною мішенню гліфосатмістких гербіцидів є функціонування комплексу CDR1/циклін В — універсального регулятора клітинного циклу (CDR1 — каталітичний протеїн, циклін В — регулятор протеїну); дисфункція клітинного циклу під час першого поділу клітин після запліднення відбувається шляхом попередження активації комплексу CDR1/циклін В, необхідної для його функціонування [55].

В експериментах щодо вивчення ефекту низьких доз пестицидів бентазон, металаксил та гліфосат на клітинний метаболізм глутатіону і цистеїну в культурі клітин HeLa та гепатоми достовірні зміни інтра — та екстрацелюлярної концентрації попередника глутатіонового синтезу цистеїну знайдено при додаванні гліфосату в мікромольних концентраціях, що збігаються з концентраціями моніторингових досліджень [56].

Останніми дослідженнями показано, з одного боку, здатність Раундапу та метаболітів в умовах in vitro спричинити загибель ембріональних, плацентарних та пуповинних клітин (стовбурові клітини) людини навіть в низьких дозах. Летальний ефект не пропорційний концентрації гліфосату, а залежить від природи ад'ювантів у препаративній формі [57].

Проведені у Канаді дослідження на культурі епітеліальних клітин кишечнику людини лінії Сасо — 2 та культурі клітин клубкової кишки щурів ІЕС — 18, оскільки за даними експериментів in vivo на свавцях 34% радіоактивно міченого гліфосату вже через 2 години після перорального надходження виявляється в кишечнику. Встановлено, що в дозах більших 10 мг/мл гліфосат порушує бар'єрні функції культуральних інтестинальних клітин людини, знижуючи (на 82-96%) трансмембранну електричну резистентність, підвищуючи проникненість та пошкоджуючи цитоскелет клітин [58].

Французькими вченими показано вплив гліфосатмістких гербіцидів на життєздатність клітин плаценти людини в дозах нижчих за рекомендовані для сільськогосподарського використання (0,1% при 18-годинній експозиції) та на біосинтез статевих стероїдних гормонів в низьких нетоксичних концентраціях (0,01%). Дослідження, проведені на культурі клітин JEG3 плаценти людини (лінія плацентарних клітин з хоріонкарциноми людини), виявили зростання ефекту залежно від дози, часу та ад'ювантів. Раундап (препаративна форма) в даних експериментах виявився токсичнішим за діючу речовину. Препарат впливав на активність ароматази — ферменту, відповідального за синтез естрогенів та рівень мітохондріальної РНК, при цьому ефекти дії самого гліфосату як на мітохондрії, так і на культуральні клітини також слабкіші порівняно з дією Раундапу. Автори наголошують на необхідності вивчення ендокринного та токсичного ефектів Раундапу, а не лише діючої речовини, на ссавцях. [59].

У коментарі Дороті Бонн щодо вищезгаданої роботи "Викриття Раундапу. Допоміжні речовини знищують бур'янів здатні підвищувати токсичність" [60] наголошується на тому, що Раундап порушує життєздатність клітин у концентраціях у 10 разів нижчих за рекомендовані для сільськогосподарського використання, а в 100 разів нижчих — порушує активність ароматази, отже, естрогенний синтез (через 1 годину підвищується на 40%, через 18 годин — пригнічується, можливо, відображаючи експресію ароматазного гену). Зважаючи складності екстраполяції отриманих даних на організм людини, все ж таки продемонстровано токсичність Раундапу та здатність спричинити розвиток репродуктивних проблем.

Кількома роками пізніше вище наведені результати підтверджено в аналогічних експериментах вже на трьох різних типах клітин: вплив Раундапу досліджено на культурі ембріональних 293 (лінія клітин нирки ембріону людини) та плацентарних JEG3 клітин людини, а також на нормальних клітинах плаценти людини та кінських тестисів. Встановлена середня летальна доза Раундапу для ембріональних клітин на рівні 0,3% на порядок нижча за

рекомендовані для сільськогосподарського використання і навіть у дозі 0,01% гербіцид порушував активність ароматази. Одержані дані ще раз свідчать про більш виражений ефект Раундапу порівняно з гліфосатом та про "недооцінену" за термінологією авторів його ембріо — та репродуктивну токсичність [61].

Вивчено також вплив 4 — х гліфосатмістких препаративних форм на 3-х різних типах клітин людини (стовбурові клітини пуповинної крові, культури ембріональних клітин нирок, плацентарних JEG3 клітин людини) у 10 — кратних розведеннях. Досліджені концентрації значно нижчі за рекомендовані до застосування у сільському господарстві та навіть за рівні залишків, допустимих у продуктах харчування та сільгоспсировині. Формуляції порівняно з гліфосатом та з його основним метаболітом АМРА або з відомим ад'ювантом Раундапу РОЕА. Всі досліджені формуляції гліфосату спричиняли тотальну загибель клітин упродовж 24 годин шляхом інгібування активності мітохондріальної сукцинатдегідрогенази та некрози через цитолітичне аденілатциклазне пошкодження мембран. Вони також спричиняли апоптоз, що підтверджено фрагментацією ДНК, каріопікнозом та каріореक्सом. Ці ефекти не пропорційні концентрації гліфосату, а залежать від природи ад'ювантів. АМРА та РОЕА поокремо та синергічно пошкоджують мембрани клітин так само як Раундап, але в інших концентраціях. Отже, ад'юванти Раундапу подібно до РОЕА, здатні змінювати проникненість мембран клітин людини та значно збільшувати токсичність самого гліфосату через апоптоз та некрози. Автори дослідження вважають, що їм вдалося підтвердити той факт, що інертні ад'юванти Раундапу далеко не інертні. Більше того, введені на ринок формуляції здатні спричинити пошкодження клітин та їх загибель у реальних концентраціях при застосуванні та у вигляді залишкових кількостей в оброблених сільгоспкультурах [62].

