

УДК 547-3 : 615.917 : 615.099

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ТЕХНИЧЕСКИХ ПРОДУКТОВ ГЛИФОСАТА В МИКРОЯДЕРНОМ ТЕСТЕ *IN VIVO*

Н.А. Илюшина,
Н.С. Аверьянова,
Г.В. Масальцев,
Ю.А. Ревазова

ФБУН «Федеральный научный
центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана»
Федеральной службы по надзору в
сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека,
141014, Московская область, г.
Мытищи, Российская Федерация

Глифосат относится к наиболее широко применяемым гербицидам во всем мире. В последние годы возникли опасения по поводу возможной мутагенности и канцерогенности этого пестицида. В связи с этим в ряде стран было возобновлено изучение генотоксических и канцерогенных свойств глифосата и глифосатсодержащих препаратов.

В настоящем исследовании оценивали индукцию образования микроядер *in vivo* в полихроматофильных эритроцитах костного мозга мышей линии CD-1 при действии трех разных технических продуктов глифосата, поступающих в Российскую Федерацию. Показано, что тестируемые образцы технических продуктов проявляли разную цитогенетическую активность, при этом только один из них вызывал статистически значимое, зависимое от дозы повышение частоты индукции микроядер по сравнению с отрицательным контролем.

Анализ состава исследуемых образцов продуктов показал, что цитогенетическая активность может зависеть от содержания в них потенциально мутагенных примесей, в частности, формальдегида.

Полученные данные являются дополнительным обоснованием снижения верхнего предела содержания формальдегида в технических продуктах глифосата, а также свидетельствуют о необходимости проведения оценки генотоксической активности пестицидов-аналогов, поступающих на рынок средств защиты растений.

Ключевые слова: пестициды, глифосат, генотоксическая активность, микроядерный тест.

Введение. Препараты на основе глифосата применяются в качестве гербицидов широкого спектра действия для уничтожения однодольных и двудольных однолетних и многолетних сорняков в сельском и лесном хозяйстве, на землях несельскохозяйственного назначения. Кроме того, глифосатсодержащие препараты используют для предуборочного подсушивания растений (десикации) с целью ускорения созревания и облегчения уборки урожая.

Глифосат был открыт швейцарским химиком Генри Мартином в 1950 г. [1]. Гербицидные свойства глифосата впервые были обнаружены сотрудником фирмы «Монсанто» Джоном Францем в 1970 г. В 1974 г. глифосат появился на рынке

и вскоре завоевал огромную популярность, особенно в связи с широким использованием генетически модифицированных культур, нечувствительных к глифосату. Объем мировых продаж глифосата в 2015 г. составил 850 тыс. тонн [2]. В настоящее время на территории Российской Федерации разрешены около 80 глифосатсодержащих препаратов [3].

Механизм действия глифосата заключается в ингибировании фермента 5-енолпирувил-шикимат-3-фосфат-синтазы (EPSPS), участвующей в синтезе трех ароматических аминокислот, триптофана, тирозина и фенилаланина, которые входят в состав белков и играют важную роль в образовании ряда растительных продуктов –

Илюшина Наталия Алексеевна (Ilyushina Nataliya Alexeevna), кандидат биологических наук, заведующая отделом генетической токсикологии Института гигиены, токсикологии пестицидов и химической безопасности ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, Московская область, г. Мытищи, ilyushina-na@mail.ru

Аверьянова Наталья Сергеевна (Averianova Natalya Sergeevna), кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела генетической токсикологии Института гигиены, токсикологии пестицидов и химической безопасности ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, Московская область, г. Мытищи, belka1973@gmail.com

Масальцев Глеб Викторович (Masaltsev Gleb Victorovich), младший научный сотрудник отдела генетической токсикологии Института гигиены, токсикологии пестицидов и химической безопасности ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, Московская область, г. Мытищи, gmasaltsev@mail.ru

Ревазова Юлия Анатольевна (Revazova Yulia Anatolevna), доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела генетической токсикологии Института гигиены, токсикологии пестицидов и химической безопасности ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, Московская область, г. Мытищи, Revazova013@gmail.com

регуляторов роста растений, лигнинов и фенолов [4].

