

Глифосат, жесткая вода и нефротоксичные металлы: являются ли они виновниками эпидемии хронической болезни почек неизвестной этиологии в Шри-Ланке?

Чанна Джаясумана
Сарат Гунатилаке
Приянта Сенанаяке

Кафедра фармакологии, медицинский факультет, Университет Раджарата, Анурадхапура 50008, Шри-Ланка
Департамент медицинских наук, Калифорнийский государственный университет, Лонг-Бич, Калифорния
90840, США

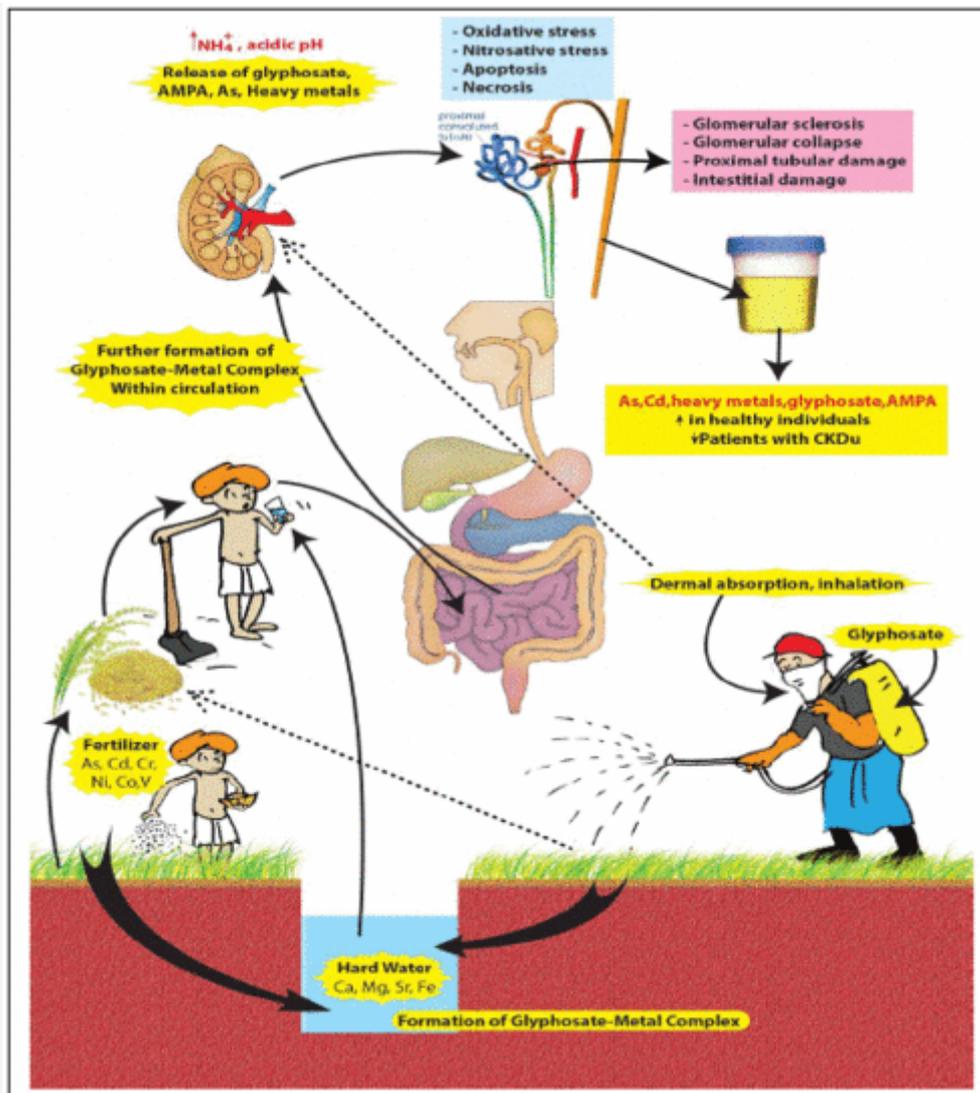
Организация Hela Suwaya, Малабе 10115, Шри-Ланка

Абстрактный

Нынешняя эпидемия хронического заболевания почек, основная проблема здравоохранения в районах выращивания риса в Шри-Ланке, была предметом многих научных и политических дебатов за последнее десятилетие. Хотя среди ученых нет единого мнения об этиологии заболевания, большинство из них пришли к выводу, что это токсическая нефропатия. Ни одна из выдвинутых до сих пор гипотез не могла связно объяснить совокупность клинических, биохимических и гистопатологических данных, а также уникальное географическое распространение болезни и ее появление в середине 1990-х годов. Наблюдалась сильная связь между потреблением жесткой воды и возникновением этого особого заболевания почек, но эта связь не была последовательно объяснена. Здесь мы выдвинули гипотезу о связи использования глифосата, гербицид, наиболее широко используемый в эндемичных по этому заболеванию районах, и его уникальные свойства хелатирования металлов. Возможная роль комплексов глифосат-металл в этой эпидемии не рассматривалась исследователями всерьез в течение последних двух десятилетий. Кроме того, это может объяснить схожие эпидемии заболеваний почек, наблюдаемые в штате Андхра-Прадеш (Индия) и в Центральной Америке. Хотя сам по себе глифосат не вызывает эпидемии хронического заболевания почек, похоже, он приобрел способность разрушать почечные ткани тысяч фермеров, когда образует комплексы с локализованным фактором геосреды (жесткостью) и нефротоксичными металлами. Возможная роль комплексов глифосат-металл в этой эпидемии не рассматривалась исследователями всерьез в течение последних двух десятилетий. Кроме того, это может объяснить схожие эпидемии заболеваний почек, наблюдаемые в штате Андхра-Прадеш (Индия) и в Центральной Америке. Хотя сам по себе глифосат не вызывает эпидемии хронического заболевания почек, похоже, он приобрел способность разрушать почечные ткани тысяч фермеров, когда образует комплексы с локализованным фактором геосреды (жесткостью) и нефротоксичными металлами. Возможная роль комплексов глифосат-металл в этой эпидемии не рассматривалась исследователями всерьез в течение последних двух десятилетий. Кроме того, это может объяснить схожие эпидемии заболеваний почек, наблюдаемые в штате Андхра-Прадеш (Индия) и в Центральной Америке. Хотя сам по себе глифосат не вызывает эпидемии хронического заболевания почек, похоже, он приобрел способность разрушать почечные ткани тысяч фермеров, когда образует комплексы с локализованным фактором геосреды (жесткостью) и нефротоксичными металлами.

Ключевые слова:

хроническая болезнь почек неясной этиологии ; глифосат ; жесткая вода ; нефротоксичные металлы ; мышьяк



Графическая абстракция

1. Введение

1.1. Хроническая болезнь почек неизвестной этиологии (СКДu) в Шри-Ланке

Начиная с середины 1990-х годов, среди фермеров, выращивающих рисовые поля в Северо-Центральной провинции (НСП) Шри-Ланки, была обнаружена хроническая болезнь почек неизвестной этиологии (СКДu) [1]. В течение следующих двух десятилетий болезнь быстро распространилась на другие сельскохозяйственные районы. Стандартизованная по возрасту распространенность заболевания оценивается в 15% [2], поражая общую популяцию в 400 000 пациентов с расчетным числом смертей около 20 000 [3]. Уникальной особенностью этой ХБП является то, что в ее этиологию не входят общеизвестные факторы риска ХБП, такие как сахарный диабет, артериальная гипертензия и гломерулярный нефрит [4]. В 2009 г. Министерство здравоохранения Шри-Ланки ввело критерии определения случая ХБП [5]. К ним относятся:

(1)

Отсутствие в анамнезе или текущего лечения сахарного диабета или хронической и/или тяжелой гипертензии, укусов змей, урологических заболеваний известной этиологии или гломерулонефрита.

(2)

Нормальный уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1C < 6,5%).

(3)

Артериальное давление <160/100 мм рт.ст. без лечения или <140/90 мм рт.ст. при приеме до двух антигипертензивных препаратов.

ХБП — заболевание, которое прогрессирует медленно [1]. Больные бессимптомны в течение большей части течения болезни. Гистопатологические данные показали тубулярный интерстициальный нефрит, связанный с инфильтрацией мононуклеарных клеток, гломерулярным склерозом и атрофией канальцев [6]. Заболевание характеризуется канальцевой протеинурией, обычно микроглобулинурией альфа-1 и бета-2, и высоким уровнем липокалина, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (NGal) в моче (>300 нг/мг креатинина) [7, 8]. Наблюдаемые географические и социально-экономические закономерности заболеваемости привели к предположениям о том, что экологические и профессиональные факторы играют важную роль в качестве основных возбудителей [9, 10]. Тубулоинтерстициальное заболевание с отрицательной иммуофлюоресценцией на IgG, IgM и комплемент-3 больше свидетельствует в пользу токсической нефропатии [4], но общеизвестные нефротоксины, такие как свинец (Pb), нестероидные противовоспалительные препараты, аминогликозиды, аристолоховая кислота и микотоксины крайне маловероятно как единственная причина СКDu в Шри-Ланке. Многие жертвы СКDu не осознают, что больны до последней стадии, и их единственными вариантами лечения являются перитонеальный и гемодиализ и, в конечном итоге, трансплантация почки.

Ряд исследовательских групп, в том числе Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), провели исследования для определения этиологии этого уникального типа ХБП. Есть мнение, что это многофакторное заболевание. Основные факторы включают хроническое воздействие мышьяка (As) [1], кадмия (Cd) [11] и пестицидов [2, 12]. Потребление жесткой воды, малое потребление воды и воздействие высоких температур, приводящее к значительному обезвоживанию, относятся к другим факторам. Какая бы гипотеза ни выдвигалась, она должна отвечать на вопросы, почему СКDu ограничивается определенными географическими районами Шри-Ланки и почему до 1990-х годов в Шри-Ланке не было СКDu.

1.2. СКDu и жесткость грунтовых вод

Места с высокой жесткостью грунтовых вод и географическое распространение ЦКDu на Шри-Ланке хорошо коррелируют (рис. 1). Жесткость воды обусловлена главным образом наличием поливалентных катионов металлов кальция (Ca), магния (Mg), стронция (Sr) и железа (Fe), а также анионов карбоната, бикарбоната, сульфата и хлорида [13]. Степень жесткости классифицируется как мягкая, умеренно жесткая, твердая или очень жесткая, когда содержание Ca и Mg составляет 0–60 мг/л, 61–120 мг/л, 121–180 мг/л и >181 мг/л. соответственно [14]. Подземные воды в эндемичных по ЦКDu районах бывают либо жесткими, либо очень жесткими и содержат ионы Ca, Mg, Fe и Sr [15].