Ще одним дослідженням показано токсичність 4 — х гліфосатмістких формуляцій на культурі клітин печінки людини HepG2 у дозах, близьких до рівня залишків у сільськогосподарській продукції,

генотоксичність (кометний тест), антиестрогенні та антиандрогенні ефекти в генних тестах та за конверсією андроген — естроген через активність ароматази і мРНК. Знову наголошено на залежності ефектів більше від формуляції (природи ад'ювантів), ніж від концентрації гліфосату. Інгібування андрогенних та естрогенних рецепторів клітин HepG2 спричиняють концентрації 0.5-2.0 ppm, активність ароматази, цитотоксичність — 10 ppm, пошкодження ДНК — 5 ppm. Автори наголошують на необхідності перегляду допустимих залишків гліфосатмістких гербіцидів як в харчових продуктах, так і об'єктах довкілля, а також піддають сумніву прийнятну класифікацію гліфосату за канцерогенністю, мутагенністю та репродуктивною токсичністю [63].

Значно вищу цитотоксичність Раундапу порівняно з діючою речовиною демонструють також дані щодо середньолетальної концентрації технічної речовини гліфосату та його формуляції для мононуклеарних клітин периферійної крові людини: 1,640 microg/ml проти 56.4 microg/ml для гліфосату [64].

Стосовно "недооціненої" ембріо — та репродуктивної токсичності Раундапу наведемо дані, отримані ще у 2000 році Walsh et al., якими показано пригнічення продукції прогестерону в клітинах Лейдіга мишей в умовах *in vitro* під впливом гліфосатмісткого гербіциду, але не самого гліфосату [65]. Морфологічні порушення в тестисах та зниження рівня тестостерону спостерігаються при дії гербіциду на щурів у дозах 5, 50 і 250 мг/кг [66].

Гліфосат при пероральному введенні в 1% концентрації призводить до порушень активності ряду ферментів печінки вагітних самиць щурів та їх плодів [67], викликає надмірне переокислення ліпідів та порушує антиоксидантні ферментні системи сироватки крові й печінки вагітних самиць щурів і плодів [68].

Репродуктивну токсичність гліфосату — Раундапу показано на щурятах лінії Wistar, що народжені від експонованих до гербіциду самиць упродовж вагітності та періоду лактації в дозах 50, 150 і 450 мг/кг. Встановлено, що гліфосат не викликає токсичності на материнській організм, проте виявляє пошкоджу-

ючу дію на репродуктивну систему потомства: у щурач — самців призводить до зменшення кількості сперми в епідидимусі та добової продукції сперми, зростання відсотку абнормальних сперматозоїдів, дозозалежне зниження рівня тестостерону, у самок — відтермінує відкриття вагіни [69].

Гліфосат здатен спричинити порушення розвитку плода, про що свідчать результати досліджень бразильських тератологів. Оцінка тератогенності гліфосату проведена на щурах породи Вістар при пероральному введенні в дозах 500, 750 і 1000 мг/кг з 6 по 15 день вагітності. В результаті даного дослідження виявлено 50% загибелі вагітних самок в дозі 1000 мг/кг. Скелетні аномалії виявлено у 15.4, 33.1, 42.0 та 57.3% плодів при дії гліфосату у дозах 0, 500, 750 та 1000 мг/кг відповідно [70].

Можливо, подібні дані спонукали експертів ЕРА у 2007 році відібрати гліфосат для подальших досліджень щодо з'ясування його властивостей ендокринного дизраптору [71].

Тим часом, у 2009 році професор А. Carrasco, що очолює лабораторію молекулярної ембріології університету в Буенос — Айресі, представив результати досліджень стосовно вад розвитку в ембріонів жаб та курчат, спричинених гліфосатмісткими гербіцидами у дозах, набагато нижчих за ті, що застосовують у сільськогосподарському виробництві. Поштовхом для експериментів став високий рівень вроджених вад розвитку в сільських районах Аргентини, що вирощують генетично модифіковану сою, стійку до гліфосату (вроджені вади розвитку черепа, мікроцефалія, аненцефалія) [72].

