



# Glifosat – frakcja wdychalna [*N*-(fosfonometylo)glicyna] Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego<sup>1,2</sup>

## Glyphosate – inhalable fraction [*N*-(phosphonomethyl)glycine] Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

AGNIESZKA KLIMECKA

<https://orcid.org/0000-0001-8469-9557>

e-mail: [agnieszka.klimecka@imp.lodz.pl](mailto:agnieszka.klimecka@imp.lodz.pl)

SŁAWOMIR CZERCZAK

<https://orcid.org/0000-0002-5934-6861>

JOANNA JUREWICZ

<https://orcid.org/0000-0001-9645-0134>

Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. J. Nofera w Łodzi  
Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, Poland

<b>NDS</b>	10 mg/m <sup>3</sup>
<b>NDSCh</b>	nie ustalono
<b>NDSP</b>	nie ustalono
<b>DSB</b>	nie ustalono

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 19-20.10.2021 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 30.10.2023 r.

### Streszczenie

Glifosat jest bezwonnym ciałem stałym występującym w postaci białego krystalicznego proszku. Jest aktywnym składnikiem herbicydów o szerokim spektrum działania, a stosowany w mniejszych dawkach jest regulatorem wzrostu roślin i środkiem osuszającym. W Polsce od 2001 r. obowiązuje wartość NDS glifosatu na poziomie 10 mg/m<sup>3</sup>. W ciągu ostatnich 25 lat ukazało się wiele nowszych wyników badań dotyczących potencjalnego działania szkodliwego na płód i rakotwórczości glifosatu. Europejska Agencja ds. Chemikaliów (ECHA) podjęła ponowną ocenę właściwości glifosatu w celu ich przedstawienia Europejskiemu Urzędowi ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA). Rozpatrywano także nową klasyfikację zharmonizowaną glifosatu (zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu i Rady 1272/2008). W kontekście tych działań niezbędną była weryfikacja aktualnie obowiązującej w Polsce wartości NDS. Za podstawę wyprowadzenia wartości NDS przyjęto dawkę 155 mg/kg mc./dzień. Dawkę tę uznano za wartość NOAEL dla działania ogólnoustrojowego przy narażeniu myszy na glifosat drogą pokarmową. Nie znaleziono podstaw do zmiany dotychczas obowiązującej wartości NDS (10 mg/m<sup>3</sup>).

<sup>1</sup> Wartość NDS glifosatu została w dniu 30.10.2023 r. przyjęta na 106. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i następnie została przedłożona ministrowi właściwemu ds. pracy (wniosek nr 122) w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych w środowisku pracy.

<sup>2</sup> Opracowano i wydano na podstawie wyników V etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Narodowego Centrum Badań i Rozwoju. Projekt nr II.PB.03 pt. „Opracowanie dokumentacji dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego dla 30 czynników chemicznych szkodliwych dla zdrowia, w tym rakotwórczych”.  
Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy

Glifosat ma bardzo niską prężność par – narażenie będzie występować jedynie na pył glifosatu lub aerozol jego roztworu wodnego. Nie ma podstaw do ustalenia najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) glifosatu oraz wartości dopuszczalnej w materiale biologicznym (DSB). Glifosat nie spełnia kryteriów do oznakowania notacją „skóra”.

**Słowa kluczowe:** glifosat, toksyczność, herbicydy, środowisko pracy, narażenie zawodowe, wartość NDS.

## Abstract

Glyphosate is an odorless solid in the form of white crystalline powder. It is an active ingredient in broad-spectrum herbicides, which used at lower doses is a plant growth regulator and desiccant. In Poland since 2001 the MAC value for glyphosate is 10 mg/m<sup>3</sup>. Over the past 25 years many new research findings have been published regarding the potential fetotoxicity and carcinogenicity of glyphosate. The European Chemicals Agency (ECHA) reassessed the properties of glyphosate in order to presenting them to the European Food Safety Authority (EFSA). A new harmonized classification of glyphosate was also considered (in accordance with Regulation 1272/2008 of the Parliament and of the Council). In this context, it was necessary to verify the MAC value currently in force in Poland. The basis for calculating the MAC value was the dose of 155 mg/kg bw./day, considered as the NOAEL for systemic effects after oral exposure in mice. No basis for changing the current MAC value (10 mg/m<sup>3</sup>) were found. It should be considered that glyphosate has a very low vapor pressure – exposure occurs to glyphosate dust or aqueous solution only. There are no basis to establish the STEL value and the Biological Exposure Index (BEI). Glyphosate do not meet the criteria for "Skin" notation.

**Keywords:** glyphosate, toxicity, herbicides, working environment, occupational exposure, MAC, OEL.

Adres do korespondencji/Contact details: Agnieszka Klimecka, Instytut Medycyny Pracy im. J. Nofera, ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8, 91-348 Łódź, e-mail: agnieszka.klimecka@imp.lodz.pl

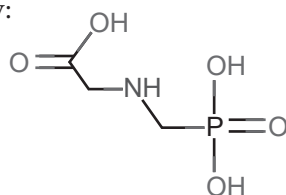
## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

### Ogólna charakterystyka substancji

Glifosat jest organicznym związkiem chemicznym z grupy fosfonianów, w swojej cząsteczce zawiera również grupę karboksylową i aminową – jest pochodną kwasu fosfonowego połączonego z glicyną.

Ogólna charakterystyka glifosatu (CLH Report 2016; ECHA 2021a; GESTIS 2021a; PubChem 2021):

- wzór sumaryczny: C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>5</sub>P
- wzór strukturalny:



- nazwa IUPAC: *N*-(fosfonometylo)glicyna, *N*-(phosphonomethyl)glycine, 2(phosphonomethylamino)acetic acid
- nazwa CAS: *N*-(phosphonomethyl)glycine
- numer CAS: 1071-83-6

- numer indeksowy: 607-315-00-8
- numer WE: 213-997-4
- synonimy: *N*-(fosfonometylo)glicyna, kwas 2-(fosfonometyloamino)octowy, PMG.

Glifosat ma zharmonizowaną klasyfikację w Unii Europejskiej, określoną w tabeli 3 załącznika VI do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. UE L 353 z 31.12.2008 ze zm.). Klasyfikację przedstawiono w tabeli 1, a oznakowanie na rycinie 1.

### Właściwości fizykochemiczne

Glifosat jest bezwonny ciałem stałym występującym w postaci białego krystalicznego proszku. Właściwości fizykochemiczne glifosatu (*Brzeźnicki, Bonczarowska* 2008; CLH Report 2016; GESTIS 2021a; PubChem 2021; TOXINZ 2021):

- masa molowa: 169,07 g/mol

- temperatura topnienia: 189,5°C
- temperatura wrzenia: w 230°C następuje rozkład substancji
- temperatura zapłonu: brak danych
- temperatura samozapłonu: niesamozapalny
- gęstość: 1,705 g/cm<sup>3</sup> (20°C)
- gęstość par nasyconych względem powietrza (gęstość powietrza = 1): 5,89
- pH 2,5 (10 g/l, 20°C)
- współczynnik podziału oktanol-woda (log K<sub>ow</sub>): -3,4
- prężność par: 1,31 · 10<sup>-5</sup> Pa (25°C)
- rozpuszczalność w wodzie: 10 g/l (20°C), 12 g/l (25°C)
- rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach: praktycznie nierozpuszczalny w rozpuszczalnikach organicznych (acetonie, etanolu, ksylenie)
- lepkość: brak danych
- współczynnik załamania światła: brak danych
- biodegradacja w wodzie: nie ulega biodegradacji (<60%)

- współczynniki przeliczeniowe:  
 1 ml/m<sup>3</sup> (ppm) = 6,91 mg/m<sup>3</sup>  
 1 mg/m<sup>3</sup> = 0,145 ml/m<sup>3</sup> (ppm).

## Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

### Otrzymywanie

W przemysłowej produkcji glifosatu stosuje się dwa rodzaje syntez. Pierwszy sposób otrzymywania polega na reakcji kwasu iminodioctowego (lub chlorowodoru tego kwasu) i formaldehydu z kwasem fosforowym(III). Produkt tej reakcji – kwas N-fosfonometyloiminodioctowy (PMIDA) – poddaje się następnie dekarboksylacji (poprzez utlenianie), w wyniku czego otrzymywany jest glifosat. Utlenianie można prowadzić poprzez zastosowanie stężonego kwasu siarkowego, nadtlenu wodoru, elektrolizy lub tlenu/powietrza na katalizatorze. Używany do syntezy kwas fosforowy(III) czasami powstaje *in situ* z trichloru fosforu przy użyciu

**Tabela 1.** Klasyfikacja i oznakowanie glifosatu zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 (CLP), (Rozporządzenie... 2008)

**Table 1.** Harmonized classification and labeling of glyphosate in accordance with Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council (Rozporządzenie ... 2008)

Nazwa chemiczna	Klasyfikacja		Oznakowanie	
	klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody hasel ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia
Glifosat (ISO) N-(Fosfonometylo)glicyna	Eye Dam. 1 Aquatic Chronic 2	H318 H411	GHS05 GHS09 Dgr	H318 H411

Objaśnienia:

Eye Dam. 1 – Poważne uszkodzenie oczu, kategoria 1.

Aquatic Chronic 2 – Stwarzające zagrożenie dla środowiska wodnego, Toksyczność przewlekła, kategoria 2.

H318 – Powoduje poważne uszkodzenie oczu.

H411 – Działa toksycznie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki.

Dgr – kod hasła ostrzegawczego „niebezpieczeństwo”.



GHS05



GHS09

**Rycina 1.** Piktogramy GHS wskazujące rodzaj zagrożenia, określone w rozporządzeniu WE nr 1272/2008 (CLP)

**Figure 1.** GHS hazard pictograms set out in the Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP)

wody wytworzonej w reakcji Mannicha kwasu iminodiectowego z formaldehydem lub po dodaniu trichloru fosforu do wodnego roztworu kwasu iminodiectowego. Kwas iminodiectowy jest zwykle przygotowywany na miejscu różnymi metodami w zależności od dostępności odczynników.

Drugi sposób otrzymywania glifosatu wykorzystuje glicynę zamiast kwasu iminodiectowego. Pozwala to uniknąć potrzeby dekarboksylacji, ale wymaga dokładniejszej kontroli stechiometrii, ponieważ amina pierwszorzędowa może reagować z jakimkolwiek nadmiarem formaldehydu z wytworzeniem bis(hydroksymetylo)glicyny, którą należy zhydrolizować podczas obróbki, aby uzyskać żądany produkt. Glicynę dodaje się najpierw do mieszaniny trietyloaminy i paraformaldehydu (w przybliżeniu dwa równoważniki) w metanolu. W tych warunkach tworzy się związek pośredni bis(hydroksymetylo)glicyna. Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się następnie fosfonian dimetylu, powstaje ester fosfonianowy. Dodatek stężonego HCl w temperaturze pokojowej powoduje usunięcie grupy hydroksymetylowej, a dalszą hydrolizę estru fosfonianowego z wytworzeniem glifosatu prowadzi się poprzez ogrzewanie roztworu (Dill i in. 2010).

Aby zwiększyć rozpuszczalność technicznego glifosatu w wodzie, formuluje się go w postaci soli izopropylaminowej, monoamonowej, potasowej, sodowej lub trimetylosulfonium (trimesium). Najbardziej powszechna jest sól izopropylaminowa, której nadaje się postać płynnego koncentratu (zawartość składnika aktywnego 5 ÷ 62%), płynu gotowego do użycia (składnik aktywny 0,5 ÷ 20%), płynu pod ciśnieniem (składnik aktywny 0,75 ÷ 0,96%), ciała stałego (składnik aktywny 76 ÷ 94%) lub pastylki/tabletki (składnik aktywny 60 ÷ 83%), (US EPA 1993a). Według raportów w samych Stanach Zjednoczonych dostępnych jest ponad 750 produktów zawierających glifosat (NPIC 2010).

Produkty komercyjne zawierają różne niejonowe środki powierzchniowo czynne, jednym z najbardziej popularnych surfaktantów była polietyloksylowana amina łojowa (polioksyetylenoamina – POEA). Środki te zarówno ułatwiają adsorpcję preparatu, jak i zwiększają efektywność jego wnikania do tkanek roślinnych (Kwiatkowska i in. 2013). Preparaty mogą zawierać także inne składniki czynne, takie jak simazyna, kwas 2,4-dichlorofenoksyoctowy (2,4-D) lub kwas 4-chloro-2-metylofenoksyoctowy, a odporność roślin na herbicydy

zwiększa popyt na nowe preparaty herbicydowe zawierające wiele aktywnych składników (IARC 2016). Ze względu na wyniki badań świadczące o tym, że POEA może wykazywać większą toksyczność niż sam glifosat, jak również zwiększać toksyczność preparatów z glifosatem, w ostatnich latach odchodzono od stosowania POEA w środkach ochrony roślin. Obecnie obowiązuje rozporządzenie Komisji (UE) 2021/383 z dnia 3 marca 2021 r. zmieniające załącznik III do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1107/2009 zawierający wykaz składników obojętnych, które nie mogą wchodzić w skład środków ochrony roślin. Wykaz ten został wprowadzony do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1107/2009 z dnia 21 października 2009 r. dotyczącego wprowadzania do obrotu środków ochrony roślin. W zmienionym wykazie znajdują się m.in. „aminy, łój alkilowany, etoksylowane propoksylowane, POEA” (numer CAS: 68213-26-3), a jako powód ich zakazu podano „obawy lub luki w danych związane z potencjalnymi skutkami dla zdrowia ludzi lub dla środowiska”. Prawny zakaz stosowania POEA w środkach ochrony roślin obowiązuje zatem dopiero od niedawna, ponieważ opublikowano go 4 marca 2021 r., a wszedł w życie dwudziestego dnia po jego opublikowaniu. Ponadto, ponieważ w przeszłości produkty na bazie glifosatu zawierały ten składnik i możliwa jest nadal ich obecność w użyciu lub na rynku (a jeśli już całkowicie zniknęły z użycia, to dopiero niedawno), uznano, że w niniejszej dokumentacji będą zawarte ogólne informacje o POEA (mimo że wiodący preparat do oceny glifosatu jako substancji czynnej w środkach ochrony roślin w UE nie zawierał POEA). Ma to na celu również podkreślenie, że stosowanie w przeszłości preparatów zawierających POEA może mieć odległe skutki i dlatego nie byłoby właściwe całkowite pominięcie POEA w opisie glifosatu.

### **Zastosowanie**

Glifosat jest powszechnym nieselektywnym herbicydem o szerokim spektrum działania, który skutecznie zabija lub tłumi wszystkie typy roślin, w tym trawy, byliny, winorośle, krzewy i drzewa. Glifosat stosowany w mniejszych dawkach jest regulatorem wzrostu roślin i środkiem osuszającym. Ma zastosowania rolnicze i pozarolnicze na całym świecie (IARC 2016). Jego działanie polega na hamowaniu enzymu syntazy 5-enolpirogonosziki-3-fosforanu (EPSPS), odpowiedzialnego



za biosyntezę choryzmianu, związku pośredniego w biosyntezie fenyloalaniny, tyrozyny i tryptofanu – aminokwasów aromatycznych niezbędnych do syntezy białek. W ten sposób zahamowany jest wzrost roślin. Ten szlak biosyntezy aminokwasów aromatycznych nie występuje u przedstawicieli królestwa zwierząt, co sprawia, że blokada tego szlaku jest skutecznym inhibitorem biosyntezy aminokwasów wyłącznie dla roślin (Stephenson, Harris 2016; Williams i in. 2000).

Europejska Agencja Chemikaliów (ECHA) nie podaje danych na temat rocznej produkcji glifosatu ani liczby rejestrujących w ramach rozporządzenia REACH, ponieważ glifosat jako substancja czynna środków ochrony roślin podlega odrębnym przepisom.

Według raportów glifosat wytwarzało co najmniej 91 producentów w 20 krajach, w tym 53 w Chinach, 9 w Indiach, 5 w USA, a także w Australii, Kanadzie, na Cyprze, w Egipcie, Niemczech, Gwatemali, na Węgrzech, w Izraelu, Malezji, Meksyku, Singapurze, Hiszpanii, Tajwanie (Chiny), Tajlandii, Turcji, Wielkiej Brytanii i Wenezueli (Farm Chemicals International 2015). Glifosat został zarejestrowany w 2010 r. w ponad 130 krajach i jest prawdopodobnie najczęściej stosowanym herbicydem na świecie z roczną globalną produkcją szacowaną na ok. 600 000 ton w 2008 r., zwiększającą się do ok. 650 000 ton w 2011 r. i do 720 000 ton w 2012 r. (IARC 2016).

Glifosat jest jednym z najczęściej stosowanych herbicydów w rolnictwie europejskim. Całkowitą sprzedaż glifosatu szacuje się na 46 527 ton substancji aktywnej w 2017 r. w Europie (UE 28 + 3). Ogólnie sprzedaż glifosatu stanowi 33% całkowitej sprzedaży herbicydów w krajach UE (+ 3 spoza UE). Sprzedaż glifosatu (w ilości składników aktywnych) jest najwyższa we Francji (20% całkowitej sprzedaży glifosatu w UE 28 + 4 w 2017 r.), Polsce (14%), Niemczech (10%), Włoszech (8%) i Hiszpanii (8%). Wśród pięciu krajów o najwyższym zużyciu glifosatu w 2017 r. znalazły się Dania, Polska, Holandia, Portugalia i Francja ( $\geq 0,32$  kg składnika aktywnego/ha), (Antier i in. 2020).

Komisja Europejska przyznała pięcioletnią zgodę na stosowanie glifosatu w 2017 r. (Rozporządzenie... 2017). Został on wówczas dopuszczony do stosowania w UE do 15 grudnia 2022 r. Oznaczało to, że do tego dnia mógł być stosowany jako substancja czynna w środkach ochrony roślin, pod warunkiem że każdy produkt zostanie

dopuszczony do obrotu przez właściwe organy krajowe w poszczególnych państwach członkowskich UE po przeprowadzeniu oceny bezpieczeństwa. Grupa Oceniająca ds. Glifosatu (AGG) przedstawiła 10 sierpnia 2021 r. zaktualizowane wersje Renewal Assessment Report (RAR) i raportu CLH odpowiednio do Europejskiego Urzędu ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA) i ECHA. RAR liczy ok. 11 000 stron. Dla porównania, typowy raport oceny substancji czynnej obejmuje mniej niż 5000 stron. Jednocześnie AGG przesłała ECHA propozycję zharmonizowanej klasyfikacji i oznakowania (dokumentacja CLH), która posłuży jako podstawa do klasyfikacji. 23 września 2021 r. ECHA i EFSA rozpoczęły równoległe konsultacje dotyczące wstępnych ocen naukowych glifosatu. Po konsultacjach zebrane uwagi dalej analizowano w odpowiednich procesach (ECHA 2021b; EFSA 2023a).

2 grudnia 2021 r. ogłoszono, że podczas konsultacji zebrano ponad 400 zgłoszeń z UE i spoza UE. Specjalne konsultacje dotyczące informacji potencjalnie istotnych dla klasyfikacji glifosatu prowadzono od 30 marca do 14 kwietnia 2022 r. Dotyczyły one wybranych klas zagrożenia. W maju 2022 r. EFSA i ECHA zaktualizowały harmonogram działań dotyczących oceny glifosatu z powodu otrzymania bardzo dużej ilości komentarzy i informacji. Dodatkowe informacje otrzymane na poszczególnych etapach konsultacji zostały przeanalizowane przez Grupę Oceniającą ds. Glifosatu (AGG) złożoną z czterech państw członkowskich UE – Francji, Węgier, Holandii i Szwecji – która na tej podstawie zaktualizowała swój wstępny projekt Renewal Assessment Report (dRAR), (ECHA 2023; EFSA 2022a).

30 maja 2022 r. ukazała się informacja, że Komitet ds. Oceny Ryzyka (RAC) przy ECHA zgodził się zachować obecną klasyfikację glifosatu jako powodującego poważne uszkodzenie oczu i działającego toksycznie na organizmy wodne. Na podstawie szeroko zakrojonego przeglądu dowodów naukowych Komitet ponownie stwierdził, że klasyfikowanie glifosatu jako czynnika rakotwórczego nie jest uzasadnione (ECHA 2023; RAC 2022).

30 września 2022 r. AGG przedłożyła zaktualizowaną wersję raportu RAR do EFSA. Uwzględnione zostały w nim dodatkowe informacje zebrane w drodze konsultacji społecznych i z państwami członkowskimi, w tym dodatkowe dane zebrane przez Grupę ds. Odnowienia Zezwolenia dla Glifosatu (GRG).

2 grudnia 2022 r. Komisja Europejska przedłużyła dopuszczenie glifosatu do stosowania o rok, do 15 grudnia 2023 r. (Rozporządzenie... 2022). Decyzję tę podjęto, aby dać EFSA wystarczająco dużo czasu na zakończenie i podsumowanie wzajemnej oceny, zaplanowane na lipiec 2023 r. (EFSA 2023a).

22 grudnia 2022 r. EFSA opublikowała raporty ze spotkań ekspertów EFSA i państw członkowskich UE, które odbyły się w okresie od 14 listopada do 2 grudnia 2022 r. Na spotkaniach dokonano wzajemnej oceny zaktualizowanego RAR i szczegółowego przeglądu RAR przez AGG w świetle wyników spotkań ekspertów. Opublikowany raport zawiera zapis omówionych punktów i wniosków wyciągniętych w odniesieniu do każdego punktu (EFSA 2022b; 2023a).

6 lipca 2023 r. EFSA udostępniła Komisji Europejskiej i państwom członkowskim wnioski z przeglądu oceny ryzyka wynikającego ze stosowania glifosatu, aby poinformować o decyzji podjętej w sprawie utrzymania glifosatu w unijnym wykazie zatwierdzonych substancji czynnych do stosowania w pestycydach. EFSA opublikowała ulotkę informacyjną (EFSA 2023b) i komunikat prasowy podsumowujący wnioski. Jak przekazano w komunikacie, w wyniku oceny wpływu glifosatu na zdrowie ludzi, zwierząt i środowisko nie zidentyfikowano krytycznych obszarów budzących obawy. Niektóre luki w danych wskazano we wnioskach do rozważenia przez Komisję Europejską i państwa członkowskie na kolejnym etapie procesu odnawiania zatwierdzenia. Według EFSA nie zidentyfikowano żadnych krytycznych obszarów budzących obawy podczas przeglądu danych i oceny substancji czynnej glifosatu w odniesieniu do ryzyka, jakie stwarza ona dla ludzi i zwierząt lub dla środowiska. Obawę definiuje się jako krytyczną, gdy dotyczy ona wszystkich proponowanych zastosowań ocenianej substancji czynnej (np. zastosowania przedsiewne, zastosowania po zbiorach itp.), co uniemożliwia jej zatwierdzenie lub odnowienie zatwierdzenia (EFSA 2023c).

Wnioski z przeglądu i wzajemnej oceny glifosatu 26 lipca 2023 r. opublikowano w EFSA Journal (EFSA 2023d). Zgodnie z podsumowaniem ocena pakietu danych nie ujawniła żadnych kwestii, których nie można byłoby wyjaśnić lub które należało uwzględnić jako krytyczne obszary budzące wątpliwości w odniesieniu do tożsamości, właściwości fizykochemicznych i technicznych substancji czynnej oraz preparatu do reprezentatywnych zastosowań, a także metod analitycznych. W działaniu

toksycznym na ssaki i w narażeniu niezwiązanym z dietą nie zidentyfikowano żadnych krytycznych obszarów budzących obawy. Nie można było zakończyć oceny specyfikacji referencyjnej, ponieważ jedno z zanieczyszczeń wykazało potencjał działania klastogennego w teście aberracji chromosomowej in vitro, który nie został odpowiednio zbadany in vivo. Zanieczyszczenie to było obecne w niektórych partiach wykorzystanych w badaniach toksyczności na poziomach reprezentatywnych dla proponowanej specyfikacji referencyjnej, jednakże nie można było ustalić maksymalnego poziomu tego zanieczyszczenia. Badania przeprowadzone z użyciem preparatu do reprezentatywnych zastosowań „MON 52276” nie wykazały ostrej toksyczności ani genotoksyczności. Badania toksykologiczne były dostępne dla wszystkich składników preparatu z wyjątkiem jednego (obecnego w znaczącej ilości w produkcie końcowym), w przypadku którego nie były dostępne informacje dotyczące toksyczności krótkoterminowej i przewlekłej dawki wielokrotnej. Aby wyciągnąć ostateczne wnioski z oceny ryzyka „MON 52276”, należało ocenić dane dotyczące toksyczności dawki wielokrotnej dla tego składnika. W wyniku oceny opartej na dostępnych dowodach glifosat nie spełnia kryteriów określających właściwości zaburzające funkcjonowanie układu hormonalnego określonych w pkt. 3.6.5 i 3.8.2 załącznika II do rozporządzenia (WE) nr 1107/2009, zmienionego rozporządzeniem Komisji (UE) nr 2018/605 (EFSA 2023d).

25 sierpnia 2023 r. udostępniono obszerny raport z przeglądu i wzajemnej oceny glifosatu w UE pod kątem ryzyka związanego z jego stosowaniem (EFSA 2023e). Pełna ocena ryzyka oraz pozostałe dokumenty uzupełniające związane z wzajemną oceną zostały opublikowane przez EFSA we wrześniu 2023 r. (EFSA 2023a).

### **Narażenie zawodowe**

Według danych dotyczących narażenia zawodowego w Polsce, uzyskanych od Głównego Inspektora Sanitarnego, w latach 2019-2020 nie stwierdzono przekroczeń wartości NDS glifosatu na stanowiskach pracy. W warunkach pracy z glifosatem o stężeniach w zakresie 0,1 ÷ 0,5 wartości NDS w 2019 r. było zatrudnionych 66 osób (GIS 2021) – wszystkie pracowały przy produkcji chemikaliów i wyrobów chemicznych (PKD 20), który to dział gospodarki obejmuje m.in. produkcję środków agrochemicznych.

W Polsce istnieją zakłady produkujące środki ochrony roślin na bazie glifosatu. Nawet jeśli same nie produkują substancji aktywnej, to używają jej do formulacji. Jednym z takich zakładów jest CIECH SA, który w lutym 2021 r. zarejestrował w Ministerstwie Rolnictwa i Rozwoju Wsi nową technologię formulacji glifosatu (CIECH 2021).

W Polsce wartość NDS dla glifosatu  $10 \text{ mg/m}^3$  obowiązuje od 2 stycznia 2001 r. Dokumentacja dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego dla glifosatu została opracowana w 1995 r. Prace nad aktualizacją dokumentacji NDS podjęto ponownie, ponieważ w ciągu ostatnich 25 lat ukazało się szereg nowszych wyników badań i danych, głównie z piśmiennictwa amerykańskiego, dotyczących potencjalnego działania rakotwórczego glifosatu i działania szkodliwego na płód. Opisy przypadków dotyczą amerykańskich rolników niewykwalifikowanych, którzy przez wiele lat bez środków ochrony stosują duże ilości glifosatu na znaczne obszary pól soi modyfikowanej genetycznie. U operatorów opisano przypadki występowania chłoniaków niezłośliwych. Także Europejska Agencja ds. Chemikaliów (ECHA) podjęła prace nad ponowną oceną właściwości glifosatu w celu przedstawienia wyników tej oceny do Europejskiego Urzędu ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA). Jednocześnie rozpatrywano także nową klasyfikację glifosatu zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu i Rady 1272/2008 (CLP) i rozpoczęto równoległe konsultacje dotyczące wstępnych ocen naukowych glifosatu. Sąd niezbędna była weryfikacja aktualnie obowiązującej wartości NDS glifosatu pod kątem zgodności z dostępnymi opiniami i ocenami eksperckimi i interpretacją danych toksykologicznych.

W dniu 15 marca 2017 r. Komitet ds. Oceny Ryzyka (RAC) wyraził zgodę na utrzymanie ujednoliconej klasyfikacji glifosatu wyłącznie jako substancji powodującej poważne uszkodzenie narządu wzroku. Dostępne dane, głównie z piśmiennictwa amerykańskiego, dotyczą potencjalnego działania rakotwórczego glifosatu i jego szkodliwego działania na płód: „ekspozycja na glifosat, główny składnik szeroko stosowanego herbicydu o nazwie Roundup, zwiększa ryzyko chorób nowotworowych, zwłaszcza chłoniaka niezłośliwego” (Medycyna Praktyczna... 2019). Aktualizacja dokumentacji ma na celu weryfikację tych doniesień. Obowiązująca wartość NDS ma podstawy w dokumentacji z 1995 r., zatem opracowanie nowej dokumentacji było konieczne również ze względu

na ukazanie się nowszych wyników badań, dotyczących nie tylko rakotwórczości, ale także innych skutków zdrowotnych.

Narażenie zawodowe na glifosat może występować wśród rolników, ogrodników, leśników i pracowników szkółek leśnych oraz pracowników zieleni miejskiej (zwalczanie chwastów w mieście). Narażenie parazawodowe może pojawiać się wśród członków rodzin rolników (IARC 2016). Narażenie wśród tych pracowników występuje podczas wykonywania prac takich, jak: przygotowanie roztworów użytkowych preparatów handlowych, przeprowadzanie oprysków, czyszczenie i konserwacja aparatury aplikacyjnej, a także na skutek błędów i wypadków (Kwiatkowska i in. 2013). Badania pracowników ogrodnictwa rozpylających herbicydy w obszarach mieszkalnych i publicznych lub rozpylających pestycydy w szklarniach sugerują, że narażenie przez skórę jest główną drogą narażenia zawodowego, stanowiącą do 99% całkowitego narażenia organizmu. Wielkości potencjalnego narażenia przez skórę różnią się w zależności od wykonywanego etapu prac z herbicydem, metody i warunków aplikacji, czynnika ludzkiego i użycia środków ochrony indywidualnej. Wyższe poziomy narażenia wiążą się z etapami mieszania i załadunku, szczególnie gdy operacje te wykonuje się kilkakrotnie w ciągu dnia. Większe narażenie ma związek także z aplikacją herbicydu metodami wysokociśnieniowymi, a także z przechodzeniem przez mgłę rozpylanego preparatu podczas aplikacji przy użyciu ręcznej lancy oraz z powodu jego transferu z powierzchni wcześniej nim potraktowanych (Connolly i in. 2017).