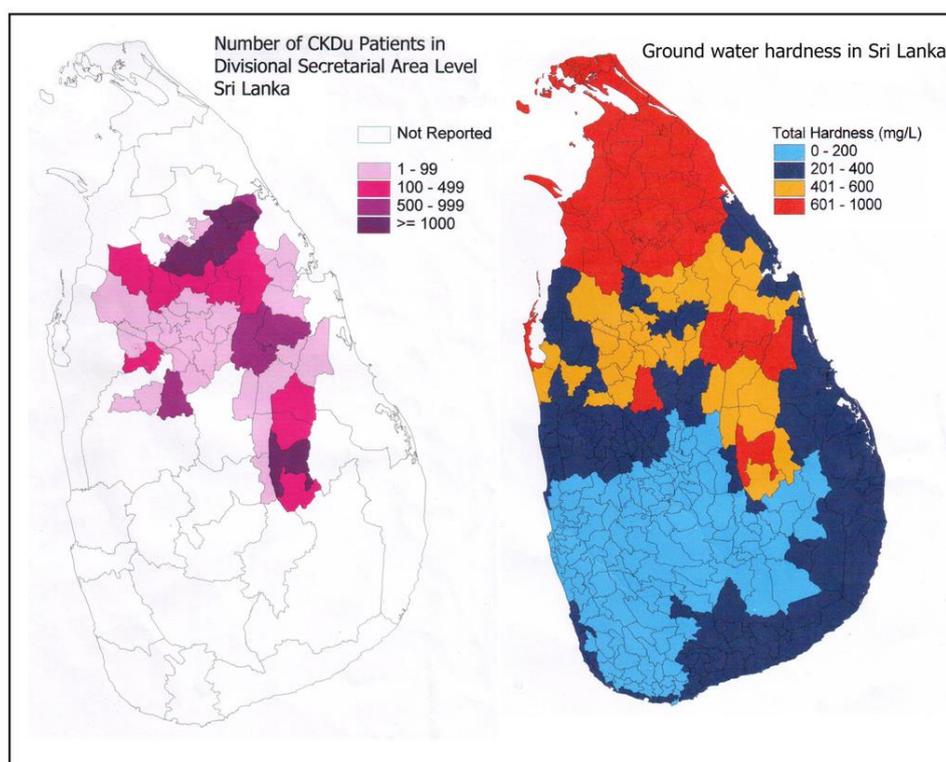


Рисунок 1. Географическое распределение пациентов с ХБП и жесткостью грунтовых вод в Шри-Ланке. Данные о жесткости грунтовых вод предоставлены Советом по водным ресурсам Шри-Ланки.

Уже выявлена высокостатистически значимая положительная корреляция ($p < 0,008$) между встречаемостью СКDu в Шри-Ланке и потреблением жесткой воды. Девяносто шесть процентов пациентов с СКDu потребляли жесткую или очень жесткую воду в течение как минимум пяти лет из колодцев, получающих воду из неглубоких водоносных горизонтов реголита [16]. Кроме того, авторы сделали следующие наблюдения, связанные с СКDu и жесткостью питьевой воды:

(а)

Число сельских жителей, жалующихся на то, что жесткость грунтовых вод в эндемичных по ЦКDu районах неуклонно растет в течение последних двух десятилетий.

(б)

Отдельные неглубокие колодцы (2–5 м), использовавшиеся ранее для питья, в настоящее время заброшены из-за высокой жесткости и неприятного вкуса.

(с)

В эндемичной зоне ЦКDu есть несколько природных источников, где вода не жесткая. Было установлено, что люди, потребляющие воду из этих источников, здоровы.

(г)

Люди, которые пьют очищенную воду из крупных систем водоснабжения (особенно в двух городах Анурадхапура и Полоннарува), живя в тех же эндемичных районах, не болеют этим заболеванием.

(е)

В прилегающих сельскохозяйственных районах Северной провинции Шри-Ланки, где уровень жесткости грунтовых вод, как известно, также является жестким или очень жестким, не было зарегистрировано значительного числа случаев СКDu.

Многие ученые, участвовавшие в исследованиях, связанных с СКDu, пренебрегли фактором жесткой воды, поскольку нет научных доказательств, связывающих СКD с потреблением жесткой воды или наличием высоких уровней Ca или Mg в питьевой воде. Тем не менее, из-за сильной связи между потреблением жесткой воды и СКDu, некоторые исследователи попытались связать жесткость воды с рядом других факторов, связанных с СКDu. Джаясумана и др. [1] продемонстрировали, что существует связь между твердостью и токсичностью мышьяка. Они выявили токсичные уровни мышьяка в образцах мочи, волос и ногтей пациентов с ХЗП, а также у практически здоровых людей, проживающих в эндемичном по ХЗП регионе. Они предположили, что мышьяк, полученный в основном из испорченных агрохимикатов (химических удобрений и пестицидов), в сочетании с кальцием и/или магнием в грунтовых водах может в конечном итоге повредить ткани почек. Несмотря на то, что имеются убедительные доказательства того, что сельскохозяйственные рабочие в эндемичных по СКDu районах подвергаются воздействию мышьяка, точный источник и способ поступления мышьяка остаются спорными. Тем не менее, совокупность научных данных, собранных к настоящему времени, подчеркивает тот факт, что неизвестный фактор (соединение X), происходящий из агрохимикатов, в сочетании с жесткостью/Ca/Mg может вызвать значительное повреждение почек; таким образом объясняя многие текущие наблюдения, включая уникальное географическое распространение болезни.

2. Соединение X

Если мы предположим, что «Соединение X» получено из агрохимикатов и легко связывается с Ca/Mg/Sr/Fe, что в конечном итоге вызывает повреждение почек, то эта гипотеза может объяснить географическое распространение СКDu, а также возникновение заболевания только после 1990-х гг. Политические изменения, начатые в 1977 году в Шри-Ланке, привели к экономической политике, которая

позволила импортировать и применять агрохимикаты в больших масштабах, особенно для рисовых полей. Низкая концентрация кумулятивного нефротоксина и его биоаккумуляция могли занять 12–15 лет, чтобы вызвать повреждение почек, ведущее к уровню клинически идентифицируемой ХБП. Увеличение распространенности СКDu и смещение возраста при постановке диагноза в более молодые возрастные группы с годами убедительно свидетельствует о кумулятивной природе токсина. Более того, сравнительно небольшое количество агрохимикатов используется в Северной провинции Шри-Ланки, прежде всего из-за запрета, введенного правительством этой провинции. Запрет был связан с потенциалом использования этих агрохимикатов в производстве самодельных взрывных устройств (СВУ). Эти самодельные взрывные устройства широко использовались вооруженными группами террористического движения, которые досаждали стране до 2009 года для массового уничтожения. Это объясняет тот факт, что СКDu до сих пор не распространен в сельскохозяйственных районах Северной провинции Шри-Ланки, где жесткость грунтовых вод остается высокой. Основываясь на этих наблюдениях, здесь мы резюмируем ожидаемые свойства химического соединения «Х», которое, как предполагается, является инкриминирующим агентом СКDu.

(а)

Соединение, изготовленное из недавно (2–3 десятилетий) введенных химических веществ в эндемичный район ЦКDu.

(б)

Способность образовывать устойчивые комплексы с жесткой водой.

(с)

Способность захватывать и удерживать мышьяк и нефротоксичные металлы и выступать в качестве «переносчика» при доставке этих токсинов в почки.

(г)

Возможны множественные пути воздействия: проглатывание, всасывание через кожу и дыхательные пути.

(е)

Отсутствие значительного эффекта первого прохождения при комплексировании с жесткой водой.

(е)

Возникают трудности в идентификации при использовании обычных аналитических методов.

Настоящие авторы постоянно искали возможность соединения Х в течение интересующего периода времени и заметили, что аминокислотная кислота или аминокислотная кислота (известный под общим химическим названием глифосат) является наиболее широко используемым гербицидом в современном мире [17], а также в Шри-Ланке. Количество глифосата превысило сумму всех других пестицидов, импортированных в Шри-Ланку в 2012 году ([таблица 1](#)) [18]. Бывшая компания Stauffer Chemical Company (Вестпорт, Коннектикут, США) первоначально получила патент на аминокислотную кислоту в качестве хелатирующего агента, смачивающего агента и биологически активного соединения. [19]. Первоначально глифосат использовался в качестве средства для удаления накипи для очистки от кальция и других минеральных отложений в трубах и котлах бытовых и коммерческих систем горячего водоснабжения. Средства для удаления накипи являются эффективными связующими для металлов, которые захватывают ионы Ca, Mg и т. д., делая металл водорастворимым и легко удаляемым. Позже компания Monsanto приобрела это химическое вещество у Штауффера и получила патент на аминокислотную кислоту из-за его гербицидных свойств [20].

Таблица 1. Ведущие пестициды, импортированные в Шри-Ланку в 2012 г.

2.1. глифосат

Глифосат или N-(фосфометил)глицин является аналогом аминокислоты природной аминокислоты глицина. Предполагалось, что впервые он был синтезирован Анри Мартеном в 1950 году [21]. Название глифосат происходит от слова [Gly]cine [phos]phon[ate]. Компания Monsanto приобрела еще один патент на фитотоксические свойства N-(фосфометил)глицина [22]. Глифосат был быстро принят почти всеми фермерскими сообществами по всему миру и был провозглашен волшебным уничтожителем сорняков. Фактически, глифосат был признан пестицидом рубежа тысячелетий и наиболее важным химическим веществом в современном сельском хозяйстве [21]. Глифосат представляет собой соединение с амфотерной и цвиттерионной структурой, содержащее основную вторичную аминофункцию в середине молекулы, одноосновно-карбоновые и двухосновные фосфоново-кислотные участки на обоих концах, следовательно, имеющее три функциональные группы: фосфонатную, амино- и карбоксильную [23] (**фигура 2**). Цвиттер-ион представляет собой нейтральную молекулу с положительным и отрицательным электрическими зарядами в разных местах одной и той же молекулы. Он отличается от простых амфотерных соединений, которые могут образовывать либо катионные, либо анионные частицы в зависимости от внешних условий — цвиттер-ион одновременно имеет оба ионных состояния в одной и той же молекуле [24].

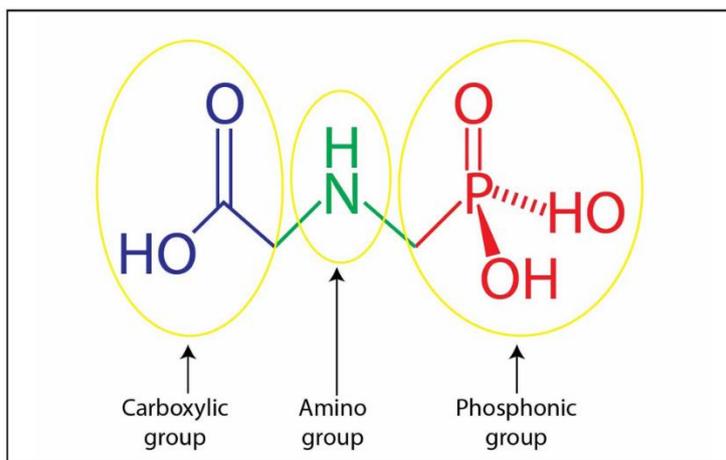


Рис. 2. Структура молекулы глифосата и ее функциональные группы.

