

Danuta Pieniążek
Bożena Bukowska
Wirgiliusz Duda

GLIFOSAT – NIETOKSYCZNY PESTYCYD?

GLYPHOSATE – A NON-TOXIC PESTICIDE?

Z Katedry Biofizyki Skażeń Środowiska
Uniwersytetu Łódzkiego

STRESZCZENIE Glifosat jest aktualnie najczęściej używanym herbicydem, a jego zużycie ciągle wzrasta. Obecnie stosuje się ponad 90 preparatów handlowych zawierających ten herbicyd, przy czym preparaty te są na ogół znacznie bardziej toksyczne niż ich substancja czynna, czyli glifosat, i to ze względu na zawarte w nich związki powierzchniowo czynne i substancje nośnikowe. Z badań toksykologicznych przeprowadzonych do tej pory wynika, że jest to herbicyd wyjątkowo „bezpieczny” w stosunku do organizmów zwierzęcych. W czerwcu 1991 r. EPA wyróżniająca pięć klas kancerogenności pestycydów sklasyfikowała ten związek w klasie E, obejmującej związki nie wykazujące wpływu rakotwórczego względem ludzi. Niestety, badania Szwedzkich onkologów w 2001 roku wykazały, związek pomiędzy ekspozycją na glifosat a pojawieniem się ryzyka wystąpienia chłoniaka niezłazniowego, który może dawać przerzuty do licznych narządów, co zmieniło nasze spojrzenie na ten herbicyd. Na całym świecie prowadzone są badania dotyczące zarówno bioakumulacji tego związku przez rośliny, jak i zwierzęta oraz jego toksycznego oddziaływania. Med. Pr. 2003; 54 (6): 579–583

SŁOWA KLUCZOWE: glifosat, działanie rakotwórcze, biokumulacja związku

ABSTRACT Glyphosate is currently the most commonly applied herbicide and its use is still growing. Nowadays, over 50 commercial preparations containing this compound are used, and these formulations are much more toxic than their active compound, glyphosate, owing to the presence of many surfactants and carrier compounds. Toxicological investigations provide evidence that glyphosate is an extremely “safe” herbicide for animals. This is why its use in agriculture is universal. In June 1991, the Environmental Protection Agency (EPA) categorized this compound into class E (according to EPA there are five categories of carcinogenicity), which means that it is probably not carcinogenic to humans. Unfortunately, the study carried out by Swedish oncologists in 2001 showed that glyphosate may induce cancer of the lymphatic system. The results of the Swedish study have changed our opinion about „safety” of this herbicide. Investigations concerning both its accumulation and toxic effect in animals and plants are now under way in many laboratories. Med Pr 2003; 54 (6): 579–583

KEY WORDS: glyphosate, carcinogenicity, compound biocumulation

Nadesłano: 28.03.2003

Zatwierdzono: 30.10.2002

Adres autorów: Banacha 12/16, 90-237 Łódź, e-mail: bukow@biol.uni.lodz.pl

© 2003, Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi

WSTĘP

Właściwości chwastobójcze glifosatu czyli N-fosfonometyloglicyny znane są od 1971 r. Obecnie stosuje się ponad 90 preparatów handlowych, w których obecny jest glifosat. Jest to herbicyd nieselektywny, działający na jednoroczne i wieloletnie trawy oraz rośliny dwuliścienne, do których przenika przez ich zielone części. Wykazuje cechy herbicydu totalnego (1). Glifosat jest substancją czynną wielu preparatów herbicydowych, przeznaczonych do zwalczania praktycznie wszystkich chwastów (tab. I). Preparaty herbicydowe zawierające glifosat należą do najczęściej obecnie stosowanych (po 2,4-D i jego pochodnych) w agrokulturach w Polsce. Ponadto herbicyd ten jest przydatny do niszczenia zbędnej roślinności:

- wokół drzew, żywopłotów, krzewów,
- między płytami chodnikowymi,
- przed zasianiem trawy,
- w zbiornikach i ciekach wodnych, niestanowiących ujęć wody pitnej,
- na torach kolejowych.