Jauhainen i in. (1991) ocenili krótkoterminowe skutki narażenia na glifosat u 5 pracowników leśnych podczas prac związanych z aplikacją herbicydów. Dane uzyskane w badaniach pracowników, którzy rozpylali Roundup (nazwa handlowa jednego z komercyjnych produktów zawierających glifosat jako składnik aktywny), porównano z wynikami uzyskanymi z badań podstawowych przed narażeniem, a także z danymi uzyskanymi od grupy nienarażonych pracowników kontrolnych. Nie stwierdzono wpływu na hematologię, parametry biochemiczne, EKG, czynność płuc, ciśnienie krwi ani częstość akcji serca 1 tydzień po aplikacji herbicydu. Pomiarzy stężeń glifosatu w strefie oddychania operatorów w zdecydowanej większości wykazały wartości nie większe niż  $1,3 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ . Z tej oraz kilku innych prac wynika, że wielkość narażenia



drogą inhalacyjną i dermalną podczas nanoszenia herbicydów jest bardzo niska. Stężenia glifosatu w strefie oddychania pracownika zajmującego się aplikacją herbicydu mieściły się w zakresie od niewykrywalnych do  $39 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (Kramer 1978). Dawki wynikające z narażenia drogą dermalną podczas aplikacji mierzone metodami dozymetrii pasywnej mieściły się w przedziale  $0,003 \div 4,7 \mu\text{g}/\text{kg mc./h}$  pracy. Ubranie zmniejszało narażenie rąk średnio o 77% (Lavy i in. 1992). Największe narażenie skóry (rąk) powodowały prace związane z napełnianiem zbiorników do rozpylania herbicydu. Wynosiło ono  $4 \cdot 10^{-2} \div 12 \mu\text{g}/\text{kg mc./operację}$  napełniania przy założeniu, że każda operacja trwała 10 min (Kramer 1978).

Williams i in. (2000) na podstawie kilku opisanych w swojej pracy badań oszacowali dawkę glifosatu, jaką przyjąłby dorosły operator wykonujący opryski (masa ciała 64,4 kg, ilość wdychanego powietrza  $1,3 \text{ m}^3/\text{h}$ ), a maksymalna dobowa ostra ekspozycja na glifosat została oszacowana przy użyciu najwyższego wyniku z pomiarów opisanych przez tych autorów. Oszacowana dawka glifosatu wynikająca z jednej 10-minutowej operacji mieszania i napełniania wynosiła  $12 \mu\text{g}/\text{kg mc.}$ , a dawki inhalacyjną i dermalną wynikające z 8-godzinnych prac związanych z aplikacją herbicydu na bazie glifosatu oszacowano odpowiednio na poziomie 6,2 i  $38 \mu\text{g}/\text{kg mc.}$  Podsumowując, maksymalne ostre narażenie pracownika podczas oprysku obliczono na poziomie  $56,2 \mu\text{g}/\text{kg mc./dzień}$ . Przewlekłe narażenie operatora oszacowano w tej samej pracy na podstawie średnich z wyników pomiarów. Średnia dawka podczas 10-minutowej operacji napełniania zbiornika wynosiła  $6,3 \mu\text{g}/\text{kg mc.}$ , średnia dawka wchłonięta drogą dermalną podczas aplikacji wynosiła  $5,1 \mu\text{g}/\text{kg mc./dzień}$ . Średnie stężenie w powietrzu było trudne do obliczenia, ponieważ wiele wyników zamieszczonych w pracach było poniżej poziomu wykrywalności. Wykorzystując średnie stężenie w powietrzu określone w pracy Kramera (1978), wynoszące  $2,87 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , przewlekłe dawki inhalacyjne dla pracownika aplikującego herbicyd oszacowano na poziomie  $0,46 \mu\text{g}/\text{kg mc./dzień}$ . Na tej podstawie, zakładając 5-dniowy tydzień pracy, długoterminową dawkę wchłanianą przez pracownika oszacowano na poziomie  $8,5 \mu\text{g}/\text{kg mc./dzień}$ .

Johnson i in. (2005) opisali badania przeprowadzone z udziałem operatorów zatrudnionych przez lokalne władze w północno-zachodniej części Wielkiej Brytanii do zwalczania chwastów w przestrzeni

miejskiej (publicznej) w latach 1998-1999. W badaniu brali udział pracownicy, którzy herbicydy zawierające glifosat aplikowali na dwa sposoby: 12 operatorów rozpylających herbicyd przy użyciu opryskiwaczy plecakowych wyposażonych w atomizer z obrotowym dyskiem (metoda oprysku kroplą kontrolowaną) oraz 6 operatorów pojazdów terenowych wyposażonych w zamontowane z przodu pręty natryskowe i oddzielną lancę spryskującą. Autorzy umieścili na odzieży operatorów 7 bawełnianych próbników o wymiarach  $10 \text{ cm} \times 10 \text{ cm}$  (rozieszczonych w następujących miejscach: na czapce możliwie blisko czubka głowy, nad mostkiem na zewnątrz normalnej odzieży, na mostku po wewnętrznej stronie normalnej odzieży, na górnej powierzchni prawego przedramienia na zewnątrz normalnej odzieży, z przodu lewej nogi na środku uda, z przodu lewej nogi nad kostką oraz na plecach między łopatkami), aby określić potencjalne narażenie dermalne pracowników na herbicyd. Określano również ilość substancji osadzającą się na dłoniach oraz stopach pracowników. W celu określenia wielkości potencjalnego narażenia drogą oddechową pobrano również próbki powietrza ze strefy oddychania pracowników przy użyciu próbniaka z filtrem z włókna szklanego umieszczonego na lewym ramieniu operatora. Operatorzy pojazdów terenowych używali herbicydu Roundup Pro Biactive, zawierającego  $360 \text{ g/l}$  glifosatu w postaci soli izopropylaminowej. Przygotowywany wodny roztwór roboczy miał nominalne stężenie  $25 \text{ g/l}$  glifosatu. Czas próbkowania wynosił ok. 30 min – był to czas jednego oprysku trwającego aż do opróżnienia zbiornika z herbicydem. Pracownicy używający opryskiwaczy plecakowych używali kilku rodzajów herbicydów, we wszystkich składnikiem aktywnym był glifosat w postaci soli izopropylaminowej. Były to dwa rodzaje produktów gotowych do użycia (Total Herbicide i Hilite Herbicide) oraz Roundup Pro Biactive rozcieńczany produktem o nazwie handlowej Lightning do uzyskania 40-procentowego roztworu. Skład produktu Lightning nie został ustalony. Czas wykonywania oprysków przy użyciu opryskiwaczy plecakowych wynosił  $100 \div 271 \text{ min}$ , średnio 172 min. Próbniki bawełniane badano pod kątem zawartości składnika aktywnego herbicydu, czyli glifosatu. Na tej podstawie oszacowano osadzanie rozpylanego płynnego herbicydu na kombinezonie (PDE – *potential dermal exposure* – potencjalne narażenie dermalne). Ilość składnika aktywnego oznaczoną na każdym



próbniku bawełnianym podzielono przez stężenie roztworu użytego do oprysku, aby otrzymać ilość roztworu do oprysku na każdym próbniku. Następnie mnożono wynik przez odpowiedni współczynnik korygujący, aby otrzymać równoważniki dla poszczególnych części ciała. Potencjalne narażenie obliczono, sumując otrzymane równoważniki. Połączone wyniki zostały następnie podzielone przez dwa, aby uwzględnić nierównomierność osadzenia się w obszarach, w których bezpośrednie narażenie było mniej prawdopodobne. Ostateczną wartość wielkości narażenia przez skórę wyrażono jako ilość rozpylanej cieczy „w użyciu” na godzinę, a wielkość narażenia inhalacyjnego jako średnią ważoną odniesioną do czasu pomiaru sumy par i aerozolu. *Johnson i in.* (2005) zaznaczają, że dzięki temu otrzymane wyniki są bardziej uniwersalne i mogą być stosowane do rozpylania dowolnego płynu przez dowolny czas w zadaniach podobnych do tych opisanych w ich pracy. Wyniki badań przedstawiono w tabeli 2.

Nie podano stężeń glifosatu wykrytych na poszczególnych próbnikach. Potencjalne narażenie dermalne wyrażone jako objętość używanej cieczy roboczej na godzinę było znacznie wyższe w przypadku operatorów pojazdów terenowych (ATV) niż w przypadku operatorów opryskiwaczy plecakowych stosujących metodę oprysku kroplą kontrolowaną (CDA). Jest to spowodowane różnicami w sposobie działania obu rozpylaczy – w przypadku aplikatora plecakowego oprysk jest kierowany w dół, a operator porusza się do przodu, natomiast w pojazdach terenowych opryskiwacze zamontowane z przodu pojazdu są uniesione nad ziemią, dlatego prowadzenie oprysków przy użyciu

pojazdu terenowego powoduje większe narażenie ogółem, natomiast aplikatory plecakowe z łańcuch spryskującą koncentrują narażenie w dolnych częściach nóg, co potwierdzają uzyskane wyniki badań, gdzie mediana wartości PDE jest o rząd wielkości wyższa dla oprysku ATV niż dla oprysku CDA. W przypadku obu technik oprysku najczęściej herbicydu zdeponowało się w dolnej części nóg (nad kostką).

*Acquavella i in.* (2004) przeprowadzili biomonitoring glifosatu wśród rolników i ich rodzin prowadzących opryski produktami z glifosatem. W badaniu wzięło udział 48 rolników. Badacze zmierzili zawartość glifosatu w próbkach moczu zbieranego przez 24 h, dzień przed aplikacją herbicydu (dzień -1), w dniu aplikacji (dzień 0) i w 3 dni po aplikacji. Wykrywalne poziomy glifosatu w dniu aplikacji stwierdzono w moczu 60% badanych rolników. Średnie stężenie (średnia geometryczna) glifosatu w badanych próbkach moczu rolników wynosiło 3 ppb (3 µg/l), a maksymalne stężenie 233 ppb (233 µg/l). Najwyższa oszacowana dawka ogólnoustrojowa (układowa) wyniosła 0,004 mg/kg mc. Rolnicy, którzy podczas rozpylania herbicydu nie nosili rękawic ochronnych, mieli wyższe średnie stężenia glifosatu w moczu od rolników stosujących rękawice podczas pracy (odpowiednio 10 i 2 ppb). Wśród biorących udział w badaniu rolników 40% nie miało wykrywalnych stężeń glifosatu w moczu w dniu zastosowania. Najwyższe wartości stężeń glifosatu w moczu stwierdzono u rolników nienoszących gumowych rękawic podczas pracy z preparatem pestycydowym (nie tylko podczas aplikacji, ale także podczas czynności związanych z mieszaniem

**Tabela 2.** Wielkości narażenia na płynny herbicyd na bazie glifosatu pracowników wykonujących opryski w celu zwalczania chwastów w przestrzeni miejskiej. Wartość narażenia dermalnego (ml/h) dotyczy rozpylanej cieczy roboczej (*Johnson i in.* 2005)

**Table 2.** Spraying operators' exposure to liquid glyphosate-based herbicide used to control weeds in public areas. The dermal exposure value (ml/h) applies to the sprayed liquid (*Johnson et al.* 2005)

Oznaczona wielkość	ATV	CDA
Potencjalne narażenie dermalne (mediana), ml/h	0,7 ÷ 6,8 (2,0)	0,003 ÷ 0,826 (0,133)
Narażenie dłoni (mediana), ml/h	0,6 ÷ 13,6 (3,0)	0,001 ÷ 0,06 (0,004)
Narażenie stóp (mediana), ml/h	–	≤0,05 (0,001)
Narażenie inhalacyjne (mediana), mg/m <sup>3</sup>	7,0 ÷ 37,0 (16,0)	0,020 ÷ 0,61 (0,12)

Objaśnienia:

ATV – *all-terrain vehicles* – operatorzy pojazdów terenowych wyposażonych w spryskiwacze.

CDA – *controlled droplet applicators* – operatorzy opryskiwaczy plecakowych stosujących metodę oprysku kroplą kontrolowaną.

**Tabela 3.** Dane z badania próbek moczu rolników stosujących herbicydy zawierające glifosat (Acquavella i in. 2004)  
**Table 3.** Data from testing urine samples from farmers using glyphosate-containing herbicides (Acquavella et al. 2004)

Dzień poboru próbki	Liczba próbek	Liczba próbek > LOD (%)	Średnia geometryczna stężenia (odchylenie standardowe), µg/l	Zakres, µg/l
Przed aplikacją dzień -1	47	7 (15)	– *	<1 ÷ 15
Dzień aplikacji	48	29 (60)	3,2 (6,4)	<1 ÷ 233
Dzień po aplikacji 1	48	23 (48)	1,7 (4,6)	<1 ÷ 126
Dzień po aplikacji 2	48	16 (33)	1,1 (3,7)	<1 ÷ 81
Dzień po aplikacji 3	48	13 (27)	1,0 (3,6)	<1 ÷ 68

Objaśnienia:

LOD – poziom wykrywalności (*limit of detection*).

\* nie obliczano średniej geometrycznej, gdy mniej niż 25% próbek miało stężenie poniżej poziomu wykrywalności (LOD).

i napełnianiem zbiorników). Wskazuje to na to, że narażenie występuje głównie na skutek kontaktu ze skórą. Wyniki przedstawiono w tabeli 3.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono prac dotyczących wielkości narażenia zawodowego na glifosat podczas jego produkcji.

Poza procesem produkcyjnym ludzie będą najprawdopodobniej zawsze narażeni na preparaty zawierające składnik aktywny, a nie na czysty składnik aktywny.

Brak jest również prac, w których mierzono samo narażenie inhalacyjne i wykonano monitoring biologiczny (lub samo narażenie dermalne z monitoringiem biologicznym) w celu określenia, jaka część wchłoniętej substancji pochodzi z konkretnej drogi narażenia.

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

### Obserwacje kliniczne

#### *Działanie ostre i krótkoterminowe*

Należy zaznaczyć, że wszystkie opisane w dostępnej literaturze przypadki zatrucia lub podrażnienia były wynikiem narażenia na środki ochrony roślin zawierające glifosat, ale nie na samą substancję czynną. Dlatego nie można w sposób jednoznaczny stwierdzić, czy występujące wskutek narażenia objawy były spowodowane substancją czynną, czy raczej innymi składnikami wchodzącymi w skład gotowych produktów. W większości przypadków wielkość narażenia nie była znana (stężenia w powietrzu). Obliczenie dawek spożytych w kilku przypadkach ciężkich zatruc, w tym zgonów,

sugeruje, że potencjalnie śmiertelna dla ludzi dawka glifosatu zawartego w środkach ochrony roślin wyniesie powyżej 2000 mg/kg mc. (CLH Report 2016). W 300 ml produktu takiego jak Roundup, o stężeniu glifosatu 36 ÷ 41%, zawiera się do 123 g glifosatu, co dla człowieka o masie ciała 60 kg stanowiłoby dawkę ok. 2050 mg/kg mc. Zatem spożycie 300 ml takiego produktu może spowodować śmierć. Jednak u większości pacjentów hospitalizowanych z powodu spożycia ok. 300 ml herbicydu na bazie glifosatu zatrucie nie było śmiertelne (Sribanditmongkol i in. 2012; Zouaoui i in. 2013). Istnieją mocne dowody, że niektóre polietoksyloowane, etoksyloowane i propoksyloowane alkioloaminy (POEA, używane jako surfaktanty) mogą wykazywać niezależne właściwości toksyczne powodujące wyższą toksyczność wielu preparatów w porównaniu ze składnikiem aktywnym. Takie środki powierzchniowo czynne wchodziły w skład środków ochrony roślin przyjmowanych w opisanych przypadkach klinicznych. Główne objawy występujące u pacjentów hospitalizowanych po narażeniu doustnym (w wyniku przypadkowego spożycia lub próby samobójczej) na preparaty zawierające glifosat to owrzodzenie jamy ustnej i gardła oraz nudności i wymioty. Główne zmiany parametrów biochemicznych to wysoki poziom mleczanu i kwasica (Zouaoui i in. 2013).

Nie ma dowodów na to, aby glifosat wykazywał wyższą toksyczność ostrą dla ludzi niż dla szczurów (CLH Report 2016).

Brak dowodów na skutki specyficzne dla danego narządu przy narażeniu jednorazowym (STOT SE) ze znanych przypadków zatrucia preparatami (z wyjątkiem podrażnienia oczu), (CLH Report 2016).

Pomimo powszechnego użycia glifosatu przez rolników i właścicieli domów w Kalifornii odnotowano bardzo niewiele przypadków objawów zdrowotnych spowodowanych glifosatem (Kalifornia EPA 1996). W 1994 r. narażenie na glifosat odnotowano tylko w 25 przypadkach, z których jedynie 13 uznano za „określone lub prawdopodobne”. Z tych 13 przypadków 11 dotyczyło tylko niewielkiego i odwracalnego podrażnienia oczu, a pozostałe 2 przypadki to ból głowy i błędna diagnoza reakcji na rozpuszczalnik węglowodorowy niebędący składnikiem preparatu Roundup. Kalifornijski Departament ds. Regulacji Pestycydów (The California Department of Pesticide Regulation) odnotował w raporcie z 1994 r., że większość osób (>80%), u których wystąpiły niekorzystne skutki po narażeniu na glifosat, doświadczyła jedynie skutków drażniących, a spośród 515 hospitalizacji związanych z pestycydami zarejestrowanych w aktach w ciągu 13 lat żadnej nie przypisano narażeniu na glifosat (Williams i in. 2000). Acquavella i in. (1999) ocenili wpływ na oczy u 1513 osób narażonych na Roundup zgłoszonych do regionalnego centrum American Association of Poison Control Centers od 1993 do 1997 r. Większość przypadków narażenia wg oceny specjalistów nie pozostawiła obrażeń (21%) lub spowodowała jedynie niewielkie przemijające objawy (70%). Żaden ze zgłoszonych przypadków nie skutkował trwałymi zmianami w strukturze lub funkcjonowaniu oka. Na podstawie tych badań wywnioskowano, że Roundup ma bardzo niski potencjał do powodowania poważnych skutków działania na oczy.

Temple i Smith (1992) w swojej pracy opisywali, że przypadkowe narażenie na herbicyd Roundup może spowodować podrażnienie oczu i skóry. Badacze ci wymieniali również inne objawy, takie jak tachykardia, podwyższone ciśnienie krwi, nudności i wymioty. Jednak takie efekty prawdopodobnie reprezentują niespecyficzną odpowiedź związaną z bólem wywołanym podrażnieniem oka lub skóry. Nie jest znana liczba osób narażonych ani rodzaj narażenia. U ludzi rzadko zgłaszano podrażnienie skóry (Bradberry i in. 2004). Najprawdopodobniej te nieliczne udokumentowane przypadki były spowodowane innymi składnikami chemicznymi obecnymi w herbicydach zawierających glifosat.

Biorąc jednak pod uwagę szerokie zastosowanie produktów zawierających glifosat na całym świecie, można uznać, że podrażnienie skóry przez glifosat nie dotyczy ludzi (CLH Report 2016).

Przejęciowe podrażnienie oczu jest dość częstym objawem u ludzi po kontakcie z herbicydami zawierającymi glifosat (Acquavella i in. 1999). Objawy te mogą potwierdzać opisane w dalszych rozdziałach dowody uzyskane z badań na zwierzętach, ale mogą być również spowodowane lub wzmocnione przez pozostałe składniki preparatu, takie jak surfaktanty POEA, które same w sobie wykazują silne działanie drażniące na oczy (CLH Report 2016).

U ludzi nie ma dowodów na podrażnienie dróg oddechowych przez glifosat; należy uznać, że takie narażenie będzie występować rzadko. W przypadku preparatów Burger i in. (2009) zgłosili przypadek, który może wskazywać na podrażnienie dróg oddechowych (histologicznie potwierdzona toksyczna reakcja zapalna płuc u 59-letniego rolnika, u którego bóle mięśni w klatce piersiowej, kaszel i duszność oraz gorączka wystąpiły po 7 h od oprysku), ale najprawdopodobniej wyniki te były spowodowane środkami powierzchniowo czynnymi POEA. Podsumowując, nie ma wystarczających dowodów, aby uznać glifosat za drażniący dla dróg oddechowych. Należy wziąć pod uwagę, że glifosat jest sklasyfikowany i oznaczony jako drażniący dla oczu, a zatem jego właściwości drażniące są już odpowiednio objęte (CLH Report 2016).

Do tej pory nie było doniesień wskazujących na właściwości żrące preparatów zawierających glifosat pomimo wyraźnych dowodów na podrażnienie oczu lub błon śluzowych (CLH Report 2016). Ponadto poza procesem produkcyjnym ludzie będą najprawdopodobniej narażeni tylko na preparaty zawierające składnik aktywny, a nie na czysty składnik aktywny.

Nie ma doniesień na temat uczulającego na skórę lub drogi oddechowe działania u ludzi glifosatu lub jego preparatów (CLH Report 2016).

#### **Działanie przewlekłe**

W literaturze nie znaleziono danych dotyczących toksyczności przewlekłej glifosatu u ludzi.

## **DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA**

### **Toksyczność ostra i krótkoterminowa**

#### **Droga pokarmowa**

Często występującymi objawami zatrucia drogą pokarmową u zwierząt (w większości badań szczurów) były trudności w oddychaniu, biegunka,

zmniejszona aktywność, ataksja, piloerekcja, konwulsje i zgarbiona postawa. Śmiertelność zaobserwowano tylko w kilku badaniach i ograniczała się ona do bardzo wysokich dawek. Najniższa dawka powodująca śmiertelność wynosiła 2500 mg/kg mc. dla myszy (Suresh 1991a) oraz dla szczura (Heenehan i in. 1979). Liczba martwych zwierząt przy tej dawce była niska, a wiele badań wykazało, że większość zwierząt tolerowała dawki nawet powyżej 5000 mg/kg mc. Badania drogą pokarmową na szczurach i myszach konsekwentnie wykazały wartości  $LD_{50} > 2000$  mg/kg mc. Najważniejsze obserwacje z badań zebrano w tabeli 4.

Glifosat podawano w kilku badaniach toksyczności podostrej (czas trwania 14 lub 28 dni) drogą pokarmową szczurom i psom. Toksyczność dla szczurów była bardzo niska z jedynie niewielkimi skutkami, takimi jak biegunka lub zmiany niektórych parametrów hematologicznych przy wysokich dawkach (Suresh 1991c; 1994a; 1994b). Najniższy NOAEL wynoszący 50 mg/kg mc./dzień, ustalony przez Atkinsona i in. (1989), oparto głównie na wyższej częstotliwości występowania wapnicy nerek (nefrokalcycyza) u samic przy dawce  $\geq 250$  mg/kg mc./dzień. Jednakże ta obserwacja nie została potwierdzona w 90-dniowym badaniu z udziałem większej liczby zwierząt, przeprowadzonym w tym samym laboratorium i na tym samym szczepie szczurów

przy znacznie wyższych poziomach dawek (Perry i in. 1991a). U psów nie zaobserwowano zmian związanych z narażeniem na glifosat w dawkach do 1000 mg/kg mc./dzień (Goburdhun, Oshodi 1989).

### Droga dermalna

W badaniach toksyczności ostrej drogą dermalną na zwierzętach, poza jedną samicą królika, która otrzymała glifosat w dawce 5000 mg/kg mc. (Reagan, Laveglia 1988), nie było zgonów. Pojedyncze oznaki toksyczności obejmowały utratę masy ciała, biegunkę i niewielkie objawy miejscowe. Podsumowując, badania toksyczności ostrej drogą dermalną u szczurów i królików wykazały wartości  $LD_{50}$  od  $>2000$  mg/kg mc. do nawet  $>5000$  mg/kg mc. (CLH Report 2016). Podsumowanie badań toksyczności glifosatu drogą dermalną na zwierzętach zamieszczono w tabeli 5.

Zarówno u szczurów Sprague-Dawley (Heath i in. 1993), jak i szczurów wywodzących się od Wistar (Pinto 1996) oraz u królików New Zealand White (Johnson 1982; Tornai 1994) po wielokrotnym podawaniu glifosatu na skórę przez okres 3 lub 4 tygodni nie wystąpiły objawy ogólnoustrojowej toksyczności nawet w najwyższych badanych dawkach 1000 mg/kg mc./dzień u szczurów i 5000 mg/kg mc./dzień u królików. U obu tych gatunków przy wysokich dawkach zaobserwowano jedynie słabe podrażnienie skóry.

**Tabela 4.** Podsumowanie badań ostrej toksyczności glifosatu drogą pokarmową u szczurów i myszy

**Table 4.** Summary of acute oral toxicity studies of glyphosate in rats and mice

Gatunek, liczba i płeć zwierząt	Dawka, nośnik	Obserwacje	Piśmiennictwo
Szczur, Sprague-Dawley, 5 ♂, 5 ♀	2000 mg/kg mc., podanie z olejem z nasion bawełny	leko przekrwione płuca, splenomegalia, przekrwienie zrazikowe wątroby; $LD_{50} > 2000$ mg/kg mc.	Sharp 1995
Szczur, Wistar, 5 ♀	2000 mg/kg mc., podanie z DMSO	zgarbiona postawa, $LD_{50} > 2000$ mg/kg mc.	Pooles 2014
Szczur, Sprague-Dawley, 5 ♀	5000 mg/kg mc., podanie z wodą	zmniejszona aktywność, biegunka, piloerekcja, wielomocz, ślinotok; $LD_{50} > 5000$ mg/kg mc.	You 2009a
Szczur, Wistar, 15 ♂, 15 ♀	2500 mg/kg mc. (5 ♂, 5 ♀) 5000 mg/kg mc. (5 ♂, 5 ♀) 7500 mg/kg mc. (5 ♂, 5 ♀), podanie z olejem z orzechów	7500 mg/kg mc.: śmiertelność (2/5 ♂, 2/5 ♀); letarg, ataksja, duszność, zmniejszenie masy ciała $LD_{50} > 7500$ mg/kg mc. (szacowane)	Suresh 1991b
Mysz, ICR, 5 ♂, 5 ♀	5000 mg/kg mc., podanie z 0,5-procentową CMC	zmniejszona spontaniczna aktywność ruchowa, sedacja i skulona postawa; $LD_{50} > 5000$ mg/kg mc.	Komura 1995
Mysz, Swiss albino, 15 ♂, 15 ♀	2500 mg/kg mc. (5 ♂, 5 ♀) 5000 mg/kg mc. (5 ♂, 5 ♀) 7500 mg/kg mc. (5 ♂, 5 ♀), podanie z olejem z orzechów	$\geq 2500$ mg/kg mc.: śmiertelność, letarg, ataksja, duszność, zmniejszenie masy ciała	Suresh 1991a
Mysz, Charles River, 5 ♂, 5 ♀	2000 mg/kg mc., podanie z 0,5-procentową CMC	piloerekcja, skulona postawa, hipoaktywność; $LD_{50} > 2000$ mg/kg mc.	Tosi in. 1994

Objaśnienia: ♂ – samiec, ♀ – samica, DMSO – dimetylosulfotlenek, CMC – karboksymetyloceluloza.



### Droga inhalacyjna

W badaniach na szczurach stwierdzono niską toksyczność inhalacyjną glifosatu. W wielu badaniach testowano substancję o stężeniu 5 g/dm<sup>3</sup>. W związku z tym informacje na temat wpływu wdychanego glifosatu o wysokich stężeniach są wystarczające, mimo że to stężenie graniczne nie zostało osiągnięte we wszystkich doświadczeniach. Obserwowano różne objawy kliniczne, takie jak podrażnienie górnych dróg oddechowych, nadpobudliwość,

zwiększona lub zmniejszona częstość oddechów, piloerekcja, utrata sierści, mokra sierść, nieznaczne zmniejszenie masy ciała, lekkie drżenie i ataksja, ale nie były one spójne w badaniach. Śmiertelność wystąpiła tylko w dwóch badaniach: *Ratray* (1996) i *Nagy* (2011). Prowadzono je z użyciem materiałów testowych tego samego producenta, żadne z tych dwóch badań nie dało wartości LC<sub>50</sub> poniżej 5 g/dm<sup>3</sup>. Obserwacje z badań toksyczności inhalacyjnej na zwierzętach zawarto w tabeli 6.