Кроме того, глифосат содержит как донорные, так и акцепторные функциональные группы катионов водорода и обладает отличной растворимостью в воде 12 000 мг/л [25]. Общепринятый механизм действия глифосата заключается в том, что он ингибирует фермент 5-энолпирувил-шикимат-3-фосфатсинтазу (EPSPS) шикиматного пути в биосинтезе триптофана, фенилаланина и тирозина (ароматических аминокислот) [26]. Этот путь присутствует у растений, грибов и бактерий, но не у животных. Помимо превосходной растворимости в воде и способности к базипетальной транслокации (способности перемещаться в растении от листьев к стеблю) [21] глифосат считается лучшим гербицидом из когда-либо обнаруженных, поскольку он легко разлагается до нетоксичных продуктов разложения [21].27]. Тем не менее, эти претензии были обсуждены, и компания Monsanto была оштрафована в судебном процессе с Генеральной прокуратурой Нью-Йорка в 1996 году, поскольку она неточно представила токсикологические данные глифосата в своем рецептурном продукте «Раундап». В этом случае компания Monsanto согласилась исключить из своей рекламы описание «экологически чистый и биоразлагаемый» [28].

Стабильность глифосата в воде или почве зависит от нескольких факторов. Активно взаимодействует с компонентами почвы, образуя устойчивые комплексы с ионами металлов. На адсорбцию сильно влияют катионы, связанные с почвой [29], поскольку в этом процессе участвует в основном фосфоновая кислота. Поэтому фосфат, входящий в состав большинства удобрений, конкурирует с глифосатом при адсорбции почвой [30]. Было обнаружено, что типичный период полураспада глифосата составляет 92 дня в воде и 47 дней в почве [31, 32]. Однако было показано, что поглощение хелатирующих агентов или металлов снижает биоразлагаемость глифосата (рис. 3) [23, 27, 33, 34, 35]. Исследования радиоактивного ^{14}C -глифосата показали, что период полураспада в почве может увеличиваться до 7 лет [36] или даже до 22 лет [37]. Глифосат является дианионом в умеренно забуференных почвах и водных системах, когда pH выше 6,5. Это говорит о том, что в таких условиях глифосат будет образовывать прочные комплексы с ионами металлов [35]. Повышенная растворимость глифосата щелочного металла может проникать в глубокие слои почвы [38]. Кроме того, было показано, что аминометилфосфоновая кислота (АМФК), первичный метаболит глифосата, более подвижна в почве, чем исходное соединение [39, 40]. Обнаружение глифосата в лаборатории очень сложно из-за его ионного характера, высокой полярности, высокой растворимости в воде, низкой летучести, нерастворимости в органических растворителях и сильного цвета лица [41].

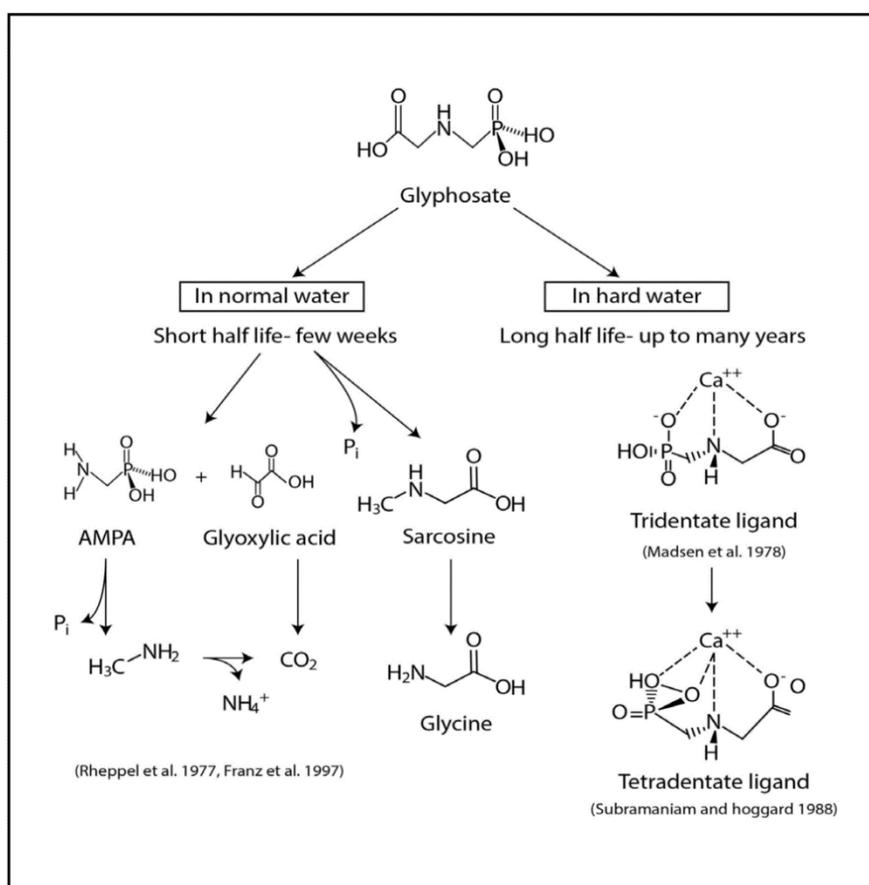


Рисунок 3. Пути деградации глифосата в обычной и жесткой воде.

2.2. Комплекс глифосат-металл (ГМС)

Взаимодействие глифосата с жесткой водой/ Ca/Mg было предметом многих научных исследований. Негативное влияние жесткой воды на гербицидные свойства глифосата является хорошо известной проблемой с точки зрения эффективности его борьбы с сорняками [35, 42, 43, 44, 45, 46, 47]. Также было определено несколько мер для преодоления антагонизма глифосата в отношении жесткости воды с аэрозольным носителем [48, 49]. Эти стратегии в основном зависят от стабильности ГМС при различных значениях pH. Обычно этот ГМС стабилен в основных средах и нестабилен в кислых средах. Смит и Рэймонд 1987 [50] изучили химию твердого состояния и растворов глифосата кальция. Они выделили полимерную химическую структуру соединения с помощью рентгеновской дифракции монокристалла. Все процессы адсорбции, фотодеградации и биодеградации

глифосата модифицируются присутствием ионов металлов [51]. Исследования ядерного магнитного резонанса (ЯМР), проведенные Thelan *et al.*, показывают, что катионы жесткой воды Ca и Mg взаимодействуют как с фосфонатными, так и с карбоксильными функциональными группами молекулы глифосата [46]. Кроме того, они показали, что со временем ассоциация катионов с глифосатом переходит в более структурированную стабильную хелатную ориентацию. Глифосат образует стабильные комплексы не только с кальцием и магнием, но и со многими другими двухвалентными и трехвалентными катионами металлов (рис. 4). Каэтано *и др.* [52] оценили стабильность комплексов глифосат-металл и обнаружили, что сила стабильности двухвалентных катионов находится в порядке $Zn > Cu > Ca > Mg$, а для трехвалентных катионов $Co > Fe > Cr > Al$ соответственно. В том же исследовании авторы также подробно изучили стабильность тетраэдрических и октаэдрических комплексов глифосат-металл.

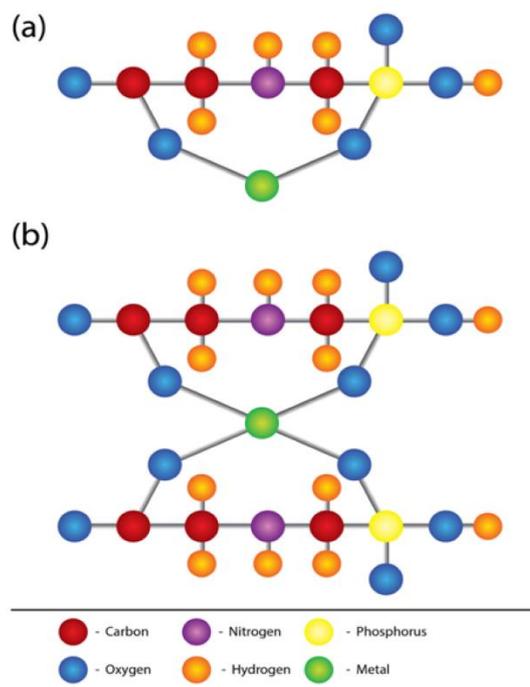


Рис. 4. Структуры комплексов, образованных (а) одной молекулой (б) двумя молекулами глифосата и металла.

Когда мы вернемся к ситуации с СКDu в Шри-Ланке и выдвинем гипотезу о том, что глифосат является «Соединением X», мы сможем связно объяснить почти все вышеупомянутые наблюдения. Он дает рациональные ответы на вопрос о географическом распространении ХЗП и появлении заболевания в середине 1990-х гг. Глифосат и его первичный метаболит АМРА могут напрямую попадать в грунтовые воды и легко хелатироваться с Ca, Mg и Sr, обильно присутствующими в грунтовых водах в Северо-Центральной провинции и прилегающих районах выращивания рисовых полей в Шри-Ланке. Многие фермеры используют жесткую воду для растворения глифосата, а также для приготовления растворов для опрыскивания. Кроме того, сообщается, что почва для выращивания рисовых полей в эндемичной по СКDu зоне богата кальцием, магнием, железом, хромом, никелем (Ni), кобальтом и другими металлами [53 , 54]. Он легко соединяется с глифосатом и образует комплексы, которые затем вымываются в грунтовые воды. Ионы железа также играют значительную роль в процессе адсорбции глифосата и АМФК в почве [55]. Кроме того, в течение нескольких недель после распыления глифосата фермеры применяют тройной фосфат (TSP) на рисовых полях. Недавние результаты показали, что TSP, доступный в Шри-Ланке, загрязнен значительными количествами Cd, Cr, Ni и Pb [54]. Двухвалентные катионы этих нефротоксичных металлов способны образовывать стабильные соединения с глифосатом [35]. Кроме того, также было обнаружено, что TSP, используемый в Шри-Ланке, является очень богатым источником мышьяка [56].

Другими способами проглатывания глифосата являются кожный и респираторный. Низкие уровни глифосата часто обнаруживаются в моче сельскохозяйственных рабочих вскоре после применения глифосата [57]. Фермеры в Шри-Ланке распыляют пестициды вручную в жарких климатических условиях. Препараты глифосата легко растворяются в поте и трансдермально всасываются [58]. Поскольку большинство

фермеров не используют никаких средств защиты, значительную роль может также играть всасывание через дыхательные пути. Рис является основным продуктом питания фермеров. Недавние исследования показали, что рис, овощи и табак-сырец, имеющиеся в эндемичных по СКDu районах, загрязнены Cd и As [2]. Жевание бетеля с табаком — обычная практика среди фермеров Шри-Ланки. Атом фосфора в фосфоновой группе в молекуле глифосат/АМФК, возможно, может быть заменен на As [59 , 60]. После кожного и респираторного всасывания глифосата он может образовывать комплексы с нефротоксичными металлами и As, полученными из риса, овощей и табака в кровотоке. Таким образом, мы можем выделить три потенциальных источника комплексов глифосат/АМПА-металл:

(a)

Комплекс [глифосат/АМПА + Ca/Mg/Fe/Sr] в питьевой воде.

