

ФИЗИОЛОГО-БИОХИМИЧЕСКИЙ СТАТУС РЫБ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ГЛИФОСАТСОДЕРЖАЩИХ ГЕРБИЦИДОВ (ОБЗОР)

© 2019 г. И. Л. Голованова¹, *, А. И. Аминов²

¹Институт биологии внутренних вод им. И.Д. Папанина Российской академии наук,
152742 пос. Борок, Ярославская обл., Некоузский р-н, Россия

²Ярославский государственный медицинский университет,
150000 Ярославль, ул. Революционная, д. 5, Россия

*e-mail: golovanova5353@mail.ru

Поступила в редакцию 18.01.2018 г.

После доработки 06.05.2018 г.

Принята к публикации 27.11.2018 г.

Приведен краткий обзор литературных сведений о влиянии глифосатсодержащих гербицидов на морфологические и физиолого-биохимические показатели рыб. Продемонстрирована зависимость силы и направленности этого влияния от вида, возраста и экологии рыб, концентрации гербицида и условий эксперимента, а также от действия ряда антропогенных факторов.

Ключевые слова: гербициды, глифосат, Раундап, рыбы

DOI: 10.1134/S0320965219030082

Поверхностные воды — конечный коллектор всех химических веществ, производимых человеком. Растущее применение глифосатсодержащих гербицидов для контроля роста сорняков в сельском и лесном хозяйстве увеличивает риск их воздействия на нецелевые организмы, в том числе и гидробионтов. Высокотехнологичный системный гербицид широкого спектра действия глифосат (N-(phosphonomethyl) glycine), выпущенный под торговой маркой Раундап, используется с середины 70-х гг. прошлого века. Культивирование растений, генетически устойчивых к глифосату, способствует растущему применению глифосатсодержащих гербицидов. С 1974 по 2014 гг. мировое использование глифосата возросло почти в 15 раз и достигло 8.6 млрд кг [17]. На его основе создано много гербицидов, выпускаемых под разными названиями: Accord, Escoba, Herbole, Rodeo, Раундап, Вулкан, Глифос, Граунд, Смерш, Торнадо, Ураган, Факел и др. Они производятся в более чем 130 странах мира и различаются по количественному содержанию активного ингредиента и наличию вспомогательных компонентов (поверхностно-активные вещества, облегчающие проникновение гербицида, обычно полиоксипропиленамин (РОЕА), а также красители, биоциды и неорганические ионы). Концентрацию глифосатсодержащих гербицидов, как правило, выражают в расчете на активный ингредиент, в качестве которого может выступать сам глифосат

(кислотный эквивалент) или его соли (чаще всего изопропиламинная соль (и.с.)). В Roundup Max используют аммониевую соль глифосата, а некоторые гербициды, в частности Rodeo и Roundup Quick, не содержат РОЕА. Поэтому для корректного сравнения результатов разных исследований необходимо использовать стандартный расчет на кислотный эквивалент [14, 35].

С химической точки зрения глифосат — слабая органическая кислота. Он хорошо растворим в воде (12 г/л при температуре 25°C). Благодаря высокой способности абсорбироваться на взвешенных частицах он может разноситься по течению на большие расстояния, оседая в донных отложениях. Период полураспада глифосата — от 12 до 60 сут в воде, до 120 сут в донных отложениях [20] и от 222 до 835 сут в почве [26]. Разложение глифосата происходит преимущественно при действии микроорганизмов [74]. Главный продукт его распада — аминометилфосоновая кислота в дальнейшем разлагается до глицина, аммония и углекислого газа. В поверхностных водах концентрация глифосата обычно ≤10–15 мкг/л, вблизи районов непосредственного применения она варьирует от 10 до 700 мкг/л в воде и от 0.35 до 5.0 мг/кг в осадках и почве [15, 61, 73]. Допустимая концентрация глифосата для воды рыбохозяйственных водоемов России — 1 мкг/л [12]. В Канаде максимальной концентрацией глифосата, безопасной для водных экосистем, считается 65 мкг/л [76], в

США установлен максимальный уровень загрязнения ≤ 700 мкг/л [79]. Глифосатсодержащие гербициды попадают в водоемы не только со сточными водами с поверхности земли, но и при непосредственном внесении для борьбы с водными растениями (ряской *Lemna minor* (L.), камышом лесным *Scirpus sylvaticus* (L.), рдестами *Potamogeton* sp.) при зарастании водохранилищ, прудов, каналов и коллекторно-дренажных систем. В ряде работ было отмечено накопление глифосата в тканях беспозвоночных и рыб при его повышенном содержании в воде или пище [14, 64], что предполагает возможную аккумуляцию гербицида по пищевой цепи.

Токсичность глифосатсодержащих гербицидов.

Глифосат ингибирует рост растений, блокируя работу ферментов шикиматного пути и препятствуя синтезу трех аминокислот: фенилаланина, тирозина и триптофана [82]. У животных этот ферментный путь отсутствует, что долгое время позволяло считать глифосат для них потенциально безвредным. Отсутствие негативного действия глифосата продемонстрировано в работах на водных беспозвоночных [31, 78] и некоторых видах рыб [2, 9, 47]. Однако в ряде исследований установлено, что глифосатсодержащие гербициды влияют на показатели жизнедеятельности водных животных [14, 27, 31, 36, 52, 68, 77, 81]. При этом РОЕА, входящий в состав Раундапа, может быть более токсичен, чем глифосат или Раундап [27, 31, 77]. У рыб, служащих хорошим биоиндикатором загрязнения водной среды, глифосатсодержащие гербициды вызывают поведенческие [29, 72, 85], морфологические [58, 63, 85], иммунологические [62] и физиолого-биохимические изменения [9, 18, 27, 50, 59, 62]. Они могут влиять на синтез гормонов [80], размножение [44] и эмбриональное развитие [30, 81, 84], снижать устойчивость к инфекциям [48], изменять энергетический метаболизм [54], оказывать мутагенный и генотоксический эффекты [19, 24, 32, 43, 47, 57].

Полулетальная концентрация Раундапа ($ЛК_{50}$) за 96 ч для большинства видов рыб находится в диапазоне 2–55 мг/л в зависимости от вида и стадии жизненного цикла [29, 35, 46, 50, 71]. Значения $ЛК_{50}$ (96 ч) глифосата у гибридов амазонской рыбы (*Pseudoplatystoma* sp.) равны 15 мг/л [71], Раундапа (360 мг/л глифосата) у карпа *Cyprinus carpio* (L.) – 22 мг/л [33]. В то же время $ЛК_{50}$ (96 ч) Раундапа для рыб может составлять от 86 до 620 мг/л, а гербицида Rodeo – 975 мг/л [21]. Для радужной форели *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum) значения $ЛК_{50}$ глифосата находятся в диапазоне 140–240 мг/л, Раундапа – 8.2–27 мг/л, РОЕА – 0.65–7.4 мг/л и показывают, что последний компонент наиболее токсичен [35]. Токсичность Roundup® (360 мг/л глифоса-

та) для радужной форели и синежаберного солнечника *Lepomis macrochirus* Rafinesque возрастает при повышении температуры на 10°C (от 7 до 17°C и от 17 до 27°C соответственно) и рН на 1.0 (от 6.5 до 7.5, но не от 8.5 до 9.5) [31].

Токсичность глифосата зависит от возраста рыб [1, 7, 31, 46]. Взрослые особи нильской тилляпии *Oreochromis niloticus* (L.) более устойчивы к Раундапу, чем молодь: $ЛК_{50}$ (96 ч) Roundup (48%-ный кислотный эквивалент и.а. соли глифосата) – 36.8 и 16.8 мг/л соответственно [46]. Икра радужной форели и канального сомика *Ictalurus punctatus* (Rafinesque) менее устойчива к действию Roundup®, чем свободноплавающие личинки и мальки этих видов [31]. Снижение жизнеспособности икры и нарушение продолжительности эмбриогенеза было выявлено у карпа, содержавшегося в растворах глифосата концентрацией от 0.01 до 80 мг/л [1], при этом личинки наиболее чувствительны к действию гербицида. Экспозиция оплодотворенной икры в растворе глифосата концентрацией 0.005, 0.05, 5, 10 и 50 мг/л в течение 120 ч выявила большую чувствительность карпа на ранних стадиях развития по сравнению с данио-рерио *Danio rerio* (Hamilton) [30].