**Tabela 5.** Podsumowanie badań ostrej toksyczności glifosatu drogą dermalną u szczurów i królików  
**Table 5.** Summary of acute dermal toxicity studies of glyphosate in rats and rabbits

Gatunek, liczba i płeć zwierząt	Dawka, nośnik	Obserwacje	Piśmiennictwo
Królik, New Zealand White, 5 ♂, 5 ♀	5000 mg/kg mc., zwilżony solą fizjologiczną	śmiertelność (1 ♀); anoreksja, biegunka	<i>Reagan, Laveglia</i> 1988
Szczur, Sprague-Dawley, 5 ♂, 5 ♀	5050 mg/kg mc., woda	zmniejszenie masy ciała u jednego samca i jednej samicy; LD <sub>50</sub> > 5050 mg/kg mc.	<i>You</i> 2009b
Szczur, HanRcc:WIST, 5 ♂, 5 ♀	2000 mg/kg mc., PEG 300	brak obserwowalnych zmian; LD <sub>50</sub> > 2000 mg/kg mc.	<i>Talvioja</i> 2007a
Szczur, 5 ♂, 5 ♀	5000 mg/kg mc., zwilżony oczyszczoną wodą	brak obserwowalnych zmian; LD <sub>50</sub> > 5000 mg/kg mc.	<i>Zelenak</i> 2011a
Szczur, 5 ♂, 5 ♀	2000 mg/kg mc., zwilżony wodą dejonizowaną	nieznaczny rumień (1 ♂), małe strupki (1 ♀); LD <sub>50</sub> > 2000 mg/kg mc.	<i>Doyle</i> 1996
Szczur, Sprague-Dawley, 5 ♂, 5 ♀	2000 mg/kg mc., woda	brak śmiertelności, zmniejszenie masy ciała u jednej samicy, tworzenie się strupów w miejscu podania; od 0,5 h do 1 dnia po podaniu zmniejszona aktywność i piloerekcja; LD <sub>50</sub> > 2000 mg/kg mc.	<i>Cuthbert, Jackson</i> 1989

Objaśnienia: ♂ – samiec, ♀ – samica, PEG – glikol polietylenowy.

**Tabela 6.** Podsumowanie badań ostrej toksyczności glifosatu drogą inhalacyjną u szczurów  
**Table 6.** Summary of acute inhalation toxicity studies of glyphosate in rats

Gatunek, liczba i płeć zwierząt	Stężenie, warunki narażenia	Obserwacje	Piśmiennictwo
Szczur, 10 ♂, 10 ♀	4,43 g/dm <sup>3</sup> powietrza, 4 h, donosowo (5 ♂, 5 ♀) 2,47 g/dm <sup>3</sup> powietrza, 4 h, donosowo (5 ♂, 5 ♀), wielkość cząstek 2,91 i 3,41 μm	śmiertelność 2 ♂ i 2 ♀ przy 4,43 g/dm <sup>3</sup> ; nieregularny oddech, drżenie; LC <sub>50</sub> > 4,43 g/dm <sup>3</sup>	<i>Ratray</i> 1996
Szczur, 5 ♂, 5 ♀	5,04 g/dm <sup>3</sup> powietrza, 4 h, donosowo, wielkość cząstek 3,65 μm	śmiertelność: 1 ♂ 4 dnia; utrudnione i głośnie oddychanie, zwiększenie częstości oddechów, kichanie, zmniejszona aktywność, zmniejszenie masy ciała obserwowane do 3. dnia; LC <sub>50</sub> > 5,04 g/dm <sup>3</sup>	<i>Nagy</i> 2011
Szczur, CD, 5 ♂, 5 ♀	5,18 g/dm <sup>3</sup> powietrza, 4 h, donosowo, wielkość cząstek 4,63 μm	lekkie drżenie, lekka duszność; LC <sub>50</sub> > 5,18 g/dm <sup>3</sup>	<i>Haferkorn</i> 2010a
Szczur, Sprague-Dawley, 5 ♂, 5 ♀	2,24 g/dm <sup>3</sup> powietrza, 4 h, donosowo, wielkość cząstek 2,6 μm	brak obserwowalnych zmian; LC <sub>50</sub> > 2,24 g/dm <sup>3</sup>	<i>Carter</i> 2009
Szczur, albino, 5 ♂, 5 ♀	3,252 g/dm <sup>3</sup> powietrza, 4 h, wielkość cząstek 2,95 ÷ 3,05 μm	ślinotok u samców, skutki oddechowe u obu płci, zmniejszenie masy ciała; LC <sub>50</sub> > 3,252 g/dm <sup>3</sup>	<i>Decker</i> 2007
Szczur, Wistar, 15 ♂, 15 ♀	0 g/dm <sup>3</sup> powietrza (5 ♂, 5 ♀) 1,138 g/dm <sup>3</sup> powietrza (5 ♂, 5 ♀) 2,876 g/dm <sup>3</sup> powietrza (5 ♂, 5 ♀) 4 h, aerozol wodnego roztworu, nie określono drogi narażenia	tchawica: nacieki z komórek limfoidalnych; śluzówka płuc: przekrwienie, krwotoki, obrzęk; wątroba: nacieki z komórek jednojądrzastych, przekrwienie; nerki: przekrwienie, wapnica nerek; LC <sub>50</sub> > 2,876 g/dm <sup>3</sup>	<i>Tornai</i> i in. 1994

Objaśnienia: ♂ – samiec, ♀ – samica.

## Miejscowe działanie na skórę i błony śluzowe – działanie drażniące/żrące/uczulające

### Działanie drażniące na skórę

W starszych badaniach stwierdzono albo brak, albo tylko niewielkie podrażnienie skóry po narażeniu na glifosat. Z jedenastu nowszych badań dziewięć było jednoznacznie ujemnych. Również dwa pozostałe badania nie wskazują na działanie drażniące glifosatu. *Merkel* (2005a) oraz *Zelenak* (2011b) zgłosili wystąpienie niewielkiego rumienia u jednego zwierzęcia, który w obu badaniach ustąpił w ciągu 24 h.

### Działanie drażniące na oczy

Spośród badań, które rozpatrywano pod kątem spełnienia przez glifosat klasyfikacji jako drażniący dla oczu, dziewięć potwierdzało podrażnienie oczu przez glifosat, a jedno ujawniło nawet właściwości żrące. W trzech badaniach nie znaleziono potwierdzenia dla podrażnienia oczu (*Leuschner* 2009a;

2009b; 2010), jednak płukanie oczu przeprowadzono godzinę po zakropleniu, co nie jest zgodne z aktualnymi wytycznymi OECD 405, w których płukanie zaplanowano po 24 h. W wielu badaniach w ogóle nie było płukania. Można zatem założyć, że odmienny wynik był spowodowany tą zmianą metodologiczną. W trzech kolejnych badaniach, w których materiał testowy z tej samej firmy (choć o różnej czystości) został zastosowany w innym laboratorium, wynik był dodatni (*Canabrava Frossard de Faria* 2008; *Merkel* 2005b; *You* 2009c). Większość testów wyraźnie wskazywała na ryzyko podrażnienia oczu przez glifosat. Wyniki wybranych badań zawarto w tabeli 7.

### Działanie drażniące na drogi oddechowe

Można się spodziewać podrażnienia błon śluzowych dróg oddechowych (z powodu podrażnienia oczu) przez glifosat i w rzeczywistości mogło ono wystąpić sporadycznie w badaniach ostrej toksyczności inhalacyjnej (np. *Tornai* 1994, patrz tab. 6), ale nie można

**Tabela 7.** Wyniki wybranych badań działania drażniącego glifosatu na oczy zwierząt

**Table 7.** Results of selected eye irritation studies of glyphosate in animals

Gatunek, liczba i płeć zwierząt	Ilość zaaplikowanej substancji	Obserwacje	Piśmiennictwo
Królik New Zealand White, 1 ♂, 2 ♀	100 mg	znaczne, wczesne i przemijające zmiany w oku (zmętnienie rogówki, zaczerwienienie i obrzęk spojówki), odwracalne w ciągu 10 dni efekt drażniący	<i>Talvioja</i> 2007b
Królik himalajski, 3 ♂	100 mg, spłukane 1 h po aplikacji	niewielkie oznaki zmian w oku, odwracalne w ciągu 7 dni efekt niedrażniący	<i>Leuschner</i> 2009
Królik New Zealand White, 2 ♂, 1 ♀	0,1 ml (93,2 mg)	zmętnienie rogówki, zmiany tęczęwki, zaczerwienienie i obrzęk spojówki ustępują w ciągu 9 dni efekt drażniący	<i>You</i> 2009c
Królik New Zealand White, 3 ♂	0,1 ml (60 mg)	wszystkie zwierzęta: zmętnienie rogówki, zmiany tęczęwki, zaczerwienienie i obrzęk spojówki, odwracalne w ciągu 10 dni efekt drażniący	<i>Merkel</i> 2005b
Królik New Zealand White, 1 ♂, 1 ♀	100 mg	tylko dwoje zwierząt ze względu na poważne skutki: zmętnienie rogówki, zapalenie tęczęwki, przekrwienie spojówki, obrzęk i wydzielina; zmiany u samicy nie były odwracalne w ciągu 21 dni efekt drażniący	<i>Canabrava Frossard de Faria</i> 2008
Królik New Zealand White, 1 ♂	100 mg, glifosat techniczny	na podstawie wyników jednego zwierzęcia badanie zakończono po 24 h: zmętnienie rogówki i erozja; spojówka: zaczerwienienie, obrzęk, wydzielina, kilka czarnych punktów; obrzęk powiek; dodatnie barwienie fluoresceiną po 24 h efekt żrący	<i>Tavaszi</i> 2011

Objaśnienia: ♂ – samiec, ♀ – samica.

go wyraźnie odróżnić od toksyczności inhalacyjnej. W każdym razie byłoby to ograniczone do wysokich stężeń. Przy braku zwalidowanych testów na zwierzętach ocena będzie się opierać głównie na danych dotyczących ludzi (CLH Report 2016).

### **Działanie uczulające**

Wyniki badań na zwierzętach (kawiach domowych i myszach) nie wskazują na powodowanie uczulenia skóry przez glifosat (tab. 8). Przeprowadzono zarówno testy maksymalizacji (wg Magnussona i Kligmana) na kawiach domowych, jak i testy lokalnych węzłów chłonnych (LLNA) u myszy. Są one uważane za bardziej rygorystyczne i wiarygodne niż test Buehlera. Należy podkreślić, że testy Buehlera z glifosatem również były konsekwentnie ujemne. Dowody na to, że glifosat nie powodował uczulenia skóry u zwierząt laboratoryjnych są jednoznaczne (CLH Report 2016).

Jeśli chodzi o działanie uczulające glifosatu na drogi oddechowe, to nie jest dostępny odpowiedni model zwierzęcy.

### **Działanie żrące**

Właściwości fizykochemiczne glifosatu nie wskazują na potencjał żrący. Dowody na działanie żrące pochodzące z badań na zwierzętach ograniczały się do pojedynczego badania podrażnienia oka (Tavaszi 2011), ale nie zostały potwierdzone

w wielu podobnych badaniach dotyczących działania drażniącego na oczy lub skórę.

## **Toksyczność podprzewlekła i przewlekła**

### **Droga pokarmowa**

Wyniki dostępnych badań toksyczności podprzewlekłej drogą pokarmową na szczurach, uznanych za zgodne z dzisiejszymi standardami, podsumowano w tabeli 9. We wszystkich tych badaniach wykazano niską toksyczność glifosatu u różnych szczepów szczurów po wielokrotnym podaniu drogą pokarmową. Wystąpienie biegunki wraz ze sporadycznym zmniejszeniem przyrostu masy ciała może sugerować pewne podrażnienie przewodu pokarmowego przy wysokich dawkach, czego można się spodziewać w przypadku związku o właściwościach kwasowych i wykazującego działanie drażniące na oczy. W tych samych badaniach przy wysokich dawkach obserwowano w moczu krew (Parker 1993) lub hemoglobinę (Coles i in. 1996). Dość często odnotowywano spadek pH moczu.

Można przypuszczać, że działanie takie wynika z właściwości fizykochemicznych glifosatu. To samo dotyczy wyników badań ślinianek przyusznych, które opisali Perry i in. (1991a). Zmiany histologiczne obejmowały głębokie barwienie zasadochłonne i powiększenie cytoplazmy przy wszystkich poziomach

**Tabela 8.** Podsumowanie badań działania uczulającego glifosatu na skórę zwierząt  
**Table 8.** Summary of skin sensitization studies of glyphosate in animals

Gatunek, liczba i płeć zwierząt, rodzaj testu	Warunki narażenia	Obserwacje	Piśmiennictwo
Kawia domowa, 20 ♀ badanych, 10 ♀ kontrolnych, test maksymalizacji	indukcja śródskórna: 3% (w/v) w PEG-300; faza indukcji miejscowej: 50% (w/v) w PEG-300; faza wzbudzenia uczulenia: 25% (w/v) w PEG-300	brak działania uczulającego	Talvioja 2007c
Kawia domowa, Dunkin Hartley, 15 ♀ (+ 20 ♀ do pozytywnej kontroli), test maksymalizacji	indukcja śródskórna: 0,01% w wodzie; faza indukcji miejscowej: 50%; faza wzbudzenia uczulenia: 25%	brak działania uczulającego	Haferkorn 2010b
Mysz, CBA, 4 ♀/grupę, LLNA	0, 10, 25, 45% (w/v), aldehyd heksylocynamonowy (kontrola pozytywna) wykazał czułość badania	brak działania uczulającego	Betts 2007
Mysz, CBA, 4 ♀/grupę, LLNA	0, 10, 25, 50% (w/v) aldehyd heksylocynamonowy (kontrola pozytywna) potwierdził czułość badania	brak działania uczulającego	Török-Bathó 2011

Objaśnienia: ♂ – samiec, ♀ – samica, LLNA – (*Local Lymph Node Assay*) test lokalnych węzłów chłonnych.

**Tabela 9.** Podsumowanie wyników badań toksyczności podprzewlekłej glifosatu podawanego szczurom drogą pokarmową  
**Table 9.** Summary of subchronic oral toxicity studies of glyphosate in rats

Gatunek zwierząt	Stężenie w paszy (ppm), dawka (mg/kg mc./dzień), warunki narażenia	Obserwacje	Piśmiennictwo
Szczur, Sprague-Dawley (CD)	0 ppm (kontrola), 1000 ppm, 10 000 ppm, 50 000 ppm w paszy, 0 (kontrola), 79, 730, 3706 mg/kg mc./dzień (♂) 0 (kontrola), 90, 844, 4188 mg/kg mc./dzień (♀) 90 dni	biegunka; zmniejszenie przyrostu masy ciała, zmniejszenie spożycia pokarmu, efektywność żywienia ↓; hemoglobina w moczu przy najwyższym poziomie dawki, pH moczu ↓; zmiany parametrów biochemicznych: aktywność AP ↑ i Ca ↓ przy średnich i wysokich poziomach dawki; wzdęcie kątnicy (przy 50 000 ppm w paszy) i zanik błony śluzowej (przy 10 000 i 50 000 ppm w paszy) NOAEL: 79 mg/kg mc./dzień (1000 ppm w paszy) LOAEL: 730 mg/kg mc./dzień (10 000 ppm w paszy)	<i>Coles</i> i in. 1996
Szczur, Sprague-Dawley	0 (kontrola), 3000, 10 000, 30 000 ppm w paszy, 0 (kontrola); 168,4; 569; 1735 mg/kg mc./dzień (♂) 0 (kontrola); 195,2; 637; 1892 mg/kg mc./dzień (♀) 90 dni	♂: przyrost masy ciała ↓; zmiany niektórych parametrów biochemicznych: aktywność AP ↑, pH moczu ↓; wzdęcie kątnicy i wzrost jej masy (z treścią) NOAEL: 168 mg/kg mc./dzień (3000 ppm w paszy) LOAEL: 569 mg/kg mc./dzień (10 000 ppm w paszy)	<i>Kinoshita</i> 1995
Szczur, Sprague-Dawley	0 (kontrola), 200, 300, 1000 mg/kg mc./dzień (poziomy pokarmowe dostosowywane co tygodnie), 90 dni, z paszą	♂: przyrost masy ciała ↓; ♀: pH moczu ↓, zmiany parametrów biochemicznych; ♂, ♀: zmiany komórkowe w śliniankach przyusznym NOAEL: 300 mg/kg mc./dzień LOAEL: 1000 mg/kg mc./dzień	<i>Perry</i> i in. 1991a
Szczur, Sprague-Dawley	0 (kontrola), 2000, 6000, 20 000 ppm w paszy 0 (kontrola); 125,2; 371; 1262 mg/kg mc./dzień (♂) 0 (kontrola); 156,3; 481,2; 1686,5 mg/kg mc./dzień (♀) 90 dni	♂, ♀: biegunka; krew w moczu; obrzęk i zaczerwienienie ślinianek podjęzykowych bez zmian patologicznych NOAEL: 371 mg/kg mc./dzień (6000 ppm w paszy) LOAEL: 1262 mg/kg mc./dzień (20 000 ppm w paszy)	<i>Parker</i> 1993
Szczur, Wistar	0, 200, 2000, 20 000 ppm w paszy 0 (kontrola); 14; 147; 1359 mg/kg mc./dzień (♂) 0 (kontrola); 18,6; 195,7; 2012,4 mg/kg mc./dzień (♀) 90 dni	♀: przyrost masy ciała ↓, glukoza ↑; ♂: aktywność AP ↑ NOAEL: 147 mg/kg mc./dzień (2000 ppm w paszy) LOAEL: 1359 mg/kg m.mc./dzień (20 000 ppm w paszy)	<i>Suresh</i> 1992
Szczur, Sprague-Dawley (CD)	0 (kontrola), 2000, 3000, 5000, 7500 ppm w paszy 0 (kontrola), 100, 150, 250, 375 mg/kg mc./dzień 90 dni	brak obserwowanych skutków aż do najwyższej dawki NOEL: 7500 ppm w paszy (375 mg/kg mc./dzień – wartość założona – średnie spożycie nie zostało obliczone) LOEL: >7500 ppm w paszy	<i>Eadie</i> i in. 1989

Objaśnienia: ♂ – samiec, ♀ – samica, ↑ – zwiększyło się, ↓ – zmniejszyło się, AP – fosfataza alkaliczna.

dawek (200 ÷ 1000 mg/kg mc./dzień), a także u kilku zwierząt kontrolnych, ale częstość ich występowania i ciężkość tych zmian były większe u obu płci przy najwyższych dawkach (300 i 1000 mg/kg mc./dzień). Nie towarzyszyły im zmiany masy ślinianek przyusznym, podjęzykowych ani podszczękowych. W dwóch ostatnich gruczołach nie stwierdzono

zmian histopatologicznych. Brak stwierdzenia takich zmian w innych badaniach można tłumaczyć faktem, że zbadano różne ślinianki lub nie zbadano ich w ogóle. W swoich badaniach *Parker* (1993) zaobserwował obrzęk i zaczerwienienie podjęzykowych gruczołów ślinowych u kilku zwierząt, ale nie pojawiła się odpowiedź na dawkę, a w badaniu



histologicznym nie zaobserwowano zmian. Nie ważono gruczołów ślinowych. *Eadie* i in. (1989) oraz *Suresh* (1992) w 90-dniowych badaniach na szczurach nie zaobserwowali patologicznych zmian w gruczołach ślinowych. W wielu podobnych eksperymentach badania histopatologiczne gruczołów ślinowych również nie wykazywały obecności żadnych patologicznych zmian. *Chan* i *Mahler* (1992) opublikowali jednak wyniki badania na szczurach F344, w którym stwierdzili zmiany zasadochłonne i przerost komórek groniastych w śliniankach podszczękowych i w śliniankach przyusznych przy wszystkich stężeniach w paszy (3125 ÷ 50 000 ppm). Ciężkość tych zmian była wyraźnie związana z poziomem narażenia i na jej podstawie ustalono NOAEL na poziomie 6250 ppm w paszy, co odpowiada dawce ok. 400 mg/kg mc./dzień (JMPR 2004). Te obserwacje są zgodne z wynikami uzyskanymi przez *Perrygo* i in. (1991a), (tab. 9).

Zmiany parametrów biochemicznych w większości eksperymentów z glifosatem, najczęściej wyższa aktywność fosfatazy alkalicznej, sugerowały słaby wpływ na wątrobę.

W dwóch badaniach (*Coles* i in. 1996; *Kinoshita* 1995) objawy dotyczyły jelita ślepego (kątnicy) – wystąpiły: rozdęcie, zwiększona masa tej części jelit i jej zawartości oraz atrofia błony śluzowej, których wcześniej nie obserwowano. Nawet gdyby założyć szczególną podatność szczurów Sprague-Dawley, trudno jest wyjaśnić, dlaczego takich zmian nie zaobserwowano wcześniej przy wyższych dawkach w badaniach *Perrygo* i in. (1991a) lub *Parkera* (1993). Można by się spodziewać, że gdyby skutki narażenia na glifosat dotyczące jelita ślepego wystąpiły, wówczas zaobserwowane zostałyby co najmniej jego rozdęcie.

U psów krótkotrwała toksyczność (w porównaniu z oczekiwaną długością życia gatunku) glifosatu była analizowana w wielu badaniach z podawaniem drogą pokarmową w kapsułkach albo w diecie. Wybrane spośród zgodnych z obowiązującymi wytycznymi badania toksyczności podprzewlekłej na psach (90 dni lub 1 rok) podsumowano w tabeli 10. Wyniki wykazały, że pies ma podobną wrażliwość jak szczur, gdy weźmie się pod uwagę wartości NOAEL/LOAEL. Istnieją ograniczone dowody pochodzące z jednego badania, że działanie wysokich dawek może być bardziej dotkliwe niż u szczurów lub myszy, ale obserwacje te wydają się w jakiś sposób niespójne w badaniach.

W 90-dniowym badaniu przeprowadzonym na psach rasy beagle przez *Gaou* (2007) poważne objawy toksyczności odnotowano w grupach otrzymujących wysokie dawki 1000 mg/kg mc./dzień. Obserwowano wyraźne objawy kliniczne (biegunka, odwodnienie, wymioty i bladeść), niższy przyrost masy ciała (samce) i zmniejszenie masy ciała (samice) oraz zmniejszone spożycie paszy. Doprowadziło to do wcześniejszego uśmiercenia dwóch konających zwierząt i wcześniejszego zakończenia całego badania w 11 tygodniu. Zmiany histopatologiczne związane z narażeniem u zwierząt, które przeżyły, obejmowały zwiększoną liczbę adipocytów w szpiaku kostnym mostka u obu płci, jak również atrofię prostaty i macicy oraz inne, rzadsze zmiany w różnych narządach. Zmiany te, odnotowane również u zwierząt uśmierconych przed zakończeniem badania, mogły być związane z niską masą ciała zwierząt otrzymujących najwyższą dawkę, przy której nastąpiło zmniejszenie przyrostu masy ciała. Należy jednak zauważyć, że maksymalna tolerowana dawka (MTD) została znacznie przekroczona.

Natomiast w badaniu *Goburdhuna* (1991) tę samą wysoką dawkę 1000 mg/kg mc./dzień podawano psom tej samej rasy, również w kapsułkach, ale przez 1 rok, i spowodowała ona jedynie niewielkie skutki (patrz: tab. 10). Nie ma wyjaśnienia tej widocznej różnicy, chociaż wiadomo z długoterminowych badań na szczurach i myszach, że działanie wysokich dawek glifosatu może się znacznie różnić. Niższa czystość (i inne źródło) badanego materiału zastosowanego przez *Gaou* (2007) może odgrywać tu istotną rolę.

W 90-dniowych lub rocznych badaniach drogą pokarmową z podaniem w diecie uzyskano bardzo niewiele wyników sugerujących, że glifosat był lepiej tolerowany podczas podawania z paszą niż w kapsułkach. *Prakash* (1999) w swoich badaniach obserwował początkowe zmniejszenie spożycia paszy i zmniejszenie przyrostu masy ciała, ale szybko osiągnięto normalizację do poziomów kontrolnych. Jedynej zmianie parametrów biochemicznych, która prawdopodobnie wiązała się z narażeniem, tj. wyższemu stężeniu bilirubiny, nie towarzyszyła żadna zmiana patologiczna. W związku z tym efekty te nie zostały uznane za niekorzystne. W badaniu *Hodge'a* (1996) zaobserwowano słabe efekty toksyczne przy zawyżonym stężeniu 50 000 ppm w paszy, w tym zmniejszenie przyrostu masy ciała i pewne dowody działania toksycznego na wątrobę. Kolejny, niższy poziom w diecie wynoszący 10 000 ppm

**Tabela 10.** Podsumowanie wyników badań toksyczności podprzewlekłej glifosatu drogą pokarmową na psach  
**Table 10.** Summary of results of subchronic oral toxicity studies of glyphosate in dogs

Rasa psów	Stężenie w paszy (ppm), dawka (mg/kg mc./dzień), warunki narażenia	Obserwacje	Piśmiennictwo
Beagle	0 (kontrola), 30, 300, 1000 mg/kg mc./dzień, 13 tygodni, kapsułki, czystość glifosatu 95,7%	objawy kliniczne (biegunka, odwodnienie, wymioty) powodujące konieczność zakończenia badania po 11 tygodniach w grupach otrzymujących wysokie dawki; przyrost masy ciała i spożycie żywności ↓; zmiany parametrów biochemicznych i parametrów moczu; zanik prostaty i macicy; zmiany histologiczne w wielu narządach (takich jak nerki, wątroba, szpik kostny) związane ze stanem agonalnym NOAEL: 300 mg/kg mc./dzień LOAEL: 1000 mg/kg mc./dzień	Gaou 2007
Beagle	0 (kontrola), 200, 2000, 10 000 ppm w paszy (odpowiadające 5,2/5,4; 54,2/52,8; 252,4/252,7 mg/kg mc./dzień dla ♂/♀), 90 dni	brak negatywnych skutków aż do najwyższego poziomu dawki NOEL: 252 mg/kg mc./dzień LOEL: >252 mg/kg mc./dzień	Prakash 1999
Beagle	0 (kontrola), 1600, 8000, 40 000 ppm w paszy (ok. 40, 198/201, 1014/1015 mg/kg mc./dzień dla ♂/♀), 13 tygodni	obniżenie pH moczu u samic otrzymujących duże dawki nie jest uważane za skutek niekorzystny; brak dalszych skutków NOEL: 1014 mg/kg mc./dzień LOEL: >1014 mg/kg mc./dzień	Yoshida 1996
Beagle	0 (kontrola), 2000, 10 000, 50 000 ppm w paszy (68/68, 323/334, 1680/1750 mg/kg mc./dzień dla ♂/♀), 90 dni	przyrost masy ciała ↓; zmiany niektórych parametrów biochemicznych (♂: wapń, albumina ↓; ♀: AP ↑); masa wątroby ↑ NOAEL: 323 mg/kg mc./dzień LOAEL: 1680 mg/kg mc./dzień	Hodge 1996
Beagle	0 (kontrola), 30, 300, 1000 mg/kg mc./dzień, 52 tygodnie, kapsułki	biegunka, dowody na niższy przyrost masy ciała (brak istotności statystycznej) NOAEL: 300 mg/kg mc./dzień LOAEL: 1000 mg/kg mc./dzień	Goburdhun 1991
Beagle	0 (kontrola), 30, 125, 500 mg/kg mc./dzień, 52 tygodnie, kapsułki	brak obserwowanych negatywnych skutków; ♂: wapń ↓ (u narażonych na dawkę 500 mg/kg mc./dzień) NOEL: 500 mg/kg mc./dzień LOEL: >500 mg/kg mc./dzień	Haag 2008

Objaśnienia: ♂ – samiec, ♀ – samica, ↑ – zwiększyło się, ↓ – zmniejszyło się, AP – fosfataza alkaliczna.

(ok. 320 mg/kg mc./dzień) uznano za NOAEL. Yoshida (1996) również nie obserwował żadnych skutków (poza obniżeniem pH moczu z powodu kwasowych właściwości substancji testowej) w badaniu, w którym zastosowano nawet wyższe poziomy stężeń w diecie (do 40 000 ppm).

Niewielka liczba badań podprzewlekłych dotyczyła toksyczności glifosatu dla myszy. Wartość NOAEL w 90-dniowym badaniu ustalono na poziomie 1221 mg/kg mc./dzień (Kuwahara 1995). Bardzo wysoka dawka ok. 6300 mg/kg mc./dzień spowodowała zmniejszenie przyrostu masy ciała, spożycia paszy oraz zmiany niektórych parametrów hematologicznych i biochemicznych, przy czym wyniki wskazywały na toksyczność dla

wątroby. Sekcja wykazała poszerzenie kątnicy, któremu towarzyszyła większa masa narządu, ale bez zmian histologicznych. Zapalenie pęcherza moczowego stało się histologicznie widoczne u niektórych samców otrzymujących najwyższą dawkę (ok. 6300 mg/kg mc./dzień). U samców (wszystkie poziomy dawek) odnotowano obniżenie pH moczu (najprawdopodobniej ze względu na kwasowe właściwości badanej substancji). W poprzednim badaniu (Perry i in. 1991b) nie zaobserwowano żadnych skutków nawet przy najwyższej dawce wynoszącej 4500 mg/kg mc./dzień. Chociaż te dwa badania sugerowałyby niższą toksyczność u myszy niż u szczura, w opublikowanym badaniu przeprowadzonym przez NTP

(Chan, Mahler 1992) określono niższą wartość NOAEL wynoszącą ok. 500 mg/kg mc./dzień w innym szczepie. Zmiany histologiczne notowano w śliniance przyusznej po podaniu dawek od ok. 1065 mg/kg mc./dzień (LOAEL). Obserwowano zwiększoną liczbę komórek zasadochłonnych (bazofilię), a także względne zmniejszenie liczby przewodów groniastych ślinianki. W badaniach Kuwahary (1995) oraz Perry'ego i in. (1991b) nie zauważono żadnego wpływu na ślinianki podjęzykowe lub podszczękowe, ale nie badano ślinianki przyusznej, chociaż jest ona bardziej wrażliwa na zmiany histologiczne wywoływane przez glifosat. Biorąc pod uwagę wyniki badań gruczołów ślinowych, toksyczność glifosatu u myszy wydaje się podobna do toksyczności u szczurów (CLH Report 2016).