Інкубація ембріонів південноафриканської шпорцевої жаби *Xenopus laevis* у розчині препаративної форми Раундап Класік (розведення 3000, 4000 і 5000) спричинила порушення розвитку головного та нервового гребеня, укорочення передньо — задньої осі. Знайдені порушення корелювали з дефектами хрящів черепа на стадії пуголовка. Подібні результати отримано також для гліфосату (як д.р.). Більше того, препарат спричиняв подібні ефекти в курячих ембріонів у вигляді дефектів кісток черепа, очних везикул та мікроцефалії. Автори пропонують механізм

тератогенного ефекту через збільшення активності ендогенної ретиноїдної кислоти (біоактивна похідна вітаміну А, яка відіграє важливу роль у регуляції раннього ембріонального розвитку) у ембріонах (рис.1) та зниження експресії генів *Shh* та *otx2* (в людини дефіцит експресії гену *Shh* асоційований з недоподілом головного мозку на дві півкулі). Запропонований механізм виглядає так: гліфосат інгібує спочатку експресію *Shh*, знижуючи "місцеву" експресію (в ділянці голови) гену *otx2* та порушуючи тим самим розвиток очних везикул. Отже, ретиноїдна кислота запускає каскад генетичних подій, критичних для розвитку мозку та краніофасіального скелета. Прямі ефекти гліфосату на ранні стадії морфогенезу хребетних небезпечні, на думку авторів, з погляду на клінічні дані в новонароджених у районах, де застосовують гліфосатмісткі пестициди [73].

**Заключення та висновки.** Численні дані, що з'явилися останнім

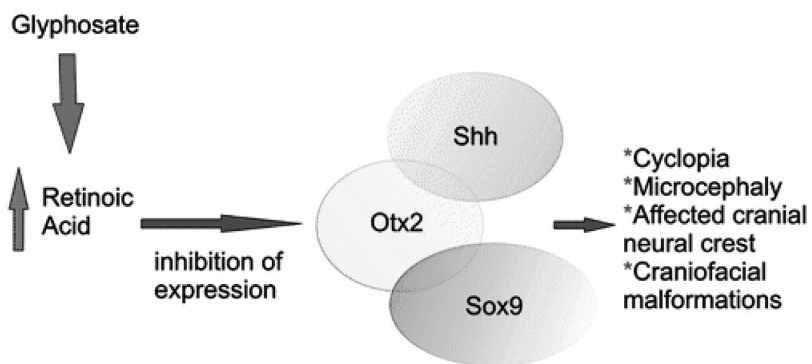


Рис. 1. Механізм реалізації тератогенного ефекту гліфосату на ембріонах *Xenopus laevis* за Paganelli A et al., 2010 [73]

часом, змушують переглянути традиційні уявлення щодо біологічної ефективності гліфосату лише для рослин та безпеки для здоров'я людини. Особливої актуальності проблема потенційної небезпеки гліфосату набуває у світлі широкомасштабного впровадження генетично модифікованих сільськогосподарських культур, стійких до гліфосату. Незважаючи на ймовірно "новий" метаболізм гліфосату в трансгенних культурах, який потребує вивчення, вони можуть містити значно вищі рівні залишків (звикання бур'янів — підвищення норм витрат). Що стосується також води і ґрунту.

Поведінка гліфосату в довкіллі та рівні залишків детально описані

[6]. Гліфосат помірно стійкий у ґрунті, його період напіврозпаду залежить від типу ґрунтів і коливається від кількох днів до 100 днів і більше. Повільніше гліфосат деградує в ґрунтах з високими адсорбційними властивостями. Він хімічно стабільний у воді, зниження кількості відбувається за рахунок адсорбції осадами та розкладу мікроорганізмами. Швидкість розпаду гліфосату у воді зазвичай менша порівняно з ґрунтом. Зважаючи на особливості фізико — хімічних властивостей, гліфосат і АМРА можна виявити лише у поверхневих водах після прямого застосування гербіциду або при ґрунтової ерозії, що може призвести до забруднення джерел питного водопостачання. При цьому автори зазначають, що в літературі не описані випадки забруднення питної води гліфосатом [6]. З чим не зовсім можна погодитися, оскільки саме такі дані стали причиною обмежень розпилення гліфосату у 2003 році у Данії. Заборона стосувалася використання во-

сени, коли з'являються сприятливі умови для його вимивання під час злив та потрапляння у питну воду, незважаючи на дотримання всіх регламентів застосування [74, 75].

У Данії з 1999 року працює програма "The Danish Pesticide Leaching Assessment Programme", ініційована урядом країни. Згідно з даними моніторингу 2003 року концентрації гліфосату та АМРА у ґрунтових водах на глибині 1 м нижче поверхні ґрунту перевищували максимально дозволених 0.1 µg/l [76, 77]. Більше того, за даними [78] якщо гліфосат виявляється упродовж кількох місяців після аплікацій, то АМРА — навіть після 1,5 років.

Інша справа, що в Україні відсутні дані стосовно вмісту гліфо-

сату як у поверхневих водах, так і в питній. Також немає інформації щодо прямих вимірювань гліфосату в харчових продуктах на основі моніторингових досліджень [6]. Що дещо несподівано для гербіциду №1. Основним джерелом впливу гліфосату на населення є харчові продукти. Застосування гліфосату, наприклад, на хлібних злаках і бобових у відповідності до вимог належної агрохімічної практики (GAP) призводить до його залишків на рівні від 0,2 мг\кг до 4,8 мг\кг. Гліфосат не розкладається, наприклад, при випіканні хлібу, а рівень його залишків знижується тільки шляхом технологічного розбавлення.