Долгие годы глифосат считался веществом, обладающим относительно низкой острой и хронической токсичностью для млекопитающих, не проявляющим мутагенных, канцерогенных, тератогенных и нейротоксических свойств [5]. Однако в марте 2015 года Международное агентство по изучению рака (МАИР) классифицировало глифосат как «вероятный канцероген для человека» (группа 2А) [6]. Заключение было основано на «ограниченных» данных, полученных в нескольких эпидемиологических исследованиях на людях, подвергавшихся реальному воздействию глифосата в связи с их профессиональной деятельностью, в которых была выявлена взаимосвязь между действием глифосата и развитием неходжкинской лимфомы. Кроме того, МАИР считает «достаточными» доказательства канцерогенности, полученные на экспериментальных животных, и «строгими» доказательства генотоксичности как действующего вещества глифосата, так и препаративных форм на его основе.

Решение МАИР было воспринято неоднозначно. Так, в решении Совместного совещания экспертов ФАО/ВОЗ по остаточным количествам пестицидов (JMPR) на основе анализа исследований канцерогенности на мышах и крысах сделан вывод о том, что глифосат не является канцерогенным для крыс, однако, нельзя исключить возможность того, что он является канцерогенным для мышей при высоких дозах [7].

Европейское ведомство по безопасности пищевых продуктов (EFSA) также не разделило выводов МАИР, считая, что глифосат вряд ли представляет угрозу канцерогенности для людей [8].

Комитет по оценке риска ЕСНА (РАС) в марте 2017 г. пришел к выводу, что полученные к настоящему времени научные данные требуют классифицировать глифосат как вещество, вызывающее серьезное повреждение глаз и токсическое воздействие на водную флору и фауну, но не обладающее мутагенными и канцерогенными свойствами [9].

В ноябре 2017 г. Европейская Комиссия проголосовала квалифицированным большинством за перерегистрацию глифосата в Европе на 5 лет с внесением в Приложение I Директивы 91/414/ЕЕС положений о том, что при применении глифосата особое внимание необходимо обратить на защиту грунтовых вод; защиту операторов и непрофессиональных пользователей; риск для наземных позвоночных и наземных растений, не являющихся мишенями; риск для разнообразных наземных членистоногих и позвоночных в результате трофических взаимодействий; соответствие требованиям надлежащей сельскохозяйственной практики в случае применения до

уборки урожая. Кроме того, страны-участники должны гарантировать, что применение средств защиты растений, содержащих глифосат, минимизировано в общественных парках, садах, спортивных площадках и рекреационных зонах, школьных и детских игровых площадках и вблизи медицинских учреждений. Также страны-участницы должны гарантировать эквивалентность коммерчески производимых технических продуктов и продуктов, которые были протестированы в токсикологических исследованиях, а также гарантировать, что глифосатсодержащие средства защиты растений не содержат РОЕ-таллоамина (CAS № 61791-26-2) [10].

В ноябре 2017 г. Комиссией по канцерогенным факторам при Роспотребнадзоре было принято решение об отнесении глифосата к подклассу 2С по классификации канцерогенности пестицидов (СанПиН 1.2.2584-10, приложение 1) [11].

Целью настоящей работы было проведение исследования генотоксичности разных технических продуктов глифосата с использованием микроядерного теста *in vivo* и оценки возможного влияния примесей на цитогенетическую активность глифосата.

Материалы и методы исследования. Исследовали 3 технических продукта глифосата, произведенных на разных заводах, с содержанием действующего вещества (глифосата кислоты) 96,6%, 95,8 и 95,7% в технических продуктах I, II и III, соответственно.