W literaturze dostępne są wyniki badań toksyczności przewlekłej glifosatu u szczurów i myszy. W rocznym badaniu toksyczności przewlekłej drogą pokarmową u szczurów Wistar *Milburn* (1996) zaobserwował wpływ na masę ciała, spożycie paszy i efektywność żywienia, a także wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej i ogniskową bazofilię komórek groniastych ślinianki przyusznej. Nie określono masy ślinianki przyusznej. Skutki wystąpiły od stężenia 8000 ppm w paszy (co odpowiada 560 mg/kg mc./dobę u samców szczurów i 671 mg/kg mc./dobę u samic), przy czym NOAEL wyznaczono na niższym poziomie – 2000 ppm w paszy (141 lub 167 mg/kg mc./dzień), (CLH Report 2016).

Dostępne są wyniki długoterminowych (dwuletnich) połączonych badań toksyczności przewlekłej i rakotwórczości na szczurach oraz badań rakotwórczości na myszach (18-miesięczne lub dwuletnie). Ogólny NOAEL wyprowadzony z badań na szczurach był rzędu 100 mg/kg mc./dzień, pierwsze skutki obserwowano w zakresie 300 ÷ 400 mg/kg mc./dzień w co najmniej trzech badaniach (Atkinson i in. 1993; Enomoto 1997; Stout, Ruecker 1990), natomiast wartości LOAEL były znacznie wyższe (tab. 11). Efekty wysokich dawek różniły się widocznie między badaniami. Ogólny NOAEL dla toksyczności długoterminowej u myszy można ustalić na 150 mg/kg mc./dzień na podstawie wyników badań Sugimota (1997), Kumara (2001) oraz Knezevicha i Hogana (1983). Ogólny LOAEL wynosił ok. 800 mg/kg mc./dzień. Najniższe dawki, przy których obserwowano występujące skutki, wynosiły

787 mg/kg mc./dobę u samic w badaniu Sugimota (1997) i 814 mg/kg mc./dobę u samców w badaniu Knezevicha i Hogana (1983). Podobnie jak u szczurów, charakter skutków wysokich dawek u myszy był odmienny w różnych badaniach w zależności od laboratorium, szczepu, doboru dawki i być może profilu czystości oraz rodzaju zanieczyszczeń zastosowanego materiału testowego.

## ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

### Działanie mutagenne i genotoksyczne

#### *Badania in vitro*

Zdolność glifosatu do wywoływania mutacji genowych/punktowych u bakterii była wielokrotnie badana testem mutacji powrotnych (test Ames) i konsekwentnie otrzymywano negatywne wyniki. Wszystkie dostępne badania przeprowadzono bez aktywacji i z aktywacją metaboliczną, przy użyciu frakcji mikrosomalnej S9 z wątroby zaindukowanych szczurów laboratoryjnych (w celu naśladowania metabolizmu wątroby *in vivo*).

Brak mutagenności *in vitro* został dodatkowo potwierdzony w wielu badaniach mutacji punktowych (genów) w komórkach ssaków, tj. w dwóch testach na komórkach chłoniaka mysiego (Clay 1996; Jensen 1991) oraz w teście HPRT (Li 1983). Nie uzyskano dowodów na klastogenność w czterech ważnych badaniach *in vitro* na ludzkich limfocytach (Fox 1998; van de Waart 1995) lub komórkach płuc chomika chińskiego (Kyomu 1995; Wright 1996). Wniosek, że glifosat nie był klastogeny *in vitro*, został również poparty ujemnym wynikiem dwóch testów na komórkach chłoniaka myszy (Clay 1996; Jensen 1991). W teście nieplanowej syntezy DNA (UDS) w hepatocytach szczura (Rossberger 1994) nie stwierdzono wpływu na uszkodzenie i naprawę DNA. Natomiast inne badania na komórkach ssaków ujawniły dodatnie wyniki, pojawiły się jednak również wyniki sprzeczne. Lioi i in. (1998a; 1998b) odnotowali wyższe wskaźniki wymiany chromatyd siostrzanych i aberracji chromosomowych, gdy glifosat (czystość ≥98%) był testowany na ludzkich i bydłych limfocytach *in vitro* w maksymalnych stężeniach 51 lub 170 μM. Bolognesi i in. (1997) znaleźli dowody na zwiększoną wymianę chromatyd siostrzanych w ludzkich limfocytach powodowaną przez glifosat o czystości 99,9%, przy poziomach

**Tabela 11.** Podsumowanie wyników badań toksyczności przewlekłej glifosatu drogą pokarmową na szczurach i myszach  
**Table 11.** Summary of results of chronic oral toxicity studies of glyphosate in rats and mice

Gatunek zwierząt, rodzaj badania	Stężenie w paszy (ppm), dawka (mg/kg mc./dzień), warunki narażenia	Obserwacje	Piśmiennictwo
Szczur, Sprague-Dawley, toksyczność przewlekła i rakotwórczość	0 ppm (kontrola), 2000 ppm, 8000 ppm, 20 000 ppm w paszy (89/113, 362/457, 940/1183 mg/kg mc./dzień dla ♂/♀), 2 lata	♀: zmniejszenie masy ciała i przyrostu masy ciała; ♂: zaćma; zwiększenie masy wątroby, zapalenie błony śluzowej żołądka, pH moczu ↓, przeżywalność <50% we wszystkich grupach, w tym kontrolnej NOAEL: 89 mg/kg mc./dzień LOAEL: 362 mg/kg mc./dzień	Stout, Ruecker 1990
Szczur, Sprague-Dawley, toksyczność przewlekła i rakotwórczość	0 (kontrola), 10, 100, 300, 1000 mg/kg mc./dzień, 2 lata, poziomy w diecie regularnie dostosowywane	przyrost masy ciała ↓, aktywność AP ↑, pH moczu ↓, wzrost masy gruczołów ślinowych i zmiany histologiczne, masa wątroby ↑ NOAEL: 100 mg/kg mc./dzień LOAEL: 300 mg/kg mc./dzień	Atkinson i in. 1993
Szczur, Sprague-Dawley, toksyczność przewlekła i rakotwórczość	0 (kontrola), 3000, 10 000, 30 000 ppm w paszy (104/115, 354/393, 1127/1247 mg/kg mc./dzień dla ♂/♀), 2 lata	zmniejszenie przyrostu masy ciała i masy ciała, zmniejszone spożycie paszy (początkowo), biegunka, nadmierne rogowacenie i ropnie przymieszkowe okolic ogona, rozdzęcie i wzrost masy kątnicy, pH moczu ↓ i ciemny kolor moczu NOAEL: 104 mg/kg mc./dzień LOAEL: 354 mg/kg mc./dzień	Enomoto 1997
Szczur, Wistar, toksyczność przewlekła i rakotwórczość	0 (kontrola), 1500, 5000, 15 000 ppm w paszy (stopniowy wzrost do 24 000 ppm), (86/105, 285/349, 1077/1382 mg/kg mc./dzień dla ♂/♀), 2 lata	zmniejszenie przyrostu masy ciała, przejściowy wzrost aktywności AP, zmiany w dystrybucji mineralizacji nerek, naciek szpiku kostnego komórkami tłuszczowymi (wskazujące na hipoplazję) ↑, nieznaczny wzrost zmian skórnych NOAEL: 285 mg/kg mc./dzień LOAEL: 1077 mg/kg mc./dzień	Wood i in. 2009
Szczur, Sprague-Dawley, toksyczność przewlekła i rakotwórczość	0 (kontrola), 3/3,4, 10,3/11,2, 31,5/34 mg/kg mc./dzień dla ♂/♀ (poziomy w diecie dostosowane zgodnie z wartościami zmierzonymi w 1. tygodniu), 26 miesięcy	brak obserwowanych skutków toksyczności przewlekłej, zmiany nowotworowe (opisane w podrozdziale „Działanie rakotwórcze na zwierzęta”) NOEL: 31,5 mg/kg mc./dzień LOAEL: nie ustalono	Lankas 1981*
Mysz, CD-1, rakotwórczość	0 (kontrola), 1600, 8000, 40 000 ppm w paszy (165/153, 838/787, 4348/4116 mg/kg mc./dzień dla ♂/♀), 18 miesięcy	przyrost masy ciała, spożycie paszy i efektywność żywienia ↓, biegunka, poszerzenie kątnicy i zwiększenie jej masy, ♂: wypadanie i owrzodzenie odbytu NOAEL: 153 mg/kg mc./dzień LOAEL: 787 mg/kg mc./dzień	Sugimoto 1997
Mysz, Swiss albino, rakotwórczość	0, 100, 1000, 10 000 ppm w paszy (15, 151, 1460 mg/kg mc./dzień, wartości podobne dla obu płci), 18 miesięcy	zmiany nowotworowe (opisane w podrozdziale „Działanie rakotwórcze na zwierzęta”), ♂: zwiększenie częstości występowania zmian torbielowatych żołądka (niejednoznaczne toksykologicznie) NOAEL: 151 mg/kg mc./dzień LOAEL: 1460 mg/kg mc./dzień	Kumar 2001
Mysz, CD-1, rakotwórczość z elementami toksyczności przewlekłej	0 (kontrola), 1000, 5000, 30 000 ppm w paszy (157/190, 814/955, 4841/5874 mg/kg mc./dzień dla ♂/♀), 2 lata	♂: zmniejszenie przyrostu masy ciała przy wysokich dawkach, zmiany histologiczne w wątrobie (przerost śródzrakowy), nerkach (zmiany histologiczne) i pęcherzu moczowym (rozrost nabłonka) NOAEL: 157 mg/kg mc./dzień LOAEL: 814 mg/kg mc./dzień	Knezevich, Hogan 1983

Objaśnienia:

\* badanie zawiera poważne wady dotyczące niedociągnięć w raportowaniu i stosowania zbyt niskich poziomów dawek znacznie poniżej maksymalnej dawki tolerowanej, niezgodnych z obecnymi standardami, ale wcześniej często wykorzystywanych do celów regulacyjnych.

AP – fosfataza alkaliczna.



dawek 1 ÷ 6 mg/ml. *Mladinic* i in. (2009a) odnotowali zwiększenie tworzenia mikrojąder w ludzkich limfocytach przy najwyższym i już cytotoksycznym stężeniu 580 µg/ml (ok. 3,43 mM) po indukcji metabolicznej (dodaniu frakcji mikrosomalnej S9 z wątroby). *Koller* i in. (2012) zaobserwowali zwiększenie częstości występowania mikrojąder w ludzkich komórkach pochodzenia policzkowego (linia komórek raka TR146) po traktowaniu wodnym roztworem 95-procentowego technicznego glifosatu przez 20 min. Istotne i zależne od dawki zwiększenie zaobserwowano przy wyższych stężeniach 15 i 20 µg/ml. Natomiast aberracje chromosomowe w ludzkich limfocytach nie zostały odtworzone w badaniach *Mañasa* i in. (2009), którzy testowali glifosat o czystości analitycznej (96% czystości) do wyższego stężenia 6 mM.

Dodatnie wyniki badań *in vitro* odnotowano również, gdy glifosat był testowany za pomocą (alkalicznej) elektroforezy pojedynczych komórek w żelu, tj. w teście kometowym. W badaniu z technicznym glifosatem i maksymalnym stężeniem 6,5 mM *Monroy* i in. (2005) zaobserwowały wpływ związku na DNA w ludzkich fibroblastach i komórkach włókniakomięsaka. *Mañas* i in. (2009) stwierdzili uszkodzenia DNA w ludzkich komórkach Hep-2 pochodzenia nabłonkowego przy stężeniach glifosatu 3 ÷ 7,5 mM, przy czym najwyższe z nich było już cytotoksyczne. *Mladinic* i in. (2009b) stwierdzili podobny efekt w ludzkich limfocytach bez indukcji (frakcji S9) przy najwyższym stężeniu 580 µg/ml (ok. 3,43 mM). Wraz z aktywacją metaboliczną długość i intensywność ogona komety wzrastały nawet przy niskim stężeniu 3,5 µg/ml i większych stężeniach. Jednak tym odkryciom zawsze towarzyszył wysoki odsetek wczesnych komórek apoptotycznych i martwiczych, wskazujących na cytotoksyczność. *Alvarez-Moya* i in. (2014), którzy testowali glifosat (96%) na ludzkich limfocytach, zaobserwowali wzrost długości ogona we wszystkich testowanych stężeniach 0,7 ÷ 700 µM, ale różnice między stężeniami były zaskakująco małe i nie było wyraźnej zależności dawka–efekt. *Koller* i in. (2012) zbadali wpływ glifosatu o czystości technicznej (95%) na linię ludzkich komórek raka pochodzenia nabłonkowego z policzka (TR146) i stwierdzili wzrost intensywności ogona w porównaniu do kontroli przy stężeniach 20 ÷ 2000 µg/ml, ale bez zależności dawka–efekt.

Podsumowując, badania mutagenności glifosatu *in vitro*, standardowe testy bakteryjne i testy

mutacji genowych komórek ssaków dawały konsekwentnie ujemne wyniki. Ponadto większość testów aberracji chromosomowych *in vitro* i testów mikrojądrowych była ujemna (w szczególności wszystkie badania przeprowadzone w warunkach GLP – dobrej praktyki laboratoryjnej). Testy wskaźnikowe *in vitro* dały dodatni wynik indukcji wymiany chromatyd siostrzanych i testu kometowego, ale ujemny wynik w teście naprawy/nieplanowej syntezy DNA.

#### **Badania na zwierzętach**

W sumie siedem z ośmiu ważnych badań mutagenności glifosatu z różnych źródeł produkcyjnych dało wynik wyraźnie ujemny. Jedynym wyjątkiem był test mikrojądrowy przeprowadzony przez *Suresha* (1993), który wykazał statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania mikrojąder w szpiku kostnym samic myszy, ale nie u samców, przy bardzo wysokiej dawce glifosatu 5000 mg/kg mc. podawanej przez dwa kolejne dni. W przeciwieństwie do tego, badanie cytogenetyczne przeprowadzone w tym samym laboratorium i na tym samym szczepie myszy w prawie identycznych warunkach nie dostarczyło żadnych dowodów na aberracje chromosomowe, mimo że materiał testowy o tej samej czystości zastosowano w tych samych dawkach (*Suresh* 1994c), (tab. 12). W tym drugim badaniu tej samej grupy wystąpił pewien stopień cytotoksyczności wobec komórek szpiku kostnego przy najwyższych dawkach, na co wskazywał zmniejszony indeks mitotyczny. Chociaż nie zmierzono tego w poprzednim teście mikrojądrowym, można by oczekiwać, że taki efekt wystąpił również wtedy, a cytotoksyczność mogła przyczynić się do powstania mikrojąder. Ważne jest, że sam autor badania stwierdził również, że w warunkach eksperymentu glifosat nie był mutageny w teście mikrojądrowym u myszy.

*Mañas* i in. (2013) raportowali o dodatnim wyniku testu kometowego przeprowadzonego na komórkach wątroby i krwi myszy Balb C po podaniu glifosatu (czystość analityczna 96%) w dawkach 40 lub 400 mg/kg mc./dzień przez 14 dni w wodzie pitnej. Wyraźną odpowiedź na dawkę obserwowano jedynie w wątrobie. Autorzy przedstawili również dowody na stres oksydacyjny.

Przeprowadzono również badania mutagenności glifosatu *in vivo* drogą dootrzewnową, jednak ich wyniki były biologicznie nieistotne albo całe badania były wadliwe z powodu poważnych odchyleń od uzgodnionych międzynarodowo wytycznych lub błędów metodologicznych. Ponadto droga

**Tabela 12.** Podsumowanie wybranych badań mutagenności glifosatu w komórkach somatycznych u ssaków in vivo  
**Table 12.** Summary of selected somatic cells mutagenicity tests of glyphosate in mammals, in vivo

Gatunek zwierząt, test, badana tkanka, wytyczne	Warunki narażenia	Wynik	Piśmiennictwo
Mysz, test mikrojądrowy, szpik kostny, OECD 474 (1984)	glifosat 96,8%, droga pokarmowa, 2 × 0, 50, 500 lub 5000 mg/kg mc. (z 24-godz. przerwą), pobranie próbek 24 h po drugiej dawce	słabo dodatni u samic z najwyższą dawką % MNPCE [średnia(zakres)], ♂/♀: kontrola: 0,69 (0,1 ÷ 1,6)/0,51 (0,2 ÷ 1,0) 50 mg/kg: 0,84 (0,2 ÷ 1,4)/0,28 (0,0 ÷ 0,5) 500 mg/kg: 0,73 (0,4 ÷ 1,6)/0,52 (0,2 ÷ 1,3) 5000 mg/kg: 0,89 (0,7 ÷ 1,1)/1,05* (0,4 ÷ 1,6) kontrola pozytywna: 2,33* (1,5 ÷ 3,2)/2,39* (1,4 ÷ 3,4) * $p < 0,05$	Suresh 1993
Mysz, test aberracji chromosomowych, szpik kostny, OECD 474 (1984)	glifosat 96,8%, droga pokarmowa, 2 × 0 ÷ 5000 mg/kg mc. (z 24-godz. przerwą), pobranie próbek 24 h po drugiej dawce	ujemny liczba aberracji na 250-250-500 metafaz (♂/♀/ogółem) kontrola: 12/10/22 5000 mg/kg: 10/11/21 kontrola pozytywna: 139*/155*/294* * $p < 0,05$	Suresh 1994c
Mysz, test mikrojądrowy, szpik kostny, OECD 474 (1997)	glifosat 96%, dootrzewnowo, 2 × 50, 100 lub 200 mg/kg mc. (z 24-godz. przerwą), pobranie próbek 24 h po drugiej dawce	dodatni MN/1000 erytrocyty (średnia ± SD): kontrola: 3,8±0,8 2 × 50 mg/kg: 3,7±0,5 2 × 100 mg/kg: 4,2±0,5 2 × 200 mg/kg: 13,0±3,5* kontrola pozytywna: 19,2±3,9* * $p < 0,01$	Mañas i in. 2009
Mysz, test mikrojądrowy, szpik kostny, OECD 474 (1997)	glifosat 98,9%, droga pokarmowa, 2 × 0 lub 2000 mg/kg mc. (z 24-godz. przerwą), pobranie próbek 24 h po drugiej dawce	ujemny % MNPCE [średnia(zakres)]: kontrola: 0,033 (0 ÷ 0,05) 2000 mg/kg: 0,0 (0 ÷ 0) kontrola pozytywna: 2,49* (1,1 ÷ 3,7) * $p < 0,01$	Patel 2012

Objaśnienia: % MNPCE – procent mikrojądrowych erytrocytów polichromatycznych, NCE – erytrocyty normochromiczne, MN – mikrojądro.

pokarmowa w teście mikrojądrowym lub badaniu cytogenetycznym ma większe znaczenie dla oceny ryzyka (CLH Report 2016).

Możliwy wpływ glifosatu na DNA został zbadany przez *Bolognesego* i in. (1997) również in vivo. Przejściowy, ale znaczący wpływ na uszkodzenie DNA w wątrobie i nerkach odnotowano po jednorazowym podaniu myszom glifosatu (300 mg/kg mc.) dootrzewnowo. Test ten może wskazywać na indukcję pęknięć pojedynczej nici DNA i miejsc nietrwałych w środowisku zasadowym. Test oceniający uszkodzenie oksydacyjne DNA sugerował, że glifosat stymuluje metabolizm oksydacyjny w wątrobie w 24 h po aplikacji. Dane te nie są łatwe do interpretacji, ponieważ wyniki są podane jedynie w postaci sumarycznej, która opiera się na zbiorczych danych indywidualnych. Istnieją niespójności w raportowaniu, np. nie jest jasne, ile zwierząt faktycznie wykorzystano do testów. Nie uwzględniono substancji kontroli dodatniej. W przeciwieństwie do wyników otrzymywanych dla

glifosatu, tworzenie adduktów DNA po dootrzewnowym podaniu soli izopropylamoniowej glifosatu myszom w pojedynczej dawce 270 mg/kg mc. nie występowało (*Peluso* i in. 1998).

Biorąc pod uwagę, że badania glifosatu wykazały ujemny wynik w teście nieplanowej syntezy DNA (UDS), (*Rossberger* 1994), uważa się, że opublikowane wyniki tego testu nie dostarczają przekonujących dowodów wpływu substancji na DNA. Ogólnie rzecz biorąc, punkty końcowe uszkodzenia DNA, takie jak wymiana chromatyd siostrzanych lub alkaliczna elektroforeza pojedynczych komórek w żelu, są ogólnie uważane za uzupełniające kategorie punktów końcowych mutacji genów i efektów chromosomowych. Punkty końcowe uszkodzenia DNA nie mierzą bezpośrednio wpływu na dziedziczne mutacje lub zdarzenia ściśle związane z mutacjami chromosomowymi. Stymulacja metabolizmu oksydacyjnego nie jest oznaką mutagenności, ale może wyjaśnić możliwy mechanizm działania toksycznego.

## Obserwacje u ludzi

Dostępne dane epidemiologiczne dla ludzi są niejednoznaczne. Należy wziąć pod uwagę, że uczestnicy badania byli zawsze narażeni na środki ochrony roślin zawierające glifosat, ale nigdy na samą substancję czynną (CLH Report 2016).

## Podsumowanie

Glifosat został wszechstronnie przetestowany pod kątem mutagenności i genotoksyczności.

Testy bakteryjne *in vitro* i testy mutacji genowych komórek ssaków dawały ujemne wyniki. Również wyniki testów aberracji chromosomowych ssaków *in vitro* oraz testów mikrojądrowych *in vitro* były ujemne, gdy badania prowadzono zgodnie z obowiązującymi obecnie międzynarodowymi wytycznymi. Testy genotoksyczności *in vitro* indukcji wymiany chromatyd siostrzanych i pęknięć nici DNA dały dodatnie wyniki.

W badaniach *in vivo* jedenaście testów mikrojądrowych lub badań cytogenetycznych w komórkach somatycznych, które przeprowadzono zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi dotyczącymi badań, dało wyniki ujemne, podczas gdy tylko w jednym teście zaobserwowano słabo dodatni efekt u samic myszy otrzymujących bardzo wysoką i prawdopodobnie już cytotoksyczną dawkę. Opublikowane badania z zastrzeżeniami metodologicznymi ujawniły sprzeczne wyniki. W większości tych badań stosowano stosunkowo niskie dawki glifosatu, zaś podanie drogą do otrzewnową nie odzwierciedla właściwie narażenia człowieka. Biorąc pod uwagę wagę dowodów, można stwierdzić, że glifosat był pozbawiony potencjału klastogenego. W kilku opublikowanych testach genotoksyczności uzyskano dowody na uszkodzenie DNA (takie jak pęknięcie nici) po podaniu do otrzewnowo wysokich dawek glifosatu lub po wielokrotnych dawkach drogą pokarmową (w wodzie do picia). Natomiast wyniki testu nieplanowej syntezy DNA były ujemne.

Nie było dowodów na działanie mutagenne glifosatu w komórkach rozrodczych myszy i szczurów w dawkach do 2000 mg/kg mc. podawanych drogą pokarmową (CLH Report 2016).

Przy podejściu opartym na ciężarze dowodu glifosat (substancja czynna) nie jest uważany za mutageny.

## Działanie rakotwórcze

### Działanie rakotwórcze u ludzi

Większość badań przeprowadzonych u ludzi dotyczy grup osób narażonych na działanie środków ochrony roślin. Nie jest jednak możliwe rozróżnienie skutków powodowanych przez substancję czynną i tych powodowanych przez składniki dodatkowe, ponieważ ludzie są zawsze narażeni na działanie gotowych produktów i ich pozostałości, a rzadko na samą substancję czynną.

Badania epidemiologiczne nie są jednoznaczne, ale większość z nich sugeruje brak związku między narażeniem na glifosat a występowaniem nowotworów. Badania mają ograniczenia: brak dodatknych danych o dodatkowych składnikach produktów oraz brak określenia wielkości narażenia (ustalane zwykle przy pomocy wywiadów lub kwestionariuszy). W tabeli 13 umieszczono dane z badań kohortowych, a w tabeli 14 wyniki wybranych badań kliniczno-kontrolnych dotyczących białaczki, chłoniaka i szpiczaka mnogiego oraz narażenia na glifosat.

W badaniach nad innymi rodzajami nowotworów u ludzi nie znaleziono związku między stosowaniem glifosatu a występowaniem nowotworów przełyku i żołądka (gruczolakoraki), mózgu (glejak), prostaty, płuca, piersi, okrężnicy lub odbytnicy, a także wystąpieniem mięsaka tkanek miękkich, białaczki ani czerniaka (CLH Report 2016; IARC 2016).

Badania epidemiologiczne dawały niejednoznaczne wyniki. Jednak w większości z nich nie można było ustalić związku między wystąpieniem nowotworu a narażeniem na glifosat. W szczególności największe badanie, tj. AHS (Agricultural Health Study – największe badanie epidemiologiczne dotyczące narażenia na pestycydy i wyników zdrowotnych w Stanach Zjednoczonych), na którym opierało się wiele z przeprowadzonych badań (m.in. *Andreotti* i in. 2009; *De Roos* i in. 2005; *Lee* i in. 2007), było negatywne. Brak jest jednoznacznej zależności między narażeniem na glifosat a występowaniem różnych typów nowotworów (płuca, jamy ustnej, jelita grubego, okrężnicy, odbytnicy, trzustki, nerki, pęcherza moczowego i prostaty, a także czerniaka, wszystkich nowotworów limfohematopoetycznych, chłoniaka niezłazniczego i białaczki).

**Tabela 13.** Wybrane badania kohortowe nad występowaniem nowotworów i narażeniem na glifosat (CLH Report 2016; IARC 2016)  
**Table 13.** Selected cohort studies on cancer incidence and glyphosate exposure (CLH Report 2016; IARC 2016)

Państwo	Badana populacja, metoda oceny narażenia, okres	Umiejscowienie lub rodzaj nowotworu	Kategoria lub poziom narażenia	Liczba przypadków/zgonów	Oszacowane ryzyko (95% CI)	Ocena IARC	Ostateczny wniosek RMS z uwzględnieniem oceny IARC
De Roos i in. 2005, USA	54 315 (po wykluczeniach z łącznej kohorty 57 311) licencjonowanych użytkowników pestycydów	pluco	kiedykolwiek skumulowane narażenie, dni: 1 ÷ 20 21 ÷ 56 57 ÷ 2678	– 40 26 26	0,9 (0,6–1,3) 1 0,9 (0,5–1,5) 0,7 (0,4–1,2)	brak zwiększonego ryzyka wszystkich nowotworów oraz nowotworów płuca, jamy ustnej, okrężnicy, odbytnicy, trzustki, nerki, pęcherza moczowego, prostaty i czerniaka, wszystkich nowotworów limfomatomapoetycznych, chłoniaka niezajrzynicznego i białaczki;	brak zwiększonego ryzyka wszystkich nowotworów oraz nowotworów płuca, jamy ustnej, okrężnicy, odbytnicy, trzustki, nerki, pęcherza moczowego, prostaty i czerniaka, wszystkich nowotworów limfomatomapoetycznych, chłoniaka niezajrzynicznego i białaczki; interpretacja szpiczaka mnogiego jest ograniczona
	metoda oceny narażenia: kwestionariusz, 1993-2001	czerniak	kiedykolwiek 1 ÷ 20 21 ÷ 56 57 ÷ 2678	– 23 20 14	1,6 (0,8–3) 1 1,2 (0,7–2,3) 0,9 (0,5–1,8) 2,6 (0,7–9,4)	wszystkich nowotworów oraz nowotworów płuca, jamy ustnej, okrężnicy, odbytnicy, trzustki, nerki, pęcherza moczowego, prostaty i czerniaka, wszystkich nowotworów limfomatomapoetycznych, chłoniaka niezajrzynicznego i białaczki; w przypadku szpiczaka mnogiego względne ryzyko wynosiło 1,1 (0,5–2,4) po uwzględnieniu wieku, a 2,6 (0,7–9,4) po uwzględnieniu wielu czynników zakłócających; badanie miało ograniczoną moc do analizy szpiczaka mnogiego; brakujące dane ograniczają interpretację wyników	
		szpiczak mnogi	kiedykolwiek 1 ÷ 20 21 ÷ 56	8 5	1 1,1 (0,4–3,5) 1,1 (0,7–1,9)		
		chłoniak niezajrzyniczny	kiedykolwiek 1 ÷ 20 21 ÷ 56 57 ÷ 2678	– 29 15 17	1 (ref.) 0,7 (0,4–1,4) 0,9 (0,5–1,6)		
Andreotti i in. (2009), USA	93 przypadki zidentyfikowane z populacyjnych państwowych rejestrów nowotworów; kontrola: 82 503 uczestników niemających raka	trzustka	narażenie na glifosat kiedykolwiek niskie (<185 dni) wysokie (≥185 dni)	55 29 19	1,1 (0,6–1,7)	iloraz szans dla grupy kiedykolwiek narażonej na glifosat w porównaniu z grupą nienarażoną wyniósł 1,1 (0,6–1,7)	brak istotnie zwiększonego ryzyka raka trzustki
	metoda oceny narażenia: kwestionariusz, 1993-1997; follow-up do 2004; ocena stosowania 24 pestycydów						



cd. tab. 13/ Table 13 cont.