Отже, основним завданням санітарно — епідеміологічного контролю за застосуванням гліфосатмістких препаратів у сільському господарстві України є визначення залишків гліфосату у продовольчій сировині та харчових продуктах, а також його метаболіту АМФК.

Нові дані щодо генотоксичності,

онкогенності, впливу на репродуктивну систему та розвиток, ендокринних порушень тощо є підставою для переоцінки небезпеки гліфосату для здоров'я людини.

Існуючі результати експериментальних досліджень канцерогенної активності гліфосату не розв'язали питання канцерогенності гліфосату. На їх підставі висновок щодо онкогенної безпеки гербіциду передчасний. Найпереконливіші аргументи представлені у вигляді чисельних результатів епідеміологічних досліджень у різних країнах щодо зростання ризику виникнення не — Ходжкінських лімфом та множинного мієлому, пов'язаних з гліфосатом, а також чисельні свідчення генотоксичного ефекту гліфосату, його основного метаболіту та формуляції на його основі на лімфоцитах периферійної крові, еритроцитах, клітинах кісткового мозку, культурах клітин тощо.

Висновок щодо потенційної онкогенної небезпеки гліфосатмістких

пестицидів для України дуже актуальний, зважаючи на кількість дозволених до використання гербіцидів, переважна більшість яких є генериками. Особливо слід враховувати епідеміологічні дані відносно не — Ходжкінських лімфом та мієлому: за даними Національного реєстру в Україні захворюваність на не — Ходжкінську лімфому у 2009 р. становила 4,5 випадки на 100 тис. населення, множинну мієлому — 1,6. Обидва показники перевищують світовий стандарт ( 3,1 та 1,0 відповідно) [79].

Ряд даних стосовно більшої токсикологічної небезпеки препаративних форм порівняно з самим гліфосатом дозволяють дійти висновку щодо необхідності передреєстраційних експериментальних досліджень потенційно мутагенних та канцерогенних властивостей не діючої речовини, а кожної препаративної форми з діючою речовиною гліфосат.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Soundbite molecules/ Cotton Simon //Education in Chemistry. — 2005. — Vol. 42, № 2, — P.34. (<http://www.rsc.org/Education/EiC/issues>)
2. Glyphosate. From Wikipedia, the free encyclopedia (<http://ru.wikipedia.org/wiki>)
3. History of Monsanto's Glyphosate Herbicides. June, 2005. — P.1 — 2. ([http://www.monsanto.com/products/Documents/glyphosate — background — materials/back\\_history.pdf](http://www.monsanto.com/products/Documents/glyphosate — background — materials/back_history.pdf))
4. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні. Офіційне видання. — К.: Юнівест Медіа, 2010, 544 с.
5. PAN Pesticides Database — Chemicals. ([http://www.pesticideinfo.org/Search\\_Chemicals.jsp](http://www.pesticideinfo.org/Search_Chemicals.jsp))
6. Кузнецова Е.М. Глифосат: поведение в окружающей среде и уровни остатков / Е.М.Кузнецова, В.Д.Чмиль //Современные проблемы токсикологии, №1, 2010, С.87 — 95.
7. Plant Protection Products — Existing active substances decisions and review reports ([http://eur — lex.europa.eu/LexUriServ/site/en/oj/2001/l\\_304/l\\_30420011121en00140016.pdf](http://eur — lex.europa.eu/LexUriServ/site/en/oj/2001/l_304/l_30420011121en00140016.pdf)).
8. Reregistration Eligibility Decision (RED) Glyphosate. U.S. Environmental Protection Agency, EPA — 738 — R — 93 — 014, Washington DC 20460, 1993. — 291 p. ([http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/old\\_reds/glyphosate.pdf](http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/old_reds/glyphosate.pdf))
9. 1994 — WHO. International Programme on Chemical Safety. Glyphosate. Environmental Health Criteria 159. Geneva:World Health Organization. — 177 p.
10. United States Environmental Protection Agency. Office of Pesticides and Toxic Substances. — 1982, EPA Reg. #524 — 308; Lifetime feeding study in rats with glyphosate. Memo from William Dykstra, Health Effects Division to Robert Taylor, Registration Div. Washington, D.C., Feb.18; U.S. EPA. Office of Pesticides and Toxic Substances. 1983. Glyphosate; EPA Reg. #524 — 308; A lifetime feeding study of glyphosate in Sprague — Dawley rats; a preliminary addendum to review dated 2/18/83. Memo to Robert Taylor, Registration Div. Washington, D.C., Feb. 15.
11. United States Environmental Protection Agency. Office of Pesticides and Toxic Substances. — 1985. Glyphosate — Evaluation of kidney tumors in male mice. Chronic feeding study. Memo from L. Kassa, Toxicology Branch, to W. Dykstra, Toxicology Branch. Washington, D.C., Dec. 4.
12. United States Environmental Protection Agency. Office of Pesticides and Toxic Substances. — 1991. Second peer review of glyphosate. Memo from W. Dykstra and G.Z. Ghali, Health Effects Division to R. Taylor, Registration Division, and Lois Rossi, Special Review and Reregistration Division. Washington, D.C., Oct. 30.
13. [http://bulk.resource.org/gpo.gov/register/1996/1996\\_15195.pdf](http://bulk.resource.org/gpo.gov/register/1996/1996_15195.pdf)), (United States Environmental Protection Agency. Office of Pesticides and Toxic Substances. — 1985, Feb 24, MEMORANDUM. Transmittal of the Final FIFRA Scientific Advisory Panel Reports on the February 11 — 12, 1986 Meeting (<http://www.epa.gov/opp00001/foia/reviews/103601/103601 — 209.pdf>), в розділі Integrated Risk Information System (<http://www.epa.gov/iris/subst/0057.htm>).
14. United States Environmental Protection Agency: [http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/old\\_reds/glyphosate.pdf](http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/old_reds/glyphosate.pdf)) або Glyphosate; Reregistration Eligibility Decision (RED)(PDF) ( — 291 p, 6.71 MB).
15. Exposure to pesticides as risk factor for non — Hodgkin's lymphoma and hairy cell leukemia: pooled analysis of two Swedish case — control studies / L.Hardell, M.Eriksson, M. Nordstrom // Leukemia and Lymphoma, 2002. — Vol.43, №5, P.1043 — 1049. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12148884>)
16. Pesticide exposure as risk factor for non — Hodgkin lymphoma including histopathological subgroup analysis/ M.Eriksson , L.Hardell, M.Carlborg, M.Akerman //International Journal of Cancer, 2008. — Vol. 123, Issue 7,