Генотоксические эффекты. Применение методов ДНК-комет и микроядерного теста позволило продемонстрировать генотоксичность глифосатсодержащих гербицидов [19, 41–43, 51, 57, 59]. Нарушения ДНК в эритроцитах и клетках жабр у молоди прохилода *Prochilodus lineatus* (Valenciennes) показаны при 96-часовом действии Roundup Transorb (480 г/л и.с. глифосата и 594 г/л инертного ингредиента) в концентрациях 1 и 5 мг/л, глифосата в концентрациях 0.48 и 2.4 мг/л, соответствующих его содержанию в гербициде [57], а также в растворе Roundup® в концентрации 10 мг/л [19]. В клетках крови и жабр молоди пятнистого змееглова *Channa punctatus* (Bloch) зарегистрированы повреждения нитей ДНК при действии Roundup® в концентрациях 3.25, 4.07, 6.51 мг/л в течение 1–35 сут [59]. При этом наибольшие изменения были отмечены на 14 сут экспозиции при всех тестируемых концентрациях, в жабрах в большей мере, чем в печени. Значительное разрушение нитей ДНК при действии Roundup® в концентрации 6.67 мкг/л (3.2 мкг/л по глифосату) в течение 3, 6 и 9 сут было выявлено в клетках крови и печени крапчатого сомика *Corydoras paleatus* (Jenyns) [32]. У тилляпии Рендалла *Tilapia rendalli* (Boulenger) установлено повреждение хромосом и увеличение частоты появления микроядер в эритроцитах через 4 сут после внутрибрюшинной инъекции Roundup (480 г/л и.с. глифосата и 120 г/л РОЕА) в дозе от 50 до 200 мг/кг массы тела [41]. У гуппи *Poecilia reticulata* (Peters), экспонированной в течение 24 ч в растворах

Roundup Transorb в концентрации 1.4, 2.83, 4.24 и 5.65 мкл/л, отмечено увеличение количества микроядер в эритроцитах жабр и числа поврежденных клеток с ростом концентрации [24]. У самцов пецилии *Poecilia vivipara* (Bloch & Schneider) при хроническом действии Раундап в концентрациях 130 и 700 мкг/л (по глифосату) в течение 96 ч установлено нарушение целостности ДНК, снижение качества и подвижности сперматозоидов [44]. Сходные эффекты были выявлены у самцов данио-рерио при 24 и 96 ч экспозиции в растворе глифосата с концентрациями 5 и 10 мг/л [51]. При экспозиции европейского угря *Anguilla anguilla* (L.) в растворах Roundup® (485 г/л и.с. глифосата и 16% POEA) концентрацией 58 и 116 мкг/л, глифосата (7.9 и 35.7 мкг/л) или POEA (9.3 и 18.6 мкг/л) в течение 1 и 3 сут выявлен разрыв нитей ДНК в клетках крови, указывающий на генотоксический потенциал как самого гербицида, так и его компонентов [42, 43]. Однако повреждающие ДНК эффекты напрямую не связаны с повышенным прооксидантным состоянием [42].

Гистологические эффекты. Как острое, так и хроническое действие глифосатсодержащих гербицидов, вызывает целый ряд морфологических нарушений у рыб [7, 10, 11, 16, 21, 25, 40, 45, 46, 50, 60, 70, 75]. При остром 96-часовом воздействии гербицида Rodeo® (480 г/л глифосата) в концентрации 925 мг/л на рыб паку *Piaractus mesopotamicus* (Holmberg), уругвайского фалопера *Phallocceros caudimaculatus* (Hensel), серпаса вуалевго *Hypheosobrycon eques* (Steindachner) и данио-рерио были выявлены обратимые гистологические нарушения жабр, печени и почек [21]. Экспозиция взрослых самок гуппи в течение 24 ч в Roundup Transorb концентрацией 1.8 мг/л (по глифосату) вызывает гистопатологические изменения в печени, связанные с изменениями в цитоскелете, повреждением тканей и гибелью клеток [25]. Гиперемия и появление вакуолей в цитоплазме и ядрах клеток печени были отмечены у прохилод при 24 часовой экспозиции в Roundup Transorb концентрацией 10 мг/л (по глифосату) [50]. Экспозиция карпа в течение 1 ч в растворе RoundupTM, содержащем глифосата 205 мг/л, или в течение 0.5 ч в растворе RoundupTM, содержащем глифосата 410 мг/л, приводит к появлению миелоноподобных структур в гепатоцитах карпа, разбуханию митохондрий и нарушению их внутренней мембраны [75]. У нильской тиляпии, экспонированной в растворе Roundup (48%-ный кислотный эквивалент и.а. соли глифосата) концентрацией 36.8 мг/л в течение 24–96 ч [46], а также у молоди африканского сомика *Clarias gariepinus* (Burchell) при экспозиции в растворе глифосата концентрацией 19–455 мг/л в течение 96 ч был отмечен ряд гисто-

патологических изменений в жабрах, печени, почках и мозге [16].

Roundup® Ready (480 г/л глифосата) в концентрации 3–4.5 мг/л в 48-часовых опытах вызывает изменения ядерной и клеточной мембраны, а также цитоплазматическую вакуолизацию клеток печени у паку [70]. Снижение лизосомальной стабильности и изменения целостности клеточной мембраны гепатоцитов у данио-рерио показаны при *in vitro* действии Roundup Transorb® в концентрациях 67.7, 135.4, 270.8 мкг/л (соответствующих 32.5, 65, 130 мкг/л глифосата) [40]. Гистологические нарушения жабр и печени (в ряде случаев необратимые) зарегистрированы у гигантской гудеи *Goodea atripinnis* (Jordan) после 30–75 сут экспозиции в глифосатсодержащем гербициде Yerbimat Bravo (и.с. глифосата и поверхностно-активное вещество в соотношении 41 : 59) в концентрации 1 мг/л (по глифосату) [60]. Хроническое 30-суточное действие Раундапа (360 г/л глифосата) в концентрации 2 мкг/л (по глифосату) приводит к изменению ультраструктуры лейкоцитов иммунокомпетентных органов (почек, селезенки и печени) у молоди ротана-головешки *Percottus glenii* (Dybowski) [11]. При этом было выявлено повреждение структуры митохондрий и накопление гранул гликогена в цитоплазме гранулоцитов, расширение каналов шероховатого эндоплазматического ретикулума в плазматических клетках почек и селезенки ротана. У речной рамдии *Rhamdia quelen* Quoy & Gaimard гистопатологические изменения в печеночной ткани (вакуолизация, инфильтрация лейкоцитов, дегенерация цитоплазмы) отмечены при 96-часовой экспозиции в трех гербицидах (Orium®, Original® и Biocarb®, содержащих 48% глифосата) концентрацией 2.5 и 5.0 мг/л [58]. У дженесии *Jenynsia multidentata* (Jenyns), экспонированной в течение 28 сут в растворе Roundup Max (74.7% глифосата и 25.3% ПАВ) концентрацией 0.5 мг/л, была выявлена пролиферация слизистых клеток и укорочение вторичных ламелл в жабрах, а также пикноз гепатоцитов [45]. При 96-часовой экспозиции в Roundup Max (5, 10 и 20 мг/л) наблюдали более выраженную пролиферацию слизистых клеток и гиперплазию клеток жаберного эпителия дженесии, в печени зарегистрированы очаговый некроз и инфильтрация лейкоцитов [45]. Изменения на внешних покровах тела двухлестков карпа (язвы, отеки, геморрагии, сетчатые кровоизлияния на грудных и брюшных плавниках) были отмечены после 14-суточной экспозиции в растворе Раундапа концентрацией 4 мкг/л (по глифосату) [10]. При этом обнаружены деструктивные изменения скелетной мускулатуры, просветление черепа и увеличение мягкости и гибкости костей. Наибольшие изменения гистологических показате-

телей найдены в печени и скелетной мускулатуре карпа, наименьшие — в кишечнике [7].