(б)

Комплекс [глифосат/АМПА + Cd/Cr/Ni/Co/Pb/ванадий (V) или As] в пищевых продуктах.

(с)

[Глифосат/АМПА поступает через кожу/дыхательный путь] + низкое количество [металлов/As] из воды и пищи, здесь комплекс образуется в кровотоке.

Компания Helfter Enterprises, Inc., в настоящее время занимающаяся бизнесом как Advanced Biological Concepts, предложила структуру матрицы глифосата [61], а Каэтано и его коллеги [52] разработали более совершенную и комплексную структуру комплексов металлов глифосата. Последняя группа использовала методы молекулярного моделирования теории функционала плотности (DFT) для оценки структурных термодинамических и электронных эффектов, которые определяют цвет лица между глифосатом и металлами. С разрешения обеих групп авторов мы использовали эти структуры, чтобы предложить решетку глифосат-металл, чтобы объяснить возможную роль, которую играют глифосат, твердость, мышьяк и другие нефротоксичные металлы в патогенности СКDu в Шри-Ланке (рис. 5).

Эта гипотеза также объясняет наблюдение повышенной жесткости грунтовых вод в районах выращивания рисовых полей в Шри-Ланке. Различные соединения глифосата двухвалентных и трехвалентных металлов накапливаются в грунтовых водах с годами и делают грунтовые воды более жесткими и неприятными на вкус. Природные источники, расположенные в эндемичной зоне ЦКDu, не содержат высокого содержания кальция и магния, поэтому эти природные источники не содержат глифосат. В свете этого объяснения разумно предположить, что комплекс глифосат-металл играет важную роль в процессе болезни СКDu. Это объясняет, почему СКDu не присутствует среди людей, которые пьют воду из природных источников или поверхностных вод в эндемичных по этому заболеванию районах.

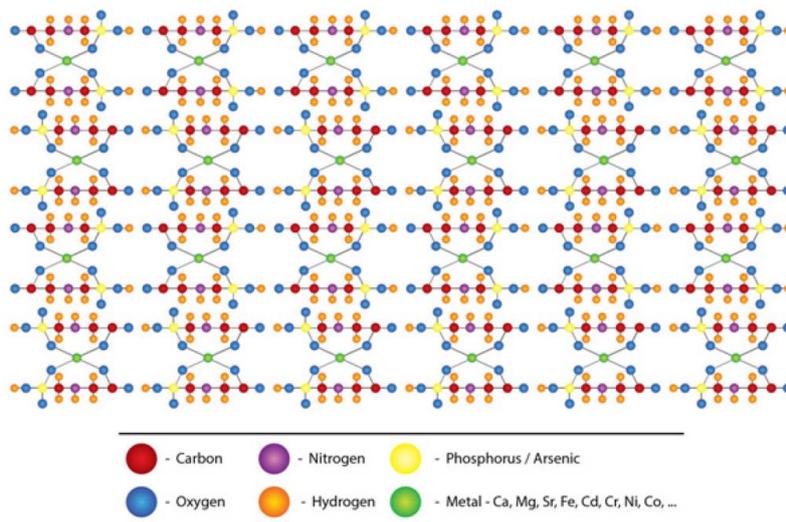


Рисунок 5. Структура решетки глифосат-металл-мышьяк.

2.3. Нефротоксичность решетки глифосат-металл/As (GMA)

Следующий важный вопрос, на который необходимо ответить, заключается в том, является ли комплекс глифосат-металл нефротоксичным или нет. Нефротоксичность As, Cd и других тяжелых металлов является известным фактом [62]. Было проведено множество исследований для оценки активности Са-глифосата, поведения Mg-глифосата в почвенной воде и в растениях [38]. Большинство из них нацелены на преодоление антагонистической способности Са/Mg к глифосату [63]. Хотя глифосат имеет более чем 40-летнюю историю использования в качестве гербицида и прошло почти 50 лет с момента выявления реакции жесткости-аминофосфоновой кислоты, ни одно из доступных исследований не было сосредоточено на влиянии жесткости-глифосата на здоровье животных или человека. сложный. Однако сам по себе глифосат был предметом нескольких исследований на животных.

Джираунгхорскул *и др.* [64] описали изменения в клетках проксимальных канальцев нильской тилипии, подвергшихся воздействию глифосата. Аюола [65] показал развитие гематопозитического некроза и тяжелых пикнотических ядер, расширение боуменова пространства, накопление гиалиновых капель в тубулярных эпителиальных клетках в проксимальных канальцах и дегенерацию канальцев у молодых африканских сомов, подвергшихся воздействию глифосата. Сералини и другие [66] показали в длительном исследовании, что глифосат повышал уровень креатинина в сыворотке, мочевины в крови и уменьшал вес почек крыс, которых кормили кукурузой, подвергшейся воздействию глифосата. Тиге *и др.* [67] предоставили дополнительное подтверждение того, что пероральное воздействие глифосата повышает уровень мочевины в крови и приводит к почечной дисфункции у крыс. Ларсен *и др.* [68] описали зависимое от глутатионпероксидазы восстановление куменгидропероксида в почках крыс, подвергшихся воздействию глифосата в питьевой воде. Крюгер *и др.* [69] продемонстрировал аналогичный нефротоксический эффект у молочных коров, подвергшихся воздействию глифосата. Хотя EPSPS и шикиматные пути отсутствуют у животных, ингибирование других путей, таких как цитохром р450 и ароматаза, является возможным объяснением генотоксического [70] и тератогенного [71] активности глифосата и дозозависимые эффекты раундапа на эмбриональные и плацентарные клетки человека [72]. Также было задокументировано, что глифосат вызывает апоптоз и некроз в пупочных, эмбриональных и плацентарных клетках человека [73] и вызывает эндокринные нарушения в клеточных линиях человека [74].

2.4. Соединение X-неуловимость обнаружения стандартными тестами

Ранее сообщалось о стойкости глифосата в воде [75 , 76]. В недавнем исследовании, проведенном в Каталонии, испанские исследователи сообщили, что глифосат присутствовал выше пределов обнаружения в 41% проб грунтовых вод, взятых из районов, где велась интенсивная сельскохозяйственная деятельность [77]. Другое испанское исследование показало, что некоторые хелатирующие агенты, присутствующие в грунтовых водах, могут давать ложноотрицательные результаты тестов на глифосат, однако такого же явления не наблюдалось в случае поверхностных вод [78]. Эти исследователи обнаружили, что подкисление проб грунтовых вод до уровня рН 1 может привести к значительным изменениям в конечных показаниях тестов на глифосат. Сложность анализа глифосата и АМФК в присутствии поливалентных катионов была продемонстрирована в исследовании, проведенном во Франции [79]. В этом исследовании исследователи показали, что только свободные формы глифосата и АМРА чувствительны к аналитическим методам, а точная концентрация занижена, особенно в грунтовых водах. В Европе 0,1 мкг/л административно установлен как верхний допустимый уровень для всех пестицидов, включая глифосат в питьевой воде [80].

2.5. Отсутствие значительного эффекта первого прохождения

Как только решетка глифосат-металл-As попадает в кровоток, она может обойти нормальный процесс детоксикации печени. Обычно переносчик двухвалентных металлов-1 (DMT-1) опосредует всасывание тяжелых металлов в тонком кишечнике [81]. После этого он транспортируется в печень и связывается с металлотионеинами (MT) — белком с высоким содержанием цистина [82]. Основная функция MT заключается в переносе тяжелых металлов на различные металлопротеины, факторы транскрипции и ферменты [83]. Здесь мы предполагаем, что печень не может метаболизировать решетку ГМА из-за ее уникальной конфигурации. Структура цистина очень похожа на глицин [84]. Глифосат/АМРА является аминокислотным аналогом природной аминокислоты глицина [21]. Поскольку тяжелые металлы уже связаны с глифосатом/АМРА, сайты связывания, которые обычно привлекали бы MT, уже заняты. Таким образом, эти комплексы ГМА проходят через печень без значительного эффекта первого прохождения. Это

предположение также объясняет нормальный уровень печеночных ферментов и минимальные ультразвуковые изменения в печени у пациентов с ХБП. Как только решетка ГМА достигает почки, гломерулярно-проксимальная канальцевая область создает характерную микросреду, способствующую разрушению решетки. Этот фон обеспечивают различия в рН и наличие различных продуктов метаболизма. Почки ежедневно выделяют 50–100 мэкв/день неугольной кислоты. Это достигается секрецией ионов H^+ на разных уровнях нефрона. Вся дневная кислотная нагрузка не может быть выделена в виде свободного H^+ ионы. Секретируемые ионы H^+ выводятся путем связывания либо с буферами, такими как HPO_4^{2-} и креатинин, либо с NH_3 с образованием ионов аммония (NH_4^+). Аммоний вырабатывается из глутамина в проксимальных канальцах [85, 86, 87]. Ионы NH_4^+ использовались в течение многих десятилетий сельскохозяйственными экспертами для минимизации связывания глифосата с жесткой водой, что эффективно снижает доступность активного средства от сорняков [88].

Кроме того, в аналитической химии подкисление используется как эффективный метод диссоциации комплексов глифосат/АМФК для получения свободных форм [78]. Поэтому мы далее предположили, что эта высокая концентрация ионов NH_4^+ высвобождает тяжелый металл из решетки ГМА в проксимальной трубчатой области.

При разрушении решетки выделяются металлы и мышьяк. Избыточное количество глифосата/АМРА и As может вызвать повреждение клубочков, в то время как As, Cd, Cr, Ni, Co, Pb, V реабсорбируются до определенной степени в проксимальных канальцах, что приводит к дальнейшему повреждению канальцев. Длительное воздействие этих веществ вызывает окислительный стресс, нитрозативный стресс, апоптоз и некроз [89, 90, 91] в клетках клубочков и проксимальных канальцев. Гломерулярный склероз, коллапс клубочков и канальцевое интерстициальное повреждение являются результатом этих патологических механизмов (рис. 6). Несколько исследований на животных уже продемонстрировали снижение СКФ при хронической индуцированной токсином (адриамицином) нефропатии, связанной с развитием как тубулоинтерстициального нефрита, так и гломерулярного склероза [92]. Кроме того, Джавид и его коллеги [93] показали, что снижение СКФ тесно связано со степенью, в которой клубочки больше не связаны с нормальными канальцами. Они предполагают, что локальное распространение гломерулярного повреждения с разрушением канальцевой шейки является важной причиной потери почечной функции. Если мы применим ту же модель к CKDu, это объясняет сравнительно низкий уровень экскреции с мочой креатинина, As, Cd, Cr, Ni, Co, V и глифосата у пациентов с CKDu (случаи) по сравнению со здоровыми людьми из той же семьи или живыми людьми. в той же эндемичной зоне (контрольная группа) (неопубликованные данные, полученные в Калифорнийском государственном университете, Лонг-Бич, Калифорния, США). Наличие высоких уровней As и Cd в образцах ногтей и волос пациентов с CKDu по сравнению с контрольной группой [1, 2] является подтверждающим свидетельством воздействия и накопления As и Cd в организме по мере того, как почки становятся все более неспособными их выводить. Разрушение шейки канальцев после длительного воздействия решетки ГМА также вызывает внезапное снижение почечной функции на поздних стадиях ХЗП, что приводит к смерти пациента, если не проводится диализ или трансплантация почки.