- P.1657 — 1663.
17. Non — Hodgkin's Lymphoma and Specific Pesticide Exposures in Men. Cross — Canada Study of Pesticides and Health/ Helen H. McDuffie, Punam Pahwa, John R. McLaughlin [et al.]// *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2001. — Vol. 10, — P.1155 — 1163.
  18. Integrative assessment of multiple pesticides as risk factors for non — Hodgkin's lymphoma among men / A.J. De Roos, S.H. Zahm, K.P. Cantor [et al.]// *Occup Environ Med.*, 2003. — Vol.60, №9: e11 (electronic paper) (<http://oem.bmjournals.com/cgi/content/full/60/9/e11>, <http://ehp.niehs.nih.gov/realfiles/members/2004/7340/7340.html>).
  19. Occupational Exposure to Pesticides and Risk of Non — Hodgkin's Lymphoma / L.Fritschi, G.Benke, A.M. Hughes [et al.] // *American Journal of Epidemiology*, 2005. — Vol.162, Issue 9, P. 849 — 857 (<http://aje.oxfordjournals.org/content/162/9/849.long>)
  20. Non — Hodgkin's lymphoma, leukemia, and exposures in agriculture: results from the Italian multicenter case — control study / L. Miligi, A.S. Costantini, V. Bolejack [et al.] // *American Journal of Industrial Medicine*, 2003. — Vol.44, Issue 6, P627 — 636 (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajim.10289/abstract>), [CrossRef][ISI][Medline].
  21. Cancer Incidence among Glyphosate — Exposed Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study / A.J. De Roos, A. Blair, J.A. Rusiecki [et al.] // *Environmental Health Perspectives*, 2005. — Vol.113, №1/ — P49 — 54.
  22. Glyphosate Results Revisited / D.R. Farmer, T. L.Lash, J. F.Acquavella // *Environmental Health Perspectives*, 2005. — Vol.113, №6. — P.A365 — 366 (<http://www.ehponline.org/docs/2005/113-6/correspondence.html>).
  23. Glyphosate Results Revisited: De Roos et al. Respond / A.J.De Roos, M.A.Svec, A.Blair [et al.] // *Environmental Health Perspectives*, 2005. — Vol.113, №6. — P. A366 — A367 (<http://www.ehponline.org/docs/2005/113-6/correspondence.html>)
  24. Non — Hodgkin's Lymphoma and Specific Pesticide Exposures in Men. Cross — Canada Study of Pesticides and Health/ H.H. McDuffie, P. Pahwa, J.R. McLaughlin [et al.] // *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2001. — Vol. 10, №11, P. 1155 — 1163 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11700263>)
  25. Integrative assessment of multiple pesticides as risk factors for non — Hodgkin's lymphoma among men / A.J. De Roos, S.H. Zahm, K.P. Cantor [et al.] // *Occup Environ Med.* 2003 September; Vol.60, №9: e11 (electronic paper). (<http://oem.bmjournals.com/cgi/content/full/60/9/e11>)
  26. Occupational Exposure to Pesticides and Risk of Non — Hodgkin's Lymphoma / L. Fritschi, G. Benke, A.M. Hughes [et al.] // *American Journal of Epidemiology*. 2005, — Vol. 162, Issue 9, P.849 — 857. (<http://aje.oxfordjournals.org/content/162/9/849.long>)
  27. Non — Hodgkin's lymphoma, leukemia, and exposures in agriculture: results from the Italian multicenter case — control study / L.Miligi, A.S. Costantini, V. Bolejack [et al.] // *American Journal of Industrial Medicine*, 2003. — Vol. 44, P.627 — 636.[CrossRef][ISI][Medline].
  28. Cancer Incidence among Glyphosate — Exposed Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study/Anneclaire J. De Roos, Aaron Blair, Jennifer A. Rusiecki, [et al.]// *Environmental Health Perspectives*. — 2005. — Vol.113, № 1, P.49 — 54).
  29. Cytogenetic damage and induction of pro — oxidant state in human lymphocytes exposed in vitro to glyphosate, vinclozolin, atrazine, and DPX — E9636 / Lioi Maria B., Scarfi Maria R., Santoro Antonietta [et al.] // *Environmental and Molecular Mutagenesis*. — 1998. — Vol. 32, Issue 1. — P. 39 — 46. ([http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1098-2280\(1998\)32](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1098-2280(1998)32))
  30. Genotoxic activity of glyphosate and its technical formulation Roundup / C.Bolognesi, S.Bonatti, P.Degan [et al.] // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. — 1997. — Vol. 45. — Issue 5. — P.1957 — 1962. (<http://pubs.acs.org/toc/jafcau/45/5>)
  31. Toxicity of the herbicide glyphosphate and several of its formulations to fish and aquatic invertebrates / L.C.Folmar, H.O.Sanders, AM.Julin // *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 1979. — Vol.8. — № 3. — P. 269 — 278. (<http://www.springerlink.com/content/0090-4341/8/3/>).
  32. Comparison of the toxicology of the herbicide Roundup by oral and pulmonary routes of exposure / T.T.Martinez, W.C.Long, R. Hiller // *Proceedings of the Western Pharmacology Society*, 1990. — Vol. 33. — P. 193 — 197 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1703306?dopt=Citation>)
  33. Mitchell D.Y. Acute toxicity of Roundup and Rodeo herbicides to rainbow trout, chinook, and coho salmon / D.G. Mitchell, P.M. Chapman, T.J. Long // *Bulletin of Environmental Contamination Toxicology*, 1987. — Vol.39. — P. 1028 — 1035.
  34. Vigfusson N.V. The effect of the pesticides, Dexon, Caftan and Roundup on sister — chromatid exchanges in human lymphocytes in vitro / N.V. Vigfusson, E.R.Vyse // *Mutation Research/Genetic Toxicology*, 1980. — Vol.79, Issue 1. — P.53 — 57 (<http://www.sciencedirect.com/science>)
  35. S. 32P — Postlabeling detection of DNA adducts in mice treated with the herbicide Roundup / M. Peluso, A. Munnia, C. Bolognesi, Parodi // *Environmental and Molecular Mutagenesis*. — 1998. — Vol. 31. — Issue 1. — P.55 — 59.
  36. Mutagenicity testing of nine herbicides and pesticides currently used in agriculture/ P.G. Kale, B.T.Jr. Petty, S. Walker [et al.] // *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 1995. — Vol. 25. — Issue 2. — P.148 — 153.
  37. Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems / M. Moriya, T. Ohta, K. Watanabe [et al.] // *Mutation Research/Genetic Toxicology*, 1983. — Vol.116, Issue 3 — 4. — P.185 — 216 (<http://www.sciencedirect.com/science>)
  38. Genotoxicity testing of the herbicide Roundup and its active ingredient glyphosate isopropylamine using the mouse bone marrow micronucleus test, Salmonella mutagenicity test, and Allium anaphase — telophase test / J. Rank, A. — G. Jensen, B. Skov [et al.] // *Mutation Research/Genetic Toxicology*, 1993. — Vol. 300, Issue 1. — P.29 — 36
  39. Cytogenetic effect of technical glyphosate on cultivated bovine peripheral lymphocytes / K. ?ivikov?, J. Dianovsk? // *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2006, — Vol. 209, № 1. — P.15 — 20.
  40. Clastogenic Effects of Glyphosate in Bone Marrow Cells of Swiss Albino Mice / Sahdeo Prasad, Smita Srivastava, Madhulika Singh, Yogeshwer Shukla // *Journal of Toxicology*, 2009. — Vol. 2009, Article ID 308985, 6 p. doi: 10.1155/2009/308985. <http://www.hindawi.com/GetArticle.aspx?doi=10.1155/2009/308985&e=html>, <http://www.hindawi.com/journals/jt/2009/308985/>)
  41. Cytotoxicity and genotoxicity of human cells exposed in vitro to glyphosate / C.M. Monroy, A.C. Cortes, D.M. Sicard, H.G. de Restrepo // *Biomedica*, 2005. Vol.25, №3. — P.335 — 345.
  42. Grisolia C.K. A comparison between mouse and fish micronucleus test using cyclophosphamide, mitomycin C and various pesticides / C.K. Grisolia // *Mutation Research Genetic*