Хромосомные нарушения выявляли с помощью микроядерного теста *in vivo* [12] на эритроцитах костного мозга мышей линии CD-1. Животных получали из питомника Филиала «Андреевка» Федерального Государственного бюджетного учреждения науки «Научный центр биомедицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства России (Филиал «Андреевка» ФГБУН «НЦБМТ» ФМБА).

Использовали по 5 мышей на группу. Глифосат технический вводили внутрижелудочно в 1% крахмале в дозах 500, 1000 и 2000 мг/кг массы тела (максимальная доза согласно руководству OECD № 474) два раза с интервалом в 24 часа, и животных подвергали эвтаназии через 22 часа после второго введения. Одновременно в качестве отрицательного контроля вводили наполнитель (1% крахмал) по такой же схеме, что и глифосат технический. В качестве положительного контроля использовали циклофосфамид, который вводили внутрижелудочно в дозе 40 мг/кг один раз, одновременно со вторым введением глифосата.

Препараты костного мозга от каждого животного исследовали микроскопически (микроскоп Nikon Eclipse Ci-L, Япония), подсчитывая по 4000 полихроматофильных эритроцитов (ПХЭ) в слу-

чае оценки частоты микроядер, а также определяли долю ПХЭ от общего числа эритроцитов, подсчитывая не менее 500 эритроцитов для каждого животного.

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием программы SPSS Statistics v. 22.0 (Корпорация IBM, Нью Йорк, США. Сравнения частоты микроядер в ПХЭ осуществляли с помощью построения обобщенной лог-линейной модели для распределения Пуассона ($\alpha = 0,05$). Данные также были проверены на наличие зависимости частоты микроядер от дозы тестируемого технического продукта методом Мантеля-Хензеля.

Результаты и обсуждение. Все исследования проводили в соответствии с руководством OECD № 474 [12] и Методическими указаниями МУ-1.2.3365-16 [13]. В каждом эксперименте одновременно использовали положительный и отрицательный контроли. Частота ПХЭ с микроядрами в случае положительного контроля была в диапазоне от 1,58 до 2,95%, а в случае отрицательного контроля от 0,06 до 0,12%. Все значения находились в пределах границ распределения для исторических контролей в лаборатории.

Оценка доли полихроматофильных эритроцитов от общего числа эритроцитов показала, что ни один из тестируемых технических продуктов не подавлял эритропоэз, т.е. не оказывал токсического воздействия на костный мозг мышей.

При исследовании мутагенной активности технических продуктов глифосата в микроядерном тесте были получены разные эффекты. Технические продукты II и III ни в одной из доз не вызы-

вали значимого повышения частоты ПХЭ с микроядрами в костном мозге мышей по сравнению с одновременными отрицательными контролями (табл. 1, рис. 1).

При введении мышам технического продукта I наблюдали невысокий, но статистически значимый генотоксический эффект при всех дозах (табл. 2). Кроме того, выявлена статистически значимая линейная зависимость частоты ПХЭ с микроядрами от дозы исследуемых веществ ($p = 0,002$) (табл. 1).

Было проведено сравнение содержания примесей в исследуемых образцах на основании имеющихся сертификатов анализа партий технических продуктов. Особый интерес с точки зрения генотоксического действия представляли две примеси: нитрозоглифосат и формальдегид. Нитрозоглифосат согласно предоставленным сертификатам анализа не был выявлен ни в одной из партий технических продуктов (его содержание в соответствии со спецификацией ФАО не должно превышать 1 мг/кг). Содержание формальдегида в продуктах I, II и III составляло 0,13%, 0,024% и 0,06%, соответственно. Уровень формальдегида в глифосате, составляющий 0,13%, является максимально допустимым уровнем в технических продуктах глифосата в соответствии со спецификацией ФАО [14]. Однако следует отметить, что в соответствии с измененным в 2017 году приложением I Директивы 91/414/ЕЕС содержание примеси формальдегида в глифосате не должно превышать 1 мг/кг [10].