Метаболические параметры рыб могут быть ранними показателями гербицидного загрязнения. Так, у пятнистой рамдии *Rhamdia quelen* (Quoy & Gaimard) при 96-часовом действии Roundup® (48% кислотного эквивалента) в концентрациях 0.2 и 0.4 мг/л было выявлено повышение уровня гликогена в печени и снижение его в мышцах, а также снижение количества глюкозы в печени и увеличение в мышцах [39]. В печени лепорины *Leporinus obtusidens* (Valenciennes) при остром 96-часовом действии Roundup® в концентрации 3, 6, 10 и 20 мг/л было отмечено снижение уровня белков и лактата, а также увеличение уровня гликогена, глюкозы и аммиака (продукта разложения белков), что сигнализирует о включении компенсаторных механизмов выработки энергии, необходимой для детоксикации организма [38]. При этом в мышечной ткани, наоборот, уровень глюкозы и гликогена понижался, а лактата и белков не менялся. Roundup (48%-ного кислотного эквивалента и.с. глифосата) в концентрации 1 и 5 мг/л в течение 90 сут значительно снижал уровень гликогена в печени (но не в мышцах) лепорины [66]. Уровень глюкозы в печени понижался только при концентрации 5 мг/л, уровень лактата в печени и мышцах значительно увеличивался при обеих концентрациях гербицида. Содержание печеночного белка было постоянным при концентрации 1 мг/л, но увеличивалось при концентрации 5 мг/л, содержание белка в мышцах снижалось с увеличением концентрации гербицида [66]. Глифосат в концентрациях 2.25–7.5 мг/л за 96 ч снижал содержание глюкозы в плазме крови и повышал его в печени гибридов сурубим, а также уменьшал количество холестерина в плазме [72]. Увеличение концентрации глюкозы в плазме крови у прохилод при 24 ч экспозиции в растворе Roundup® GC (120 г/л глифосата) концентрацией 10 мг/л указывало на типичную стресс-реакцию [50]. Действие Roundup® Ready (48% глифосата) в концентрации 3.0–4.5 мг/л в течение 48 ч приводило к накоплению липидов и снижению запасов гликогена в печени паку [70].

Изменение некоторых показателей углеводного обмена было отмечено у двухлетков карпа при экспозиции в Раундапе (360 г/л глифосата) концентрацией 4 мкг/л [9]. Так, активность лактатдегидрогеназы в жабрах повышалась в 8.2 раза, в то время как в мышцах, печени и мозге не отличалась от контроля. Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в жабрах, печени и белых мышцах превышала контроль в 6.4, 1.3 и 2.9 раза соответственно. При этом концентрация глюкозы в мозге и печени, а также активность цитоплазматической глюкозо-6-фосфатазы в печени карпов сни-

жалась [9]. На 14-е сутки действия Раундапа (4 мкг/л) было отмечено снижение количества общего белка и увеличение количества водорастворимых белков в печени и мышцах двухлетков карпа, а также уменьшение концентрации нерастворимых белков в печени [7]. Активность аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и лактатдегидрогеназы была выше у карпа при действии Roundup® (480 г/л и.с. глифосата — эквивалент 360 г/л глифосата и РОЕА) концентрацией 2 мг/л (по глифосату) в течение 16 сут [33].

Гематологические показатели. Снижение гематокрита, количества эритроцитов, гемоглобина, белков плазмы крови было отмечено у лепорины как при остром 96-часовом действии Roundup® (48% глифосата) в концентрации 3, 6, 10 и 20 мг/л [38], так и при хроническом действии этого гербицида в концентрации 5 мг/л в течение 90 сут [65]. Хроническая 30-суточная экспозиция в растворе Раундапа (2 мкг/л по глифосату) и последующее повышение температуры воды со скоростью 8°C/ч изменяли показатели красной и белой крови у молоди ротана-головешки [83]. При этом уменьшались размеры клеток красной крови и росла доля клеток с патологическими изменениями, соотношение зрелых и незрелых эритроцитов в периферической крови не менялось. Анализ лейкоцитарной формулы выявил увеличение доли лимфоцитов и уменьшение суммарной доли гранулоцитов. При экспозиции в Раундапе (без последующего нагрева) были отмечены лимфопения и нейтрофилия (в основном за счет резкого увеличения количества метамиелоцитов), а также возрастание доли бластных клеток [83]. У неотропического прохилода через 96 ч экспозиции в растворе Roundup Transorb (480 г/л глифосата) в концентрации 5 мг/л (эквивалент 2.4 мг/л глифосата) было выявлено увеличение гематокрита и количества красных и белых кровяных телец [55]. У пятнистой рамдии глифосат в концентрации 0.73 мг/л за 96 ч уменьшал количество эритроцитов, тромбоцитов и лимфоцитов в крови, а также снижал активность естественных иммунных механизмов, что могло приводить к заражению рыб [48]. У карпа, экспонированного в течение 16 сут в растворе Roundup® (480 г/л и.с. глифосата и РОЕА) концентрацией 3.5, 7 и 14 мг/л (по глифосату), было обнаружено концентрационно-зависимое увеличение количества и объема эритроцитов; уровень гемоглобина, гематокрит и количество красных и белых кровяных клеток снижалось [33]. Снижение количества гемоглобина и лейкоцитов крови, а также изменения содержания серогликоидов, креатинина и хлоридов в сыворотке крови и печени у двухлетков карпа были отмечены на 14-е сутки пребывания в растворе глифосата концентрацией 4 мкг/л [1]. При

этом в течение первых 7 сут количество эритроцитов и гемоглобина в крови карпа снижалось на 61 и 21% соответственно, с 7-х по 21-е сутки происходила стабилизация показателей крови рыб [8]. У астианакса *Astyanax* sp. были отмечены множественные изменения в ядрах клеток крови, а также нарушения мембран жаберных клеток [63] при совместном 96-часовом действии гербицидов Hexagon WG (активные ингредиенты Diuron (468 г/л) и Hexazinone (132 г/л)) в концентрации 30 мг/л и Roundup (365 г/л глифосата) в концентрации 6 мкг/л (часто используются одновременно).

Окислительный стресс. Многие ксенобиотики, включая глифосат, приводят к образованию активных форм кислорода, которые могут вызывать перекисную модификацию нуклеиновых кислот, белков и липидов, приводя к повреждению биологических молекул. Индукция антиоксидантов, включая ферменты каталазу (КАТ), супероксиддисмутазу (СОД), пероксидазу (ПЕР) и глутатионзависимые ферменты, а также неферментные низкомолекулярные вещества, направлена на защиту от разрушающего действия свободных радикалов. Окислительный стресс, развивающийся вследствие превышения способности антиоксидантной системы нейтрализовать активные формы кислорода, может быть одним из механизмов токсичности глифосата для рыб [23, 50, 52, 55, 81]. Изменения показателей антиоксидантной системы у серебряного караса *Carassius auratus* (L.) выявлены при 96-часовом действии Roundup в номинальных концентрациях 2.5–20 мг/л [52]. При этом было отмечено снижение активности СОД, глутатион-S-трансферазы (ГТ) и глутатионредуктазы (ГР) в тканях; однако уровень перекисного окисления липидов (ПОЛ) в почках повышался в 3.2 раза, в мозге и печени не изменялся, а активность КАТ повышалась в тканях печени и почек [52]. У прохилод при 6 ч экспозиции в растворе Roundup (480 г/л глифосата) концентрацией 1 и 5 мг/л проявлялись признаки оксидативного стресса: снижение активности СОД, КАТ и ГТ в печени [55]. Вероятно, снижение активности этих ферментов связано с процессами ПОЛ, уровень которого возвращался к контрольному спустя 24 и 96 ч после экспозиции в гербициде, о чем свидетельствует повышение активности глутатионпероксидазы (ГП) и содержания глутатиона [55]. Увеличение активности КАТ в плазме крови у прохилод при 24 ч экспозиции в Roundup (360 г/л глифосата) концентрацией 10 мг/л предполагает активацию антиоксидантной системы [50]. Снижение активности КАТ, СОД и ГР в клетках крови и жабр пятнистого змееголова и увеличение уровня ПОЛ, свидетельствующие об индукции оксидативного стресса, были отмечены при действии сублетальных концентраций Round-

up (41% глифосата) 3.25, 4.07, 6.51 мг/л по глифосату в течение 1–35 сут [59].