- Toxicology and Environmental Mutagenesis, 2002. — Vol. 518, Issue 2. — P. 145 — 50. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12113765?dopt=Abstract>).
43. Genotoxic effects of Roundup® on the fish *Prochilodus lineatus* / D.G.S.M.Cavalcante, C.B.R.Martinez, S.H.Sofia // Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis Vol. 655, Issues 1 — 2, 2008. — P. 41 — 46 (<http://www.sciencedirect.com/science>).
  44. Detection of cytogenetic and DNA damage in peripheral erythrocytes of goldfish (*Carassius auratus*) exposed to a glyphosate formulation using the micronucleus test and the comet assay / Tolga Cava, Serpil Konen // Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 2007. — Vol. 22, Issue 4. — P. 263 — 268. (<http://mutage.oxfordjournals.org/content/22/4/263.full>).
  45. Modesto K.A. Roundup® causes oxidative stress in liver and inhibits acetylcholinesterase in muscle and brain of the fish *Prochilodus lineatus* / K.A. Modesto, C.B.R. Martinez // Chemosphere, 2010. — Vol. 78, Issue 3. — P.294 — 299 (<http://www.sciencedirect.com/science>).
  46. Genotoxicity of the herbicide formulation Roundup® (glyphosate) in broad — snouted caiman (*Caiman latirostris*) evidenced by the Comet assay and the Micronucleus test / G.L.Poletta, A.Larriera, E.Kleinsorge, M.D. Mudry // Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 2009. — Vol. 672, Issue 2. — P. 95 — 102. (<http://www.sciencedirect.com/science>)
  47. Genotoxicity of glyphosate assessed by the comet assay and cytogenetic tests / F. Manas, L. Peralta, J. Raviolo [et al.] // Environmental Toxicology and Pharmacology, 2009. — Vol. 28, Issue 1. — P. 37 — 41.
  48. Genotoxicity of AMPA, the environmental metabolite of glyphosate, assessed by the Comet assay and cytogenetic tests / F. Manas, L. Peralta, J. Raviolo [et al.] // Ecotoxicology and Environmental Safety, 2009. — Vol.72, Issue 3. — P.834 — 837.
  49. Evaluation of DNA damage in an Ecuadorian population exposed to glyphosate / C. Paz — y — Mino, M.E. Sanchez, M. Arevalo [et al.] // Genetics and Molecular Biology, 2007. — Vol. 30, №2. — P.456 — 460 (<http://www.scielo.br/pdf/gmb/v30n2/a26v30n2.pdf>)
  50. Comparative genotoxicity of the herbicides Roundup, Stomp and Reglone in plant and mammalian test systems / B.D. Dimitrov, P.G. Gadeva, D.K. Benova, M.V. Bineva // Mutation Research, 2006. — Vol. 21, №6. — P. 375 — 382 (<http://mutage.oxfordjournals.org/content/21/6/375.full>)
  51. Studies on glyphosate — induced carcinogenicity in mouse skin: a proteomic approach / J. George, S.Prasad, Z. Mahmood, Y.Shukla // Journal of Proteomics, 2010. — Vol.73. Issue 5. — P. 951 — 964 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20045496>)
  52. Cell — cycle dysregulation and anti-cancer therapy / Z.A. Stewart, M.D. Westfall, J.A. Pietenpol // Trends in Pharmacological Sciences, 2003. — Vol.24, Issue 3. — P.139 — 145.
  53. Shaping genetic alterations in human cancer: the p53 mutation paradigm. Review / T.Soussi, K.G.Wiman // Cancer Cell, 2007. — Vol.12. Issue 4. — P. 303 — 312.
  54. Glyphosate — based pesticides affect cell cycle regulation / J.Marc, O.Mulner — Lorillon, R.Belle // Biology of the Cell, 2004. — Vol.96, part 3. — P.245 — 249.
  55. Embryonic cell cycle for risk assessment of pesticides at the molecular level / J. Marc, O. Mulner — Lorillon, G. Durand, R. Belle // Environmental Chemistry Letters, 2003. — Vol.1, №1. — P. 8 — 12.
  56. Hultberg M. Cysteine turnover in human cell lines is influenced by glyphosate / M. Hultberg // Environmental Toxicology and Pharmacology, 2007. — Vol. 24, Issue 1. — P. 19 — 22.