Сопоставление полученных нами результа-

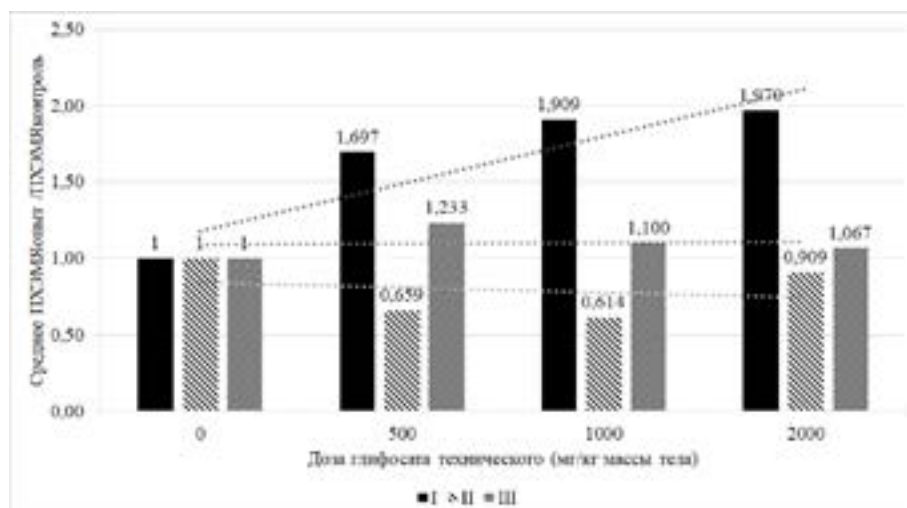


Рис. 1.

Кратность увеличения частоты ПХЭ с микроядрами по сравнению с отрицательным контролем в зависимости от дозы технических продуктов глифосата.

I, II, III – условные номера технических продуктов.

ПХЭМЯ_{опыт} – частота ПХЭ с микроядрами в группах мышей, которым вводили разные дозы глифосата.

ПХЭМЯ_{контроль} – частота ПХЭ с микроядрами в группах мышей, которым вводили наполнитель, 1% крахмал (отрицательный контроль).

концентраций формальдегида в образцах технических продуктов глифосата показало, что статистически значимый генотоксический эффект и линейная зависимость частоты ПХЭ с микроядрами от дозы исследуемого вещества выявлены только при наличии в продукте 0,13% формальдегида. При более низких концентрациях указанной примеси не выявлено значимой индукции образования микроядер в клетках костного мозга.

Таким образом, наблюдаемые мутагенные эффекты, скорее всего, обусловлены не действующим веществом, а присутствующим в продуктах в качестве примеси формальдегида.

Таблица 1

Доверительные интервалы профильного правдоподобия (95%) для частоты полихроматофильных эритроцитов с микроядрами (МЯ) при действии разных доз технических продуктов глифосата относительно отрицательного контроля

Доза глифосата (мг/кг массы тела)	Образец I		Образец II		Образец III	
	Количество ПХЭ с МЯ на 40 000 ПХЭ	95% доверительные интервалы	Количество ПХЭ с МЯ на 40 000 ПХЭ	95% доверительные интервалы	Количество ПХЭ с МЯ на 40 000 ПХЭ	95% доверительные интервалы
0	33	1	44	1	30	1
500	56	1,111 1,697 2,634	29	0,408 0,659 1,048	37	0,763 1,233 2,009
1000	63	1,263 1,909 2,941	27	0,376 0,614 0,984	33	0,671 1,100 1,812
2000	65	1,306 1,970 3,028	40	0,591 0,909 1,395	32	0,647 1,067 1,762
Оценка линейного тренда методом Мантеля-Хензеля	I (146)		II (189)		III (341)	
	Значение	Асимптотическая значимость p (2-сторонняя)	Значение	Асимптотическая значимость p (2-сторонняя)	Значение	Асимптотическая значимость p (2-сторонняя)
	9,791	0,002	0,28	0,597	0,06	0,938