Wchłanianie preparatów zawierających jako substancję czynną glifosat np. Roundup 360 SL lub Avans zaczyna się tuż po opryskaniu roślin i trwa około 3 godzin. Na chwastach pierwsze objawy działania – więdnienie i żółknięcie, widoczne są zwykle po upływie 7 do 14 dni od zastosowania preparatu. Zamieranie chwastów następuje po około 3–4

Tabela I. Wrażliwość poszczególnych gatunków roślin na glifosat (1)

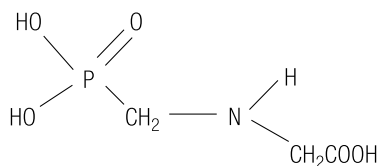
Silnie wrażliwe	Wrażliwe	Wrażliwe rośliny wodne
Gorczyca polna, gwiazdnica pospolita, jaskier polny, komosa biała, kostrzewa łąkowa, starzec zwyczajny, rzodkiew, świerzepa, perz właściwy, przetacznik, bluszcz perski, przymiotno kanadyjskie, przytulia czepna, rumian polny, rumianek pospolity, szarłat szorstki, wiechlina roczna, tasznik pospolity, niezapominajka polna, żółtlica drobnokwiatowa	Krwawnik pospolity, wyka, mlecz polny, mniszek pospolity, ostrożeń polny, rdesty, powój polny, pokrzywa żegawka, babka zwyczajna	Czyściec błotny, grązel żółty, hiacynt wodny, manna mielec, mozga trzcinowata, ostrożeń błotny, pałka wodna, rdest ziemnowodny, wierzby, strzałka wodna, pospolita oraz olcha czarna

Uwaga: Gatunkiem niewrażliwym na glifosat jest skrzyp.

tygodniach. Pierwszy oporny na glifosat chwast pojawił się w Australii w 1996 r. i była to życica (*Lolium rigidum*), która wykazywała 10-krotnie większą tolerancję na ten herbicyd niż inne wrażliwe biotyipy roślin (2).

BUDOWA CHEMICZNA GLIFOSATU

Pod względem chemicznym glifosat jest N-fosfonometyloglicyną (ryc. 1). Jest to pochodna kwasu fosfonowego w której jeden z atomów wodoru grupy metylowej bezpośrednio połączonej z fosforem został zastąpiony przez glicynę (1). Rozpuszczalność glifosatu w wodzie wynosi 1,16% przy 25°C, a przy 100°C około 6%. Często stosowana sól izopropylamoniowa glifosatu jest bardzo dobrze rozpuszczalna w wodzie. Glifosat jest praktycznie nierozpuszczalny w rozpuszczalnikach organicznych z wyjątkiem kwasu trifluorooctowego (3).



Ryc. 1. Wzór glifosatu - N-fosfonometyloglicyny.

MECHANIZM DZIAŁANIA GLIFOSATU NA ORGANIZMY ROŚLINNE

Glifosat pobierany jest przez zielone części roślin, takie jak liście, zielone pędy i niezdrewniałą korę, a przemieszczając się w roślinie w sposób systemowy (układowy) dociera do części podziemnych, takich jak korzenie, rozłogi, bulwy, cebule i kłącza, powodując ich zamieranie. Zahamowanie rozwoju chwastów następuje w ciągu pierwszej doby od zabiegu. Po przedostaniu się do rośliny glifosat hamuje enzym - syntetazę EPSP (5-enolopirogronoszikimo-3-fosforanu). Zahamowanie aktywności tego enzymu zatrzymuje tworzenie przez rośliny aminokwasów aromatycznych, takich jak: fenyloalanina, tyrozyna i tryptofan, które są bardzo ważne dla wzrostu roślin (3). Wchodzą one w skład wielu barwników roślinnych, flawonoidów i antocyjanin.