Экспозиция пятнистой рамдии в течение 8 сут в растворе Roundup (48% глифосата) концентрацией 0.45 и 0.95 мг/л выявила изменения активности антиоксидантных ферментов в печени, мышцах и мозге. Последующее пребывание в чистой воде в течение 8 сут привело к снижению активности КАТ и СОД, свидетельствуя о токсическом эффекте гербицида, а увеличение активности ГТ — о компенсаторных изменениях [22]. Экспозиция в течение 30 сут в растворе гербицида Excel Mega 71 (71% аммониевой соли глифосата) концентрацией 17.2 мг/л повышала активность КАТ и уровень ПОЛ в мозге, мышцах, печени и жабрах анабаса *Anabas testudineus* (Bloch) и мешкожаберного сома *Heteropneustes fossilis* (Bloch) [67]. Экспозиция 96 ч в гербициде Yerbimat (и.с. глифосата и ПАВ в соотношении 41 : 59) при концентрациях 4 и 8 мг/л снижала активность КАТ в жабрах (но не в печени), приводила к истощению запасов гликогена в печени, а также к увеличению показателей ПОЛ в жабрах и печени у гудеи [60]. Значительное увеличение ПОЛ при более короткой (6 ч) экспозиции в растворе Roundup и Roundup Transorb® (480 г/л глифосата) в концентрациях 1, 5 и 10 мг/л выявило признаки оксидативного стресса в мозге и в мышцах прохилод [55, 56]. Снижение активности КАТ в печени речной рамдии было отмечено при 96-часовой экспозиции в гербицидах Orium®, Original® и Biocarb® (во всех 48% глифосата) в концентрации 2.5 и 5.0 мг/л [58]. В то же время увеличение активности СОД наблюдали при обеих концентрациях Orium®, при концентрации 2.5 мг/л Original® и 5.0 мг/л Biocarb®. Активность ГТ увеличилась при экспозиции в растворе Orium® (2.5 мг/л), но уменьшилась при экспозиции в Biocarb® (2.5 мг/л) по сравнению с контрольной группой [58]. Экспозиция джундиары (*Leiarius marmoratus* Bleeker × *Pseudoplatystoma reticulatum* (L.)) в течение 48 и 96 ч в сублетальной концентрации 1.357 мг/л Roundup Original® (360 мг/л глифосата) приводила к повышению уровня ПОЛ, а также снижению активности КАТ, СОД, ГП в печени и головном мозге, при этом активность ГТ повышалась в мозге и жабрах [23].

Уровень тиобарбитурата (показателя оксидативного стресса) в мозге и мышцах карпа увеличивался при 96-часовом действии Roundup® (648 г/л изопропиламиновой соли глифосата, эквивалентной 480 г/л глифосата, и 594 г/л инертного ингредиента) в концентрациях 0.5, 2.5, 5.0 и 10 мг/л и оставался повышенным после 96-часового содержания рыб в чистой воде [18]. Глифосат в концентрации 15 мг/л в 96-часовых опытах повышал содержание тиобарбитуратов и белковых карбониллов в печени и мышцах гибридов сурубим и снижал уровень анти-

оксидантой активности [71]. Изменение количества тиобарбитуратов в печени и мозге лепорины, свидетельствующее об инициации процессов ПОЛ, было отмечено при 96-часовой экспозиции в глифосатсодержащем гербициде (480 г/л глифосата и 692 мг/л инертного ингредиента) в концентрации 3–20 мг/л [37]. Roundup Original® (360 мг/л глифосата) и Roundup Transorb® (480 мг/л глифосата) в концентрации 0.5 мг/л в течение 24 и 96 ч экспозиции были способны вызывать окислительный стресс, при этом Roundup Original® в большей степени увеличивал показатели ПОЛ в печени дженинсии [68]. Повышение количества тиобарбитуратов было отмечено в печени (на 40.3% при 6 ч и 30.1% при 48 ч экспозиции) и мышцах (на 33.4% при 24 ч экспозиции) джундиары при действии сублетальной концентрации 1.357 мг/л Roundup Original® [23]. При 7-суточной экспозиции серебряного караса в растворах РОЕА, изопропиламиновой соли глифосата и Roundup® (41% и.с. глифосата и 18% РОЕА) в концентрациях 0.16, 0.032 и 0.0064 мг/л количество гидроксильных радикалов в клетках печени увеличивалось соответственно на 142–157, 90–124 и 43–111%, подтверждая большую токсичность РОЕА по сравнению с активным ингредиентом и Раундапом. Количество малонового диальдегида, который служит маркером ПОЛ и оксидативного стресса, увеличивалось при всех концентрациях Раундапа, при концентрации 0.16 мг/л изопропиламиновой соли глифосата и 0.032 мг/л РОЕА [27].

Изучение молекулярных механизмов токсичности глифосата выявило изменения профиля транскриптов в клетках печени кумжи *Salmo trutta* (L.), связанные с активацией системы клеточного стресс-ответа, увеличением клеточной пролиферации, скорости обновления клеток и с ускорением метаболизма [81]. Особенно важно, что изменения экспрессии транскриптов обнаружены у рыб, экспонированных в течение 14 сут не только при концентрациях глифосата и Roundup® GC (120 г/л глифосата) 0.5 и 10 мг/л, но и при более низких концентрациях гербицидов (0.01 мг/л), встречающихся в окружающей среде.

Ацетилхолинэстераза. В качестве биомаркера пестицидного загрязнения часто используют фермент ацетилхолинэстеразу (АХЭ), участвующий в нейротрансдукции в холинергических сигналах в центральных и периферических отделах нервной системы. Механизм токсичности Раундапа заключается в ингибировании АХЭ, что может приводить к нарушению поведения и ориентации рыб в пространстве [39]. В экспериментах *in vitro* показано снижение уровня АХЭ в мышцах и мозге данио-рерио и дженинсии в присутствии глифосата в концентрации 0.075–15 ммоль [69].

При действии Roundup Transorb® в концентрации 0.5 мг/л в течение 24 и 96 ч было отмечено снижение активности АХЭ в мембранных фракциях клеток мышц и мозга дженинсии [68]. В 96-часовом остром опыте установлено, что Roundup® (48% глифосата) в концентрациях 0.2 и 0.4 мг/л снижает активность АХЭ в мозге пятнистой рамдии [39], а в концентрациях 3, 6, 10 и 20 мг/л – в мозге (но не в мышцах) лепорины на 17–42% [38]. Ингибирование АХЭ в печени было выявлено при 7-суточной экспозиции серебряного караса в растворах Roundup® (41% и.с. глифосата и 18% РОЕА) в концентрациях 0.16, 0.032 и 0.0064 мг/л [27]. Снижение активности АХЭ в мозге и мышцах прохилода было отмечено при 96-часовой экспозиции в растворе Roundup Transorb® концентрацией 1, 5 и 10 мг/л [55, 56]. У анабаса и мешкожаберного сома 30-суточная экспозиция в растворе гербицида Excel Mera 71 (71% аммониевой соли глифосата) в концентрации 17.2 мг/л приводила к повышению активности АХЭ, при этом содержание белка во всех тканях снижалось [67]. В мозге и мышцах карпа активность АХЭ снижалась при 96-часовом действии Roundup® (648 г/л изопропиламиновой соли глифосата и 594 г/л инертного ингредиента) в концентрациях 0.5, 2.5, 5.0 и 10 мг/л, однако, после 96-часового содержания рыб в чистой воде активность фермента восстанавливалась [18]. Глифосат в концентрации 1, 17.5 и 35 мг/л при 96-часовом действии снижал активность АХЭ на 23–36% в гомогенатах передней (но не средней или задней) части тела пятнистого кнестеродона *Cnesterodon decemmaculatus* (Jenyns) [53]. Снижение активности АХЭ в мозге (но не в мышцах) лепорины было показано при действии Roundup (48% и.с. глифосата) в концентрации 5 мг/л в течение 90 сут [66]. Активность АХЭ в мышцах джундиары уменьшалась на 26.5, 45, 38 и 14% соответственно при 6, 24, 48 и 96 ч экспозиции в растворе Roundup Original® концентрацией 1.357 мг/л [23].