Полученные результаты согласуются с литературными данными. В большинстве проведенных исследований с использованием теста Эймса глифосат не индуцировал генные мутации у бактерий [15]. В микроядерном тесте *in vitro* и *in vivo*, проводимом на разных объектах, были получены противоречивые данные. Повышение частоты образования микроядер было выявлено в некоторых исследованиях на культивируемых клетках буккального эпителия человека [16], в костном мозге мышей [17], в лимфоцитах людей, подвергавшихся воздействию глифосатсодержащих препаратов при опрыскивании плантаций [18]. Но в большинстве исследований результаты микроядерного теста были отрицательными [19]. Однако ни в одном из проведенных исследований не было проанализировано содержание потенциально мутагенных примесей в технических продуктах и глифосатсодержащих препаратах и их вклада в наблюдаемые эффекты.

Заключение. Проведенное сравнительное исследование генотоксической активности раз-

ных технических продуктов глифосата с использованием микроядерного теста на эритроцитах костного мозга мышей показало, что цитогенетическая активность может зависеть от содержания в продукте потенциально мутагенных примесей, в частности, формальдегида. Противоречивые результаты, получаемые в разных исследованиях мутагенной активности глифосата и содержащих глифосат препаратов, могут быть связаны с разным содержанием примесей, обладающих способностью воздействовать на генетические структуры в клетке.

Полученные данные являются дополнительным обоснованием снижения верхнего предела содержания формальдегида в технических продуктах глифосата, а также свидетельствуют о необходимости проведения оценки генотоксической активности пестицидов-аналогов, поступающих в Российскую Федерацию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dill G.M., Sammons R.D., Feng P.C., Kohn F., Kretzmer K., Mehrsheikh A., Bleeke M., Honegger J.L., Farmer D., Wright D., Hauptfear E.A. Glyphosate: discovery, development, applications, and properties. In: Nandula V.K. ed. Glyphosate resistance in crops and weeds: history, development, and management. New York: John Wiley and Sons, Inc.; 2010: 1-33.
2. Glyphosate Market Size By Application (Conventional crops, GM crops), Industry Analysis Report, Regional Outlook (U.S, Canada, Germany, UK, France, Italy, Spain, Russia, China, India, Japan, Australia, South Korea, Malaysia, Indonesia, Brazil, Argentina, Mexico, Saudi Arabia, UAE, South Africa) Application Potential, Price Trends, Competitive Market Share and Forecast, 2016 - 20Global Market Insight. 20Available at: <https://www.gminsights.com/industry-analysis/glyphosate-market>.
3. Список пестицидов и агрохимикатов, разрешенных к применению на территории Российской Федерации. 20Защита и карантин растений. 2017; 5: Приложение.
4. Franz J.E., Mao M.K, Sikorski J.A. Glyphosate: A Unique Global Herbicide. Washington DC: American Chemical Society; 1997.
5. Tomlin C.D.S., ed. The Pesticide Manual. 15th ed. Hampshire: British Crop Production Council; 2009.
6. Evaluation of five organophosphate insecticides and herbicides. IARC Monographs, 2015; 1Available at: <http://www.iarc.fr/fr/media-centre/iarcnews/pdf/MonographVolume112.pdf>.
7. Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residue. Summary Report. Geneva, May 9-13, 20Geneva; 20Available at: <http://www.who.int/foodsafety/jmprsummary2016.pdf>
8. Review report for the active substance glyphosate finalized in the Standing Committee on Plants, Animals, Food and Feed. 20Available at: <http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=activesubstance.ViewReview&id=87>.
9. ECHA. Explanatory note. On an opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of glyphosate (ISO); N-(phosphonomethyl)

glycine. 20Available at: <https://echa.europa.eu/documents/10162/cd543d44-998e-8718-be16-67c4bbeb8cfc>