Drugi mechanizm działania tego związku to desykcja, czyli wysuszenie tkanek roślin przez odwadnianie, spowodowana przez zakłócenie procesu fotosyntezy. Uzyskane dane przez Fuch i wsp. (4) potwierdzają, że śmierć tkanek liści zaślazu pospolitego (*Abutilon theophrasti medicus*) była spowodowana ograniczeniem dostępności wody do tkanek. Glifosat spowodował stopniowe hamowanie fotosyntezy, które było wynikiem zamknięcia aparatów szparkowych i obniżenia procesu respiracji. Przedłużające się hamowanie fotosyntezy pozwalało na przemieszczanie się glifosatu do zamierających tkanek, gdzie powodował dalsze uszkodzenia. Farrell i wsp. (5) porównali skuteczność zwalczania, z użyciem glifosatu oraz atrazyny i herbicydów powszchodowych (POST), powszechnie występujących chwastów, takich jak:

bluszcz pospolity, wierzbowiec czerwony, komosa biała, dziwidło, babka zwyczajna. Zwalczanie tych gatunków z użyciem samego glifosatu było podobne do zwalczania ich z łącznym użyciem atrazyny i POST.

Glifosat znalazł także zastosowanie w niszczeniu bananowców, zakażonych nicieniami (*Radopholus similis Cobb*). Inne stosowane preparaty nicieniobójcze są niekorzystne zarówno dla środowiska, jak i stanowią zagrożenie dla ludzi spożywających banany. Chabrier i wsp. (6) w badaniach przeprowadzonych na Martynice zastosowali niszczenie plantacji bananowców zakażonych nicieniami *R. similis* poprzez iniekcję glifosatu w pseudo-łodygę. Stosowanie tej techniki znacznie poprawiło korzyści płynące z pozostawiania pól odlegiem po zastosowaniu nematocydów i to zarówno pod względem ekologicznym jak i ekonomicznym.

TOKSYCZNOŚĆ GLIFOSATU DLA ORGANIZMÓW ZWIERZĘCYCH

Z wcześniejszych badań wynika, że glifosat jest herbicydem bardzo mało toksycznym. Badania toksykologiczne glifosatu wykazały, że dla szczurów LD₅₀ po podaniu doustnym wynosi 4320 mg/kg masy ciała, zaś w przypadku królików LD₅₀ po podaniu naskórnym wyniosło 2000 mg/kg m.c. (7). Są to dawki bardzo duże, np. w porównaniu do 2,4-D (dla szczura LD₅₀ wynosi 375 mg/kg masy ciała).

Wiele badań wskazuje, że glifosat jest słabo wchłaniany w przewodzie pokarmowym oraz szybko eliminowany z ustroju. Wchłanianie glifosatu po podaniu doustnym wynosi 30-36%, natomiast 97,5% wchłoniętej dawki jest wydalane z moczem w ciągu 6 dni. Retencja w tkankach szczurów była bardzo niska i wynosiła poniżej 1% po 6 dniach od podania (3,8). Ta niska retencja w tkankach szczurów nie może dziwić, gdyż glifosat jest związkiem rozpuszczalnym w wodzie. Związki chemiczne rozpuszczalne w wodzie w przeciwieństwie do związków rozpuszczalnych w tłuszczach nie ulegają bioakumulacji w tkankach (3). Glifosat jest jedynym herbicydem zaaprobowanym (przeznaczonym) przez EPA do zwalczania chwastów w środowisku wodnym.

Ponieważ obecnie dąży się do stosowania w miarę bezpiecznych herbicydów, a takie powinny charakteryzować się brakiem bioakumulacji, hydrofilowością oraz szybką biodegradacją, zatem znaczącym faktem jest brak akumulacji glifosatu. Także znany jest on jako środek ulegający szybkiej biodegradacji, szczególnie w środowisku wodnym. Glifosat i jego metabolit kwas aminometylofosfonowy nie były wykrywane w wodzie pitnej, być może przyczyną jest brak odpowiednich badań monitorujących oraz trudności techniczne, wynikające z dostępności odpowiednich metod analitycznych. Dane doświadczalne wskazują, że stężenie glifosatu wprowadzonego do jezior i stawów w ilości 1kg/ha zmniejszyło się po 5 dniach do 55 µg/l, co potwierdza jego bardzo szybką degradację (9).