Piśmiennictwo, państwo	Badana populacja, metoda oceny narażenia, okres	Umiejscowienie lub rodzaj nowotworu	Kategoria lub poziom narażenia	Liczba przypadków/zgonów	Oszacowane ryzyko (95% CI)	Ocena IARC	Ostateczny wniosek RMS z uwzględnieniem oceny IARC
Lee i in. (2007), USA	56 813 licencjonowanych użytkowników pestycydów  metoda oceny narażenia: kwestionariusz; 1993-1997; follow-up do 2002	jelito grube okrężnica odbytnica	narażenie na glifosat	225 151 74	1,2 (0,9-1,6)	większość z 50 badanych pestycydów nie była związana z ryzykiem raka jelita grubego, a względne ryzyko związane z narażeniem na glifosat wynosiło 1,2 (0,9-1,6), 1,0 (0,7-1,5) i 1,6 (0,9-2,9) w przypadku raka jelita grubego, okrężnicy i odbytnicy	brak istotnie zwiększonego ryzyka raka jelita grubego

Objaśnienia: IARC – Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem, RMS – (ang. *Rapporteur Member State*) Państwo Członkowskie pełniące funkcję sprawozdawcy (Niemcy).

**Tabela 14.** Badania kliniczno-kontrolne dotyczące białaczki, chłoniaka i szpiczaka mnogiego oraz narażenia na glifosat  
**Table 14.** Case-control studies of leukaemia, lymphoma and multiple myeloma and exposure to glyphosate

Piśmiennictwo, państwo	Badana populacja, metoda oceny narażenia, okres	Umiejscowienie lub rodzaj nowotworu	Kategoria lub poziom narażenia	Liczba przypadków/zgonów	Oszacowane ryzyko (95% CI)	Ocena IARC	Ostateczny wniosek RMS z uwzględnieniem oceny IARC
De Roos i in. (2003), USA	przypadki: 650 (wskaźnik odpowiedzi 74,7%); rejestry nowotworów i kartoteki szpitalne  kontrole: 1933 (wskaźnik odpowiedzi 75,2%); mężczyźni  metoda oceny narażenia: kwestionariusz, wywiad (bezpśredni lub z najbliższym krewnym); 1979-1986	chłoniak niezziarniczny	każde narażenie na glifosat	36	2,1 (1,1-4)	zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaka niezziarniczego i istotność statystyczna wykazana metodą regresji logistycznej; w analizie danych zastosowano zarówno regresję logistyczną, jak i regresję hierarchiczną, przy czym ta ostatnia zapewnia bardziej konserwatywne szacunki; większa moc w porównaniu z innymi badaniami populacyjnymi i prowadzonymi na obszarach rolniczych; zaawansowane metody analityczne uwzględniające wielokrotne narażenia	regresja logistyczna wykazała istotność skutku (OR 2,1 z 95% CI 1,1-4,0), natomiast model hierarchiczny wykazał nieistotność skutku (OR 1,6 z 95% CI 0,9-2,8); ten ostatni z korektą na wielokrotne narażenia i zastosowaniem wcześniejszego prawdopodobieństwa 0,3 dla glifosatu jako rakotwórczego; wbrew powszechnym standardom autorzy CLH Report (2016) uznali wynik z modelu hierarchicznego za istotny; opis projektu badania, analiza i wyniki nie pozwalają na ocenę jakości metodologicznej; wykluczenie kobiet z badanej populacji podważa zastosowanie wyników do populacji ogólnej
McDuffie i in. (2001), Kanada	przypadki: 517 (wskaźnik odpowiedzi 67,1%); rejestry onkologiczne i szpitalne  kontrole: 1506 (wskaźnik odpowiedzi 48%); próba losowa z populacji  metoda oceny narażenia: ankieta; 1991-1994	chłoniak niezziarniczny	narażenia na glifosat nienarażenia >0 i ≤2 dni >2 dni	51 464 28 23	1,2 (0,83-1,74) 1 1,0 (0,63-1,57) 2,12 (1,2-3,73)	OR 1,20 (0,83-1,74) dla ekspozycji na glifosat z uwzględnieniem wieku, miejsca zamieszkania, ekspozycji wysokiego ryzyka; dla narażeń ponad 2 dni/rok wystąpiło zwiększone ryzyko istotne statystycznie w porównaniu z uczestnikami narażonymi ≤2 dni/rok; duże badanie, ale wskaźniki uczestnictwa stosunkowo niskie	dla narażeń OR <sub>adj</sub> 1,20 (0,83-1,74): ryzyko zwiększone, nieistotne statystycznie – autorzy CLH Report (2016) uznali to za brak jednoznacznych dowodów na powodowanie chłoniaka niezziarniczego przez glifosat, nie komentując wyniku obliczeń statystycznych dla narażenia >2 dni/rok; dobrze przeprowadzone badanie kontrolne przypadków 1 z 4 rzadkich nowotworów w męskiej populacji kanadyjskiej z 6 prowincji (517 przypadków, 1506 kontroli)

cd. tab. 14/ Table 14 cont.

Piśmiennictwo, państwo	Badana populacja, metoda oceny narażenia, okres	Umiejscowienie lub rodzaj nowotworu	Kategoria lub poziom narażenia	Liczba przypadków/zgonów	Oszacowane ryzyko (95% CI)	Ocena IARC	Ostateczny wniosek RMS z uwzględnieniem oceny IARC
Lee i in. (2004), USA	przypadki: 872 (wskaźnik odpowiedzi: nie raportowano) kontrole: 2381 (wskaźnik odpowiedzi: nie raportowano) metoda oceny narażenia: kwestionariusz; informacje na temat stosowania pestycydów i historii astmy oparto na wywiadach; 1980-1986	chłoniak nieziańczy	narażeni na glifosat – nie-astmaty narażeni na glifosat – astmaty	53 6	1,4 (0,98–2,1) 1,2 (0,4–3,3)	pacjent z historią astmy miał mniej podwyższone ryzyko chłoniaka nieziańczy niż osoby bez astmy	brak istotnie zwiększonego ryzyka chłoniaka nieziańczy u astmatyków i osób bez astmy; nieistotnie mniejsze ryzyko chłoniaka nieziańczy u astmatyków niż u osób bez astmy
Kachuri i in. (2013), Kanada	przypadki: 342 (wskaźnik odpowiedzi 58%); mężczyźni w wieku ≥19 lat, zdiagnozowani w szpitalu i przychodniach onkologicznych, na podstawie ksiąg ubezpieczenia zdrowotnego, wybór losowy kontrole: 1357 (odsetek odpowiedzi 48%) metoda oceny narażenia: kwestionariusz; 1991-1994	szpiczak mnogi	stosowanie glifosatu stosowanie glifosatu >0 i ≤2 dni/rok stosowanie glifosatu >2 dni/rok	32 15 12	1,19 (0,76–1,87) 0,72 (0,39–1,32) 2,04 (0,98–4,23)	nie znaleziono związku dla użytkowników stosujących glifosat mało intensywnie (≤2 dni w roku, iloraz szans 0,72 (0,39–1,32)); badanie miało stosunkowo niski wskaźnik odpowiedzi	brak zwiększonego ryzyka szpiczaka mnogiego przy przynajmniej jednokrotnym zastosowaniu glifosatu, wyższe (nieistotne) w przypadku stosowania glifosatu >2 dni w roku; niski wskaźnik odpowiedzi

cd. tab. 14 / Table 14 cont.

Piśmiennictwo, państwo	Badana populacja, metoda oceny narażenia, okres	Umiejscowienie lub rodzaj nowotworu	Kategoria lub poziom narażenia	Liczba przypadków/zgonów	Oszacowane ryzyko (95% CI)	Ocena IARC	Ostateczny wniosek RMS z uwzględnieniem oceny IARC
Orsi i in. (2009), Francja	przypadki: 491 (wskaźnik odpowiedzi 95,7%); szpitale francuskie, pacjenci w wieku 20 ÷ 75 lat	chłoniak niezłazniczy	jakiekolwiek narażenie na glikofos	12	1,0 (0,5–2,2)	iloraz szans związany z jakakolwiek ekspozycją na glikofos wynosił 1,2 (0,6–2,1) dla wszystkich nowotworów limfoidalnych; badanie ma ograniczoną wartość do oceny glikofosatu	badanie ma pewne ograniczenia typowe dla badania kliniczno-kontrolnego (błędna klasyfikacja narażenia na pestycydy)
	kontrola: 456 (wskaźnik odpowiedzi 91,2%), osoby rekrutowane w tych samych szpitalach, co badani, głównie na oddziałach ortopedycznych i reumatologicznych	zespół limfoproliferacyjny	jakiekolwiek narażenie na glikofos	4	0,6 (0,2–2,1)		
		szpiczak mnogi	jakiekolwiek narażenie na glikofos	5	2,4 (0,8–7,3)		
		wszystkie nowotwory limfoidalne	jakiekolwiek narażenie na glikofos	27	1,2 (0,6–2,1)		
	metoda oceny narażenia: ankieta; 2000-2004	chłoniak niezłazniczy, chłoniak rozlany z dużych komórek	narażenie zawodowe na glikofos	5	1,0 (0,3–2,7)		
		chłoniak niezłazniczy, chłoniak grudkowy	narażenie zawodowe na glikofos	3	1,4 (0,4–5,2)		
		zespół limfoproliferacyjny / przewlekła białaczka limfocytowa	narażenie zawodowe na glikofos	2	0,4 (0,1–1,8)		
		zespół limfoproliferacyjny / białaczka włośchatokomórkowa	narażenie zawodowe na glikofos	2	1,8 (0,3–9,3)		

Objaśnienia: IARC – Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem, RMS – (ang. *Rapporteur Member State*) Państwo Członkowskie pełniące funkcję sprawozdawcy (Niemcy).



### **Działanie rakotwórcze na zwierzęta. Narażenie drogą pokarmową**

W żadnym z długoterminowych badań na szczurach nie uzyskano dowodów na rakotwórczość. We wszystkich badaniach toksyczność przewlekła ograniczała się do wysokich dawek, ale różnice pojawiały się w tym, co faktycznie zaobserwowano. Główne skutki (statystycznie istotne), podsumowane w tabeli 11, były albo zależne od dawki, albo obserwowane tylko przy najwyższym poziomie dawki.

W debacie publicznej na temat glifosatu, ale także w ocenie Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC, 2016) niektóre wyniki starszych badań rakotwórczości zostały poddane dyskusji. Ustalenia te obejmowały: zwiększenie częstości występowania guzów z komórek wysp trzustkowych w badaniach *Stouta* i *Rueckera* (1990) oraz *Lankasa* (1981), zwiększenie częstości występowania guzów wątroby w badaniu *Stouta* i *Rueckera* (1990), zwiększenie częstości występowania gruczolaka tarczycy z komórek C w tym samym badaniu oraz zwiększenie częstości występowania guzów śródmiąższowych jąder w badaniu *Lankasa* (1981). W CLH Report (2016) wszystkie te typy nowotworów omówiono bardziej szczegółowo, a także powtórzono obliczenia statystyczne. W oryginalnych raportach z badań dokonano głównie porównań parami. W ocenie IARC (2016) preferowanym narzędziem statystycznym były testy wskazujące na występowanie pewnych trendów. Autorzy CLH Report (2016) ponownie obliczyli istotność statystyczną obserwowanych częstości występowania nowotworów, przyjmując oba podejścia.

#### *Nowotwory z komórek wysp trzustkowych*

Po ponownej ocenie badania *Stouta* i *Rueckera* (1990) przez autorów CLH Report (2016) potwierdzono brak statystycznie dodatniego trendu. Porównanie parami za pomocą dokładnego testu Fishera – przeciwnie – wykazało znaczne zwiększenie w porównaniu z częstością kontrolną, ale tylko w grupie narażonej na niską dawkę. Nie było wyraźnej odpowiedzi na dawkę, której można by się spodziewać. Nie było progresji w kierunku złośliwości. Natomiast ponowna ocena badań *Lankasa* (1981) potwierdziła znaczne zwiększenie częstości występowania gruczolaków oraz gruczolaków i raków łącznie w grupie samców narażonych na niską dawkę w porównaniu z równoczesnymi kontrolami. Porównanie parami nie ujawniło istotności

statystycznej dla gruczolaka z komórek wysp trzustkowych przy dwóch górnych poziomach dawek glifosatu. Jednak stwierdzono tendencję do występowania nowotworów u samców. Nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania guzów trzustki u samic.

Należy podkreślić, że badanie *Lankasa* (1981) ma ograniczenia z powodu poważnych wad w raportowaniu i zastosowania zbyt niskich poziomów dawek glifosatu (znacznie poniżej maksymalnej dawki tolerowanej), co obecnie jest niezgodne ze standardami, dlatego nie nadaje się ono do oceny rakotwórczości glifosatu. Jednakże, ponieważ było ono przedmiotem debaty w odniesieniu do niektórych typów nowotworów, zostało tu wzięte pod uwagę i omówione wraz z badaniami zgodnymi z wytycznymi.

W tabeli 15 podsumowano występowanie guzów z komórek wysp trzustkowych u samców szczurów w omawianych długoterminowych badaniach rakotwórczości glifosatu.

Podsumowując, zwiększenie (czasami znaczące) występowania guzów trzustki u samców szczurów ograniczało się do dwóch badań, z których jedno jest obecnie uważane za niewystarczające ze względu na stosowane bardzo niskie dawki i braki w raportowaniu. W obu przypadkach brak było zależności dawka–odpowiedź i nie stwierdzono tendencji do progresji do nowotworu złośliwego. Większa częstość występowania guzów trzustki nie była powtarzalna w pięciu nowszych badaniach (zgodnych z obecnie obowiązującymi wytycznymi) ze spontaniczną częstością występowania u nienarażonych zwierząt kontrolnych, która czasami przypominała częstość występowania opisaną przez *Stouta* i *Rueckera* (1990) lub *Lankasa* (1981).

#### *Nowotwory wątroby*

W badaniu *Stouta* i *Rueckera* (1990) IARC odnotowała tendencję do zwiększenia częstości występowania gruczolaka wątrobowokomórkowego u samców. Gdy dane te zostały ponownie ocenione statystycznie przez autorów CLH Report (2016), trend ten został potwierdzony dla gruczolaków, ale nie zaobserwowano go dla gruczolaka i raka łącznie.

W żadnym innym długoterminowym badaniu na szczurach nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania guzów wątroby. Ogólnie hepatotoksyczność glifosatu była niewielka. Bezwzględna i względna masa wątroby były zwiększone u samców

**Tabela 15.** Występowanie guzów z komórek wysp trzustkowych w długoterminowych badaniach rakotwórczości glifosatu u samców szczurów**Table 15.** Pancreatic islet-cell tumours in long-term carcinogenicity studies with glyphosate in male rats

Piśmiennictwo	Liczba guzów				
	kontrola	niska dawka	średnia dawka	druga średnia dawka	wysoka dawka
Wood i in. 2009	4/51	1/51 (86 mg/kg mc./dzień)	2/51 (285 mg/kg mc./dzień)	–	1/51 (1077 mg/kg mc./dzień)
Enomoto 1997	4/50	1/50 (104 mg/kg mc./dzień)	2*/50 (354 mg/kg mc./dzień)	–	1/50 (1127 mg/kg mc./dzień)
Atkinson i in. 1993	7/50	1/24 (10 mg/kg mc./dzień)	2/17 (100 mg/kg mc./dzień)	2/21 (300 mg/kg mc./dzień)	1/49 (1000 mg/kg mc./dzień)
Stout, Ruecker 1990	2*/43	8/45 (89 mg/kg mc./dzień)	5/49 (362 mg/kg mc./dzień)	–	7/48 (940 mg/kg mc./dzień)
Lankas 1981	0/50	5/49 (3 mg/kg mc./dzień)	4/50 (10,3 mg/kg mc./dzień)	–	3*/50 (31,5 mg/kg mc./dzień)

Objaśnienie: \* w tym jeden rak.

otrzymujących wysokie dawki w badaniu *Stouta i Rueckera* (1990), ale nie było żadnych zmian przednowotworowych, które mogłyby prowadzić do guzów wątroby. Opierając się na braku zwiększonej częstości występowania guzów wątroby we wszystkich innych badaniach toksyczności przewlekłej i rakotwórczości na dwóch szczepach szczurów (Wistar i SD), zwiększoną częstość występowania guzów wątroby (głównie gruczolaków wątroby) w jednym badaniu uznano za zaistniałą przypadkowo (CLH Report 2016).

#### Nowotwory z komórek C tarczycy

W badaniu *Stouta i Rueckera* (1990) zaobserwowano zwiększenie częstości występowania gruczolaka tarczycy z komórek C u samic szczurów.

Z powodu braku takiego skutku w jakimkolwiek innym badaniu na szczurach ten wzrost guzów z komórek C jest również uważany za zdarzenie przypadkowe. Ponadto tarczycza nie jest narządem docelowym glifosatu. W żadnym innym badaniu z glifosatem nie stwierdzono ani zwiększenia częstości występowania przednowotworowych zmian histologicznych, ani zmiany masy narządów, mimo że dystrybucję znakowanego radioizotopem glifosatu do tarczycy wykazali w badaniach ADME (Absorpcji, Dystrybucji, Metabolizmu i Wydalania) *Ridley i Mirly* (1988) oraz *McEwen* (1995).

#### Nowotwory śródmieższowe jąder

W badaniu *Lankasa* (1981) zaobserwowano zwiększenie częstości występowania guzów śródmieższowych jąder. Rzeczywiste częstości występowania wynosiły odpowiednio 0/50, 3/50, 1/50 i 6/50 zwierząt w grupie kontrolnej i przy trzech poziomach

dawek glifosatu (3; 10,3 i 31,5 mg/kg mc./dzień). Nie było wyraźnej odpowiedzi na dawkę, ale w grupie otrzymującej najwyższą dawkę, ok. 31,5 mg glifosatu/kg mc./dzień, różnica w porównaniu z grupą kontrolną była istotna statystycznie. W pierwotnym raporcie z badania argumentowano, że brak tego typu nowotworu w grupie kontrolnej jest niezwykły i że częstość występowania w grupie narażonej na najwyższą dawkę była tylko marginalnie wyższa od historycznego zakresu kontroli. Wiarygodności tych informacji nie można było zweryfikować, a nawet gdyby były one poprawne, to wyjaśnienie nie byłoby przekonujące. Jednak, co ważniejsze, nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania guzów jąder w żadnym innym długoterminowym badaniu glifosatu na szczurach, mimo że podawano znacznie wyższe dawki (CLH Report 2016).

Również w żadnym z długoterminowych badań na myszach nie uzyskano dowodów na rakotwórczość związku. Podobnie jak u szczurów, toksyczność przewlekła u myszy ograniczała się do wysokich dawek glifosatu. Główne skutki przedstawiono w tabeli 11. Główne skutki podsumowane w tej tabeli były statystycznie istotne i albo zależne od dawki, albo obserwowane tylko przy najwyższym poziomie dawki.

W badaniach tych (*Knezevich, Hogan* 1983; *Kumar* 2001; *Sugimoto* 1997) stwierdzono zwiększenie częstości występowania trzech typów guzów, wszystkie u samców: chłoniaka złośliwego, guzów nerek i naczyńkomięsaka krwionośnego, jednak nie było spójności między badaniami. Podobnie jak w przypadku badań na szczurach, również dla badań na myszach autorzy CLH Report (2016) przeprowadzili ponowne obliczenia statystyczne.

### Chłoniaki złośliwe

Wyniki badań na myszach dotyczące występowania chłoniaka złośliwego i innych nowotworów układu chłonnego przedstawiono w tabeli 16.

Badanie rakotwórczości glifosatu w badaniach na myszach Swiss albino przeprowadzone przez *Kumara* (2001) wykazało zwiększenie częstości występowania chłoniaka złośliwego w porównaniu z grupą kontrolną przy najwyższym poziomie dawki wynoszącym ok. 1460 mg/kg mc./dzień u obu płci, ale w tle (kontrola) częstość występowania była również dość wysoka (tab. 16). W rzeczywistości, przynajmniej u samców, liczba dotkniętych chorobą zwierząt w grupach kontrolnych była znacznie wyższa w tym szczepie niż w badaniach na myszach CD-1. Należy podkreślić, że nowotwór ten jest dość powszechny u starzejących się myszy, a myszy Swiss albino są podatne na jego występowanie.

W tym badaniu chłoniak złośliwy stanowił 54,6% całkowitej liczby nowotworów, gdy wszystkie grupy były rozpatrywane razem.

W badaniu *Sugimota* (1997) stwierdzono większą liczbę samców myszy z nowotworem w grupie narażonej na najwyższą dawkę glifosatu 40 000 ppm (ok. 4350 mg/kg mc./dzień) niż w grupie kontrolnej (6/50 vs 2/50), (tab. 16).

W najwcześniejszym badaniu na myszach CD-1, przeprowadzonym przez *Knezevicha* i *Hogana* (1983), chłoniak złośliwy nie był wymieniany jako odrębna jednostka, ale częstość występowania złośliwych nowotworów limfoblastycznych układu chłonnego u samców myszy nie wykazywała wzrostu wraz z dawką, mimo że maksymalna średnia dawka dobową glifosatu 4841 mg/kg mc./dobę była wyższa niż w jakimkolwiek innym badaniu.

**Tabela 16.** Całkowita częstość występowania chłoniaka złośliwego w badaniach długoterminowych z użyciem glifosatu u myszy oraz nowotwory układu chłonnego ogółem u samców myszy CD-1

**Table 16.** Total incidence of malignant lymphoma in long-term studies with glyphosate in mice and total incidence of lymphoreticular neoplasms in male CD-1 mice

Szczep i płeć myszy	Dawka, mg/kg mc./dzień	Liczba przypadków	Piśmiennictwo
Chłoniak złośliwy			
Mysz CD-1, ♂	0	2/50	<i>Sugimota</i> 1997
	165	2/50	
	838	0/50	
	4348	6/50	
Mysz CD-1, ♀	0	6/50	<i>Sugimota</i> 1997
	153	4/50	
	787	8/50	
	4116	7/50	
Mysz Swiss albino, ♂	0	10/50	<i>Kumar</i> 2001
	15	15/50	
	151	16/50	
	1460	19/50*	
Mysz Swiss albino, ♀	0	18/50	<i>Kumar</i> 2001
	15	20/50	
	151	19/50	
	1460	25/50*	
Nowotwory układu chłonnego ogółem			
Mysz CD-1, ♂	0	2/48	<i>Knezevich, Hogan</i> 1983
	157	5/59	
	814	4/50	
	4841	2/49	

Objaśnienie: \* wzrost statystycznie istotny wg oryginalnego raportu z badania, dla samic na podstawie odsetka, a nie całkowitej liczby myszy z nowotworem.

Podsumowując, z powodu niepewności w odniesieniu do częściowo sprzecznych wyników badań w zależności od zastosowanej metody statystycznej, niespójnej odpowiedzi na dawkę w poszczególnych badaniach oraz wysoce zmienną częstość występowania nowotworów jest mało prawdopodobne, aby glifosat wywoływał złośliwe chłoniaki u myszy. Co więcej, znaczenie takiego efektu u ludzi, jeśli występuje on tylko dla wysokich dawek, jak miało to miejsce w przypadku chłoniaków u myszy, jest uważane za niejednoznaczne.

#### *Nowotwory nerek u samców myszy*

W ocenie IARC (2016) podkreślono dodatni trend występowania gruczolaka (kanalikowego) i raka nerki u samców w badaniu *Knezevicha* i *Hogana* (1983). Natomiast w przeglądzie dokonany w CLH Report (2016) wzięto pod uwagę częstość występowania guzów nerek we wszystkich długoterminowych badaniach na samcach myszy CD-1. Z tego przeglądu wynika, że takie nowotwory są rzadkie, ale mogą występować również u nienarażonych zwierząt. W badaniu *Sugimota* (1997) zaobserwowano liczbowo wyższą częstość występowania gruczolaka, a wzrost ten był ograniczony do samców myszy otrzymujących najwyższą dawkę. W żadnym z badań nie zaobserwowano guzów kanalików nerkowych u samic myszy. Nie można jednoznacznie rozróżnić, czy niewielki wzrost częstości występowania rzadkiego guza nerki u myszy przy zawyżonych dawkach stosowanych przez 2 lata lub co najmniej 18 miesięcy można przypisać samemu glifosatowi i jego toksyczności, czy długotrwałemu wydalaniu przez nerki dużych ilości mniej lub bardziej obójtej substancji, czy raczej zdarzeniu losowemu.

Podsumowując, jest mało prawdopodobne, aby guzy nerek u samców myszy wiązały się z narażeniem na glifosat, ponieważ częstość występowania nowotworów u zwierząt narażonych na dawki nawet znacznie przekraczające zalecany przez OECD limit 1000 mg/kg mc./dzień, a także maksymalną dawkę tolerowaną nie były statystycznie istotnie zwiększone w porównaniu z równoczesnymi kontrolami. Nawet częstości występowania przy zawyżonych dawkach są objęte historycznym zakresem kontroli. U narażonych zwierząt nie zaobserwowano przednowotworowych zmian w nerkach i nie ma wiarygodnego mechanizmu, który mógłby tłumaczyć powodowanie nowotworów nerek przez glifosat (CLH Report 2016).

#### *Naczyniakomięsaki krwionośne u samców myszy*

Ponowna ocena statystyczna badań *Sugimota* (1997) przez autorów CLH Report (2016) pod kątem występowania u myszy naczyniakomięsaków krwionośnych wykazała dodatni trend, mimo że porównanie parami nie wykazało istotności statystycznej. Pomimo dodatniego trendu w dwóch badaniach na myszach CD-1 odkrycie to nie jest uważane za związane z narażeniem. Historyczna częstość występowania tego typu nowotworów u zwierząt kontrolnych wahała się  $0/50 \div 4/50$ , a zatem obejmowałyby częstość występowania przy najwyższym poziomie dawki. Te dane historyczne opierały się w sumie na sześciu dwuletnich badaniach na myszach CD-1. *Sugimota* (1997) zastosował ponad czterokrotnie wyższą dawkę górną w porównaniu z innymi badaniami i można by oczekiwać znacznie większej częstości występowania naczyniakomięsaka, gdyby guz ten był w rzeczywistości związany z narażeniem na glifosat, co jednak nie wystąpiło. W związku z tym nie ma wystarczających i przekonujących dowodów, aby uznać, że naczyniak krwionośny u samców myszy ma związek z narażeniem na glifosat (CLH Report 2016).

#### *Podsumowanie*

U szczurów nie było widocznych dowodów na działanie rakotwórcze glifosatu, a w dwóch starszych badaniach, z których jedno jest uważane za niezgodne z aktualnymi standardami, zaobserwowano jedynie sporadyczne zwiększenia częstości występowania kilku różnych typów nowotworów (trzustki, wątroby, tarczycy i jąder). Odkrycia te nie zostały potwierdzone w nowszych badaniach (zgodnych z wytycznymi OECD), w których zastosowano bardzo wysokie dawki. Ponadto guzy trzustki nie wykazywały odpowiedzi na dawkę. Biorąc pod uwagę cały profil toksykologiczny glifosatu, trzustka, tarczyca i jądra nie były narządami docelowymi tej substancji, a wpływ glifosatu na wątrobę był bardzo ograniczony. Można wyciągnąć ogólny wniosek, że glifosat nie jest rakotwórczy dla szczurów.

U myszy szczegółowo rozważono występowanie chłoniaka złośliwego, guzów nerek i naczyniaka krwionośnego u samców. Nieco wyższe zachorowalności w porównaniu z równoczesnymi kontrolami były ograniczone do bardzo wysokich poziomów dawek glifosatu przekraczających zalecaną przez OECD dawkę graniczną 1000 mg/kg mc./dzień i przekraczających maksymalną dawkę tolerowaną.



Ponadto wyniki testów statystycznych były niejednoznaczne. W większości, choć nie zawsze, notowane trendy wykazały istotność statystyczną, ale porównania parami nie wykryły istotnej różnicy w porównaniu z grupą kontrolną. Zgłoszone przypadki wszystkich trzech typów nowotworów mieściły się w ich historycznym zakresie kontrolnym, który miał jednak zmienną wiarygodność. Jeśli cztery badania na myszach CD-1 rozważy się łącznie, to okazuje się, że wszystkie nowotwory zaobserwowano również w grupach kontrolnych i w niektórych grupach otrzymujących niższe dawki w co najmniej jednym równoległym badaniu. Ponadto wyniki nie były spójne w odniesieniu do odpowiedzi na dawkę. Podsumowując, nie ma wystarczających dowodów, aby guzy u myszy uznać za związane z narażeniem na glifosat.

Biorąc pod uwagę dane epidemiologiczne, a także dane z długoterminowych badań na szczurach i myszach i stosując podejście oparte na ciężarze dowodu, nie ma uzasadnienia dla uznania glifosatu za rakotwórczy (CLH Report 2016).

## **Działanie embriotoksyczne i teratogenne oraz wpływ na rozrodczość**

### ***Działanie embriotoksyczne i teratogenne oraz wpływ na rozrodczość u ludzi***

Jak dotąd nie ma jednoznacznych dowodów na to, że narażenie na preparaty glifosatu zwiększa ryzyko niekorzystnego wpływu na rozwój u ludzi.

W dwóch badaniach dotyczących sąsiedztwa mieszkalnego i obszarów stosowania pestycydów w rolnictwie w Kalifornii sprawdzano, czy narażenie na pestycydy we wczesnej ciąży wiązało się ze zwiększonym ryzykiem spodziectwa (Carmichael i in. 2013) lub wad cewy nerwowej i rozszczepów ustno-twarzowych (Yang i in. 2014) u potomstwa. W obu badaniach do analiz jako składnik produktów uwzględniono glifosat (określany jako fosfonglicyna), a narażenie było częste, ale wykazano brak związku narażenia na glifosat z wystąpieniem wad wrodzonych.