10. Commission Implementing Regulation (EU) 2017/23Renewing the approval of the active substance glyphosate in accordance with Regulation (EC) no 1107/2009 of the European Parliament and of the Council concerning the placing of plant protection products on the market, and amending the Annex to Commission Implementing Regulation (EU) No 540/2020Available at: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32017R2324#ntc1-L_2017333EN.01001501-E0001
11. СанПиН 1.2.2584-10 Гигиенические требования к безопасности процессов испытаний, хранения, перевозки, реализации, применения, обезвреживания

- и утилизации пестицидов и агрохимикатов. 2010.
12. OECD Test No. 474: Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test. 2016.
13. Методическими указания. Оценка мутагенной активности пестицидов (МУ-1.2.3364-16). М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2016.
14. FAO Specifications and Evaluations for Agricultural Pesticides. Glyphosate. N-(phosphonomethyl)glycine. 20Available at: http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/Specs/Glypho_2014.pdf
15. Li A.P., Long T.J., An evaluation of the genotoxic potential of glyphosate. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1988; 10 (3): 537-46.
16. Koller V.J., Fühacker M., Nersesyan A., Mišik M.,

- Eisenbauer M., Knasmueller S. Cytotoxic and DNA damaging properties of glyphosate and Roundup in human-derived buccal epithelial cells. *Arch. Toxicol.* 2012; 86: 805-13.
17. Manas F., Peralta L., Raviolo J., Ovando H.G., Weyers A., Ugnia L. et al. Genotoxicity of glyphosate assessed by the comet assay and cytogenetic tests. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2009; 28 (1): 37-41.
18. Bolognesi C., Carrasquilla G., Volpi S., Solomon K.R., Marshall E.J. Biomonitoring of genotoxic risk in agricultural workers from five Colombian regions: association to occupational exposure to glyphosate. *J. Toxicol. Environ. Health A.* 2009; 72 (15-16): 986-97.
19. Kier L.D., Kirkland D.J. Review of genotoxicity studies of glyphosate and glyphosate-based formulations. *Crit. Rev. Toxicol.* 2013; 43 (4): 283-315.

REFERENCES:

1. Dill G.M., Sammons R.D., Feng P.C., Kohn F., Kretzmer K., Mehrsheikh A., Bleeke M., Honegger J.L., Farmer D., Wright D., Hauptfear E.A. Glyphosate: discovery, development, applications, and properties. In: Nandula V.K. ed. *Glyphosate resistance in crops and weeds: history, development, and management.* New York: John Wiley and Sons, Inc.; 2010: 1-33.
2. Glyphosate Market Size By Application (Conventional crops, GM crops), Industry Analysis Report, Regional Outlook (U.S, Canada, Germany, UK, France, Italy, Spain, Russia, China, India, Japan, Australia, South Korea, Malaysia, Indonesia, Brazil, Argentina, Mexico, Saudi Arabia, UAE, South Africa) Application Potential, Price Trends, Competitive Market Share and Forecast, 2016 – 20Global Market Insight. 20Available at: <https://www.gminsights.com/industry-analysis/glyphosate-market>.
3. List of pesticides and agrochemicals allowed for use on the territory of the Russian Federation. 20Plant Protection and Quarantine. 2017; 5: Appendix (in Russian).
4. Franz J.E., Mao M.K., Sikorski J.A. *Glyphosate: A Unique Global Herbicide.* Washington DC: American Chemical Society; 1997.
5. Tomlin C.D.S., ed. *The Pesticide Manual.* 15th ed. Hampshire: British Crop Production Council; 2009.
6. Evaluation of five organophosphate insecticides and herbicides. IARC Monographs. 2015; 1Available at: <http://www.iarc.fr/fr/media-centre/iarcnews/pdf/MonographVolume112.pdf>.
7. Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residue. Summary