Związki takie, jak fenole i dioksyny, charakteryzujące się dużą lipofilowością, ulegają akumulacji w organizmach

żywych, co stwarza ogromne niebezpieczeństwo. Natomiast badania pozostałości glifosatu w płodach rolnych wykazały bardzo niską jego zawartość, co także sugeruje, że nie jest on związkiem lipofilnym. Pozostałości glifosatu mogą jednak występować w pszenicy, jęczmieniu i produktach pochodzących z tych zbóż oraz w soczewicy, soi, grochu, ale stężenie jego w wielu przypadkach jest bardzo małe, czasami poniżej granicy (progu) wykrywania, tj. (0,05 mg/kg) (10,11).

Agencja Ochrony Środowiska Stanów Zjednoczonych (EPA) podaje, iż dotychczas wykonane badania dotyczące Roundupu, wskazują, że jest on pod względem toksykologicznym stosunkowo bezpiecznym pestycydem. Glifosat podawany doustnie i na skórę wykazywał bardzo niską toksyczność. Badania na zwierzętach wykazały, że nie posiada on właściwości rakotwórczych, teratogennych i mutagennych. Wiadomo także, że glifosat oraz jego preparaty handlowe wykazuje niską toksyczność względem pszczół miodnych, dżdżownic, ptaków i ssaków oraz nie wykazuje toksyczności względem ryb (3).

W czerwcu 1991 r. EPA wyróżniająca pięć klas kancerogenności pestycydów, sklasyfikowała glifosat w klasie E, czyli związków niewykazujących wpływu rakotwórczego względem ludzi (10,11). Po przeprowadzeniu badań na zwierzętach, dotyczących podrażnienia skóry i oczu glifosat został sklasyfikowany jako lekko podrażniający, a preparat handlowy tego związku - Roundup jako średnio podrażniający.

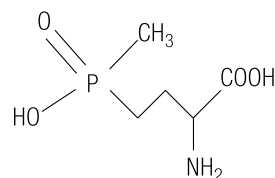
Roundup jest znacznie toksycyniejszy (17–32 razy) w porównaniu do glifosatu ze względu na działanie soli amoniowych i związków powierzchniowo czynnych, występujących w preparacie (12). Wpływem Roundupu na zwierzęta zajmował się także Berrill i wsp. (13). Wykazał on wysoką śmiertelność wśród kijanek żaby *Rana blairi* poddanych działaniu 8 ppm Roundupu, śmiertelność ta nie wystąpiła przy stężeniu 4 ppm. Mann i Bidwell (14) pokazali, że niektóre, powszechnie stosowane preparaty glifosatu, np. Roundup Herbicide i Touchdown były toksyczne dla 4 gatunków żab, podczas gdy inne preparaty, np. Roundup Bioactiv charakteryzowały się dużo mniejszą toksycznością, prawdopodobnie ze względu na użycie różnych surfaktantów.

CZY GLIFOSAT TO RZECZYWIŚCIE NIETOKSYCZNY PESTYCYD?

Mimo tego, że glifosat znany jest rolnictwu od 1971 r., to naukowcy prowadzą dalsze, nieustające eksperymenty, aby odpowiedzieć na pytanie: Czy do tej pory przeprowadzone badania w pełni odzwierciedlają nietoksyczne działanie tego herbicydu?

Wyniki ostatnich badań Sopińskiej, Grochala i Niezgody (15) wskazują, że Roundup, zawierający glifosat, jest toksyczny dla ryb oraz powoduje spadek aktywności systemu immunologicznego, a także zaburzenia w funkcjonowaniu wątroby i nerek. Doniesienia te są alarmujące, ponieważ konsekwencją ich mogą być bardzo poważne choroby.