3. CKDu в другом месте

Эпидемия CKDu, очень похожая на ту, что наблюдается в Шри-Ланке, была выявлена среди фермеров, выращивающих рисовые поля в штате Андхра-Прадеш — юго-восточной провинции Индии [94]. Эти авторы сообщили, что грунтовые воды являются единственным доступным источником воды в Удданаме и Чикамурти, двух районах с самой высокой распространенностью CKDu. Анализ проб питьевой воды показал, что содержание ионов металлов и микроэлементов в питьевой воде находится в допустимых пределах и, таким образом, не ожидается какого-либо вредного воздействия на здоровье человека. Однако в этих выводах было ясно показано, что общая жесткость, значения Ca, Mg и Sg довольно высоки. Общая жесткость некоторых проб питьевой воды, особенно в районе Чикамурти, превышает 1000 мг/л. Авторы, возможно, не уделили достаточного внимания этому открытию, поскольку твердость не идентифицируется как нефротоксин или как вызывающая серьезные проблемы со здоровьем человека, за исключением того, что она является предполагаемым фактором риска обострения экземы [13]. Точно такая же ситуация произошла на Шри-Ланке. Министерство здравоохранения Шри-Ланки и ВОЗ провели совместное

расследование и оценку СКDu в Шри-Ланке с 2008 по 2013 гг. упоминалось, что вода в 99% источников, которыми пользуются пациенты с ХЗП, от жесткой до очень жесткой [95]. Однако этот фактор не получил дальнейшего внимания, когда ВОЗ и Министерство здравоохранения выпустили свою последнюю научную публикацию [2]. Неспособность обнаружить комплексы глифосат-металл с помощью широко используемых аналитических методов, возможно, удержала исследователей как в Шри-Ланке, так и в Андра-Прадеше от дальнейшего изучения роли этих соединений в СКDu.

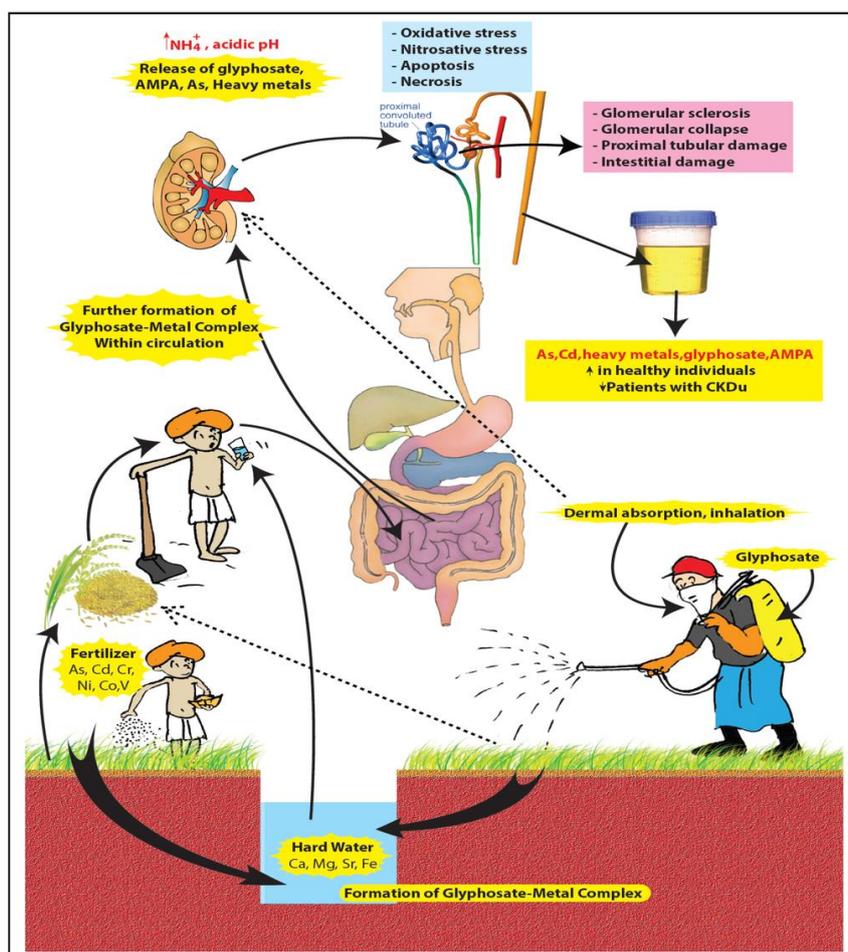


Рисунок 6. Резюме гипотезы решетчатой GMA.

Эпидемия тубулярной нефропатии была выявлена среди молодых сельскохозяйственных рабочих мужского пола в субрегионах тихоокеанского побережья центральноамериканских (ЦА) стран Сальвадора, Никарагуа и Коста-Рики [96 , 97]. Как и в сценариях Шри-Ланки и Индии, этиология не связана с наиболее частыми причинами ХБП, такими как сахарный диабет и артериальная гипертензия. Рубио *и др.* [98] оценили число погибших в ЦА как минимум в 20 000 человек за последние два десятилетия. В Сальвадоре госпитализация по поводу ХБП увеличилась на 50 процентов с 2005 по 2012 год, и сегодня она стала основной причиной смерти в больницах. Всего было зарегистрировано 39 000 госпитализированных случаев ХБП в Сальвадоре, при этом 1474 из них были в возрасте до 20 лет. [99]. Клинические, биохимические и гистопатологические характеристики СКDu как в Шри-Ланке, так и в Калифорнии имеют очень схожие характеристики [100]. Поэтому логично утверждать, что этиология в обоих регионах может иметь много общего. Болезнь распространена в районах выращивания сахарного тростника в ЦА, где некоторые из них ранее использовались для выращивания хлопка [101]. И сахарный тростник, и рис принадлежат к семейству трав и требуют сравнительно большего количества агрохимикатов при крупномасштабном выращивании [102]. Глифосат также является ведущим пестицидом, используемым в Сальвадоре [103]. Если мы применим ту же гипотезу для объяснения СКDu в ЦА, это может логически объяснить возникновение болезни среди мужчин-сельскохозяйственных рабочих в прибрежной полосе Тихого океана. Береговая линия ЦА Тихого океана относится к вулканическому поясу [104 , 105]. В этом регионе почва и грунтовые воды естественным образом содержат большое количество металлов и мышьяка [106]. Эти уровни мышьяка могут быть добавочными к мышьяку, полученному из удобрений и агрохимикатов, поскольку пестициды с

неорганическим мышьяком обычно использовались при выращивании хлопка. Когда после 1990-х годов сахарный тростник стал ведущей культурой на побережье Тихого океана [107], эта культура могла использовать огромное количество глифосата, 2,4-Д и других пестицидов. Эти условия делают его очень подходящим для формирования решетки ГМА в грунтовых водах и почве с последующей биоаккумуляцией у людей, проживающих в этой местности. Национальный институт здравоохранения Сальвадора также подтвердил, что вода из неглубоких колодцев была основным источником питьевой воды для большинства пациентов с ХЗП в стране. Кроме того, они обнаружили значительное количество уровней жесткости, мышьяка и тяжелых металлов в пробах воды [108].

4. Глифосат как «соединение-Х» — имеющиеся доказательства и области для дальнейших исследований

Чтобы доказать, что глифосат является «Соединением-Х», которое хелатируется с кальцием и другими металлами и становится возбудителем CKDu, необходимо установить четкую цепочку доказательств. Первое звено в этой цепочке является хорошо установленным фактом, как показано ранее, то есть глифосат является сильным хелатором металлов (для Ca, Mg, Sr, Cd, Cr, Ni, Co, Pb); Иммуобилизуется в почве за счет хелатирования с почвенными катионами; Он сохраняется и накапливается в почве и растениях в течение длительных периодов (годов) — поэтому эти иммобилизованные хелаты могут загрязнять грунтовые воды.

Вторым звеном гипотезы является подтверждение того, что вода из колодцев, которыми пользовались больные ХЗК, загрязнена глифосатом и ионами металлов. В другом исследовании, которое проводится в Калифорнийском государственном университете, Лонг-Бич, Калифорния, США, мы проверили образцы воды (n = 50) из этих загрязненных колодцев и обнаружили, что почти все они содержали глифосат с высоким содержанием кальция и других металлов. Авторам пришлось использовать специальный иммуоферментный анализ (ELISA) для обнаружения этих комплексов глифосат-металл, поскольку они не поддаются обычным аналитическим методам. Глифосат и тяжелые металлы также были обнаружены в моче как пациентов с ХЗП, так и контрольных субъектов, которые жили в эндемичных по ХЗП районах. Это неудивительно, так как большая часть контрольной группы пьет воду из одних и тех же колодцев. Следовательно, у нас есть подтверждающие данные о попадании этих комплексов в организм с питьевой водой и выделении компонентов комплекса с мочой. Способ, которым комплексы металлов глифосата всасываются через кишечник, требует дальнейших исследований, возможно, начиная с животных моделей. Ни у одного из пациентов с ХЗП (n = 125) не было выявлено значительного повышения активности печеночных ферментов или ультразвуковых признаков обнаруживаемой патологии печени. Это лучше из того, что у нас есть, об уходе от метаболизма первого прохождения комплексами металлов глифосата. По той же причине мы наблюдаем больше почечных проявлений при отравлении As у пациентов с CKDu. Тем не менее, мы иногда наблюдаем классические кожные и печеночные проявления только у некоторых пациентов с ХЗП с выраженным поражением почек.¹]. Аквавелла *и др.* [57] продемонстрировали, как экскреция глифосата увеличилась у 48 фермеров и их семей после опрыскивания. Однако они не оценивали отдельно вклад кожного и респираторного путей воздействия. Необходимо провести дальнейшие исследования для изучения того, как глифосат всасывается в кровоток через кожу и дыхательные пути, особенно после распыления пестицида.

Третьим звеном в этой гипотезе является то, как комплекс металла глифосата способствует повреждению почек. Из современной физиологии почек хорошо известно, что ионы аммония образуются в проксимальных канальцах. Фактически, это основной компонент экскреции кислоты почками [109]. Из исследований в США также хорошо известно, что сульфат аммония используется в качестве буфера для высвобождения глифосата, связанного с ионами металлов [88]. Следовательно, можно предположить, что этот же механизм действует и в проксимальных канальцах. Однако необходимы дальнейшие исследования, включая биопсию почек и исследования на животных, чтобы подтвердить, что на самом деле это тот же механизм, который работает в почечных канальцах.