  57. Glyphosate Formulations Induce Apoptosis and Necrosis in Human Umbilical, Embryonic, and Placental Cells / N. Benachour, G. — E. Seralini // Chemical Research in Toxicology, 2009. — Vol. 22, Issue 1. — P.97 — 105 (<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/tx800218n>.)
  58. Oral bioavailability of glyphosate: studies using two intestinal cell lines/L.Vasiluk, L.J. Pinto, M.M. Moore // Environmental Toxicology & Chemistry, 2005. — Vol.24, Issue 1. — P.153 — 160.
  59. Sophie Richard, Safa Moslemi, Herbert Sipahutar, Nora Benachour, and Gilles — Eric Seralini. Differential Effects of Glyphosate and Roundup on Human Placental Cells and Aromatase // Environmental Health Perspectives, 2005. — Vol. 113, №6. — P.716 — 720.
  60. Environmental Health Perspectives, 2005. — Vol. 113, №6. — P.A403 — 404 <http://www.ehponline.org/docs/2005/113> — 6/EHP113pa402PDF.PDF
  61. Time — and dose — dependent effects of roundup on human embryonic and placental cells / N. Benachour, H. Sipahutar, S. Moslemi [et al.]// Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 2007. — Vol.53, №1. — P.126 — 133 (<http://www.springerlink.com/content/100119>)
  62. Benachour N. Glyphosate formulations induce apoptosis and necrosis in human umbilical, embryonic, and placental cells/ N. Benachour, G.E. Seralini // Chemical Research in Toxicology, 2009. — Vol.22, Issue 1. — P.97 — 105.
  63. Glyphosate — based herbicides are toxic and endocrine disruptors in human cell lines / C. Gasnier, C.Dumont, N.Benachour [et al.]// Toxicology, 2009. — Vol. 262, №3. — P.184 — 191 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19539684>,<http://docs.google.com/viewer>)
  64. Cytotoxicity of the herbicide glyphosate in human peripheral blood mononuclear cells / A. Martinez , I. Reyes , N. Reyes // Biomedica, 2007. — Vol. 27, № 4. — P.594 — 604. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18320126>)
  65. Roundup inhibits steroidogenesis by disrupting steroidogenic acute regulatory (StAR) protein expression / L.P.Walsh, C.McCormick, C.Martin, D.M.Stocco // Environmental Health Perspectives, 2000. — Vol. 108, №8, P.769 — 776.
  66. Prepubertal exposure to commercial formulation of the herbicide glyphosate alters testosterone levels and testicular morphology / R.M. Romano , M.A. Romano , M.M. Bernardi [et al.] // Archives of Toxicology, 2010. — Vol.84, № 4. — P.309 — 317. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20012598>)
  67. Effect of the herbicide glyphosate on enzymatic activity in pregnant rats and their fetuses / J. Daruich, F. Zirulnik, M.S. Gimenez // Environ. Res., 2001. — Vol. 85 (3). — P. 226 — 231.
  68. Effect of the herbicide glyphosate on liver lipoperoxidation in pregnant rats and their fetuses / C.J.Beuret, F. Zirulnik, M.S. Gimenez // Reproductive Toxicology, 2005. — Vol. 19, Issue 4, — P. 501 — 504 (<http://www.sciencedirect.com/science>)
  69. Pre — and postnatal toxicity of the commercial glyphosate formulation in Wistar rats / E. Dallegrave, F.D. Mantese, R.T. Oliveira [et al.]// Archives of Toxicology, 2007. — Vol.81, № 9. — P.665 — 673. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20012598>)
  70. The teratogenic potential of the herbicide glyphosate — Roundup in Wistar rats / E. Dallegrave, F.D. Mantese, R.S. Coelho [et al.]// Toxicol Lett., 2003. — Vol.142. Issue 1 — 2. — P.45 — 52.
  71. USEPA Federal Register [http://www.epa.gov/endo/pubs/draft\\_list\\_frn\\_061807.pdf](http://www.epa.gov/endo/pubs/draft_list_frn_061807.pdf).; Glyphosate. From Wikipedia, the free encyclopedia <http://en.wikipedia.org/wiki/Glyphosate>.
  72. Glyphosate — based herbicides produce teratogenic effects on vertebrates by impairing retinoic acid signaling / A. Paganelli, V. Gnazzo, H. Acosta [et al.] // Chemical Research in Toxicology,