W latach 1990. w Japonii miały miejsce liczne przypadki zatrucia pestycydem - glufosynatem amonowym (kwas (RS)-(3-amino-3-karboxypropylo)-fosfinowy). Ostre zatrucie tym związkiem powoduje różne symptomy neurologiczne, takie jak śpiączka, konwulsje, które pojawiają się zwykle po okresie 4–60 godzin. Glufosynat amonu posiada podobną strukturę chemiczną do glifosatu (ryc. 2) (16).



Ryc. 2. Wzór glufosynatu amonu (kwas (RS)-(3-amino-3-karboxypropylo)-fosfinowy).

Ostatnie badania onkologów Hardella i Erikssona (17) ze Szwecji wykazały związek pomiędzy ekspozycją na glifosat a pojawieniem się ryzyka wystąpienia chłonnika nieziarniczego, który może dawać przerzuty do licznych narządów.

Stwierdzono także zależność między stosowaniem glifosatu a istnieniem podwyższonego ryzyka poronień w 12–19 tygodniu ciąży u żon farmerów narażonych na działanie na glifosat w okresie prekoncepcyjnym (18).

Wiadomo, że pestycydy mogą prowadzić do powstawania stresu oksydacyjnego rozumianego jako zaburzenie równowagi peroksydacyjno-oksydacyjnej w kierunku utleniania. Konsekwencją stresu oksydacyjnego jest między innymi wzmożona peroksydacja lipidów błony krwinki czerwonej, co powoduje wcześniejsze usuwanie erytrocytów z krwioobiegu (19).

Badania prowadzone przez Bukowską i wsp. (20) wykazały zmiany w funkcjonowaniu erytrocytów (*in vitro*) inkubowanych z Roundupem Ultra 360 SL. Od dawki 500 ppm obserwowano wzrost produktów peroksydacji lipidów w erytrocytach inkubowanych z Roundupem w porównaniu z kontrolą.

Bardzo istotnym parametrem określającym toksyczność związku jest ewentualne utlenianie hemoglobiny (Hb), mogące potencjalnie prowadzić do methemoglobinemii, gdzie istotą zaburzeń jest zwiększone utlenianie żelaza (Fe^{2+}) do żelaza (Fe^{3+}), co powoduje zaburzenia w przenoszeniu tlenu w organizmie, indukuje powstawanie anionorodnika ponadtlenkowego, który może powodować utlenianie grup -SH (19). Ponadto utlenianie żelaza hemowego prowadzi do wytwarzania reaktywnych formy tlenu (RFT), które zapoczątkowują łańcuch procesów oksydacyjnych w krwince czerwonej. Badania prowadzone przez Bukowską i wsp. (20) wykazały wzrost poziomu met-Hb w porównaniu do kontrolnej hemoglobiny o 46% dla dawki 1500 ppm Roundupu oraz zaobserwowano niewielkie wypadanie hemoglobiny z badanego (*in vitro*) roztworu. Wzrost poziomu produktów peroksydacji lipidów oraz poziomu methemoglobiny przyczyniały się do

śmierci erytrocytów, czyli hemolizy obserwowanej po 1 godzinie inkubacji z Roundupem dla dawki 1500 ppm.

Bardzo istotnym parametrem określającym toksyczność związków fosfonianowych jest pomiar aktywności acetylocholinoesterazy, jako że jest ona punktem docelowym działania tej grupy związków. Dlatego oznaczanie aktywności cholinoesteraz krwi ma ogromne znaczenie w diagnostyce zatrucia fosfonianami. Wiadomo, że związki fosforanowe i fosfonianowe reagują z grupą hydroksylową seryny, obecnej w centrum aktywnym tego enzymu, powodując jej ufosforylowanie. Ufosforylowany enzym jest nieczynny i nie może spełniać swojej fizjologicznej roli, jaką jest rozszczepianie acetylocholinoesterazy do choliny i kwasu octowego, co jest, jak wiemy, niezbędne do przekazania kolejnego impulsu nerwowego. Ponieważ acetylocholinoesteraza krwinek czerwonych jest biochemicznie identyczna z enzymem, który występuje w tkance nerwowej, zatem pomiar jej aktywności odzwierciedla zakres zaburzeń w układzie nerwowym. W erytrocytach inkubowanych z Roundupem stwierdzono zmniejszenie aktywności AChE przy dawce 500 ppm o 30%, przy czym zmniejszeniu aktywności tego enzymu o 40% zawsze towarzyszy rozwój zespołu objawów cholinergicznym (20).