5. Выводы

СКDu, основная проблема здравоохранения в районах выращивания риса в Шри-Ланке, была предметом многих научных и политических дебатов за последнее десятилетие. Хотя среди ученых нет единого мнения об этиологии заболевания, большинство из них пришли к выводу, что это токсическая нефропатия. Ни одна из выдвинутых до сих пор гипотез не могла связно объяснить совокупность клинических, биохимических, гистопатологических данных, а также уникальное географическое распространение заболевания и его появление с середины 1990-х гг.

Тесная связь между потреблением жесткой воды и возникновением СКDu была предметом многих дискуссий среди исследователей, но ни одна из доступных теорий не могла связно объяснить эту связь. Здесь мы объяснили связь с помощью глифосата, наиболее широко используемого гербицида в эндемичных по болезни районах. Сильное хелатирующее свойство глифосата и родственных соединений с металлами является хорошо известным фактом. Однако влияние комплексов глифосат-металл на здоровье человека исследователи не уделяли серьезного внимания в течение последних четырех десятилетий. Причиной этой задержки могли быть масштабные рекламные кампании глифосата как лучшего из когда-либо открытых человечеством гербицидов, повторение легко разлагаемого характера исходного соединения в естественной среде и трудности лабораторного обнаружения. Результаты, полученные в ходе текущего исследования, которое проводится в Калифорнийском государственном университете в Лонг-Бич, полностью подтверждают эту гипотезу. Стабильность металлокомплексов глифосата в различных условиях окружающей среды и нефротоксические свойства соединения должны стать предметом дальнейших исследований.

Гипотеза решетки GMA дает рациональные и последовательные объяснения многим наблюдениям и оставшимся без ответа вопросам, связанным с загадочной болезнью почек в сельских районах Шри-Ланки. Кроме того, это может объяснить аналогичные эпидемии СКDu, наблюдаемые в штате Андхра-Прадеш, Индии и Центральной Америке. Хотя сам по себе глифосат не вызывает эпидемии хронического заболевания почек, похоже, он приобрел способность разрушать почечные ткани тысяч фермеров, когда образует комплексы с локализованным фактором геосреды (жесткостью) и нефротоксичными металлами. Логично обнаружить и другие сельскохозяйственные районы мира, где избыточное использование глифосата и питьевой грунтовой воды с высокой жесткостью и загрязнение грунтовой воды и пищевых продуктов нефротоксичными металлами накладываются друг на друга, вызывая поражение почек.

Благодарности

Авторы хотели бы отметить помощь, оказанную организацией Hela Suwaya. Согласно преобладающим в стране буддийским философским ценностям, в настоящем исследовании не использовались модели животных. Министерство сельского хозяйства Шри-Ланки спонсировало аналитические аспекты этого исследования для ограниченной проверки гипотезы.

Вклад автора

Все три автора внесли одинаковый вклад в разработку гипотезы. Чанна Джаясумана и Сарат Гунатилаке написали рукопись.

Конфликт интересов

Авторы объявили, что нет никаких конфликтов интересов.

использованная литература

1. Джаясумана, Массачусетс; Паранагама, Пенсильвания; Даханаяке, Канзас; Виджевардена, КС; Амарасингхе, доктор медицины; Фонсека, С.И. Возможная связь хронической токсичности мышьяка с хроническим заболеванием почек неизвестной этиологии в Шри-Ланке. *JNSR* **2013**, *3*, 64–73. [[Академия Google](#)]
2. Джаятилаке, Н.; Мендис, С.; Махипала, П.; Мехта, Франция; Группа национального исследовательского проекта CKDu. Хроническая болезнь почек неопределенной этиологии: распространенность и причинные факторы в развивающейся стране. *ВМС Нефрология* **2013**, *14*. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
3. Пресс-релиз Ассоциации государственных медицинских служащих Шри-Ланки. Доступно в Интернете: http://www.lakbima.lk/oldpapers/daliylakbima/2013/November/last_13_11_13/main.pdf (по состоянию на 10 декабря 2013 г.).
4. Атуралия, Северная Каролина; Абейсекера, ТД; Амерасингхе, РН; Кумарасири, Р.; Бандара, П.; Карунаратне, У.; Милтон, А.Х.; Джонс, А.Л. Неопределенная этиология хронического протеинурического заболевания почек в сельских районах Шри-Ланки. *почки инт.* **2011**, *80*, 1212–1221. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
5. Министерство здравоохранения. *Хроническая болезнь почек неизвестной этиологии*; Циркуляр № 01-10/2009; Министерство здравоохранения: Коломбо, Шри-Ланка, 2009 г. [[Google Scholar](#)]
6. Нанаяккара, С.; Комия, Т.; Ратнатунга, Н.; Сеневирагна, СТ; Харада, К.Х.; Хитоми, Т.; Гобе, Г.; Мусо, Э.; Абейсекера, Т.; Коидзуми, А. Тубулоинтерстициальное повреждение как основное патологическое поражение при эндемическом хроническом заболевании почек среди фермеров в Северо-Центральной провинции Шри-Ланки. *Окружающая среда. Здоровье Пред. Мед.* **2012**, *17*, 213–221. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
7. Джаясумана, Массачусетс, Шри-Ланкийская сельскохозяйственная нефропатия. В материалах Международного семинара по хроническим заболеваниям почек нетрадиционных причин, Сан-Сальвадор, Сальвадор, 25–27 ноября 2012 г.
8. Нанаяккара, С.; Сеневирагна, СТ; Карунаратне, У.; Чандраджит, Р.; Харада, К.Х.; Хитоми, Т.; Ватанабэ, Т.; Абейсекера, Т.; Атуралия, Теннесси; Коидзуми, А. Доказательства повреждения канальцев на очень ранней стадии хронического заболевания почек неопределенной этиологии в Северо-Центральной провинции Шри-Ланки: перекрестное исследование. *Окружающая среда. Здоровье Пред. Мед.* **2012**, *17*, 109–117. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
9. Чандраджит, Р.; Нанаяккара, С.; Итай, К.; Атуралия, Теннесси; Диссанаяке, СВ; Абейсекера, Т.; Харада, К.; Ватанабэ, Т.; Коидзуми, А. Хронические заболевания почек неопределенной этиологии (CKDu) в Шри-Ланке: географическое распространение и последствия для окружающей среды. *Окружающая среда. Геохим. Здоровье* **2011**, *33*, 267–278. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
10. Ванигасурия, КП; Пейрис-Джон, RJ; Викремасингхе, Р.; Hittarage, А. Хроническая почечная недостаточность в Северо-Центральной провинции Шри-Ланки: заболевание, вызванное окружающей средой. *Транс. Рой. соц. Троп. Мед. Гиг.* **2007**, *101*, 1013–1017. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
11. Ванигасурия, КП; Пейрис-Джон, RJ; Викремасингхе, Р. Хроническая болезнь почек неизвестной этиологии в Шри-Ланке: вероятной причиной является кадмий? *ВМС Нефрология* **2011**, *12*. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
12. Пейрис-Джон, RJ; Ванигасурия, Дж. К.; Викремасингхе, Арканзас; Диссанаяке, ВП; Hittarage, А. Воздействие пестицидов, ингибирующих ацетилхолинэстеразу, и хроническая почечная недостаточность. *Цейлон Мед. Дж.* **2006**, *51*, 42–43. [[Академия Google](#)]

13. Всемирная организация здоровья. *Жесткость питьевой воды, Справочный документ для разработки Руководства ВОЗ по качеству питьевой воды*; Всемирная организация здравоохранения: Женева, Швейцария, 2011 г. [[Google Scholar](#)]
14. Классификация жесткости воды Геологической службы США. Доступно в Интернете: <https://water.usgs.gov/owq/hardness-alkalinity.html> (по состоянию на 10 декабря 2013 г.).
15. Джаясумана, Массачусетс; Паранагама, Пенсильвания; Амарасингхе, доктор медицины; Фонсека, С.И. Шри-ланкийская сельскохозяйственная нефропатия и высокая жесткость грунтовых вод – возможная связь. В материалах 1-го Международного исследовательского семинара по мезоамериканской эпидемии нефропатии, Сан-Хосе, Коста-Рика, 28–30 ноября 2012 г.; стр. 195–197.
16. Джаясумана, Массачусетс; Паранагама, Пенсильвания; Амарасингхе, доктор медицины; Фонсека С.И. Является ли жесткая вода этиологическим фактором хронической болезни почек неизвестного происхождения? В материалах 1-го Международного исследовательского семинара по мезоамериканской эпидемии нефропатии, Сан-Хосе, Коста-Рика, 28–30 ноября 2012 г.; стр. 91–99.
17. Бейлис, А. Д. Почему глифосат является глобальным гербицидом: сильные стороны, слабые стороны и перспективы. *Пешт Манэг. науч.* **2000**, *56*, 299–308. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
18. *данные об импорте пестицидов*; Офис регистратора пестицидов: Ганнорува, Шри-Ланка, 2012 г.
19. Аминометиленфосфиновые кислоты, их соли и способ их получения. Доступно в Интернете: <http://www.google.com/patents/US3160632> (по состоянию на 10 декабря 2013 г.).
20. Аминофосфонатные гербициды. Доступно в Интернете: <http://www.google.com/patents/US3455675> (по состоянию на 10 декабря 2013 г.).
21. Секач, А.; Дарвас, Б. Сорок лет с глифосатом. В книге *«Гербициды — свойства, синтез и борьба с сорняками»*; Хасанин, Миннесота, изд.; InTech: Риека, Хорватия, 2012 г.; стр. 247–284. [[Академия Google](#)]
22. Композиции фитотоксикантов N-фосфонометилглицина. Доступно в Интернете: <http://www.google.com/patents/US3799758> (по состоянию на 10 декабря 2013 г.).
23. Франц, JE; Мао, МК; Sikorski, JA *Глифосат: уникальный глобальный гербицид*; Американское химическое общество: Вашингтон, округ Колумбия, США, 1997; стр. 521–527. [[Академия Google](#)]
24. Цвиттерионные соединения. Доступно в Интернете: <http://goldbook.iupac.org/Z06752.html> (по состоянию на 10 декабря 2013 г.).
25. Бронстад, Дж. О.; Friestad, NO *Поведение глифосата в водной среде. В гербициде глифосате*; Гроссбард, Э., Аткинсон, Д., ред.; Баттервортс: Лондон, Великобритания, 1985 г.; п. 200. [[Google Академия](#)]
26. Малик, Дж.; Барри, Г.; Кишор Г. Гербицид глифосат. *Биофакторы* **1989**, *2*, 17–25. [[Академия Google](#)]
27. Рюппель, М.Л.; Брайтуэлл, ББ; Шефер, Дж.; Марвел, Дж. Т. Метаболизм и разложение глифосата в почве и воде. *Дж. Агр. Пищевая хим.* **1977**, *25*, 517–528. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
28. Генеральный прокурор штата Нью-Йорк. *Дело компании Monsanto, ответчик. Гарантия прекращения деятельности в соответствии с главой 63(15) исполнительного закона*; Генеральный прокурор штата Нью-Йорк, Бюро по борьбе с мошенничеством и защите прав потребителей, Бюро по охране окружающей среды: Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США, 1996 г. [[Google Scholar](#)]
29. Карлайл, С.М.; Треворс, Дж. Т. Глифосат в окружающей среде. *Вода Воздух Почва Загрязнение.* **1988**, *39*, 409–420. [[Академия Google](#)]