W badaniu z Ontario (Kanada) Arbuckle i in. (2001) wykazali zwiększone, ale nieistotne statystycznie ryzyko spontanicznego poronienia z powodu narażenia na glifosat przed poczęciem (OR 1,4 (1,0–2,1); 95% CI). Do tego badania zgłoszono 395 samoistnych poronień z 3936 ciąż, co daje

wskaźnik poronień spontanicznych wynoszący 10%, czyli poniżej wskaźnika wyjściowego w populacji ogólnej wynoszącego 12 ÷ 25%.

Zarówno szybkość perfuzji glifosatu przez łożysko (Mose i in. 2008), jak i ogólnoustrojowe spożycie glifosatu w populacji ogólnej są niewielkie. McQueen i in. (2012) obliczyły bardzo niskie narażenie żywieniowe kobiet ciężarnych w Australii w zakresie 0,005 ÷ 2% ADI (dopuszczalnego dziennego spożycia) równego 0,3 mg/kg mc. dla glifosatu, ustalonego przez władze australijskie. Ponadto glifosat jest słabo wchłaniany przez skórę, a narażenie inhalacyjne na ten związek uważa się za drugorzędne w ocenie wchłaniania u ludzi z powodu jego niskiej prężności pary (opisane w podrozdziale „Wchłanianie”). Świadczy to o prawie znikomym narażeniu ludzi w okresie płodowym.

Dodatkowo glifosat przetestowano pod kątem potencjału interakcji ze szlakami hormonalnymi estrogenów, androgenów i tarczycy. W tych badaniach glifosat nie zaburzał funkcji endokrynych (Levine 2012; Levine i in. 2020). Autorzy CLH Report (2016) na podstawie tych danych i wyników innych badań reprodukcyjnych i rozwojowych na zwierzętach nie uważają glifosatu za substancję o właściwościach zaburzających gospodarkę hormonalną.

Dostępnych jest kilka badań epidemiologicznych, w których badano, jak narażenie na glifosat wpływa na rozrodczość i rozwój. Badane parametry obejmowały płodność, poronienie, poród przedwczesny, cukrzycę ciążową, masę urodzeniową, wady wrodzone, wady cewy nerwowej lub występowanie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADD/ADHD – *Attention Deficit Disorder/Attention Deficit Hyperactivity Disorder*) u dzieci. W większości przypadków nie było statystycznie istotnego związku między narażeniem na glifosat a negatywnym wpływem na rozrodczość i rozwój (Mink i in. 2011). W przypadku ADD/ADHD dodatni związek ze stosowaniem glifosatu stwierdzili Garry i in. (2002), ale zaobserwowana w badaniu częstość występowania (ok. 1% w badanej populacji) była znacznie poniżej wskaźnika zapadalności w populacji ogólnej, który wynosił ok. 7%.

Z badań epidemiologicznych dotyczących różnych aspektów rozrodczości nie można uzyskać jednoznacznych dowodów na wpływ glifosatu na rozrodczość lub rozwój u ludzi. Operatorzy, osoby postronne lub mieszkańcy są narażeni na działanie

środków ochrony roślin zawierających glifosat, ale nie na samą substancję czynną, a zakres narażenia jest w większości nieznanymi (CLH Report 2016).

### **Działanie embriotoksyczne i teratogenne oraz wpływ na rozrodczość u zwierząt**

Toksyczność rozwojową i teratogenność glifosatu testowano w wielu badaniach na szczurach i królikach.

Kilka spośród dostępnych i zgodnych z wytycznymi badań na zwierzętach podsumowano w tabeli 17.

Nie wszystkie z wymienionych wyników zaobserwowano koniecznie przy wartości LOAEL, ale czasami tylko przy wyższych poziomach dawek glifosatu. Istotność statystyczna była brana pod uwagę przy ustalaniu NOAEL/LOAEL w poszczególnych badaniach (tab. 17).

W zebranych w tabeli 17 badaniach nie zaobserwowano potencjału teratogenności glifosatu. Najniższy NOAEL dla skutków rozwojowych wyniósł 300 mg/kg mc./dzień, a LOAEL 1000 mg/kg mc./dzień na podstawie badań, które przeprowadzili Brooker i in. (1991) i Hatakenaka (1995). W pierwszym badaniu przy dawce 1000 mg/kg mc./dzień zaobserwowano dowody na opóźnione kostnienie i zwiększoną częstość występowania płodów z wadami układu kostnego. Jednak wady te występowały tylko przy dawkach 1000 i 3500 mg/kg mc./dzień i były wtórne względem toksyczności matczynej występującej już przy dawce 300 mg/kg mc./dzień. Autorzy CLH Report (2016) ocenili zwiększenie liczby anomalii szkieletowych obserwowane od dawki 1000 mg/kg mc./dzień bez wyraźnej

**Tabela 17.** Wyniki badań toksyczności rozwojowej glifosatu na szczurach i królikach  
**Table 17.** Results of developmental toxicity studies of glyphosate on rats and rabbits

Gatunek zwierząt, droga i czas trwania narażenia	Dawki, mg/kg mc./dzień	Wartość NOAEL	Wartość LOAEL	Główne skutki	Piśmiennictwo
Szczur Alpk (pochodny od Wistar), zglębnik, 7. ÷ 16. dzień ciąży	0 (kontrola), 250, 500, 1000	toksyczność matczyzna i rozwojowa: 1000 mg/kg mc./dzień	nie dotyczy	brak	Moxon 2002
Szczur CD (SD), zglębnik, 6. ÷ 15. dzień ciąży	0 (kontrola), 30, 300, 1000	toksyczność matczyzna i rozwojowa: 300 mg/kg mc./dzień	toksyczność matczyzna i rozwojowa: 1000 mg/kg mc./dzień	matki: biegunka płody: zwiększenie częstości występowania anomalii szkieletowych	Hatakenaka 1995
Szczur CD, zglębnik, 6. ÷ 15. dzień ciąży	0 (kontrola), 300, 1000, 3500	toksyczność matczyzna i rozwojowa: 300 mg/kg mc./dzień	toksyczność matczyzna i rozwojowa: 1000 mg/kg mc./dzień	matki: niewielkie zmniejszenie przyrostu masy ciała, głośnie oddychanie (2/25) płody: zmniejszenie kostnienia, anomalie szkieletowe	Brooker i in. 1991
Szczur Charles River, zglębnik, 6. ÷ 19. dzień ciąży	0 (kontrola), 300, 1000, 3500	toksyczność matczyzna i rozwojowa: 1000 mg/kg mc./dzień	toksyczność matczyzna i rozwojowa: 3500 mg/kg mc./dzień	matki: śmiertelność, biegunka płody: zmniejszenie masy ciała, straty poimplantacyjne	Tasker i in. 1980
Szczur Wistar, zglębnik, 6. ÷ 15. dzień ciąży	0 (kontrola), 1000	toksyczność matczyzna: 1000 mg/kg mc./dzień toksyczność rozwojowa: <1000 mg/kg mc./dzień	toksyczność matczyzna: nie dotyczy toksyczność rozwojowa: 1000 mg/kg mc./dzień	matki: brak obserwowanych skutków płody: zmniejszenie kostnienia	Suresh 1991d
Królik New Zealand White, zglębnik, 7. ÷ 19. dzień ciąży	0 (kontrola), 50, 200, 400	toksyczność matczyzna i rozwojowa: 50 mg/kg mc./dzień	toksyczność matczyzna i rozwojowa: 200 mg/kg mc./dzień	matki: śmiertelność (2 zgony przy 400 mg/kg mc./dzień), zmniejszenie przyrostu masy ciała płody: straty po implantacji	Coles, Doleman 1996
Królik New Zealand White, zglębnik, 8. ÷ 20. dzień ciąży	0 (kontrola), 100, 175, 300	toksyczność matczyzna: 100 mg/kg mc./dzień toksyczność rozwojowa: 175 mg/kg mc./dzień	toksyczność matczyzna: 175 mg/kg mc./dzień toksyczność rozwojowa: 300 mg/kg mc./dzień	matki: zmniejszenie spożycia paszy i przyrostu masy ciała, objawy kliniczne płody: zmniejszenie masy płodu, opóźnione kostnienie	Moxon 1996
Królik Japanese White (Kbl:JW), zglębnik, 6. ÷ 18. dzień ciąży	0 (kontrola), 10, 100, 300	toksyczność matczyzna: 100 mg/kg mc./dzień toksyczność rozwojowa: 300 mg/kg mc./dzień	toksyczność matczyzna: 300 mg/kg mc./dzień toksyczność rozwojowa: nie dotyczy	matki: śmiertelność (1), biegunka, poronienie płody: brak obserwowanych skutków	Hojo 1995

Objaśnienia:

NOAEL – (ang. *no observed adverse effect level*) najwyższy poziom, przy którym nie obserwuje się efektów szkodliwych.

LOAEL – (ang. *lowest observed adverse effect level*) najniższy poziom, przy którym obserwuje się efekty szkodliwe.

toksyczności dla matki jako łagodne i uznali ich związek z narażeniem za niejasny. W drugim badaniu (*Hatakenaka* 1995) pojawiło się niewielkie zwiększenie częstości występowania żeber łędźwowych. W odniesieniu do badania pojedynczej dawki (*Suresh* 1991) nie można było ustalić wartości NOAEL dla toksyczności rozwojowej. Przy tym samym poziomie dawki glifosatu obserwowano częstsze występowanie opóźnionego kostnienia (łuku kręgow ogonowych, proksymalnych i dystalnych paliczków kończyny przedniej) i uznawano je za niepożądane, pomimo że opóźnione kostnienie innych części szkieletu (czaszki) było częściej obserwowane w grupie kontrolnej. Wyniki te nie budzą niepokoju, ponieważ w innych badaniach ustalono NOAEL dla toksyczności rozwojowej znacznie poniżej tej wysokiej dawki glifosatu. Te wcześniej przedstawione badania nie wykazały żadnego potencjału teratogennego u szczurów. Przy bardzo wysokim poziomie dawki 3500 mg/kg mc./dzień występowała toksyczność matczyzna, a w jednym badaniu nawet śmiertelność, straty poimplantacyjne oraz zmiany szkieletowe (*Brooker* i in. 1991; *Tasker* i in. 1980). W najnowszym badaniu *Moxona* (2002) nie zaobserwowano efektów do 1000 mg/kg mc./dzień, tj. do najwyższej testowanej dawki. Podsumowując, badania na szczurach ujawniły jedynie niewielkie skutki rozwojowe, które ograniczały się do bardzo wysokich i już toksycznych dla matki poziomów dawek.

Pomimo ewidentnej toksyczności matczynej glifosatu występującej u królików przy najwyższej dawce 300 mg/kg mc./dzień w badaniu *Hojo* (1995) nie zaobserwowano żadnych skutków toksyczności rozwojowej. W badaniu *Colesa* i *Dolemana* (1996) zaobserwowano zwiększenie liczby strat poimplantacyjnych przy dwóch górnych poziomach dawek, tj. w obecności toksyczności matczynej. Liczba samic królika wykazujących straty poimplantacyjne wynosiła 10/15 przy średniej dawce i 9/15 przy wysokiej dawce glifosatu, natomiast w grupie kontrolnej 4/14 i 4/18 przy niskim poziomie dawki. Nie doszło jednak do zwiększenia częstości występowania anomalii morfologicznych. Z kolei badanie *Moxona* (1996) ujawniło różne efekty rozwojowe. Zmniejszoną masę ciała płodu i opóźnione kostnienie obserwowano przy dawce glifosatu 300 mg/kg mc./dzień, ponownie w obecności toksyczności matczynej. Nie uzyskano dowodów na teratogenność (tab. 17).

Na podstawie wszystkich tych badań zebranych razem (tab. 17) można wyciągnąć ogólny wniosek, że u królików, w przeciwieństwie do szczurów, zaobserwowano pewne skutki rozwojowe działania glifosatu, a ponadto straty po implantacji, które można przypisać narażeniu ciężarnych samic królików na glifosat. Jednak wyniki te ograniczały się do poziomów dawek, przy których widoczna była ciężka toksyczność matczyzna (CLH Report 2016).

Wpływ glifosatu na rozrodczość został przetestowany w dwupokoleniowych badaniach na szczurach (tab. 18).

W badaniach wpływu glifosatu na rozrodczość zwierząt *Dhinsa* i in. (2007) zaobserwowali wyższą bezwzględną i względną masę wątroby (samice F0 i F1) oraz nerek (samice F0) przy najwyższym poziomie stężeń – 15 000 ppm w paszy (1000 ÷ 1600 mg/kg mc./dzień). Taki sam wpływ na masę narządów odnotował *Takahashi* (1997) u zwierząt F0 i F1 obu płci, a ponadto zmniejszoną masę prostaty (F1), biegunkę (F0/F1, obie płci), zmniejszoną masę ciała (F0/F1 samce) i rozdęcie kątnicy (F0/F1, obie płci). Jednak wszystkie te wyniki ograniczały się do zawyżonej dawki glifosatu 30 000 ppm (>2000 mg/kg mc./dzień). Przy tej samej, bardzo wysokiej dawce podanej drogą pokarmową, zmniejszenie przyrostu masy ciała i skutki żołądkowo-jelitowe (biegunka) zostały opisane u dorosłych zwierząt w najwcześniejszym badaniu wpływu na rozrodczość przeprowadzonym przez *Reynę* (1990).

W badaniach tych nie stwierdzono żadnych dowodów na toksyczność reprodukcyjną glifosatu poza raczej niejednoznacznym zmniejszeniem wielkości miotu w jednym eksperymencie (*Reyna* 1990), przy poziomie dawki powyżej 2000 mg/kg mc./dzień. W dwóch miotach pochodzących od pokolenia F0 zaobserwowano nieznaczny redukcję do 10%, która była mniej wyraźna w pokoleniu F1. Dawka ta była znacznie wyższa od jakiegokolwiek dawki granicznej. Mniejsza wielkość miotu nie została potwierdzona w badaniu *Takahashi* (1997), w którym testowano to samo stężenie w diecie wynoszące 30 000 ppm. Podanie związku o stężeniu 15 000 ppm w paszy nie miało wpływu na płodność ani reprodukcję zwierząt (*Dhinsa* i in. 2007), a zatem wynik otrzymany przez *Reynę* (1990) miał wątpliwe znaczenie. To zmniejszenie odnotowano u samców F0, ale nie było powtarzalne przy żadnym poziomie dawki glifosatu u samców F1.

**Tabela 18.** Wpływ glifosatu na rozrodczość – badania reprodukcyjne (dwupokoleniowe) na szczurach  
**Table 18.** The effect of glyphosate on reproduction – reproductive (two-generation) studies on rats

Typ badania, szczep, droga narażenia	Stężenie w paszy (ppm), dawka (mg/kg mc./dzień)	Wartość NOAEL	Wartość LOAEL	Główne skutki	Piśmiennictwo
Dwupokoleniowe, szczur Sprague-Dawley, z paszą	0 (kontrola), 1500, 5000, 15 000 ppm w paszy 0 (kontrola), 104, 351, 1063 mg/kg mc./dzień (♂) 0 (kontrola), 162, 530, 1634 mg/kg mc./dzień (♀)	toksyczność rodzicielska, reprodukcyjna, dla potomstwa: 5000 ppm (351 mg/kg mc./dzień)	toksyczność rodzicielska, reprodukcyjna, dla potomstwa: 15 000 ppm (1000 ÷ 1600 mg/kg mc./dzień)	rodzice: zwiększenie masy wątroby, nerek; reprotoksyne: zmniejszenie liczby plemników odpornych na homogenizację potomstwo: opóźnienie w separacji napletka u samców F1	<i>Dhinsa</i> i in. 2007
Dwupokoleniowe, szczur AlpK pochodny od Wistar, z paszą	0 (kontrola), 1000, 3000, 10 000 ppm w paszy pokolenie F0: 0 (kontrola); 99/104, 293/323, 985/1054 mg/kg mc./dzień dla ♂/♀ pokolenie F1: 0 (kontrola), 117/123, 352/371, 1161/1218 mg/kg mc./dzień dla ♂/♀	toksyczność rodzicielska, dla potomstwa: 3000 ppm (293 mg/kg mc./dzień); reprodukcyjna: 10 000 ppm (985 mg/kg mc./dzień)	toksyczność rodzicielska, dla potomstwa: 10 000 ppm (985 mg/kg mc./dzień); reprodukcyjnej nie ustalono	rodzice, potomstwo: zmniejszenie masy ciała (młode F1 i dorosłe F1)	<i>Moxon</i> 2000
Dwupokoleniowe, szczur Sprague-Dawley, z paszą	0 (kontrola), 1200, 6000, 30 000 ppm w paszy pokolenie F0: 0 (kontrola), 84/97, 417/485, 2150/2532 mg/kg mc./dzień dla ♂/♀ pokolenie F1: 0 (kontrola); 91,7/104,8; 458/530; 2411/2760 mg/kg mc./dzień dla ♂/♀	toksyczność rodzicielska, dla potomstwa: 6000 ppm (417 mg/kg mc./dzień); reprodukcyjna: 30 000 ppm (>2000 mg/kg mc./dzień)	toksyczność rodzicielska, dla potomstwa: 30 000 ppm (>2000 mg/kg mc./dzień); reprodukcyjnej nie ustalono	rodzice: biegunka, zmniejszenie masy ciała, wzdęcie kąticy, zmiany masy narządów potomstwo: zmniejszenie masy ciała, wzdęcie kąticy	<i>Takahashi</i> 1997
Dwupokoleniowe, szczur Sprague-Dawley, z paszą	0 (kontrola), 2000, 10 000, 30 000 ppm w paszy 0 (kontrola); 132 ÷ 140; 666 ÷ 711; 1983 ÷ 2230 mg/kg mc./dzień (♂) 0 (kontrola); 160 ÷ 163, 777 ÷ 804, 2322 ÷ 2536 mg/kg mc./dzień (♀)	toksyczność rodzicielska, reprodukcyjna, dla potomstwa: 10 000 ppm (720 ÷ 760 mg/kg mc./dzień)	toksyczność rodzicielska, reprodukcyjna, dla potomstwa: 30 000 ppm (-2000 mg/kg mc./dzień)	rodzice: zmniejszenie przyrostu masy ciała, biegunka skutki reprodukcyjne: zmniejszenie wielkości miotu (niejednoznaczne) potomstwo: zmniejszenie przyrostu masy ciała	<i>Reyna</i> 1990

Objaśnienia:

NOAEL – (ang. *no observed adverse effect level*) najwyższy poziom, przy którym nie obserwuje się efektów szkodliwych.

LOAEL – (ang. *lowest observed adverse effect level*) najniższy poziom, przy którym obserwuje się efekty szkodliwe.

Słaby wpływ na potomstwo był wskazywany przez zmniejszoną masę ciała potomstwa lub zmniejszony przyrost masy ciała w większości badań, ale skutek ten był ograniczony do bardzo wysokich, toksycznych dla rodziców poziomów dawek glifosatu. Ponadto widoczne było znaczne opóźnienie dojrzewania płciowego u samców (F1) przy najwyższym stężeniu związku w paszy 15 000 ppm (~1000 mg/kg mc./dzień) w badaniu

przeprowadzonym przez *Dhinsa* i in. (2007). Po osiągnięciu dojrzałości płciowej średnia masa ciała młodych samców wynosiła 230 g w porównaniu z 210 g w grupie kontrolnej. Efekt ten nie był związany ze zmniejszeniem masy ciała i przyrostem masy ciała młodych samców (obserwowanych do 21. dnia życia). Nie można wykluczyć wpływu narażenia na glifosat na rozwój płciowy potomstwa płci męskiej, chociaż opóźniony początek dojrzewania



plciowego nie miał wpływu na późniejszą zdolność rozrodczą. Należy zaznaczyć, że obserwacje te notowano przy dawce granicznej glifosatu, przy której toksyczność rodzicielska była również widoczna. Ponadto nie zostało to potwierdzone w żadnym innym badaniu reprodukcji.

### **Podsumowanie**

Dostępne dane dotyczące wpływu glifosatu na rozrodczość oraz toksyczność rozwojową zostały przeanalizowane razem z zastosowaniem podejścia opartego na wadze dowodów (przez autorów CLH Report 2016), z uwzględnieniem znaczenia biologicznego, toksyczności matczynej oraz spójności wyników reprodukcyjnych i rozwojowych. U szczurów nie było dowodów na specyficzny szkodliwy wpływ na rozrodczość lub potencjał teratogenny glifosatu, ponieważ skutki, jeśli w ogóle je zaobserwowano, były bardzo słabe i ograniczały się do bardzo wysokich poziomów dawek, powodujących już pewną toksyczność rodzicielską lub matczyną. W badaniach rozwojowych na królikach pewne niekorzystne skutki rozwojowe wystąpiły tylko w przypadku działania toksycznego na matkę. Badania nie dostarczyły dowodów na szkodliwe działanie glifosatu na rozrodczość lub potomstwo. Nieliczne zaobserwowane efekty były niewielkie, niejednoznaczne i ograniczały się do dawek toksycznych dla rodziców.

Z badań epidemiologicznych lub badań *in vitro* lub *in vivo* dotyczących różnych aspektów rozrodczości nie można uzyskać przekonujących dowodów na wpływ glifosatu na reprodukcję lub rozwój u ludzi (CLH Report 2016).

## **TOKSYKOKINETYKA**

### **Wchłanianie i rozmieszczenie**

Dostępne są wyniki badań doświadczalnych na zwierzętach laboratoryjnych (głównie szczurach), w których badano toksykokinetykę i metabolizm glifosatu. Zrozumienie toksykokinetyki i metabolizmu substancji chemicznej uważa się za kluczowe dla jej oceny toksykologicznej.

#### **Wchłanianie**

Glifosat jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego po podaniu drogą pokarmową, ale tylko w ograniczonym zakresie ok. 20 ÷ 30%. Pojedyncza

dawka glifosatu 10 mg/kg mc. została wchłonięta w ok. 30 ÷ 36% (odpowiednio u samców i samic szczurów). Wyniki te zostały potwierdzone w badaniu NTP (Chan, Mahler 1992), które wykazało, że 30% podanej dawki 5,6 mg/kg mc. zostało wchłonięte, co określono na podstawie danych dotyczących wydalania z moczem. Przy dużej dawce glifosatu 1000 mg/kg mc. wchłanianie okazało się mniejsze (ok. 19 ÷ 23%). W 14-dniowym badaniu dawki wielokrotnej przy stężeniach glifosatu w diecie do 100 ppm oszacowano, że 15% podanego glifosatu zostało wchłonięte (Williams i in. 2000).

Narażenie inhalacyjne na glifosat jest uważane za drugorzędne w ocenie wchłaniania u ludzi, ponieważ glifosat jest zwykle formułowany jako sól izopropylloaminowa o bardzo niskiej prężności pary (IARC 2016).

Badania narażenia dermalnego z użyciem glifosatu wykazują niskie wskaźniki (mniej niż 2%) penetracji u małych reżusów *in vivo* i ludzkiej skóry *in vitro*. Dlatego wnioskuje się, że potencjalne narażenie ogólnoustrojowe na glifosat jest ograniczone przez połączenie słabego wchłaniania i szybkiego wydalania po narażeniu drogą pokarmową lub przez skórę. W badaniu na królikach narażenia skórniego glifosatu stwierdzono słabe wchłanianie (<3%), (Hadfield 2012). Rzeczywisty stopień wchłaniania glifosatu przez skórę może zależeć od produktu, w którym formuluje się składnik aktywny, ponieważ przypuszcza się, że składniki dodatkowe mogą mieć potencjalny wpływ na wchłanianie glifosatu przez skórę.

Niewielkie ilości glifosatu mogą być wchłaniane po naniesieniu na model ludzkiej skóry w warunkach *in vitro* – tylko 1,4% zastosowanej dawki zostało wchłonięte po użyciu 1-procentowego wodnego roztworu glifosatu. Glifosat w gotowych produktach występuje najczęściej jako sól izopropylloaminowa i jest rozpuszczany w nośniku na bazie wody, podczas gdy warstwa rogowa jest tkanką bogatą w lipidy (Wester i in. 1991). Badania *in vitro* na ludzkiej skórze wykazały, że wchłanianie przez skórę preparatu na bazie glifosatu wynosi nie więcej niż 2% podanej dawki w zakresie stężeń 0,5 ÷ 154 µg/cm<sup>2</sup> i miejscowej objętości w zakresie 0,014 ÷ 0,14 ml/cm<sup>2</sup>.

W badaniu przeprowadzonym na grupie rolników i ich rodzin 60% rolników miało wykrywalne poziomy glifosatu w 24-godzinnych próbkach moczu pobranych w dniu, w którym stosowali preparat

na bazie glifosatu (*Acquavella* i in. 2004). Rolnicy, którzy nie używali gumowych rękawic, mieli wyższe stężenia glifosatu w moczu niż ci, którzy używali rękawic. To może wskazywać, że istotną drogą narażenia jest wchłanianie przez skórę.

### Rozmieszczenie

Rozmieszczenie glifosatu w tkankach badano u szczurów Sprague-Dawley po 2; 6,3; 28; 96 i 168 h po podaniu pojedynczej dawki 10 mg/kg mc. drogą pokarmową (*Brewster* i in. 1991). Czasy retencji w tkankach były stosunkowo krótkie, a większość obciążenia organizmu stanowił niezmetylizowany macierzysty glifosat. Znaczącą radioaktywność (do badań zastosowano znaczonej radioaktywnym izotopem [<sup>14</sup>C]-glifosat) na poziomie >1% podanej dawki wykryto w jelicie cienkim, okrężnicy, nerce i kościach. Maksymalne stężenia w jelicie cienkim (związane głównie z komórkami, a nie treścią jelitową) i we krwi obserwowano 2 h po podaniu dożołądkowym glifosatu, zaś w innych narządach – po 6,3 h. Po upływie tego czasu poziomy znakowanego izotopowo materiału w jelicie cienkim, okrężnicy i nerkach gwałtownie się zmniejszyły. Poziom znacznika w kościach stopniowo malał z czasem, ale wolniej niż we krwi i innych tkankach. Sugerowano, że wolniejsza eliminacja glifosatu z kości może być spowodowana odwracalnym wiązaniem ugrupowania kwasu fosfonowego z jonami wapnia w macierzy kostnej; wykazano, że ten typ wiązania z glifosatem występuje w glebie. Niezależnie od zaangażowanego mechanizmu, w żadnym z przeprowadzonych badań toksykologicznych nie stwierdzono histologicznych ani hematologicznych dowodów toksyczności wobec szpiku kostnego i kości. Gdy glifosat podawano szczurom Wistar w diecie przez 14 dni, stan stacjonarny poziomów w tkankach osiągnięto w ciągu ok. 6 dni podawania (*Colvin, Miller* 1973). Najwyższe stężenie glifosatu stwierdzono w nerkach (0,85 mg/kg suchej tkanki przy narażeniu na poziomie 100 ppm w paszy), a następnie w śledzionie, tłuszczu i wątrobie. Pozostałości tkankowe znacznie zmniejszyły się po zakończeniu dawkowania. Dziesięć dni po zaprzestaniu dawkowania poziomy w tkankach wahał się od zaledwie 0,067 do 0,12 mg/kg przy najwyższej badanej dawce (*Williams* i in. 2000). Na podstawie analizy pozostałości w narządach i tkankach po 72 ÷ 168 h po podaniu pojedynczej lub wielokrotnej dawki nie stwierdzono dowodów na akumulację glifosatu w organizmach zwierząt.

## Metabolizm i wydalanie

### Metabolizm

U ssaków glifosat nie jest skutecznie metabolizowany i jest głównie wydalany w postaci niezmienionej z moczem i kałem. Zasugerowano jednak, że glifosat może ulegać metabolizmowi w wyniku działania drobnoustrojów jelitowych u ludzi i gryzoni (IARC 2016).

W większości badań mniej niż 1% zastosowanej dawki (a czasami nic) zostaje przekształcone w kwas aminometylofosfonowy (AMPA). Większość substancji macierzystej (glifosatu) zostaje wydalona w postaci niezmienionej. Zakłada się, że tworzenie AMPA jest spowodowane aktywnością mikroflory przewodu pokarmowego, a nie szlakami metabolicznymi ssaków (*Brewster* i in. 1991). AMPA był szeroko badany pod kątem wielu toksykologicznych punktów końcowych i wykazywał podobną lub niższą toksyczność niż glifosat, ponadto nie miał potencjału genotoksycznego. Analiza metabolitów wykazała, że AMPA był obecny w jelitach lub tkance okrężnicy kilku zwierząt, ale niewielka ilość i przejściowy charakter materiału uniemożliwiały dalszą charakterystykę. Zasadniczo 100% mierzzonego poziomu znacznika izotopowego w badaniach rozmieszczenia z użyciem znakowanego glifosatu we wszystkich innych tkankach/próbkach stanowił macierzysty glifosat (*Howe* i in. 1988).

Wiarygodne dane kinetyczne pochodzące od ludzi nie są dostępne. Jednak na podstawie analizy 13 przypadków zatrucia herbicydami na bazie glifosatu we Francji (*Zouaoui* i in. 2013) wskazano co najmniej mocne dowody na to, że biotransformacja spożytego glifosatu do AMPA u ludzi jest również bardzo ograniczona. Stosunek glifosat: AMPA w analizach krwi wahał się od 12: 1 do 6933: 1 z medianą 235: 1. W moczu, na podstawie dostępnych danych z siedmiu przypadków, indywidualne stosunki wahały się od 243: 1 do 7863: 1 z medianą 422: 1. Wskaźniki te były niezależne od nasilenia objawów lub zgonu.