На примере карпа, экспонированного в растворе Roundup® (480 мг/л и.с. глифосата) концентрацией 2 мг/л в течение 16 сут, были выявлены оптимальные условия восстановления организма по уровню активности АХЭ, минимальному уровню повреждений ДНК, активности аланин- и аспартат-аминотрансфераз в сыворотке плазмы: длительность периода – 20 сут, температура 20°C, смена воды на 25%, соленость воды 6‰ [34].

Пищеварительные ферменты. Изменение активности пищеварительных ферментов у рыб было выявлено при действии Раундапа *in vitro* [2, 4–6, 13, 28, 49] и *in vivo* [5, 65]. В экспериментах *in vitro* показано, что Раундап (360 г/л глифосата) в концентрациях 0.1–50 мкг/л по глифосату наряду с торможением может оказывать и стимулирую-

щий эффект на активность гликозидаз (мальтазы, сахаразы, амилалитической активности) в кишечнике рыб [2]. Чувствительность гликозидаз к Раундапу выше у молоди, чем у взрослых рыб, а также у рыб бентофагов плотвы *Rutilus rutilus* (L.) и язя *Leuciscus idus* (L.), чем у типичных ихтиофагов щуки *Esox lucius* L., судака *Sander lucioperca* (L.) и сома *Silurus glanis* L. [2]. Установлено, что как сверхнизкие концентрации ($1 \cdot 10^{-13}$ – $1 \cdot 10^{-5}$ мкг/л), так и превышающие их на 2–17 порядков концентрации Раундапа, могут вызывать равный по силе эффект на активность гликозидаз в кишечнике молоди рыб [6]. Активность пептидаз слизистой оболочки кишечника карпа, густеры *Blicca bjoerkna* (L.), плотвы, судака и щуки в присутствии Раундапа концентрацией 0.01–100 мкг/л *in vitro* снижается с ростом концентрации гербицида. Наименее чувствительны к действию Раундапа пептидазы карпа и щуки [49].

Повышение активности амилазы, трипсина и химотрипсина в кишечнике, а также активности кислых пептидаз в желудке молоди лепорины выявлено после 90-суточной экспозиции в RoundupTM (48%-ного кислотного эквивалента и.с. глифосата) концентрацией 1 и 5 мг/л. При этом потребление пищи не менялось, однако рост рыб снижался [65]. Снижение амилалитической активности в кишечнике молоди ротана на 27% было отмечено после 30-суточной экспозиции в Раундапе (360 г/л глифосата) с более низкой концентрацией 2 мкг/л [5]. При этом активность мальтазы не менялась, однако, увеличение константы Михаэлиса (K_m) гидролиза мальтозы отражало снижение фермент-субстратного сродства при хроническом действии гербицида. Термоустойчивость рыб (по значению критического термического максимума) не менялась, а более высокие значения избираемой температуры (на 2°C по сравнению с контролем) свидетельствовали о влиянии Раундапа на терморегуляционное поведение рыб [5]. В то же время у эмбрионов полосатого астралебиаса *Austrolebias nigrofasciatus* Costa & Cheffe, подвергнутых воздействию более высокой концентрации Roundup Transorb (0.32 мг/л по глифосату) в течение 96 ч, было отмечено снижение значений критического термического максимума на 2.6°C, а экспонированные в гербициде эмбрионы были более чувствительны к незначительному увеличению скоростей нагрева [84].

Некоторые физические и химические факторы могут менять чувствительность гликозидаз рыб к *in vitro* действию Раундапа. Низкие значения температуры и pH усиливают тормозящий эффект Раундапа на активность гликозидаз, гидролизующих крахмал. Максимальное снижение амилалитической активности у тюльки *Clupeonell-*

la cultriventris (Nordmann) – на 98%, у карпа – на 95%, у окуня – на 72% от контроля (активность при температуре 20°C, pH 7.4 в отсутствие Раундапа) было выявлено при комплексном действии температуры 0°C, pH 5.0 и Раундапа (25 мкг/л). Статистически значимое усиление эффекта отмечено при действии всех трех факторов, $p < 0.0001$ [3]. Повышение температуры воды со скоростью 0.02, 4, 8.5, 27 и 42°C/ч меняло чувствительность гликозидаз в организме молоди ротана к *in vitro* действию Раундапа в диапазоне концентраций 0–50 мкг/л (по глифосату), при этом сила и направленность эффекта зависели не только от скорости нагрева воды, но и от типа фермента и субстрата [4]. Действие магнитной бури (в диапазоне частот 0–5 Гц) в период раннего эмбриогенеза усиливало чувствительность гликозидаз кишечника сеголетков плотвы к *in vitro* действию Раундапа [4]. У рыб, развивавшихся в условиях естественного геомагнитного поля, амилалитическая активность в присутствии Раундапа в концентрации 0.1–50 мкг/л по глифосату снижалась на 10–12%, а у рыб, подвергнутых действию магнитной бури в период 48–72 ч после оплодотворения, – на 27–36%. В то же время 30-суточная экспозиция к Раундапу в концентрации 2 мкг/л (по глифосату) снижала чувствительность гликозидаз к *in vitro* действию Раундапа [4]. Если торможение амилалитической активности в кишечнике ротана контрольной группы в присутствии Раундапа в концентрации 0.1–50 мкг/л было 47–64%, то у экспонированных к Раундапу рыб – лишь 13–21%.

Заключение. В последние десятилетия применение глифосатсодержащих гербицидов во всем мире неуклонно растет, создавая повышенную вероятность воздействия на водные организмы. Способность глифосата быстро разлагаться часто используют для аргументации против потенциальных негативных эффектов. Однако токсическое действие на гидробионтов может проявиться еще до его полного распада, при этом поверхностно-активные вещества, входящие в состав коммерческих смесей, могут быть более токсичны, чем сам активный ингредиент. Многочисленные исследования показали, что компоненты глифосатсодержащих гербицидов, а также продукты разложения глифосата даже в низких концентрациях могут влиять на морфологические и физиолого-биохимические показатели рыб. Реакция различных систем организма неспецифична и зависит от вида и возраста рыб, типа и концентрации гербицида, продолжительности воздействия, а также действия ряда экологических факторов. В настоящее время экологический риск использования глифосата широко дискутируется, однако, количество работ, свидетельствующих о его неблагоприятном воздействии на живые орга-