W historii badań miały już miejsce błędne oszacowania toksyczności pestycydów. Taka sytuacja dotyczyła DDT (1,1,1-trichloro-2,2-bis-(4-chlorofenyl)-etan), stosowanego jako środka owadobójczego w latach 1940–1970. Po latach okazało się, że ma on ogromną trwałość w środowisku, jest odporny na rozkład enzymatyczny i ulega silnej akumulacji w tkance tłuszczowej.

Błędnie oszacowano także toksyczność mieszanki „Orange Agent”, w skład której wchodziły 2,4-D i 2,4,5-T. Oba te związki wchodzące w jej skład uważane były za mało toksyczne. Po wielu latach badań stwierdzono, że toksyczność 2,4-D i 2,4,5-T jest znacznie większa niż podejrzewano, a ich metabolity 2,4-dichlorofenol i 2,4,5-trichlorofenol są bardziej toksyczne od związków macierzystych (21). Ponadto przy ich syntezie powstaje ok. 1,6–2% dioksyn – wyjątkowo mutagennych i teratogennych związków (22,23).

Powszechnie stosowano także paraquat (jon 1,1'-dimetylo-4,4'-bipirydyniowy) herbicyd, który wykazuje silnie toksyczne, wolnorodnikowe działanie (24). Jeszcze obecnie stosowany preparat Tarol 200 SL (firmy Zeneca Ltd.), zawierający 200 g parakuatu w 1 litrze roztworu, ma termin rejestracji do IV 2007 r.

Pomimo nielicznych doniesień mówiących o toksyczności glifosatu istnieje konieczność prowadzenia dalszych badań mających na celu poznanie nowych „tarcz” działania tego związku, tym bardziej, iż jest on najczęściej stosowanym herbicydem na świecie (25).

Grupą zawodową szczególnie narażoną na kontakt z glifosatem są rolnicy, ogrodnicy, a także działkowcy i ich rodziny, stosujący preparaty zawierające glifosat do pielęgnacji swoich przydomowych ogródków, dlatego prace z użyciem glifosatu powinny być wykonywane zgodnie z zaleceniami znajdującymi się w instrukcji na opakowaniu.