2010. — Vol. 23. Issue 10. — P. 1586 — 1595 (<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/tx1001749>)
73. Malformaciones Congénitas asociadas a agrotóxicos / L.S. Benitez, M.A. Macchi, M. Acosta // *Arch Pediatr Drug*, 2009. — Vol. 80. — P. 237 — 247.
74. A review of pesticide policies and regulations for urban amenity areas in seven European countries/ P.Kristoffersen, A.M.Rask, A.C.Grundy [et al.] // *Weed Research*, 2008. — Vol. 48, Issue 3, — P.201 — 214 (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3180.2008.00619.x/full>)
75. [http://www.egeis.org/home/monitoring/agencies\\_report\\_summaries.html?article\\_id=105](http://www.egeis.org/home/monitoring/agencies_report_summaries.html?article_id=105)
76. [http://pesticidvarsling.dk/monitor\\_uk/2003.html](http://pesticidvarsling.dk/monitor_uk/2003.html)
77. Brusch Walter. Pesticides monitoring in Denmark, groundwater. National monitoring, small water supply system, glyphosate / AMPA / Walter Brusch// Geological Survey of Greenland and Denmark. Nordic Workshop of pesticides monitoring in the environment. 6 — 7 February 2006. — Uppsala, Sweden. — 21p. <http://www.ust.is/ness/pest/Walter.pdf> .
78. Leaching of Glyphosate and Amino — Methylphosphonic Acid from Danish Agricultural Field Sites / J. Kaer, P. Olsen, M. Ullum, R. Grant// *J. Environ. Qual.*, — Vol.34. — P.608 — 620 ([http://pesticidvarsling.dk/monitor\\_uk/jeq\\_34\\_2005.html](http://pesticidvarsling.dk/monitor_uk/jeq_34_2005.html))
79. Бюлетень Національного канцер — реєстру №11 "Рак в Україні, 2008 — 2009" ([http://www.ucr.gs.com.ua/dovida8/pdf/70\\_71\\_nhl.pdf](http://www.ucr.gs.com.ua/dovida8/pdf/70_71_nhl.pdf))

Надійшла до редакції 1.03.2011