низмы, неуклонно растет. Особого внимания требуют долгосрочные последствия воздействия компонентов глифосатсодержащих гербицидов, а необходимость пересмотра норм их содержания в окружающей среде диктует темы для дальнейших исследований.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках государственного задания № АААА-А18-118012690102-9.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барбухо О.В. Екотоксикологічна оцінка впливу гліфосату (препарат "Раундап") на риб та їхні мікробіоти: Автореф. дис. ... канд. біол. наук. Київ: Київський національний університет ім. Тараса Шевченка, 2014. 24 с.
2. Голованова И.Л., Аминов А.И. Влияние гербицида Раундап на активность гликозидаз в кишечнике рыб разных экологических групп // Антропогенное влияние на водные организмы и экосистемы. Ярославль: Филигрань, 2017. С. 9–19.
3. Голованова И.Л., Аминов А.И. Влияние гербицида Раундап на активность гликозидаз молоди рыб и их кормовых объектов при различных значениях температуры и pH // Вестн. Астрахан. гос. тех. ун-та. Серия: Рыб. хоз-во. 2013. № 1. С. 129–134.
4. Голованова И.Л., Аминов А.И. Влияние некоторых экологических факторов на чувствительность гликозидаз рыб к действию гербицида Раундап *in vitro* // Тр. Карельск. науч. центра РАН. Серия: Экологические исследования. 2016. № 12. С. 96–105.
5. Голованова И.Л., Аминов А.И., Капшай Д.С., Голованов В.К. Физиолого-биохимические и температурные характеристики сеголетков ротана при хроническом действии Раундапа // Вестн. Астрахан. гос. тех. ун-та. Серия: Рыб. хоз-во. 2013. № 3. С. 98–103.
6. Голованова И.Л., Аминов А.И., Урванцева Г.А., Смирнов М.С. Влияние сверхнизких концентраций Раундапа на активность гликозидаз у молоди рыб // Вестн. Астрахан. гос. тех. ун-та. Серия: Рыб. хоз-во. 2016. № 2. С. 100–107.
7. Жиденко А.А. Влияние гербицидов на структурный метаболизм карпа (*Cyprinus carpio* L.) разного возраста // Вісник Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна. Серія: біологія. 2007. Вып. 6. № 788. С. 86–92.
8. Жиденко А.А. Динамика гематологических показателей молоди карпа под действием гербицидов // Гидробиол. журн. 2008. Т. 44. № 3. С. 80–88.
9. Жиденко А.А., Бибчук Е.В., Мехед О.Б., Кривошица В.В. Влияние гербицидов различной химической структуры на углеводный обмен в организме карпа // Гидробиол. журн. 2009. Т. 45. № 5. С. 70–80.
10. Жиденко А.А., Мищенко Т.В., Кривошица В.В. Реакция карповых рыб на действие глифосата // Наук. зап. Терноп. нац. пед. ун-та. Сер. Биол. 2015. Т. 64. № 3–4. С. 227–230.
11. Заботкина Е.А., Голованов В.К., Голованова И.Л. Изменение ультраструктуры иммунокомпетентных клеток в почках, селезенке и печени головешки-ротана *Perccottus glenii* под влиянием пестицида Раундап // Тр. Всерос. НИИ оз. и реч. рыб. хоз-ва: Промысловые виды и их биология. 2016. Т. 162. С. 73–81.
12. Перечень рыбохозяйственных нормативов, предельно допустимых концентраций (ПДК) и ориентировочно безопасных уровней воздействия (ОБУВ) вредных веществ для воды водных объектов, имеющих рыбохозяйственное значение. М.: Изд-во Всерос. НИИ оз. и реч. рыб. хоз-ва, 1999. 304 с.
13. Aminov A.I., Golovanova I.L., Filippov A.A. Effect of the Herbicide Roundup on the Activity of Glycosidases of Invertebrates and Juvenile Fish // Inland Water Biol. 2013. V. 6. № 4. P. 335–340. <https://doi.org/10.1134/S1995082913040032>
14. Annet R., Habibi H.R., Hontela A. Impact of glyphosate and glyphosate-based herbicide on freshwater environment // J. Appl. Toxicol. 2014. V. 34. № 5. P. 458–479. <https://doi.org/10.1002/jat.2997>
15. Aparicio V.C., De Geronimo E., Marino D. et al. Environmental fate of glyphosate and aminomethylphosphonic acid in surface waters and soil of agricultural basins // Chemosphere. 2013. V. 93. P. 1866–1873. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.06.041>
16. Ayoola S.O. Histopathological effects of glyphosate on juvenile african catfish (*Clarias gariepinus*) // Am.-Euras. J. Agric. Environ. Sci. 2008. V. 4. № 3. P. 362–367.
17. Benbrook C.M. Trends in glyphosate herbicide use in the United States and globally // Environ. Sci. Eur. 2016. V. 28. № 3. P. 1–15. <https://doi.org/10.1186/s12302-016-0070-0>
18. Cattaneo R., Clasen B., Loro V.L. et al. Toxicological responses of *Cyprinus carpio* exposed to a commercial formulation containing glyphosate // Bull. Environ. Contam. Toxicol. 2011. V. 87. № 6. P. 597–602. <https://doi.org/10.1007/s00128-011-0396-7>
19. Cavalcante D.G.S.M., Martinez C.B.R., Sofia S.H. Genotoxic effects of Roundup on the fish *Prochilodus lineatus* // Mutat. Res. 2008. V. 655. P. 41–46. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2008.06.010>
20. Cox C. Glyphosate // J. Pesticide reform. Autumn. 1998. V. 18. № 3. P. 3–16.
21. Da Cruz C., Carraschi S.P., Shiogiri N.S. et al. Sensitivity, ecotoxicity and histopathological effects on neotropical fish exposed to glyphosate alone and associated to

- surfactant // J. Environ. Chem. Ecotoxicol. 2016. V. 8. № 3. P. 25–33.
<https://doi.org/10.5897/JECE2015.0362>
22. De Menezes C.C., da Fonseca M.B., Loro V.L. et al. Roundup effects on oxidative stress parameters and recovery pattern of *Rhamdia quelen* // Arch. Environ. Contam. Toxicol. 2011. V. 60. P. 665–671.
<https://doi.org/10.1007/s00244-010-9574-6>
23. De Moura F.R., Brentegani K.R., Gemelli A. et al. Oxidative stress in the hybrid fish jundiara (*Leiarius marmoratus* × *Pseudoplatystoma reticulatum*) exposed to Roundup Original® // Chemosphere. 2017. V. 185. P. 445–451.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.07.030>
24. De Souza Filho J., Sousa C.C., Da Silva C.C. et al. Mutagenicity and genotoxicity in gill erythrocyte cells of *Poecilia reticulata* exposed to a glyphosate formulation // Bull. Environ. Contam. Toxicol. 2013. V. 91. № 5. P. 583–587.
<https://doi.org/10.1007/s00128-013-1103-7>
25. Dos Santos A.P.R., Rocha T.L., Borges C.L. et al. A glyphosate-based herbicide induces histomorphological and protein expression changes in the liver of the female guppy *Poecilia reticulata* // Chemosphere. 2017. V. 168. P. 933–943.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.10.116>
26. Eberbach P. Applying non-steady-state compartmental analysis to investigate the simultaneous degradation of soluble and sorbed glyphosate (N-(Phosphonomethyl)glycine) in four soils // Pestic. Sci. 1998. V. 52. № 3. P. 229–240.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9063\(199803\)52:33.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9063(199803)52:33.0.CO;2-O)
27. Fan J.Y., Geng J.J., Ren H.Q. et al. Herbicide Roundup and its constituents cause oxidative stress and inhibit acetylcholinesterase in liver of *Carassius auratus* // J. Environ. Sci. Health. 2013. Part B. V. 48. № 10. P. 844–850.
<https://doi.org/10.1080/03601234.2013.795841>
28. Filippov A.A., Aminov A.I., Golovanova I.L. et al. Effect of magnetic storm on the sensitivity of juvenile roach intestinal glycosidase to heavy metals (Cu, Zn) and the herbicide Roundup // Inland Water Biol. 2015. V. 8. № 4. P. 417–420.
<https://doi.org/10.1134/S1995082915040070>
29. Filizadeh Y., Rajabi Islami H. Toxicity determination of three sturgeon species exposed to glyphosate // Iran. J. Fish. Sci. 2011. V. 10. № 3. P. 383–392.
30. Fiorino E., Sehonova P., Plhalova L. et al. Effects of glyphosate on early life stages: comparison between *Cyprinus carpio* and *Danio rerio* // Environ. Sci. Pollut. Res. 2018. V. 25. № 9. P. 8542–8549.
<https://doi.org/10.1007/s11356-017-1141-5>
31. Folmar L.C., Sanders H.O., Julin A.M. Toxicity of the herbicide glyphosate and several of its formulations to fish and aquatic invertebrates // Arch. Environ. Contam. Toxicol. 1979. V. 8. № 3. P. 269–278.
<https://doi.org/10.1007/BF01056243>
32. Ghisi N.C., Cestari M.M. Genotoxic effects of the herbicide Roundup in the fish *Corydoras paleatus* (Jenyns 1842) after short-term, environmentally low concentration exposure // Environ. Monit. Assess. 2013. V. 185. P. 3201–3207.
<https://doi.org/10.1007/s10661-012-2783-x>
33. Gholami-Seyedkolaei S.J., Mirvaghefi A., Farahmand H., Asghar Kosari A. Effect of a glyphosate-based herbicide in *Cyprinus carpio*: Assessment of acetylcholinesterase activity, hematological responses and serum biochemical parameters // Ecotoxicol. Environ. Safety. 2013. V. 98. P. 135–141.
<https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2013.09.011>
34. Gholami-Seyedkolaei S.J., Mirvaghefi A., Farahmand H., Asghar Kosari A. Optimization of recovery patterns in common carp exposed to roundup using response surface methodology: Evaluation of neurotoxicity and genotoxicity effects and biochemical parameters // Ecotoxicol. Environ. Safety. 2013. V. 98. P. 152–161.
<https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2013.09.009>
35. Giesy J.P., Dobson S., Solomon K.R. Ecotoxicological risk assessment for Roundup herbicide // Rev. Environ. Contam. Toxicol. 2000. V. 167. P. 35–120.
36. Gill J.P.K., Sethi N., Mohan A. et al. Glyphosate toxicity for animals // Environ. Chem. Letters. 2018. V. 16. № 2. P. 401–426.
<https://doi.org/10.1007/s10311-017-0689-0>
37. Gluszcak L., Loro V.L., Pretto A. et al. Acute exposure to glyphosate herbicide affects oxidative parameters in piava (*Leporinus obtusidens*) // Arch. Environ. Contam. Toxicol. 2011. V. 61. P. 624–630.
<https://doi.org/10.1007/s00244-011-9652-4>
38. Gluszcak L., Miron D.S., Crestani M. et al. Effect of glyphosate herbicide on acetylcholinesterase activity and metabolic and hematological parameters in piava (*Leporinus obtusidens*) // Ecotoxicol. Environ. Safety. 2006. V. 65. P. 237–241.
<https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2005.07.017>
39. Gluszcak L., Miron D.S., Moraes B.S. et al. Acute effects of glyphosate herbicide on metabolic and enzymatic parameters of silver catfish (*Rhamdia quelen*) // Comp. Biochem. Physiol. Part C. 2007. V. 146. P. 519–524.
<https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2007.06.004>
40. Goulart T.L.S., Boyle R.T., Souza M.M. Cytotoxicity of the association of pesticides Roundup Transorb and Furadan 350 SCT on the zebrafish cell line, ZF-L // Toxicology in vitro. 2015. V. 29. P. 1377–1384.
<https://doi.org/10.1016/j.tiv.2015.06.007>
41. Grisolia C.K. A comparison between mouse and fish micronucleus test using cyclophosphamide, mitomycin C and various pesticides // Mutat. Res. 2002. V. 518. P. 145–150.
[https://doi.org/10.1016/S1383-5718\(02\)00086-4](https://doi.org/10.1016/S1383-5718(02)00086-4)
42. Guilherme S., Gaivao I., Santos M.A., Pacheco M. European eel (*Anguilla anguilla*) genotoxic and pro-oxidant responses following short-term exposure to Roundup – a glyphosate-based herbicide // Mutagenesis. 2010. V. 25.