PIŚMIENNICTWO

- Różański L.: Przemiany glifosatu. W: Kozłowska D., Jakubczak, E., Mielcarek M. [red.]. Przemiany pestycydów w organizmach żywych i środowisku. Agra-Enviro Lab., Poznań 1998, ss. 311–313.
- Baerson S.R., Rodriguez D.J., Biest N.A., Tran M., Yuo J.S., Kreuger R.W. i wsp.: Investigating the mechanism of glyphosate resistance in rigid ryegrass (*Lolium rigidum*). *Weed Science* 2002; 50 (6): 721–730.
- Franz J.E., Mao M.K., Sikorski J.A.: Glyphosate A Unique Global Herbicide. ACS Monograph 189. American Chemical Society, Washington CD 1997.
- Fushs M.A., Geiger D.R., Reynolds T.L., Bourque J.E.: Mechanisms of glyphosate toxicity in velvetleaf (*Abutilon theophrasti medikus*). *Pestic. Biochem. Physiol.* 2002; 74 (1): 27–39.
- Ferrel J.A., Witt W.W.: Comparison of glyphosate with other herbicides for weed control in corn (*Zea mays*): Efficacy and economics. *Weed Technol.* 2002; 16 (4): 701–706.
- Chabrier C., Queneherve P.: Control of the burrowing nematode (*Radopholus similis* Cobb) on banana: impact of the banana field destruction method on the efficiency of the following fallow. *Crop Protect.* 2003; 22 (1): 121–127.
- Cox C.: Glyphosate (Roundup). *J. Pesticide Reform* 1998; 18: 3–16.
- Hoch H.C.: Penetration of chemicals into the malus leaf cuticle. *Planta* 1979; 147: 186–195.
- Beck A.E.: Glyphosate residues in surface water following. *Inland Waters Directorate* 1987, 34: 10–14.
- Food and Agriculture Organization, World Health Organization: Pesticide residues in food-1986. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues, 29 September – 8 October 1986, Rome, Italy. FAO Plant Production and Protection Paper 1986; 77: 1–30.
- Food and Agriculture Organization, World Health Organization: Pesticide residues in food-Evaluations 1987: Part 1. Residues. Joint Meeting on Pesticide Residues, Rome, Italy. FAO Plant Production and Protection Paper 1988; 86 (1): 1–71.
- Atkinson D.: Toxicological properties of glyphosate – a summary. W: Grossbard E., Atkinson D. [red.]. *The Herbicide Glyphosate*. Butterworths, London 1985, ss. 127–131.
- Berrill M., Bertram S., Pauli B.: Effects of pesticides on amphibian embryos and larvae. *Herpetol. Conserv.* 1997; 1: 233–245.
- Mann R.M., Bidwell J.R.: The toxicity of glyphosate and several glyphosate formulations to four species of southwestern Australian frogs. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 1999; 36: 193–199.
- Sopinska A., Grochala A., Niezgoda J.: Influence of water polluted with herbicide Roundup on the organism of fish. *Med. Weter.* 2000; 56: 593–597.
- Hori Y., Fujisawa M., Shimada K., Hirose Y.: Determination of glufosinate ammonium and its metabolite. 3. Methylphosphinicopropionic acid, in human serum by gas chromatography – mass spectrometry following mixed-mode solid-phase extraction and t-BDMS derivatization. *J. Anal. Toxicol.* 2001; 25: 225–262.
- Hardell Lenart M.D., Eriksson M.: Exposure to pesticides as risk factor for Non-Hodgkin's lymphoma and hairy cell leukemia: Pooled analysis of two Swedish case-control studies. *Leuk. Lymphoma* 2002; 43: 1043–1049.

18. Arbackie T.E., Lin Z., Mert L.S.: An exploratory analysis of the effect of pesticide exposure on the risk of spontaneous abortion in an Ontario farm population. *Environ. Health Perspect.* 2001; 109: 851–857.
19. Bartosz G.: *Druga twarz tlenu*. Wadawnictwo Naukowe – Państwowe Wydawnictwo Nnaukowe, Warszawa 1995.
20. Bukowska B., Pieniążek D., Duda W.: Hemolysis and lipid peroxidation in human erythrocytes incubated with Roundup. *Curr. Top. Biophys.* 2002; 26 (2): 245–249.
21. Bukowska B., Chajdys A., Duda W., Duchnowicz P.: Effect of phenoxy-herbicides and their metabolites on the activity of catalase in the human erythrocyte. *Cell Biol. Int.* 2000; 24: 705–711.
22. Sewall C.H., Lucier G.W., Tritscher A.M., Clark G.C.: TCDD-mediated changes in hepatic epidermal growth factor receptor may be a critical event in the hepatocarcinogenic action of TCDD. *Carcinogenesis (Lond.)* 1993; 14: 1885–1893.
23. Pohjanvirta R., Tuomisto J.: Short-term toxicity of 2,3,7,8-tetrachloro-dibenzo-p-dioxin in laboratory animals: effects, mechanism, and animal models. *Pharmacol. Rev.* 1994; 46 (4): 483–549.
24. Duda W.: Comparative studies of paraquat interactions with fish and bovine oxy- and deoksyhemoglobins. *Acta Univer. Lodziensis. Folia Biochimica et Biophysica* 1992; 9: 53–63.
25. Baylis A.D.: Why glyphosate is a global herbicide: strengths, weaknesses and prospects. *Pestic. Manage Sciences* 2000; 56: 299–308.