30. Гимсинг, Алабама; душ Сантос, АМ Глифосат. В *биогеохимии хелатирующих агентов*; Новак, Б., ван Бризен, Дж. М., ред.; Серия симпозиумов ACS: Вашингтон, округ Колумбия, США, 2005 г.; Том 910, стр. 263–277. [[Академия Google](#)]
31. Томлин, CDS *The Pesticide Manual: A World Compendium*, 14-е изд.; Британский совет по защите урожая: Хэмпшир, Великобритания, 2006 г.; стр. 545–548. [[Академия Google](#)]
32. *Справочник по гербицидам*, 8-е изд.; Венсил, В.К. (ред.) Американское общество изучения сорняков: Лоуренс, Канзас, США, 2002 г.; стр. 231–234.
33. Дик, RE; Куинн, Дж. П. Разлагающие глифосат изоляты из образцов окружающей среды: возникновение и пути разложения. *заявл. микробиол. Биотехнолог.* **1995**, *43*, 545–550. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
34. Мэдсен, HE; Кристенсен, Х. Х.; Готлиб-Петерсен, К. Константы стабильности комплексов меди (II), цинка, марганца (II), кальция и магния N-(фосфометил)глицина (глифосата). *Акта. хим. Сканд.* **1978**, *32*, 79–83. [[Академия Google](#)]
35. Сумбраманям, В.; Hoggard, PE Металлокомплексы глифосата. *Дж. Агр. Пищевая хим.* **1988**, *38*, 1326–1329. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
36. Эбербах, П. Применение нестационарного компартмент-анализа для исследования одновременной деградации растворимого и сорбированного глифосата (N-(фосфометил)глицина) в четырех почвах. *Пестицид. науч.* **1998**, *52*, 229–240. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
37. Номура, Н.С.; Хилтон, Х. В. Адсорбция и разложение глифосата в пяти гавайских почвах сахарного тростника. *Сорняк Рез.* **1977**, *17*, 113–121. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
38. Vereecken, Н. Мобильность и выщелачивание глифосата: обзор. *Пешт Манаг. науч.* **2005**, *61*, 1139–1151. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
39. Герцог, SO; Паулз, С. Б. Глифосат: гербицид, который появляется раз в столетие. *Пешт Манаг. науч.* **2008**, *64*, 319–325. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
40. Апарисио, ВК; де Джеронимо, Э.; Марино, Д.; Примост, Дж.; Каррикириборде, П.; Коста, Дж. Л. Экологическая судьба глифосата и аминотетрафосфоновой кислоты в поверхностных водах и почве сельскохозяйственных бассейнов. *Хемосфера* **2013**, *93*, 1866–1873. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
41. Сонга, ЕА; Варё, Т.; Джахед, Н.; Бейкер, РГ; Кгаребе, Б.В.; Ивуоха, Э.И. Электрохимический нанобиосенсор для гербицида глифосата и его метаболита. *Электроанализ* **2009**, *21*, 671–674. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
42. Сандберг, СЛ; Меггит, ВФ; Пеннер, Д. Влияние объема разбавителей и кальция на фитотоксичность глифосата. *Сорняк науч.* **1978**, *26*, 476–479. [[Академия Google](#)]
43. Столман, РW; Philips, WМ Ингибирование фитотоксичности глифосата. *Сорняк науч.* **1979**, *27*, 575–577. [[Академия Google](#)]
44. Налевая, Дж. Солевой антагонизм глифосата. *Сорняк науч.* **1991**, *39*, 622–628. [[Академия Google](#)]
45. Хайнеке, Д.; Франклин, SJ; Раймонд, К. Н. Координационная химия глифосата: структурная и спектроскопическая характеристика комплексов бис(глифосата) металла (III). *неорг. хим.* **1994**, *33*, 2413–2421. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
46. Телен, К.Д.; Джексон, ЕР; Пеннер, Д. Основа антагонизма активности глифосата в жесткой воде. *Сорняк науч.* **1995**, *42*, 541–548. [[Академия Google](#)]
47. Налевая, JD; Девилье, Б.; Матисиак, Р. Поверхностно-активное вещество и соль влияют на удержание и абсорбцию глифосата. *Сорняк Рез.* **1996**, *36*, 241–247. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
48. Налевая, Дж. Соли-носители для опрыскивания влияют на токсичность гербицидов для кохии (*Kochia scolaria*). *Травка Техн.* **1993**, *7*, 154–158. [[Академия Google](#)]
49. Гауврит, К.; Gaudry, JC Влияние адъюванта на эффективность глифосата в присутствии Са²⁺. *Меделинген* **2001**, *66*, 705–712. [[Академия Google](#)]

50. Смит, РН; Раймонд, К. Н. Химия твердого тела и растворов N-(фосфонометил)глицината кальция. *неорг. хим.* **1988**, *27*, 1056–1061. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
51. Коутиньо, СFB; Mazo, LH Complexos metalicos com o herbicida glifosato: Revisão. *Кимика. Нова* **2005**, *28*, 1038–1045. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
52. Каэтано, М.; Рамальо, Т.; Ботрел, Д.; да Кунья, Э.; де Мелло, В. Понимание процесса инактивации фосфорорганических гербицидов: dft-исследование металлических комплексов глифосата с Zn^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cu^{2+} , Co^{3+} , Fe^{3+} , Cr^{3+} и Al^{3+} . *Международ. Дж. Квант. хим.* **2012**, *112*, 2752–2762. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
53. Диссанаяке, СВ; Tobschall, HJ Изобилие более редких микроэлементов в рисовых (рисовых) почвах Шри-Ланки. *Хемосфера* **2005**, *58*, 1415–1420. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
54. Чандраджит, Р.; Сеневиратна, С.; Викрамаараччи, К.; Аттанияке, Т.; Атуралия, Т.; Диссанаяке, К.Б. Природные радионуклиды и микроэлементы в почвах рисовых полей в связи с внесением удобрений: исследование района хронического заболевания почек в Шри-Ланке. *Окружающая среда. наук о Земле.* **2010**, *60*, 193–201. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
55. Рампаццо, Н.; Тодорович, Г.; Ментлер, А.; Блум, В. Адсорбция глифосата и аминокетилфосфоновой кислоты в почвах. *Международ. Агрофиз.* **2013**, *27*, 203–209. [[Академия Google](#)]
56. Фернандо, А.; Джаялат, К.; Фонсека, С.И.; Джаясумана, Массачусетс; Амарасингхе, доктор медицины; Сенанаяке, ВК; Каннангара, А.; Паранагама, Пенсильвания. Определение содержания мышьяка в синтетических и органических удобрениях на основе навоза, доступных в Шри-Ланке. В материалах Международной конференции по химическим наукам, Коломбо, Шри-Ланка, 20–22 июня 2012 г.; стр. 129–134.
57. Аквавелла, Дж. Ф.; Александр, Б.Х.; Мандель, Дж. С.; Гастин, К.; Бейкер, Б.; Чепмен, П.; Блик, М. Биомониторинг глифосата для фермеров и их семей: результаты исследования воздействия на семью на ферме. *Окружающая среда. Перспектива здоровья.* **2004**, *112*, 321–326. [[Академия Google](#)]
58. Брэдберри, С.М.; Праудфут, А.Т.; Вейл, Дж. А. Отравление глифосатом. *Токсичный.* **2004**, *23*, 159–167. [[Академия Google](#)]
59. Dixon, HBF Биохимическое действие арсоновых кислот, особенно в качестве аналогов фосфатов. *Аван. неорг. хим.* **1997**, *44*, 191–227. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
60. Тауфик, Д.С.; Виола, RE Арсенат, заменяющий фосфат: альтернативная жизненная химия и ионная неразборчивость. *Биохимия* **2011**, *50*, 1128–1134. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
61. Helfter Enterprises, Inc. Администратор баз данных Advanced Biological Concepts. Доступно в Интернете: <http://www.abcplus.biz/Images/Catalogs/GRP%20for%20Dogs%20Booklet%20PD1312-2.pdf> (по состоянию на 11 декабря 2013 г.).
62. Сабат, Э.; Роблес-Озорио, М.Л. Здоровье почек и окружающая среда: нефротоксичность тяжелых металлов. *Нефрология.* **2012**, *32*, 279–286. [[Академия Google](#)]
63. Налевая, Дж. Оптимизация адъювантов для преодоления антагонистических солей глифосата. *Травка Техн.* **1993**, *7*, 337–342. [[Академия Google](#)]
64. Джираунгкуркул, В.; Упатам, ES; Круатрачу, М.; Сахапонг, С.; Вичасри-Грэмс, С.; Покетитийук, П. Биохимические и гистопатологические эффекты гербицида глифосата на нильскую тилляпию (*Oreochromis niloticus*). *Окружающая среда. Токсикол.* **2003**, *18*, 260–267. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
65. Айоола, С.О. Гистопатологический эффект глифосата на молодь африканского сома (*Clarias gariepinus*). *Являюсь. Евразийский J. Agric. Окружающая среда. науч.* **2008**, *4*, 362–367. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]