- № 5. P. 523–530.
<https://doi.org/10.1093/mutage/geq038>
43. Guilherme S., Santos M.A., Barroso C. et al. Differential genotoxicity of Roundup formulation and its constituents in blood cells of fish (*Anguilla anguilla*): considerations on chemical interactions and DNA damaging mechanisms // Ecotoxicology. 2012. V. 21. № 5. P. 1381–1390.
<https://doi.org/10.1007/s10646-012-0892-5>
 44. Harayashiki C.A.Y., Varela J.A.S., Machado A.A.S. et al. Toxic effects of the herbicide Roundup in the guppy *Poecilia vivipara* acclimated to fresh water // Aquat. Toxicol. 2013. V. 142–143. P. 176–184.
<https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2013.08.006>
 45. Hued A.C., Oberhofer S., de los Angeles Bistoni M. Exposure to a Commercial Glyphosate Formulation (Roundup®) Alters Normal Gill and Liver Histology and Affects Male Sexual Activity of *Jenynsia multidentata* (Anablepidae, Cyprinodontiformes) // Arch. Environ. Contam. Toxicol. 2012. V. 62. № 1. P. 107–117.
<https://doi.org/10.1007/s00244-011-9686-7>
 46. Jiraunkoorskul W., Upatham E.S., Kruatrachue M. et al. Histopathological effects of Roundup, a glyphosate herbicide, on Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) // Science Asia. 2002. V. 28. P. 121–127.
<https://doi.org/10.2306/scienceasia1513-1874.2002.28.121>
 47. Kier L.D., Kirkland D.J. Review of genotoxicity studies of glyphosate and glyphosate-based formulations // Crit. Rev. Toxicol. 2013. V. 43. № 4. P. 283–315.
<https://doi.org/10.3109/10408444.2013.770820>
 48. Kreutz L.C., Barcellos L.J.G., Valle S.F. et al. Altered hematological and immunological parameters in silver catfish (*Rhamdia quelen*) following short term exposure to sublethal concentration of glyphosate // Fish Shellfish Immun. 2011. V. 30. № 1. P. 51–57.
<https://doi.org/10.1016/j.fsi.2010.09.012>
 49. Kuz'mina V.V., Tarleva A.F., Sheptitskii V.A. Influence of Roundup Herbicide on the Activities of Peptidases in the Intestines of Various Fish Species // J. Ichthyology. 2017. V. 57. № 5. P. 761–767.
<https://doi.org/10.1134/S0032945217050095>
 50. Langiano V.C., Martinez C.B.R. Toxicity and effects of glyphosate-based herbicide on the Neotropical fish *Prochilodus lineatus* // Comp. Biochem. Physiol. Part C. 2008. V. 147. № 2. P. 222–231.
<https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2007.09.009>
 51. Lopes F.M., Junior A.S.V., Corcini C.D. et al. Effect of glyphosate on the sperm quality of zebrafish *Danio rerio* // Aquat. Toxicol. 2014. V. 155. P. 322–326.
<https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2014.07.006>
 52. Lushchak O.V., Kubrak O.I., Storey J.M. et al. Low toxic herbicide Roundup induces mild oxidative stress in goldfish tissues // Chemosphere. 2009. V. 52. № 7. P. 932–937.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2009.04.045>
 53. Menendez-Helman R.J., Ferreyroa G.V., Afonso A.S., Salibian A. Glyphosate as an acetylcholinesterase inhibitor in *Cnesterodon decemmaculatus* // Bull. Environ. Contam. Toxicol. 2012. V. 88. № 1. P. 6–9.
<https://doi.org/10.1007/s00128-011-0423-8>
 54. Menendez-Helman R.J., Miranda L.A., Afonso M.S., Salibian A. Subcellular energy balance of *Odontesthes bonariensis* exposed to a glyphosate-based herbicide // Ecotoxicol. Environ. Safety. 2015. V. 114. P. 157–163.
<https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2015.01.014>
 55. Modesto K.A., Martinez C.B.R. Effects of Roundup Transorb on fish: hematology, antioxidant defences and acetylcholinesterase activity // Chemosphere. 2010. V. 81. P. 781–787.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2010.07.005>
 56. Modesto K.A., Martinez C.B.R. Roundup causes oxidative stress in liver and inhibits acetylcholinesterase in muscle and brain of the fish *Prochilodus lineatus* // Chemosphere. 2010. V. 78. P. 294–299.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2009.10.047>
 57. Moreno N.C., Sofia S.H., Martinez C.B.R. Genotoxic effects of the herbicide Roundup Transorb and its active ingredient glyphosate on the fish *Prochilodus lineatus* // Environ. Toxicol. Pharmacol. 2014. V. 37. № 1. P. 448–454.
<https://doi.org/10.1016/j.etap.2013.12.012>
 58. Murussi C.R., Costa M.D., Leitemperger J.W. et al. Exposure to different glyphosate formulations on the oxidative and histological status of *Rhamdia quelen* // Fish Physiol. Biochem. 2016. V. 42. № 2. P. 445–455.
<https://doi.org/10.1007/s10695-015-0150-x>
 59. Nwani C.D., Nagpure N.S., Kumar R. et al. DNA damage and oxidative stress modulatory effects of glyphosate-based herbicide in freshwater fish, *Channa punctatus* // Environ. Toxicol. Pharmacol. 2013. V. 36. P. 539–547.
<https://doi.org/10.1016/j.etap.2013.06.001>
 60. Ortiz-Ordóñez E., Uria-Galicia E., Ruiz-Picos R.A. et al. Effect of Yerbimat herbicide on lipid peroxidation, catalase activity, and histological damage in gills and liver of the freshwater fish *Goodea atripinnis* // Arch. Environ. Contam. Toxicol. 2011. V. 1 № 3. P. 443–452.
<https://doi.org/10.1007/s00244-011-9648-0>
 61. Peruzzo P.J., Porta A.A., Ronco A.E. Levels of glyphosate in surface waters, sediments and soil associated with direct sowing soybean cultivation in north pampasic region of Argentina // Environ. Pollut. 2008. V. 156. № 1. P. 61–66.
<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2008.01.015>
 62. Richard S., Prevot-D'Alvise N., Bunet R. et al. Effect of a glyphosate-based herbicide on gene expressions of the Cytokines Interleukin-1β and Interleukin-10 and Heme Oxygenase-1 in European sea bass, *Dicentrarchus labrax* L. // Bull. Environ. Contam. Toxicol. 2014. V. 92. № 3. P. 294–299.
<https://doi.org/10.1007/s00128-013-1180-7>
 63. Rossi C.R., da Silva M.D., Piancini L.D.S. et al. Sublethal effects of waterborne herbicides in tropical freshwater fish // Bull. Environ. Contam. Toxicol. 2011. V. 87. № 6. P. 603–607.
<https://doi.org/10.1007/s00128-011-0397-6>