Eliminacja glifosatu z organizmu jest szybka i praktycznie całkowita w ciągu 72 ÷ 168 h, przy czym większa część jest wydalana już w ciągu pierwszych 48 h. Wchłonięta część jest wydalana z moczem, podczas gdy niewchłonięta (większa) część jest wydalana z kałem. Wydalanie z żółcią i obecność w krążeniu jelitowo-wątrobowym są znikome.

Po okresie 3 ÷ 7 dni po podaniu drogą pokarmową poziom znacznika izotopowego w organizmie stanowił  $\leq 1\%$  zastosowanej dawki [ $^{14}\text{C}$ ]-glifosatu z ogólnie niskimi pozostałościami w tkankach na zakończenie badania (Knowles, Mookherjee 1996; McEwen 1995; Powles, Hopkins 1992a). Najwyższe pozostałości wykryto w kościach, a następnie w nerkach i wątrobie. Ze względu na słabą absorpcję glifosatu drogą pokarmową duże ilości stwierdzono również w przewodzie pokarmowym. Ten wzorzec dystrybucji został potwierdzony autoradiogramami całego ciała, które wykazały największą intensywność radioaktywności w kościach i przewodzie pokarmowym nie później niż 24 h po podaniu. Ilości te zostały zredukowane do znikomych w ciągu 48 h (Powles, Hopkins 1992b). Chociaż eliminacja z kości wydaje się wolniejsza niż z innych tkanek, ilość znacznika izotopowego w tkance kostnej po 168 h po pojedynczej dawce drogą pokarmową była stosunkowo niska i stanowiła nie więcej niż 0,02 ÷ 0,03% zastosowanej dawki (McEwen 1995). Ten wzorzec wchłaniania, dystrybucji i eliminacji nie zmieniał się znacząco w zależności od wielkości dawek ani po wielokrotnym podawaniu małych dawek glifosatu i był niezależny od płci zwierząt testowych.

#### Wydalanie

W badaniu NTP na szczurach Fisher 344, którym podano drogą pokarmową pojedynczą dawkę [ $^{14}\text{C}$ ]-glifosatu (5,6 lub 56 mg/kg mc.), wykazano, że  $>90\%$  znacznika izotopowego zostało wydalone z moczem i kałem w ciągu 72 h (Chan, Mahler 1992). Większość (98%) podawanych dawek (niezależnie od drogi) została wydalona jako niezmienny związek macierzysty. U szczurów Sprague-Dawley, którym podawano drogą pokarmową [ $^{14}\text{C}$ ]-glifosat w dawce 10 lub 1000 mg/kg mc., 60 ÷ 70% podanej dawki zostało wydalone z kałem, a pozostała część z moczem (US EPA 1993b). AMPA był jedynym metabolitem znalezionym w moczu (0,2 ÷ 0,3% podanej dawki) i kale (0,2 ÷ 0,4% podanej dawki). Duża ilość glifosatu wydalana z kałem potwierdza jego słabe wchłanianie po podaniu drogą pokarmową. Mniej niż 0,3% podanej dawki wydalano się jako ditlenek węgla.

U małej rezusów, którym glifosat podano na skórę (5400  $\mu\text{g}/20\text{ cm}^2$ ), tylko 2,2% podanej dawki zostało wydalone z moczem w ciągu 7 dni. Wynika to z niewielkiej absorpcji przez skórę (ok. 2%, co

świadczą o tym, że cała wchłonięta przez skórę dawka została wydalona) oraz z tego, że większość podanej dawki może zostać usunięta z odsłoniętej powierzchni skóry (Wester i in. 1991).

Kinetyka eliminacji glifosatu z organizmu oceniana dla szczurów narażonych na pojedyncze dawki 10 lub 1000 mg/kg mc. była dwufazowa. Okres półtrwania fazy  $\alpha$  wynosił ok. 6 h przy obu poziomach dawki. Okresy półtrwania fazy  $\beta$  wynosiły 79 ÷ 106 h i 181 ÷ 337 h dla zwierząt, którym podano odpowiednio dawki 10 lub 1000 mg/kg mc. Kał był główną drogą eliminacji glifosatu przy wszystkich testowanych poziomach dawek (60 ÷ 70% podanej dawki wydalane z kałem), (Williams i in. 2000).

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

W monografii Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC 2016) przedstawiono stres oksydacyjny jako możliwy mechanizm rakotwórczości glifosatu. Jednakże w uzupełnieniu stwierdzono, że na podstawie samej obserwacji stresu oksydacyjnego i istnienia prawdopodobnego mechanizmu jego wywoływania poprzez samo rozprężanie fosforylacji oksydacyjnej w mitochondriach nie można wywnioskować działania genotoksycznego lub rakotwórczego u ludzi dla glifosatu i preparatów na bazie glifosatu.

Gdy zaobserwowano zmiany w gruczołach ślinowych u szczurów i myszy po podprzewlekłym narażeniu na glifosat, podjęto dodatkowe badania w celu zbadania mechanizmu, przez który ta zmiana wystąpiła (Chan, Mahler 1992). Postawiono hipotezę, że glifosat powodował zmiany poprzez słabą aktywność  $\beta$ -adrenergiczną. Jednak dokładna analiza danych i rozważenie innych czynników nie potwierdzają tej hipotezy – podanie  $\beta$ -blokerów nie prowadziło do znacznego hamowania działania glifosatu, co wskazuje, że nie działa on jako  $\beta$ -mimetyk. Potwierdza to też brak charakterystycznego zestawu efektów sercowo-kръżeniowych u zwierząt doświadczalnych, takich jak m.in. zwiększenie częstości akcji serca i zmniejszenie ciśnienia krwi, co byłoby konsekwencją stymulacji receptorów  $\beta$  w innych narządach (Williams i in. 2000).

Istnieje wiele innych potencjalnych mechanizmów zmian w gruczołach ślinowych, w tym niechemiczne sposoby działania. Wykazano na przykład, że na wydzielanie gruczołów ślinowych wpływa tekstura i wilgotność paszy (Jackson,



Blackwell 1988), a powiększenie gruczołów ślinowych jest spowodowane niedożywieniem. Glifosat może działać poprzez taki niechemiczny mechanizm. Ponieważ glifosat jest silnym kwasem organicznym, podawany w diecie w stosunkowo wysokich stężeniach może powodować łagodne podrażnienie jamy ustnej prowadzące do zwiększenia wielkości gruczołów ślinowych i przepływu śliny. Charakter obserwacji jest zgodny z hipotezą, że występująca zmiana gruczołu ślinowego jest biologiczną odpowiedzią na kwasowy charakter glifosatu. Niezależnie od mechanizmu, istnieje kilka powodów, aby stwierdzić, że zaobserwowana zmiana gruczołu ślinowego ma wątpliwe znaczenie toksykologiczne. Zmiana nastąpiła przy braku innych znaczących niekorzystnych skutków, co wskazuje, że nie wpłynęło to niekorzystnie na zdrowie zwierząt. Co więcej, zmiana gruczołu ślinowego nie była związana z żadnym niekorzystnym działaniem klinicznym lub patologicznym, nawet w badaniach przewlekłych, i nie można uznać jej za stan przednowotworowy, ponieważ częstość występowania nowotworu nie wzrosła w badaniach przewlekłych. Nie wiadomo, czy te zmiany gruczołów ślinowych reprezentują jakiegokolwiek stan patologiczny, i nie mają one związku z ludźmi. Dlatego odkrycie nie jest uważane ani za istotne toksykologicznie, ani za niekorzystne (Williams i in. 2000).

Na podstawie dostępnych danych nie zidentyfikowano sposobu działania glifosatu. Zgodnie z CLH Report (2016) „dane mechanistyczne, np. dostarczające dowodów na stres oksydacyjny, są częściowo sprzeczne, ale nie należy im przypisywać dużej wagi w sytuacji, gdy dostępna jest bardzo obszerna baza danych wysokiej jakości długoterminowych badań na zwierzętach laboratoryjnych”.

## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Istnieją dowody, że niektóre polioksyetylowane alkioloaminy (POEA), do niedawna stosowane powszechnie jako surfaktanty w gotowych herbicydach na bazie glifosatu, mogą zwiększać toksyczność glifosatu lub wykazywać niezależne właściwości toksyczne. Z tego względu toksyczność gotowych produktów mogła być większa w porównaniu ze składnikiem aktywnym (CLH Report 2016). Obecnie na mocy rozporządzenia Komisji (UE) 2021/383 z dnia 3 marca 2021 r. w środkach ochrony roślin nie stosuje się już POEA – umieszczono je w wykazie

składników obojętnych, które nie mogą wchodzić w skład środków ochrony roślin.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji o badaniach działania łącznego glifosatu z innymi substancjami.

## ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

W badaniach wpływu na rozrodczość i toksyczność rozwojową glifosatu przeprowadzonych na zwierzętach nie zaobserwowano występowania skutków zależnych od dawki (Williams i in. 2000). Również w badaniach toksyczności podostrej drogą pokarmową nie wykazano zależności skutku toksycznego od wielkości narażenia na glifosat. W literaturze nie znaleziono żadnych innych danych na temat tego, czy jakiegokolwiek efekty zdrowotne występujące po narażeniu na glifosat były zależne od dawki.

Także wzorzec wchłaniania, dystrybucji i eliminacji nie zmieniał się znacząco w zależności od poziomu dawek glifosatu.

Ogólne opisy występujących skutków po narażeniu na glifosat zawarte są w tabelach 4 ÷ 12 oraz 15 ÷ 18.

## NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY ORAZ DOPUSZCZALNE STĘŻENIE W MATERIALE BIOLOGICZNYM

### Istniejące wartości NDS i DSB

W Polsce obowiązuje wartość NDS dla glifosatu 10 mg/m<sup>3</sup>. Nie ustalono wartości chwilowej oraz dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB). Żadna z europejskich ani amerykańskich agencji zajmujących się ochroną zdrowia nie rekomenduje wartości dopuszczalnych dla glifosatu. Jedynym krajem, w którym ustalono wartość NDS, jest Rumunia (tab. 19). Znaleziono informację, że OSHA (Occupational Safety and Health Administration) zaleca wartość arbitralną dla glifosatu 1 mg/m<sup>3</sup>, nie ma jednak dla glifosatu żadnego dopuszczalnego limitu narażenia obowiązującego prawnie w USA (OSHA 2020).

Ponadto Agencja Ochrony Środowiska Stanów Zjednoczonych (US EPA) zaklasyfikowała glifosat do kategorii rakotwórczości D: brak możliwości



**Tabela 19.** Wartości dopuszczalnych stężeń glifosatu w powietrzu środowiska pracy w różnych państwach  
**Table 19.** Glyphosate concentration limits in the air of work environment in different countries

Państwo (organizacja)	Rok publikacji	Wartość NDS, mg/m <sup>3</sup> (ppm)	Wartość NDSch, mg/m <sup>3</sup> (ppm)	Dodatkowe oznaczenia	Piśmiennictwo
Polska	2018	10	–	–	Rozporządzenie... 2018
Rumunia	–	15	20 <sup>1</sup>	–	GESTIS 2021b
Niemcy (DFG)		nie ustalono			ACGIH 2018
USA (ACGIH)		nie ustalono			ACGIH 2018
USA (NIOSH)		nie ustalono			ACGIH 2018
USA (OSHA)		nie ustalono			ACGIH 2018

Objaśnienie: <sup>1</sup> Wartość średnia z 15-minutowego okresu pobierania próbek.

zaklasyfikowania jako rakotwórczy dla ludzi – niewystarczające dowody rakotwórczości u ludzi i u zwierząt lub brak danych (ACGIH 2018). Natomiast Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) zaliczyła glifosat do kategorii 2A – prawdopodobnie rakotwórczy dla ludzi. Według IARC istnieją ograniczone dowody na rakotwórczość glifosatu u ludzi, a dodatni związek zaobserwowano w przypadku chłoniaka niezłośliwego. Natomiast u zwierząt doświadczalnych istnieją wystarczające dowody na rakotwórczość glifosatu. Grupa Robocza IARC uzasadnia taką ocenę „danymi mechanistycznymi i innymi istotnymi danymi potwierdzającymi klasyfikację glifosatu jako rakotwórczego kategorii 2A” (IARC 2016). Oprócz ograniczonych dowodów na rakotwórczość glifosatu u ludzi i wystarczających dowodów na rakotwórczość glifosatu u zwierząt doświadczalnych, według IARC istnieją także mocne dowody na to, że glifosat może wykazywać dwie cechy charakterystyczne znanych czynników rakotwórczych dla ludzi. W uzasadnieniu stwierdzono, że „istnieją mocne dowody na to, że narażenie na glifosat lub preparaty na bazie glifosatu skutkuje działaniem genotoksycznym na podstawie badań in vitro komórek ludzkich i badań na zwierzętach doświadczalnych. W jednym badaniu przeprowadzonym na kilku grupach u osób narażonych na preparaty na bazie glifosatu stwierdzono również uszkodzenie chromosomów w komórkach krwi; w tym badaniu markery uszkodzenia chromosomów (tworzenie mikrojąder) były znacznie wyższe po narażeniu niż przed narażeniem u tych samych osób. Na podstawie badań na zwierzętach doświadczalnych oraz badań in vitro komórek ludzkich istnieją mocne dowody na to, że glifosat, preparaty na bazie glifosatu i kwas aminometylofosfonowy mogą wywoływać stres oksydacyjny. Mechanizm ten został przebadany doświadczalnie przez podawanie przeciwutleniaczy,

które znosiły powodowany przez glifosat stres oksydacyjny. Badania na gatunkach wodnych dostarczają dodatkowych dowodów na stres oksydacyjny wywołany glifosatem” (IARC 2016).

Jednak wg autorów CLH Report (2016) przy zastosowaniu podejścia opartego na ciężarze dowodów glifosatu nie uznaje się za mutageny ani genotoksyczny. Dowody uzyskane z badań na zwierzętach (również wg autorów CLH Report (2016)) nie są wystarczające do uznania glifosatu za rakotwórczy, ponieważ przy bardzo dużej liczbie badań prowadzonych przez wiele lat nie występowała powtarzalność wyników pomiędzy różnymi badaniami i nie obserwowano zależności dawka-odpowiedź. Natomiast w większości badań epidemiologicznych, także w tym największym, nie udało się znaleźć silnego związku narażenia na glifosat z wystąpieniem różnych nowotworów u ludzi. W CLH Report (2016) rakotwórczość glifosatu u ludzi podsumowano zgodnie z IARC (2016): „Istnieją ograniczone dowody na rakotwórczość glifosatu u ludzi”. Na podstawie badań epidemiologicznych, a także danych z długoterminowych badań na szczurach i myszach, stosując podejście oparte na ciężarze dowodu, w CLH Report (2016) uznano, że nie ma uzasadnienia dla klasyfikacji zagrożeń ze względu na rakotwórczość glifosatu zgodnie z kryteriami CLP (Rozporządzenie... 2008). Ponadto w CLH Report stwierdzono, że „na podstawie dostępnych danych nie można było określić sposobu działania, ponieważ dane mechanistyczne, np. dostarczające dowodów na stres oksydacyjny, nie są jednoznaczne i nie należy przypisywać im dużej wagi w sytuacji, gdy dostępnych jest bardzo dużo wyników z wysokiej jakości długoterminowych badań na zwierzętach laboratoryjnych” (CLH Report 2016).

## Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Przy ustalaniu wartości NDS rozważono wszystkie opisane wcześniej skutki działania glifosatu. Wartość NDS dla glifosatu wyprowadzono ostatecznie z wartości NOAEL dla toksyczności ogólnoustrojowej u myszy w połączonych badaniach toksyczności przewlekłej i rakotwórczości drogą pokarmową (Knezevich, Hogan 1983; Sugimoto 1997 – tab. 11). W tych badaniach narażano myszy na glifosat o czystości 94,61%, 97,56% (Sugimoto 1997, użyto dwóch różnych partii) oraz 99,7% (Knezevich, Hogan 1983). Skutki ogólnoustrojowe, jakie występowały u narażonych na glifosat myszy, to zmniejszenie przyrostu masy ciała, zmniejszone spożycie paszy, biegunka, poszerzenie kątnicy, przerost śródzrządkowy w wątrobie, zmiany histologiczne nerek (samce: przewlekła martwica śródmiąższowa; samice: wzrost bazofilii komórek nabłonka kanalików proksymalnych i ich przerost) oraz rozrost nabłonka pęcherza moczowego. Wartości NOAEL wyznaczone w tych dwóch badaniach wynosiły odpowiednio 153 i 157 mg/kg mc./dzień. Dlatego do obliczeń przyjęto wartość NOAEL 155 mg/kg mc./dzień.

## Obliczenie wartości NDS

Dawka wchłonięta ( $D_w$ ) przez mysz z przewodu pokarmowego (wchłanianie z przewodu pokarmowego: 30%):

$$D_w = \text{NOAEL} \cdot 0,3 = 155 \cdot 0,3 = 46,5 \text{ mg/kg mc./dzień}$$

Przekształcenie wchłoniętej przez zwierzę dawki na ekwiwalentne dzienne stężenie dla człowieka pobrane w ciągu 8 h ( $c$ ) jest następujące:

$$c = \left( \frac{D_w \cdot W_H}{V_H} \right) = \frac{(46,5 \cdot 70)}{10} = 325,5 \text{ mg/m}^3$$

gdzie:

- $W_H$  – masa człowieka (70 kg),
- $V_H$  – objętość powietrza wdychanego przez człowieka w ciągu 8 h ( $10 \text{ m}^3$ ).

Do obliczenia wartości NDS zgodnie ze wzorem:

$$\text{NDS} = \frac{c}{(A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E)}$$

przyjęto następujące wartości współczynników niepewności:

- $A = 2$ , współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej człowieka,

- $B = 4$ , współczynnik związany z różnicami wynikającymi z drogi podania (mysz narażona drogą pokarmową z paszą),
- $C = 1$ , współczynnik związany z przejściem z badań krótkoterminowych do badań przewlekłych (badania 18-miesięczne i dwuletnie),
- $D = 1$ , współczynnik związany z zastosowaniem wartości LOAEL zamiast NOAEL (zastosowano NOAEL),
- $E = 4$ , współczynnik modyfikacyjny dotyczący oceny kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych (w literaturze nie opisano różnych rodzajów toksyczności u ludzi, ponieważ jest niewiele danych na temat działania na ludzi czystej substancji. Nadal trwają prace nad rozległą oceną toksyczności glifosatu, wciąż dyskutowana jest jego potencjalna rakotwórczość; należy uwzględnić czynniki zakłócające w badaniach rakotwórczości. Ogólne skutki odległe są nieznane).

Otrzymano następujący wynik:

$$\text{NDS} = \frac{325,5}{(2 \cdot 4 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 4)} = 10,17 \text{ mg/m}^3$$

Przy ustalaniu wartości NDS należy uwzględnić to, że glifosat ma bardzo niską prężność par (rzędu  $10^{-5}$  Pa w  $25^\circ\text{C}$ ) i wystąpi jedynie narażenie na frakcję wdychalną glifosatu (pyły lub jego roztwór wodny). Na podstawie danych przedstawionych w dokumentacji i wyniku obliczeń proponuje się pozostawienie dotychczas obowiązującej wartości NDS dla glifosatu równej  $10 \text{ mg/m}^3$ .

Ponadto nie znaleziono podstaw do obliczenia wartości NDS na podstawie wartości ADI (dopuszczalnego dziennego spożycia – *acceptable daily intake*) równej  $0,5 \text{ mg/kg mc.}$  oraz wartości AOEL (dopuszczalnego poziomu narażenia operatora – *acceptable operator exposure level*) równej  $0,1 \text{ mg/kg mc.}$ , czyli w praktyce do bardzo dużego obniżenia wartości NDS.

Nie ma podstaw do ustalenia najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) dla glifosatu oraz wartości dopuszczalnej w materiale biologicznym (DSB).

Glifosat nie spełnia kryteriów do oznakowania notacją „skóra”.

## PIŚMIENNICTWO

ACGIH (2018). American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Guide to Occupational Exposure Limit Values. Cincinnati, OH.

Acquavella J.F., Weber J.A., Cullen M.R. i in. (1999). Human ocular effects from self-reported exposures to Roundup herbicides. Hum. Exp. Toxicol. 18, 479–486 [cyt. za: Williams i in. 2000].

Acquavella J.F., Alexander B.H., Mandel J.S. i in. (2004). Glyphosate biomonitoring for farmers and their families: results from the Farm Family Exposure Study. Environ. Health Perspect. 112, 321–326.

Alvarez-Moya C., Reynoso Silva M., Valdez Ramírez C. i in. (2014). Comparison of the in vivo and in vitro genotoxicity of glyphosate isopropylamine salt in three different organisms. Genet. Mol. Biol. 37(1), 105–110. [cyt. za: CLH Report 2016].

Andreotti G., Freeman L.E., Hou L. i in. (2009). Agricultural pesticide use and pancreatic cancer risk in the Agricultural Health Study Cohort. Int. J. Cancer 124(10), 2495–2500 [cyt. za: IARC 2016].

Antier C., Andersson R., Auskalnienė O. i in. (2020). A survey on the uses of glyphosate in European countries. INRAE.

Arbuckle T.E., Lin Z.Q., Mery L.S. (2001). An exploratory analysis of the effect of pesticide exposure on the risk of spontaneous abortion in an Ontario farm population. Environ. Health Perspect. 109(8), 851–857 [cyt. za: CLH Report 2016].

Atkinson C., Perry C.J., Hudson P. i in. (1989). Glyphosate: 4 week dietary toxicity study in rats. 5626 ! IRI 437462 BVL-1344983, TOX9552351 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].

Atkinson C., Strutt A.V., Henderson W. i in. (1993). Glyphosate: 104 week combined chronic feeding/oncogenicity study in rats with 52 week interim kill (results after 104 weeks). IRI 438623 ! IRI 7867 ! Page: 1-1510 BVL-1345018, TOX9750499 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].

Betts C.J. (2007). Glyphosate technical material - skin sensitisation (local lymph node assay in the mouse). GM8048-REG BVL-2309245, ASB2012-11449 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].

Bolognesi C., Bonatti S., Degan P. i in. (1997). Genotoxic activity of glyphosate and its technical formulation Roundup. J. Agric. Food Chem. 45, 1957–1962 [cyt. za: CLH Report 2016].

Bradberry S.M., Proudfoot A.T., Vale J.A. (2004). Glyphosate poisoning. Toxicol. Rev. 23(3), 159–167 [cyt. za: CLH Report 2016].

Brewster D., Warren J., Hopkins W. (1991). Metabolism of glyphosate in Sprague-Dawley rats: tissue distribution, identification, and quantitation of glyphosate-derived materials following a single oral dose. Fundam. Appl. Toxicol. 17, 43–51 [cyt. za: CLH Report 2016; Williams i in. 2000].

Brooker A.J., John D.M., Anderson A. i in. (1991). The effect of glyphosate on pregnancy of the rat (incorporates preliminary investigation). CHV 43 u. 41/90716 BVL-1345030, TOX9552393 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].

Brzeźnicki S., Bonczarowska M. (2008). Glifosat – metoda oznaczania. Podst. Metod. Oceny Środow. Pr. 1(55), 35–40.

Burger R., Begemann K., Meyer H. i in. (2009). Severe dyspnoea after spraying of a pesticide containing glyphosate. Lung damage histologically confirmed. Clin. Toxicol. 47, 506. [W:] Abstracts of the XXIX International Congress of the European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists, May 12–15, 2009, Stockholm, Sweden. Clin. Toxicol. 47, 436–510 [cyt. za: CLH Report 2016].

California EPA (California Environmental Protection Agency), Department of Pesticide Regulation (1996). California Pesticide Illness Surveillance Program Summary Report 1994. Sacramento, CA [cyt. za: Williams i in. 2000].

Canabrava Frossard de Faria B.C.F. (2008). Acute eye irritation/corrosion study in rabbits with glyphosate technical. RF-3996.312.599.07 BVL-2309213, ASB2012-11436 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].

Carmichael S.L., Yang W., Roberts E.M. i in. (2013). Hypospadias and residential proximity to pesticide applications. Pediatrics 132(5), e1216–e1226. DOI: 10.1542/peds.2013-1429 [cyt. za: CLH Report 2016].

Carter L. (2009). Glyphosate - acute inhalation toxicity study in rats 12107-08 BVL-2309155, ASB2012-11411 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].

Chan P.C., Mahler J.F. (1992). NTP technical report on toxicity studies of glyphosate administered in dosed feed to F344/N rats and B6C3F1 mice. 92-3135 BVL-1344981, TOX9551954 [cyt. za: CLH Report 2016; Williams i in. 2000].

CIECH (2021). CIECH zarejestrował przełomową technologię formułacji glifosatu. 25.02.2021. <https://ciechgroup.com/media/informacje-prasowe/news/ciech-zarejestrowal-przelomowa-technologie-formulacji-glifosatu-1/> [dostęp: październik 2021].

Clay P. (1996). Glyphosate acid: L5178Y TK+/- mouse lymphoma mutation assay. CTL/P/4991 ! VV 0123 BVL-2154316, TOX2000-1994 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].

CLH Report (2016). Proposal for Harmonised Classification and Labelling based on Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation), Annex VI, Part 2. Substance Name: N-(phosphonomethyl)glycine; Glyphosate (ISO). [https://www.echa.europa.eu/documents/10162/13626/clh\\_report\\_glyphosate\\_en.pdf/9fb5d873-2034-42d9-9e53-e09e479e2612](https://www.echa.europa.eu/documents/10162/13626/clh_report_glyphosate_en.pdf/9fb5d873-2034-42d9-9e53-e09e479e2612) [dostęp: kwiecień 2021].

Coles R.J., Doleman N. (1996). Glyphosate technical: oral gavage teratology study in the rabbit. 434/020 BVL-2309448, ASB2012-11499 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].

Coles L.J., Thomas O.N., Bartlett A.J. i in. (1996). Technical Glyphosate: ninety day sub-chronic oral (dietary) toxicity study in



- the rat. 434/016 BVL-2309256, ASB2012-11451 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Colvin L.B., Miller J.A. (1973). Residue and metabolism – the dynamics of accumulation and depletion of orally ingested *N*-phosphonomethylglycine-<sup>14</sup>C. Monsanto Company, St. Louis, MO (dane niepublikowane) [cyt. za: Williams i in. 2000].
- Connolly A., Jones K., Galea K.S. i in. (2017). Exposure assessment using human biomonitoring for glyphosate and fluoxypyr users in amenity horticulture. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 220, 1064–1073.
- Cuthbert J.A., Jackson D. (1989). Glyphosate technical: acute dermal toxicity (limit) test in rats 243268/5884 BVL-2309119, TOX9300328 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Decker U. (2007). Glyphosate technical (NUP05068): 4-Hour acute inhalation toxicity study in rats. B02327 BVL-2309161, ASB2012-11414 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- De Roos A.J., Zahm S.H., Cantor K.P. i in. (2003). Integrative assessment of multiple pesticides as risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men. *Occup. Environ. Med.* 60(9), e11. DOI: 10.1136/oem.60.9.e11 [cyt. za: IARC 2016].
- De Roos A.J., Blair A., Rusiecki J.A., Hoppin J.A., Svec M., Dosemeci M. i in. (2005). Cancer incidence among glyphosate-exposed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Environ. Health Perspect.* 113(1), 49–54 [cyt. za: IARC 2016].
- Dhinsa N.K., Watson P., Brooks P.N. (2007). Glyphosate technical: dietary two generation reproduction study in the rat. 2060/0013 BVL-2309418, ASB2012-11494 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Dill G.M., Sammons R.D., Feng P.C. i in. (2010). Glyphosate: discovery, development, applications, and properties. [W:] Glyphosate resistance in crops and weeds: history, development, and management. [Red.] V.K. Nandula. Hoboken, NJ: Wiley. [https://media.johnwiley.com.au/product\\_data/excerpt/10/04704103/0470410310.pdf](https://media.johnwiley.com.au/product_data/excerpt/10/04704103/0470410310.pdf) [dostęp: maj 2021].
- Doyle C.E. (1996). Glyphosate acid: acute dermale toxicity study in the rats CTL/P/4664 ! CR 3236 BVL-2154306, TOX2000-1983 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Eadie A., Barrins C., Cleere W.F. i in. (1989). Glyphosate technical: 90 day oral toxicity study in the rats - incl. Amendment to Protocol BY-401. BY-891002 ! BY-401 BVL-2331648, TOX9551821 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- ECHA, European Chemicals Agency (2021a). Glyphosate. Substance Infocard. <https://echa.europa.eu/pl/substance-information/-/substanceinfo/100.012.726> [dostęp: kwiecień 2021].
- ECHA, European Chemicals Agency (2021b). Glyphosate: ECHA and EFSA launch consultations. ECHA/NR/21/24. <https://echa.europa.eu/pl/-/glyphosate-echa-and-efsa-launch-consultations> [dostęp: październik 2021].
- ECHA, European Chemicals Agency (2023). Glifosat. <https://echa.europa.eu/pl/hot-topics/glyphosate> [dostęp: maj 2023].
- EFSA, European Food Safety Authority (2022a). Glyphosate: EFSA and ECHA update timelines for assessments. <https://www.efsa.europa.eu/en/news/glyphosate-efsa-and-echa-update-timelines-assessments> [dostęp: lipiec 2022].
- EFSA, European Food Safety Authority (2022b). Pesticide Peer Review TC 80 (14 – 25 November 2022). Glyphosate. <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/2023-01/glyphosate-peer-review-minutes-nov-dec-2022.pdf> [dostęp: maj 2023].
- EFSA, European Food Safety Authority (2023a). Glyphosate. <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/glyphosate#latest> [dostęp: wrzesień 2023].
- EFSA, European Food Safety Authority (2023b). EFSA explains the scientific assessment of glyphosate. [https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/2023-07/glyphosate\\_factsheet.pdf](https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/2023-07/glyphosate_factsheet.pdf) [dostęp: wrzesień 2023].
- EFSA, European Food Safety Authority (2023c). Glyphosate: no critical areas of concern; data gaps identified. <https://www.efsa.europa.eu/en/news/glyphosate-no-critical-areas-concern-data-gaps-identified> [dostęp: wrzesień 2023].
- EFSA (European Food Safety Authority), Alvarez F., Arena M. i in. (2023d). Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance glyphosate. *EFSA J.* 21(7), 1–52.
- EFSA, European Food Safety Authority (2023e). Peer Review Report – Glyphosate (25/08/2023). Supporting documents for EFSA-Q-2020-00140. <https://open.efsa.europa.eu/study-inventory/EFSA-Q-2020-00140> [dostęp: wrzesień 2023].
- Enomoto A. (1997). HR-001: 24-month oral chronic toxicity and oncogenicity study in rats, Vol. 1 (Seite 1–500). IET 94-0150 Vol. 1. BVL-2309360, ASB2012-11484 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Farm Chemicals International (2015). Glyphosate. [W:] Crop Protection Database. Willoughby, OH: Meister Media Worldwide [cyt. za: IARC 2016].
- Fox V. (1998). Glyphosate acid: in vitro cytogenetic assay in human lymphocytes. CTL/P/6050 ! SV 0777 BVL-2154314, TOX2000-1995 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Gaou I. (2007). Glyphosate technical: 13-week toxicity study by oral route (capsule) in Beagle dogs. 29646 TCC BVL-2309262, ASB2012-11454 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Garry V.F., Harkins M.E., Erickson L.L. i in. (2002). Birth defects, season of conception, and sex of children born to pesticide applicators living in the Red River Valley of Minnesota, USA. *Environ. Health Perspect.* 110(Suppl. 3), 441–449 [cyt. za: CLH Report 2016].
- GESTIS (2021a). Glyphosate. [W:] GESTIS Substance database. <https://gestis-database.dguv.de/data?name=490312> [dostęp: marzec 2021].