- Report. Geneva, May 9-13, 20Geneva; 20Available at: <http://www.who.int/foodsafety/jmprsummary2016.pdf>
8. Review report for the active substance glyphosate finalized in the Standing Committee on Plants, Animals, Food and Feed. 20Available at: <http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=activesubstance.ViewReview&id=87>,
9. ECHA. Explanatory note. On an opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of glyphosate (ISO); N-(phosphonomethyl) glycine. 20Available at: <https://echa.europa.eu/documents/10162/cd543d44-998e-8718-be16-67c4bbeb8cfc>
10. Commission Implementing Regulation (EU) 2017/23Renewing the approval of the active substance glyphosate in accordance with Regulation (EC) no 1107/2009 of the European Parliament and of the Council concerning the placing of plant protection products on the market, and amending the Annex to Commission Implementing Regulation (EU) No 540/2020Available at: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32017R2324#ntc1-L_2017333EN.01001501-E0001
11. СанПиН 1.2.2584-10 Гигиенические требования к безопасности процессов испытаний, хранения, перевозки, реализации, применения, обезвреживания и утилизации пестицидов и агрохимикатов. 2010 (in Russian).
12. OECD Test No. 474: Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test. 2016.

13. Methodological guidelines. Assessment of mutagenic activity of pesticides (MU-1.2.3364-16). M. Federal Center of Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor: 2016 (in Russian).
14. FAO Specifications and Evaluations for Agricultural Pesticides. Glyphosate. N-(phosphonomethyl)glycine. 20Available at: http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/Specs/Glypho_2014.pdf
15. Li A.P., Long T.J., An evaluation of the genotoxic potential of glyphosate. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1988; 10 (3): 537-46.
16. Koller V.J., Fühacker M., Nersesyan A., Mišik M., Eisenbauer M., Knasmueller S. Cytotoxic and DNA damaging properties of glyphosate and Roundup in human-derived buccal epithelial cells. *Arch. Toxicol.* 2012; 86: 805-13.
17. Manas F., Peralta L., Raviolo J., Ovando H.G., Weyers A., Ugnia L. et al. Genotoxicity of glyphosate assessed by the comet assay and cytogenetic tests. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2009; 28 (1): 37-41.
18. Bolognesi C., Carrasquilla G., Volpi S., Solomon K.R., Marshall E.J. Biomonitoring of genotoxic risk in agricultural workers from five Colombian regions: association to occupational exposure to glyphosate. *J. Toxicol. Environ. Health A.* 2009; 72 (15-16): 986-97.
19. Kier L.D., Kirkland D.J. Review of genotoxicity studies of glyphosate and glyphosate-based formulations. *Crit. Rev. Toxicol.* 2013; 43 (4): 283-315.

N. A. Ilyushina, N.S. Averianova, G. V. Masaltsev, Yu.A. Revazova

COMPARATIVE INVESTIGATION OF GENOTOXIC ACTIVITY OF GLYPHOSATE TECHNICAL PRODUCTS IN THE MICRONUCLEUS TEST IN VIVO

F. F. Erisman Federal Research Center of Hygiene, Rospotrebnadzor, 141014, Mytishchi, Moscow Region, Russian Federation

Glyphosate is one of the most widely used herbicides in the world. In recent years, there have been concerns about the possible mutagenicity and carcinogenicity of this pesticide. In this connection, the study of genotoxic and carcinogenic properties of glyphosate and glyphosate-containing preparations has been resumed in a number of countries.

In this study, the induction of micronucleation formation in vivo in polychromatophilic erythrocytes of bone marrow of CD-1 mice was assessed by the action of three different technical glyphosate products entering the Russian Federation. It was found that the tested samples of technical products showed different cytogenetic activity, while only one of them caused a statistically significant, dose-dependent increase in the frequency of induction of micronuclei compared to the negative control.

The analysis of the composition of the studied product samples showed that the cytogenetic activity may depend on the content of potentially mutagenic impurities, in particular formaldehyde.

The obtained data are additional grounds for lowering the upper limit of formaldehyde content in technical products of glyphosate and also indicate the need to assess the genotoxic activity of analog pesticides entering the market of plant protection products.

Keywords: pesticides, glyphosate, genotoxic activity, micronuclear test.

Материал поступил в редакцию 08.06.2018 г.