64. Rzymiski P., Klimaszuk P., Kubacki T., Poniedzialek B. The effect of glyphosate-based herbicide on aquatic organisms — case study // *Limnol. Rev.* 2010. V. 13. № 4. P. 215–220.
<https://doi.org/10.2478/limre-2013-0024>
65. Salbego J., Pretto A., da Silva V.M.M. et al. Glyphosate on digestive enzymes activity in piava (*Leporinus obtusidens*) // *Ciência Rural*, Santa Maria. 2014. V. 44. № 9. P. 1603–1607.
<https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20131399>
66. Salbego J., Pretto A., Gioda C.R. et al. Herbicide formulation with glyphosate affects growth, acetylcholinesterase activity and metabolic and hematological parameters in piava (*Leporinus obtusidens*) // *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 2010. V. 58. P. 740–745.
<https://doi.org/10.1007/s00244-009-9464-y>
67. Samanta P., Pal S., Mukherjee A.K., Ghosh A.R. Biochemical effects of glyphosate based herbicide Excel Mera 71 on enzyme activities of acetylcholinesterase (AChE), lipid peroxidation (LPO), catalase (CAT), glutathione-S-transferase (GST) and protein content on teleostean fishes // *Ecotoxicol. Environ. Safety.* 2014. V. 107. P. 120–125.
<https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2014.05.025>
68. Sánchez J.A.A., Varela Junior A.S., Corcini C.D. et al. Effects of Roundup formulations on biochemical biomarkers and male sperm quality of the livebearing *Jenynsia multidentata* // *Chemosphere.* 2017. V. 177. P. 200–210.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.02.147>
69. Sandrini J.Z., Rola R.C., Lopes F.M. et al. Effects of glyphosate on cholinesterase activity of the mussel *Perna perna* and the fish *Danio rerio* and *Jenynsia multidentata*: *In vitro* studies // *Aquat. Toxicol.* 2013. V. 130–131. P. 171–173.
<https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2013.01.006>
70. Shiogiri N.S., Paulino M.G., Carraschi S.P. et al. Acute exposure of a glyphosate-based herbicide affects the gills and liver of the neotropical fish, *Piaractus mesopotamicus* // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2012. V. 34. № 2. P. 388–396.
<https://doi.org/10.1016/j.etap.2012.05.007>
71. Sinhorin V.D.G., Sinhorin A.P., Teixeira J.M.S. et al. Effects of acute exposition to glyphosate-base herbicide on oxidative stress parameters and antioxidant responses in a hybrid Amazon fish surubim (*Pseudoplatystoma* sp.) // *Ecotoxicol. Environ. Safety.* 2014. V. 106. P. 181–187.
<https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2014.04.040>
72. Sinhorin V.D.G., Sinhorin A.P., Teixeira J.M.S. et al. Metabolic and behavior changes in surubim acutely exposed to a glyphosate-based herbicide // *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 2014. V. 67. № 4. P. 659–667.
<https://doi.org/10.1007/s00244-014-0073-z>
73. Struger J., Thompson D., Staznik B. et al. Occurrence of glyphosate in surface waters of Southern Ontario // *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 2008. V. 80. № 4. P. 378–384.
<https://doi.org/10.1007/s00128-008-9373-1>
74. Sviridov A.V., Shushkova T.V., Ermakova I.T. et al. Microbial degradation of glyphosate herbicides (review) // *Appl. Biochem. Microbiol.* 2015. V. 51. № 2. P. 188–195.
<https://doi.org/10.1134/S0003683815020209>
75. Szarek J., Siwicki A., Andrzejewska A. et al. Effects of the herbicide Roundup on the ultrastructural pattern of hepatocytes in carp (*Cyprinus carpio*) // *Mar. Environ. Res.* 2000. V. 50. P. 263–266.
[https://doi.org/10.1016/S0141-1136\(00\)00088-X](https://doi.org/10.1016/S0141-1136(00)00088-X)
76. Trotter D.M., Wong M.P., Kent R.A. Canadian water quality guidelines for glyphosate. Scientific Series № 170. Inland Waters Directorate, Water Quality Branch, Environment Canada. Ottawa, Ontario, 1990. 27 p.
77. Tsui M.T.K., Chu L.M. Aquatic toxicity of glyphosate-based formulations: comparison between different organisms and the effects of environmental factors // *Chemosphere.* 2003. V. 52. № 7. P. 1189–1197.
[https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(03\)00306-0](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(03)00306-0)
78. Tsui M.T.K., Chu L.M. Environmental fate and non-target impact of glyphosate-based herbicide (Roundup) in a subtropical wetland // *Chemosphere.* 2008. V. 71. № 3. P. 439–446.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2007.10.059>
79. USEPA (U.S. Environmental Protection Agency) edition of the drinking water Standards and Health Advisories. 2003. 12 p.
80. Webster T.M.U., Laing L.V., Florance H., Santos E.M. Effects of glyphosate and its formulation, Roundup, on reproduction in Zebrafish (*Danio rerio*) // *Environ. Sci. Technol.* 2014. V. 48. P. 1271–1279.
<https://doi.org/10.1021/es404258h>
81. Webster T.M.U., Santos E.M. Global transcriptomic profiling demonstrates induction of oxidative stress and of compensatory cellular stress responses in brown trout exposed to glyphosate and Roundup // *BMC Genomic.* 2015. V. 16. № 32. P. 1–14.
<https://doi.org/10.1186/s12864-015-1254-5>
82. Williams G.M., Kroes R., Munro I.C. Safety evaluation and risk assessment of herbicide Roundup and its active ingredient, glyphosate, for humans // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2000. V. 31. № 2. P. 117–165.
<https://doi.org/10.1006/rtph.1999.1371>
83. Zabolotkina E.A., Golovanov V.K., Golovanova I.L. Effects of Roundup herbicide and increase in water temperature on the parameters of peripheral blood cells in Amur sleeper *Perccottus glenii* Dybowski // *Inland Water Biol.* 2018. V. 11. № 2. P. 207–213.
<https://doi.org/10.1134/S1995082918020190>
84. Zebal Y.D., Lansini L.R., Costa P.G. et al. A glyphosate-based herbicide reduces fertility, embryonic upper thermal tolerance and alters embryonic diapause of the threatened annual fish *Austrolebias nigrofasciatus* // *Chemosphere.* 2018. V. 196. P. 260–269.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.12.196>
85. Zhang S., Xu J., Kuang X. et al. Biological impacts of glyphosate on morphology, embryo biomechanics and larval behavior in zebrafish (*Danio rerio*) // *Chemosphere.* 2017. V. 181. P. 270–280.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.04.094>

Physiological and Biochemical Status of Fish under the Effect of Glyphosate-Containing Herbicides (Review)

I. L. Golovanova^{a, *} and A. I. Aminov^b

*^aPapanin Institute for Biology of Inland Waters, Russian Academy of Sciences,
Borok, Nekouzskii raion, Yaroslavl oblast, 152742 Russia*

^bYaroslavl State Medical University, ul. Revolyutsionnaya 5, Yaroslavl, 150000 Russia

**e-mail: golovanova5353@mail.ru*

Effects of glyphosate-based herbicides on the morphological and physiological-biochemical parameters of fish have been reviewed. The dependence of the effect on the species, age and ecology of fish, herbicide concentration and experimental conditions, as well as anthropogenic factors was demonstrated.

Keywords: herbicides, glyphosate, Roundup, fish