- GESTIS (2021b). N-Phosphonomethyl glycine. [W:] GESTIS International Limit Values. [https://limitvalue.ifa.dguv.de/Web-Form\\_ueliste2.aspx](https://limitvalue.ifa.dguv.de/Web-Form_ueliste2.aspx) [dostęp: październik 2021].
- GIS, Główny Inspektorat Sanitarny (2021). Zestawienie zbiorcze danych dotyczących ekspozycji pracowników na wybrane substancje chemiczne w latach 2019-2020 (dane niepublikowane). Główny Inspektorat Sanitarny, Warszawa.
- Goburdhun R., Oshodi R.O. (1989). Glyphosate: oral maximum tolerated dose study in dogs. 5660 ! IRI 640683 BVL-1344982, TOX9552352 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Goburdhun R. (1991). Glyphosate: 52 week oral toxicity study in dogs. 7502 ! IRI 642675 BVL-1344992, TOX9552384 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Haag V. (2008). Glyphosate technical: 52-week toxicity study by oral route (capsule) in Beagle dogs. 29647 TCC BVL-2309274, ASB2012-11457 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Hadfield N. (2012). Glyphosate acid - in vitro absorption through abraded rabbit skin using [14C]-glyphosate. JV2182-REG BVL-2309282, ASB2012-11459 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Haferkorn J. (2010a). Acute inhalation toxicity study of glyphosate TC in rats 24603 BVL-2309145, ASB2012-11406 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Haferkorn J. (2010b). Examination of glyphosate TC in the skin sensitisation test in guinea pigs according to Magnusson and Kligman (Maximisation Test). 24879 BVL-2309225, ASB2012-11440 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Hatakenaka (1995). HR-001: Teratogenicity study in rats. IET 94-0152 BVL-2309444, ASB2012-11497 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Heath J., Strutt A., Hudson P. i in. (1993). Glyphosate: 3 week toxicity study in rats with dermal administration. 7839 ! IRI 450881 BVL-1344993, TOX9552367 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Heenehan P.R., Braun W.G., Rinehart W.E. i in. (1978). Acute oral LD50 of Glyphosate in rats. 4-5438 ! 4880-77 ! BDN-77-428 BVL-2309107, Z35541 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Hodge E. (1996). First revision to Glyphosate acid: 90 day feeding study in dogs. CTL/P/1802 ! PD 0674 BVL-2154312, TOX2000-1991 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Hojo H. (1995). HR-001: a teratogenicity study in rabbits. IET 94-0153 BVL-2309446, ASB2012-11498 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Howe R.K., Chott R.C., McClanahan R.H. (1988). Metabolism of glyphosate in Sprague-Dawley Rats. II. Identification, characterization, and quantitation of glyphosate and its metabolites following intravenous and oral administration. Monsanto Environmental Health Laboratory, St. Louis, MO (dane niepublikowane) [cyt. za: Williams i in. 2000].
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2016). Glyphosate. [W:] Some organophosphate insecticides and herbicides. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 112, 321–412. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon, France.
- Jackson C.D., Blackwell B.-N. (1988). Subchronic studies of doxylamine in Fischer 344 rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 10, 243–253 [cyt. za: Williams i in. 2000].
- Jauhainen A., Räsänen K., Sarantila R. i in. (1991). Occupational exposure of forest workers to glyphosate during brush saw spraying work. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 52, 61–64 [cyt. za: Williams i in. 2000].
- Jensen J.C. (1991). Mutagenicity test: In vitro mammalian cell gene mutation test with Glyphosate, batch 206-JaK-25-1. 12325 BVL-1345007, TOX9552372 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- JMPR (2004). Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues Rome, Italy, 20–29 September 2004. World Health Organization and Food and Agriculture Organization of The United Nations, Rome: Pesticide residues in food – 2004 [cyt. za: CLH Report 2016].
- Johnson D.E. (1982). 21-Day dermal toxicity study in rabbits. IR-81-195 ! 401-168 BVL-1344994, TOX9552366 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Johnson P.D., Rimmer D.A., Garrod A.N.I. i in. (2005). Operator exposure when applying amenity herbicides by all-terrain vehicles and controlled droplet applicators. *Ann. Occup. Hyg.* 49(1), 25–32.
- Kachuri L., Demers P.A., Blair A. i in. (2013). Multiple pesticide exposures and the risk of multiple myeloma in Canadian men. *Int. J. Cancer* 133(8), 1846–1858 [cyt. za: IARC 2016].
- Kinoshita M. (1995). HR-001: 13-week subchronic oral toxicity study in rats. IET 94-0138 BVL-2309258, ASB2012-11452 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Knezevich A.L., Hogan G.K. (1983). A chronic feeding study of Glyphosate (Roundup technical) in mice. 77-2061 ! (BDN-77-420) BVL-1345024, TOX9552381 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Knowles S.L., Mookherjee C.R. (1996). [14C]-Glyphosate: absorption, distribution, metabolism and excretion following oral administration to the rat. 1413/2-1011 BVL-2309072, ASB2012-11380 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Koller V.J., Fürhacker M., Nersesyan A. i in. (2012). Cytotoxic and DNA-damaging properties of glyphosate and Roundup in human-derived buccal epithelial cells. *Arch. Toxicol.* 86, 805–813 [cyt. za: CLH Report 2016].

- Komura H. (1995). HR-001: acute oral toxicity study in mice IET 94-0133 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Kramer R. M. (1978). Herbicide applicator exposure to [Glyphosate] during application of Roundup herbicide and field re-entry. Unpublished report, Monsanto Company, St. Louis, MO [cyt. za: Williams i in. 2000].
- Kumar D.P.S. (2001). Carcinogenicity study with Glyphosate technical in Swiss Albino mice. Toxi: 1559.CARCI-M BVL-2309396, ASB2012-11491 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Kuwahara (1995). HR-001: 13-week oral subchronic toxicity study in mice. IET 94-0136 BVL-2309260, ASB2012-11453 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Kwiatkowska M., Jarosiewicz P., Bukowska B. (2013). Glifosat i jego preparaty – toksyczność, narażenie zawodowe i środowiskowe. Med. Pr. Work Health Saf. 64(5), 717–729.
- Kyomu M. (1995). HR-001: In vitro cytogenetics test. IET 94-0143 BVL-2309317, ASB2012-11475 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Lankas G.R. (1981). Lifetime feeding study of Glyphosate (Roundup technical) in rats. 77-2062 ! BDN-77-416 BVL-2309378, TOX2000-595 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Lavy T.L., Cowell J.E., Steinmetz J.R. i in. (1992). Conifer seedling nursery worker exposure to glyphosate. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 22, 6–13 [cyt. za: Williams i in. 2000].
- Lee W.J., Cantor K.P., Berzofsky J.A. i in. (2004). Non-Hodgkin's lymphoma among asthmatics exposed to pesticides. Int. J. Cancer 111(2), 298–302 [cyt. za: IARC 2016].
- Lee W.J., Sandler D.P., Blair A. i in. (2007). Pesticide use and colorectal cancer risk in the Agricultural Health Study. Int. J. Cancer 121(2), 339–346 [cyt. za: IARC 2016].
- Leuschner J. (2009a). Acute eye irritation/corrosion test of Glyphosate TC in rabbits. 24878 BVL-2309199, ASB2012-11429 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Leuschner J. (2009b). Acute eye irritation/corrosion test of Glyphosate TC in rabbits. LPT 23914 BVL-2309205, ASB2012-11432 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Leuschner J. (2010). Acute eye irritation/corrosion test of Glyphosate TC in rabbits. LPT 24606 BVL-2309207, ASB2012-11433 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Levine S. (2012). Endocrine Disruptor Screening Program (EDSP) assays and regulatory safety studies provide a weight of evidence that Glyphosate is not an endocrine disruptor [cyt. za: CLH Report 2016].
- Levine S., Webb E.G., Salmiras D.A. (2020). Review and analysis of the potential for glyphosate to interact with the estrogen, androgen and thyroid pathways. Pest. Manag. Sci. 76(9), 2886–2906.
- Li A.P. (1983). CHO/HGPRT gene mutation assay with Glyphosate. ML-83-155 ! 830079 BVL-1345008, TOX9552369 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Lioi M.B., Scarfi M.R., Santoro A. i in. (1998a). Genotoxicity and oxidative stress induced by pesticide exposure in bovine lymphocyte cultures in vitro. Mutat. Res. 403, 13–20 [cyt. za: CLH Report 2016].
- Lioi M.B., Scarfi M.R., Santoro A. i in. (1998b). Cytogenetic damage and induction of pro-oxidant state in human lymphocytes exposed in vitro to glyphosate, vinclozolin, atrazine and DPX-E9636. Environ. Mol. Mutagen. 32, 39–46 [cyt. za: CLH Report 2016].
- Mañas F., Peralta L., Raviolo J. i in. (2009). Genotoxicity of Glyphosate assessed by the comet assay and cytogenetic tests. Environ. Toxicol. Pharmacol. 28, 37–41 [cyt. za: CLH Report 2016].
- Mañas F., Peralta L., Ugnia L. i in. (2013). Oxidative stress and comet assay in tissues of mice administered Glyphosate and Ampa in drinking water for 14 days. J. Basic Appl. Genet. 24(2), 67–75 [cyt. za: CLH Report 2016].
- McDuffie H.H., Pahwa P., McLaughlin J.R. i in. (2001). Non-Hodgkin's lymphoma and specific pesticide exposures in men: cross-Canada study of pesticides and health. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 10(11), 1155–1163 [cyt. za: IARC 2016].
- McEwen A.B. (1995). HR-001: Metabolism in the rat. SNY 332/951256 BVL-2309070, ASB2012-11379 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- McQueen H., Callan A.C., Hinwood, A.L. (2012). Estimating maternal and prenatal exposure to glyphosate in the community setting. Int. J. Hyg. Environ. Health 215(6), 570–576 [cyt. za: CLH Report 2016].
- Medycyna Praktyczna dla pacjentów (mp.pl), (2019). Glifosat zwiększa ryzyko nowotworów. 15.02.2019. <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/aktualnosci/204159,glifosat-zwieksza-ryzyko-nowotworow> [dostęp: kwiecień 2021].
- Merkel D. (2005a). Glyphosate acid technical – primary skin irritation study in rabbits. PSL 15278 BVL-2309183, ASB2012-11424 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Merkel D. (2005b). Eye irritation/corrosion effects in rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) of Glyphosate 95 TC. PSL 15277 BVL-2309211, ASB2012-11435 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Milburn G.M. (1996). Glyphosate acid: one year dietary toxicity study in rats. CTL/P/5143 ! PR 1012 BVL-2154318, TOX2000-1998 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Mink P.J., Mandel J.S., Lundin J.I. i in. (2011). Epidemiologic studies of glyphosate and non-cancer health outcomes: a review. Regul. Toxicol. Pharmacol. 61, 172–184 [cyt. za: CLH Report 2016].
- Mladinic M., Perkovic P., Zeljezic D. (2009a) Characterization of chromatin instabilities induced by glyphosate, terbuthyl-

- zine and carbofuran using cytome FISH assay. *Toxicol. Lett.* 189, 130–137 [cyt. za: CLH Report 2016].
- Mladinic M., Berend S., Vrdoljak A.L. i in. (2009b). Evaluation of genome damage and its relation to oxidative stress induced by glyphosate in human lymphocytes in vitro. *Environ. Mol. Mutagen.* 50(9), 800–807 [cyt. za: CLH Report 2016].
- Monroy C., Cortés A., Sicard D. i in. (2005). Cytotoxicity and genotoxicity of human cells exposed in vitro to glyphosate. *Bio-medica* 25, 335–345 [cyt. za: CLH Report 2016].
- Mose T., Kjaerstad M. B., Mathiesen L. i in. (2008). Placental passage of benzoic acid, caffeine, and glyphosate in an ex vivo human perfusion system. *J. Toxicol. Environ. Health A* 71(15), 984–991 [cyt. za: CLH Report 2016].
- Moxon M.E. (1996). Glyphosate acid: developmental toxicity study in the rabbits. CTL/P/5009 ! RB 0709 BVL-2154323, TOX2000-2002 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Moxon M.E. (2000). Glyphosate acid: multigeneration reproduction toxicity study in rats. CTL/P/6332 ! RR 0784 BVL-2154321, TOX2000-2000 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Moxon M.E. (2002). Glyphosate acid: developmental toxicity study in the rat – Amendment – 001. CTL/P/4819 ! RR0690 Central Toxicology Laboratory BVL-2154322, ASB2012-10080 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Nagy K. (2011). Glyphosate technical – acute inhalation toxicity study (nose-only) in the rat 11/054-004P BVL-2309165, ASB2012-11415 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- NPIC, National Pesticide Information Center (2010). Glyphosate. General fact sheet. Oregon State University: National Pesticide Information Center [cyt. za: IARC 2016].
- Orsi L., Delabre L., Monnereau A. i in. (2009). Occupational exposure to pesticides and lymphoid neoplasms among men: results of a French case-control study. *Occup Environ Med* 66(5), 291–298 [cyt. za: IARC 2016].
- OSHA, Occupational Safety and Health Administration (2020). Glyphosate. Monitoring Method Used by OSHA. Method number PV2067. Occupational Safety and Health Administration, U.S. Department of Labor, Washington, USA. <https://www.osha.gov/sites/default/files/methods/osha-pv2067.pdf> [dostęp: wrzesień 2021].
- Patel N.N. (2012). Micronucleus test of Glyphosate TGAI in mice. 120709 ! 485-1-06-4696 ! DR-0112-6927-003 ! 10001701-27-1 JAI Research Foundation (JRF) BVL-2715972, ASB2014-9277 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Parker R.M. (1993). 90 Day range finding study of glyphosate in rats. TSI 011-0001 BVL-2309252, TOX9650149 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Peluso M., Munni A., Bolognesi C. i in. (1998). 32P-postlabeling detection of DNA adducts in mice treated with the herbicide Roundup. *Environ. Mol. Mutagen.* 31, 55–59 [cyt. za: CLH Report 2016].
- Perry C.J., Atkinson C., Strutt A. i in. (1991a). Glyphosate: 13 week dietary toxicity study in rats. 7136 ! IRI 437876 BVL-1344987, TOX9552364 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Perry C.J., Atkinson C., Strutt A. i in. (1991b). Glyphosate: 13 week dietary toxicity study in mice. 7024 ! IRI 437918 BVL-1344988, TOX9552363 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Pinto P.J. (1996). Glyphosate acid: 21-day dermal toxicity study in rats. CTL/P/4985 BVL-2309288, ASB2012-11461 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Pooles A. (2014). Glyphosate: acute oral toxicity in the rat - fixed dose method 41401853 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Powles P., Hopkins R. (1992a). (14C)-glyphosate: absorption, distribution, metabolism and excretion in the rat. 7006-676/2 BVL-2005461, TOX9300343 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Powles P., Hopkins R. (1992b). (14C)-glyphosate: absorption and distribution in the rat - preliminary study. 6365-676/1 BVL-1344948, TOX9552358 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Prakash P.J. (1999). Subchronic (90 day) oral toxicity study with Glyphosate technical in Beagle dogs and test compound stability in experimental diet (dog feed). 1816 / 1817-R.FST BVL-2309264, ASB2012-11455 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- PubChem (2021). Glyphosate. Compound Summary. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Glyphosate> [dostęp: kwiecień 2021].
- RAC, Committee for Risk Assessment (2022). Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of glyphosate. CLH-O-0000007122-85-01/F. Adopted 30 May 2022. <https://echa.europa.eu/documents/10162/882a2dc7-9e6f-b0ac-491a-ed3526b4018a> [dostęp: lipiec 2022].
- Ratray N.J. (1996) Glyphosate acid: 4-hour acute inhalation toxicity study in rats CTL/P/4882 ! HR 2284 BVL-2154307, TOX2000-1984 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Reagan E.L., Laveglia J. (1988). Acute dermal toxicity of Glyphosate Batch/lot/nbr no. XLI-55 in New Zealand White rabbits 88.2053.008 ! FD-88-29 BVL-1344960, TOX9552325 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Reyna M.S. (1990). Two generation reproduction feeding study with Glyphosate in Sprague-Dawley rats + Appendices 1-6. MSL-10387 BVL-1345027, TOX9552387 [cyt. za: CLH Report 2016].
- Ridley W.P., Mirly K. (1988). The metabolism of Glyphosate in Sprague-Dawley rats. I. Excretion and tissue distribution of



- Glyphosate and its metabolites following intravenous and oral administration. MSL-7215 ! EHL 86139 ! ML-86-438 BVL-1344950, TOX9552356 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Rossberger S. (1994). Glyphosate: DNA repair test with primary rat hepatocytes. 931564 ! 94-03-28 BVL-2327069, TOX9400697 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Rozporządzenie Komisji (UE) 2021/383 z dnia 3 marca 2021 r. zmieniające załącznik III do rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1107/2009 zawierający wykaz składników obojętnych, które nie mogą wchodzić w skład środków ochrony roślin. Dz. Urz. L 74 z 4.03.2021, s. 7–26.
- Rozporządzenie Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12 czerwca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU 2018 poz. 1286 ze zm.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006. Dz. Urz. L 353 z 31.12.2008, s. 1–1355 ze zm.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1107/2009 z dnia 21 października 2009 r. dotyczące wprowadzania do obrotu środków ochrony roślin i uchylające dyrektywy Rady 79/117/EWG i 91/414/EWG. Dz. Urz. L 309 z 24.11.2009, s. 1–50 ze zm.
- Rozporządzenie Wykonawcze Komisji (UE) 2017/2324 z dnia 12 grudnia 2017 r. w sprawie odnowienia zatwierdzenia substancji czynnej glifosat, zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1107/2009 dotyczącym wprowadzania do obrotu środków ochrony roślin, oraz w sprawie zmiany załącznika do rozporządzenia wykonawczego Komisji (UE) nr 540/2011. Dz. Urz. L 333 z 15.12.2017, s. 10–16
- Rozporządzenie Wykonawcze Komisji (UE) 2022/2364 z dnia 2 grudnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie wykonawcze (UE) nr 540/2011 w odniesieniu do przedłużenia okresu zatwierdzenia substancji czynnej glifosat. Dz. Urz. L 312 z 5.12.2022, s. 99–100.
- Sharp V.M. (1995). Final report for oral and dermal LD50 tests with Sanachem Glyphosate acid technical in rats, limit test 00917 BVL-2333109, TOX9650909 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Sribanditmongkol P., Jutavijittum P., Pongraveevongsa P. i in. (2012). Pathological and toxicological findings in glyphosate-surfactant herbicide fatality. Am. J. Forensic Med. Pathol. 33, 234–237 [cyt. za: CLH Report 2016].
- Stephenson C.L., Harris C.A. (2016). An assessment of dietary exposure to glyphosate using refined deterministic and probabilistic methods. Food Chem. Toxicol. 95, 28–41.
- Stout L.D., Ruecker F.A. (1990). Chronic study of Glyphosate administered in feed to albino rats - Appendix 1-6. MSL 10495 ! ML-87-148 BVL-1345021, TOX9300244 [cyt. za: CLH Report 2016].
- Sugimoto K. (1997). HR-001: 18-month oral oncogenicity study in mice. IET 940151 BVL-2309415, ASB2012-11493 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Suresh T.P. (1991a). Acute oral toxicity study with Glyphosate technical (FSG 03090 H/05 march 90) in Swiss albino mice. ES.875.AOM ! ES-GPT-AOM ! TOXI-875/1990 BVL-2324773, TOX9551089 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Suresh T.P. (1991b). Acute oral toxicity study with Glyphosate technical (FSG 03090 H/05 march 90) in Wistar rats ES.874.AOR ! ES-GPT-AOR ! TOXI-874/1990 BVL-2323967, TOX9551088 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Suresh T.P. i in. (1991c). 28-Day dietary study in rats on Glyphosate technical ES.881.28 DDR ! TOXI-881/1991 ! ES-GPT-28 DDR BVL-2326272, TOX9551095 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Suresh T.P. (1991d). Glyphosate techn. (FSG 03090 H/05 March 1990): teratogenicity study in Wistar rats. ES.883.TER-R ! TOXI-883/1991 ! ES-GPT-TER-R BVL-2328595, TOX9551105 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Suresh T.P. (1992). Glyphosate techn. (FSG 03090 H/05 March 1990): 90 day oral toxicity study in wistar rats. TOXI-882/1991 ! ES-GPT-90 OR ! ES-882 90 OR BVL-2326328, TOX9551096 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Suresh T.P. (1993). Glyphosate technical (FSG 03090 H/05 March 1990): mutagenicity-micronucleus test in swiss albino mice. 889-MUT.MN ! TOXI-889/1993 ! ES-GPT-MUT-MN BVL-2327258, TOX9551100 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Suresh T.P. i in. (1994a). 28-Day dietary study in rats on glyphosate technical - amendment. ES.881.28 DDR ! TOXI-881/1991 ! ES-GPT-28 DDR Z102035 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Suresh T.P. i in. (1994b). 28-Day dietary study in rats on glyphosate technical - second amendment. ES.881.28 DDR ! TOXI-881/1991 ! ES-GPT-28 DDR Z102043 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Suresh, T.P., Ponnanna D., Asha M. i in. (1994c). Glyphosate technical (FSG 03090 H/05 March 1990): genetic toxicology - In vivo mammalian bone marrow cytogenetic test. 890-MUT-CH.AB ! TOXI-890/1993 ! ES-GPT-MUT-CH.AB BVL-2327261, TOX9400323 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Takahashi K. (1997). HR-001: A two-generation reproduction study in rats. IET 96-0031 BVL-2309425, ASB2012-11495 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016]
- Talvioja K. (2007a). Glyphosate technical (NUP05068): acute dermal toxicity study in rats B02283. BVL-2309137, ASB2012-11403 (dane niepublikowane). [cyt. za CLH Report 2016].
- Talvioja K. (2007b). Glyphosate technical (NUP 05068): primary eye irritation study in rabbits. B02305 BVL-2309197, ASB2012-11428 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].



- Talvioja K. (2007c). Glyphosate technical (NUP05068): Contact Hypersensitivity in Albino Guinea Pigs, Maximisation Test. B02316 BVL-2309223, ASB2012-11439 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Tasker E.J., Rodwell D.E., Jessup D.C. (1980). Glyphosate: teratology study in rats. 401-054 ! IR-79-016 BVL-1345031, TOX9552392 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Tavaszi J. (2011). Glyphosate technical: acute eye irritation study in rabbits. 10/218-005N BVL-2309221, ASB2012-11438 (dane niepublikowane). [cyt. za CLH Report 2016]
- Temple W.A., Smith N.A. (1992). Glyphosate herbicide poisoning experience in New Zealand. N. Z. Med. J. 105, 173–174 [cyt. za Williams i in. 2000].
- Tornai A. (1994). Repeated dose 28-day dermal toxicity study with Glyphosate in rabbits. GLY-94-410/N ! MÜF 214/94 BVL-2309284, TOX9650151 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Tornai A., Kovacs C., Rozsnyoi F. i in. (1994). Glyphosate (Alkaloida, Tiszavasvari): acute inhalation toxicity in rats GHA-94-403/R BVL-2331355, TOX9650144 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Tos E.G., Maraschin R., Orlando L. (1994). Glyphosate technical: acute oral toxicity study in mice 940020 ! PRO629. BVL-2331271, TOX9551624 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- TOXINZ (2021). Glyphosate. [W:] TOXINZ Poisons Information Database. National Poisons Centre, New Zealand [dostęp: styczeń 2021].
- Török-Bathó M. (2011). Glyphosate technical – local lymph node assay in the mouse - final report amendment 2. 10/218-037E BVL-2309247, ASB2012-11450 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- US EPA, United States Environmental Protection Agency (1993a). Reregistration Eligibility Decision (RED). Glyphosate. EPA 738-R-93-014. Washington, DC: Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances, Office of Pesticide Programs, United States Environmental Protection Agency [cyt. za: IARC 2016].
- US EPA, United States Environmental Protection Agency (1993b). RED facts: Glyphosate. EPA-738-F-93-011. Washington, DC: Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances, United States Environmental Protection Agency [cyt. za: IARC 2016].
- van de Waart E.J. (1995). Evaluation of the ability of Glyfosaat to induce chromosome aberrations in cultured peripheral human lymphocytes (with independent repeat). 141918 BVL-2146653, TOX9651525 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Wester R.C., Melendres J., Sarason R. i in. (1991). Glyphosate skin binding, absorption, residual tissue distribution, and skin decontamination. Fundam. Appl. Toxicol. 16(4), 725–732 [cyt. za: IARC 2016].
- Williams G.M., Kroes R., Munro I.C. (2000). Safety evaluation and risk assessment of the herbicide Roundup and its active ingredient, glyphosate, for humans. Regul. Toxicol. Pharmacol. 31, 117–165.
- Wood E., Dunster J., Watson P. i in. (2009). Glyphosate technical: dietary combined chronic toxicity / carcinogenicity study in the rat. SPL2060-0012 BVL-2309391, ASB2012-11490 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Wright N.P. (1996). Technical glyphosate: chromosome aberration test in CHL cells in vitro. 434/015 BVL-2309319, ASB2012-11476 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Yang W., Carmichael S.L., Roberts E.M. i in. (2014). Residential agricultural pesticide exposures and risk of neural tube defects and orofacial clefts among offspring in the San Joaquin Valley of California. Am. J. Epidemiol. 179(6), 740–748 [cyt. za: CLH Report 2016].
- Yoshida A. (1996). HR-001: 13-week oral subchronic toxicity study in dogs. IET 94-0158 BVL-2309269, ASB2012-11456 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- You J. (2009a). Glyphosate: acute oral toxicity study (UDP) in rats 12170-08. BVL-2309084, ASB2012-11381 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- You J. (2009b). Glyphosate – acute dermal toxicity study in rats 12171-08. BVL-2309121, ASB2012-11395 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- You J. (2009c). Glyphosate – acute eye irritation study in rabbits. 12172-08 BVL-2309209, ASB2012-11434 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Zelenak V. (2011a). Glyphosate technical – acute dermal toxicity study in rats - final report Amendment 1 10/218-002P. BVL-2309143, ASB2012-11405 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Zelenak V. (2011b). Glyphosate technical – primary skin irritation study in rabbits – final report Amendment 1 10/218-006N. BVL-2309195, ASB2012-11427 (dane niepublikowane) [cyt. za: CLH Report 2016].
- Zouaoui K., Dulaurent S., Gaulier J.M. i in. (2013). Determination of glyphosate and AMPA in blood and urine from humans: about 13 cases of acute intoxication. Forensic Sci. Int. 226(1–3), e20–e25. DOI: 10.1016/j.forsciint.2012.12.010.



## ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA GLIFOSAT

dr n. med. Marcin Rybacki  
Instytut Medycyny Pracy  
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera  
91-348 Łódź  
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

### Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie.  
Badania pomocnicze: brak zaleceń.

### Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie.  
Badania pomocnicze: brak zaleceń.  
Częstotliwość badań okresowych: co 5 lat.

#### U w a g a

Lekarz przeprowadzający badanie profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a także wyznaczyć krótszy termin następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia osoby przyjmowanej do pracy lub pracownika.

### Narządy (układy) krytyczne

Brak narządów (układów) krytycznych podczas pracy w narażeniu na glifosat.

### Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Nie określono przeciwwskazań lekarskich do zatrudnienia w narażeniu na glifosat.

#### U w a g a

O przeciwwskazaniach w przebiegu zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