66. Сералини, Г.; Селье, Д.; de Vendomois, J. Новый анализ исследования кормления крыс генетически модифицированной кукурузой выявил признаки гепаторенальной токсичности. *Арка Окружающая среда. Контам. Токсикол.* **2007**, *52*, 596–602. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
67. Тиже, Э.В.; Ибрагим, Северная Дакота; Фатиху, штат Мэн; Игбокве, Ю; Джордж, Б.Д.; Амбали, Сан-Франциско; Шаллангва, Дж. М. Биохимическая оценка сывороточной функции печени и почек у крыс при пероральном воздействии глифосата с цинком. *Комп. клин. Путь* **2013**, *22*. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
68. Ларсен, К.; Наджле, Р.; Лифшиц, А.; Виркель, Г. Эффекты сублетального воздействия на крыс гербицида глифосата в питьевой воде: активность фермента глутатионтрансферазы, уровни восстановленного глутатиона и перекисное окисление липидов в печени, почках и тонком кишечнике. *Окружающая среда. Токсикол. Фармакол.* **2012**, *34*, 811–818. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
69. Крюгер, М.; Шредл, В.; Нейхаус, Дж.; Шехата А.А. Полевые исследования глифосата в моче датских молочных коров. *Дж. Окружающая среда. Анальный. Токсикол.* **2013**, *3*. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
70. Полетта, Г.Л.; Ларрьера, А.; Кляйнсorge, Э.; Мудри, доктор медицинских наук. Генотоксичность гербицидной композиции Раундап (глифосат) у ширококрылого каймана (*Caiman latirostris*), подтвержденная анализом Comet и тестом Micronucleus. *Мутат. Рез.* **2009**, *672*, 95–102. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
71. Паганелли, А.; Гнаццо, В.; Акоста, Х.; Лопес, С.Л.; Carrasco, АЕ Гербициды на основе глифосата оказывают тератогенное действие на позвоночных, нарушая передачу сигналов ретиноевой кислоты. *хим. Рез. Токсикол.* **2010**, *23*, 1586–1595. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
72. Бенашур, Н.; Сипахутар, Х.; Мослеми, С.; Гаснье, К.; Траверт, К.; Сералини, Г. Э. Эффекты раундапа, зависящие от времени и дозы, на эмбриональные и плацентарные клетки человека. *Арка Окружающая среда. Контам. Токсикол.* **2007**, *53*, 126–133. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
73. Бенашур, Н.; Seralini, GE Препараты глифосата вызывают апоптоз и некроз в пупочных, эмбриональных и плацентарных клетках человека. *хим. Рез. Токсикол.* **2009**, *22*, 97–105. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
74. Гаснье, К.; Дюмон, К.; Бенашур, Н.; Клэр, Э.; Шаньон, МС; Seralini, GE Гербициды на основе глифосата являются токсичными и эндокринными разрушителями клеточных линий человека. *Токсикология* **2009**, *262*, 184–191. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
75. Бек, А.Е.; Службы экологического менеджмента Манитобы. *Стойкость остатков глифосата в прудах Северной Манитобы*; Окружающая среда Манитобы и безопасность и гигиена труда, Службы экологического менеджмента: Манитоба, Канада, 1987 г.; стр. 1–41. [[Академия Google](#)]
76. Ван Стемвоорт, доктор медицины; Рой, JW; Браун, SJ; Бикертон, Г. Остатки гербицида глифосата в прибрежных грунтовых водах городских водосборов. *Хемосфера* **2014**, *95*, 455–463. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
77. Санчис, Дж.; Кантиани, Л.; Лорка, М.; Рубио, Ф.; Джинебрета, А.; Фрайл, Дж.; Гарридо, Т.; Фарре, М. Определение глифосата в образцах подземных вод с использованием сверхчувствительного иммунологического анализа и подтверждение с помощью твердофазной экстракции в режиме реального времени с последующей жидкостной хроматографией в сочетании с тандемной масс-спектрометрией. *Анальный. Биоанал. хим.* **2012**, *402*, 2335–2345. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
78. Ибанез, М.; Позо, О.Дж.; Санчо, СП; Лопес, Ф.Дж.; Эрнандес, Ф. Переоценка определения глифосата в воде с помощью жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной

- масс-спектрометрией с электрораспылением. *Ж. Хроматогр. А.* **2006**, *1134*, 51–55. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
79. Фройзе, И.; Джадас-Хекарт, А.; Ройер, А.; Коммунальный П.Я. Влияние явлений комплексообразования с поливалентными катионами на анализ глифосата и аминометилфосфоновой кислоты в воде. *Ж. Хроматогр. А.* **2007**, *1175*, 197–206. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[Зеленая версия](#)]
80. Совет Европейского сообщества. Директива о качестве воды, предназначенной для потребления человеком. *Выключенный. Дж. Евр. коммун.* **1988**, *330*, 32–54. [[Академия Google](#)]
81. Иллинг, АС; Шауки, А.; Каннингем, СЛ; Маккензи, Б. Профиль субстрата и селективность в отношении ионов металлов человеческого переносчика двухвалентных ионов металлов-1. *Дж. Биол. хим.* **2012**, *287*, 30485–30496. [[Академия Google](#)]
82. Коббетт, К.; Голдсбро, П. Фитохелатины и металлотионеины: роль в детоксикации тяжелых металлов и гомеостазе. *Анну. Преподобный завод биол.* **2002**, *53*, 159–182. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
83. Саболич, И.; Шкарица, БМД; Герак-Крамбергер, С. М. Роль металлотионеина в переносе и токсичности кадмия в почках и других органах млекопитающих. *Биометаллы* **2010**, *23*, 897–926. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
84. Лодиш, Х.; Берк, А.; Ципурский С.Л. Иерархическая структура белков. В *Молекулярно-клеточной биологии*, 4-е изд.; Фриман, Х., изд.; ASM Press: New York, NY, USA, 2000. [[Google Scholar](#)]
85. Карим, З.; Шутковская, М.; Верниммен, К.; Vichara, М. Последние концепции, касающиеся почечной обработки $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$. *Ж. Нефрология* **2006**, *19*, S27–S32. [[Академия Google](#)]
86. Ким, Х.И. Ренальная обработка регуляции аммония и кислотно-щелочного баланса. *Электролитная кровяная пресса.* **2009**, *7*, 9–13. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
87. Эладари, Д.; Chambrey, R. Транспорт аммония в почках. *Ж. Нефрология* **2010**, *23*, S28–S34. [[Академия Google](#)]
88. Gauvrit, С. Реакция глифосата на кальций, поверхностно-активное вещество на основе этоксилированного амина и сульфат аммония. *Травка Техн.* **2003**, *17*, 799–804. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
89. Саболик, И. Общие механизмы нефропатии, вызванной токсичными металлами. *Нефрон Физиол.* **2006**, *104*, 107–114. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
90. Мэдден, ЕФ; Фаулер, Б.А. Механизмы нефротоксичности комбинаций металлов: обзор. *Препарат Хим. Токсикол.* **2000**, *23*, 1–12. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
91. Теронд П. Окислительный стресс и повреждение биомолекул (липидов, белков, ДНК). *Анна. фарм. о.* **2006**, *64*, 383–389. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
92. Тернберг, Д.; Льюис, М.; Мосс, Дж.; Сюй, Ю.; Низ; Cook, НТ Активация комплемента способствует как гломерулярному, так и тубулоинтерстициальному повреждению при адриамициновой нефропатии у мышей. *Дж. Иммунол.* **2006**, *177*, 4094–4102. [[Академия Google](#)]
93. Джавид, Б.; Олсон, Дж. Л.; Мейер, Т.В. Повреждение клубочков и потеря канальцев при адриамициновом нефрозе. *Дж. Амер. соц. Нефрол.* **2001**, *12*, 1391–1400. [[Академия Google](#)]
94. Редди, Д.В.; Гунасекар, А. Хроническая болезнь почек в двух прибрежных районах штата Андхра-Прадеш, Индия: роль питьевой воды. *Окружающая среда. Геохим. Здоровье* **2013** г., *35*, 439–454. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]

95. Всемирная организация здоровья. Третий отчет о ходе исследования и оценки CKDu в Шри-Ланке. Доступно в Интернете: <http://dh-web.org/place.names/posts/WHO-on-CKDU.pdf> (по состоянию на 12 декабря 2013 г.).
96. Весселинг, К.; Кроу, Дж.; Хогстедт, К.; Якобссон, К.; Лукас, Р.; Wegman, ДН Эпидемия хронического заболевания почек неизвестной этиологии в Мезоамерике: призыв к междисциплинарным исследованиям и действиям. *амер. Журнал общественного здравоохранения*, **2013** г., стр. 103, 1927–1930 гг. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
97. Орантес, см; Эррера, Р.; Альмагер, М.; Бризуэла, Э.Г.; Эрнандес, СЕ; Баярре, Х.; Амайя, Дж. К.; Калеро, ди-джей; Орельяна, П.; Колиндрес, Р. М.; Веласкес, Мэн; Нуньес, С.Г.; Контрерас, В.М.; Кастро, Б.Е. Хроническая болезнь почек и связанные с ней факторы риска в регионе Бахо-Лемпа в Сальвадоре: исследование Нефролемпа, 2009 г. *MEDICC Rev.* **2011**, *13*, 14–22. [[Академия Google](#)]
98. Рамирес-Рубио, О.; Брукс, DR; Амадор, Джей Джей; Кауфман, Дж. С.; Вайнер, Делавэр; Скаммелл, М.К. Хроническая болезнь почек в Никарагуа: качественный анализ полуструктурированных интервью с врачами и фармацевтами. *BMC Public Health* **2013**, *13*, 350–359. [[Академия Google](#)]
99. Панамериканская организация здравоохранения. Заболевания почек неизвестной этиологии в сельскохозяйственных общинах Центральной Америки объявлены серьезной проблемой общественного здравоохранения. Доступно в Интернете: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9062%3Akidney-disease-of-unknown-causes-in-agriculture-communitie (по состоянию на 12 декабря 2013 г.).
100. Orantes, CM Клиническая характеристика и гистопатология нефропатии в сельскохозяйственных сообществах Сальвадора. В материалах Международной конференции по саптиальной экотоксикологии, Сан-Сальвадор, Сальвадор, 28–29 октября 2013 г.
101. Рибо, А.; Мехия, Р.; Кинтерос, Э.; Лопес, А.; Орантес, К.; Джовел, Р.; Валладарес, Э.; Лопес, Д. Загрязнение мышьяком в регионе Бахо-Лемпа. В материалах Международной конференции по саптиальной экотоксикологии, Сан-Сальвадор, Сальвадор, 28–29 октября 2013 г.
102. Продовольственная и сельскохозяйственная организация. Доступно в Интернете: http://www.fao.org/ag/agp/fertistat/fst_fubc_en.asp (по состоянию на 12 декабря 2013 г.).
103. Квинтерос, Э. Загрязнение ДДТ и другими пестицидами в регионе Бахо-Лемпа, Сальвадор. В материалах Международной конференции по саптиальной экотоксикологии, Сан-Сальвадор, Сальвадор, 28–29 октября 2013 г.
104. Бундшу, Дж.; Помет, Мичиган; Парвез, Ф.; Роман-Росс, Г.; Николли, НВ; Джин, JS; Лю, CW; Лопес, Д.; Армиента, Массачусетс; Гильерме, LR; Куэвас, АГ; Корнехо, Л.; Камбал, Л.; Тужагес, Р. Одно столетие воздействия мышьяка в Латинской Америке: обзор истории и случаев из 14 стран. *науч. Всего окружающей среды*. **2012**, *429*, 2–35. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
105. Бундшу, Дж.; Нат, Б.; Бхаттачарья, П.; Лю, CW; Армиента, Массачусетс; Лопес, МВМ; Лопес, Д.Л.; Джин, JS; Корнехо, Л.; Лауэр Маседо, LF; Филью, А.Т. Мышьяк в пищевой цепи человека: латиноамериканская перспектива. *науч. Всего окружающей среды*. **2012**, *429*, 92–106. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]
106. МакКлинтон, TP; Чен, Ю.; Бундшу, Дж.; Оливер, Дж. Т.; Навони, Дж.; Олмос, В.; Лепори, Э.В.; Ахсан, Х.; Парвез, Ф. Воздействие мышьяка в Латинской Америке: биомаркеры, оценка риска и связанные с этим последствия для здоровья. *науч. Всего окружающей среды*. **2012**, *429*, 76–91. [[Академия Google](#)] [[Перекрестная ссылка](#)]