

[https://doi.org/ 10.24412/2412-9062-2024-3-6](https://doi.org/10.24412/2412-9062-2024-3-6)

УДК 504.06: 575.856(476)(047.31)

**Камбурова Венера Сейтумеровна**

доктор биологических наук, заведующая лабораторией,  
Центр геномики и биоинформатики Академии наук Республики Узбекистан  
venera\_k75@mail.ru

**Маматкулова Шахноза Хакбердиевна**

Докторант,  
Центр геномики и биоинформатики Академии наук Республики Узбекистан  
shaxnoza.mamatkulova89@mail.ru

**Латыпова Эльвира Азатовна**

кандидат биологических наук, доцент,  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Пензенский государственный аграрный университет»  
elviralat@gmail.com

**Валидова Альбина Фаалевна**

Заведующая гинекологическим отделением,  
Андижанский филиал Республиканского специализированного научно-  
практического медицинского центра онкологии и радиологии Узбекистана  
alya.validova70@mail.ru

**Venera S. Kamburova**

DSc in biology Head of Laboratory,  
Center of genomics and bioinformatics of the Academy of Sciences of Uzbekistan  
venera\_k75@mail.ru

**Shakhnoza Kh. Mamatkulova**

PhD student,  
Center of genomics and bioinformatics of the Academy of Sciences of Uzbekistan  
shaxnoza.mamatkulova89@mail.ru

**Elvira A. Latypova**

Candidate of Biological Sciences, Associate Professor,  
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Penza State  
Agrarian University"  
elviralat@gmail.com

**Albina F. Validova**

Head of the gynecological department,  
Andijan branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center  
of Oncology and Radiology of Uzbekistan  
alya.validova70@mail.ru

**Определение кумулятивной способности при субхронической токсичности  
семян генно-модифицированных линий хлопчатника**

**Determination of the cumulative capacity for subchronic toxicity of seeds of  
genetically modified cotton lines**

**Аннотация.** Известно, что при многократном поступлении через малые промежутки времени любое чужеродное вещество может либо само накапливаться в организме, либо вызывать суммированные эффекты в виде нарушений биохимических процессов. Выяснение степени и характера такого действия позволяет с большой вероятностью предсказать возможность развития хронического отравления. В связи с этим в данной статье приводятся результаты оценки кумулятивного эффекта при определении субхронической токсичности семян линий хлопчатника, полученных путем РНК-интерференции.

**Ключевые слова:** генно-модифицированные организмы, биобезопасность, субхроническая токсичность, кумулятивная способность.

**Annotation.** It is known that repeated intake at short intervals of any foreign substance can either accumulate in the body itself or cause cumulative effects in the form of disturbances in biochemical processes. Determining the extent and nature of such an action makes it possible to predict the possibility of developing chronic poisoning with high probability. In this regard, this article presents the results of assessing the cumulative effect of determining the subchronic toxicity of cotton lines' seeds obtained by RNA interference.

**Key words:** genetically modified organisms, biosafety, subchronic toxicity, cumulative ability.

**Актуальность.** На сегодняшний день по данным ООН количество человек, испытывающих дефицит продовольствия, достигло 2 миллиардов [1]. Сегодня предпринимаются огромные усилия по искоренению голода на земном шаре, связанные с прорывами в области сельского хозяйства [2]. Однако несмотря на достижения селекционеров, не теряет актуальность вопрос создания за короткое время новых высокоурожайных сортов сельскохозяйственных культур устойчивых к стрессам [2]. На данный момент это невозможно без применения биотехнологических и генно-инженерных технологий.

Однако несмотря на то, что современная биотехнология может в значительной мере содействовать решению проблем, касающихся, в первую очередь, эффективного ведения сельского хозяйства [3], неконтролируемое использование генно-модифицированных (ГМ) культур может привести к нежелательным последствиям для здоровья человека [4,5].

**Цель исследования.** В связи с вышеизложенным, основной целью данной работы являлось проведение сравнительной оценки потенциальной общей токсичности семян генно-модифицированных (ГМ) линий хлопчатника, полученных путем РНК-интерференции.

**Методика исследования.** Объектом исследования являлись семена двух ген-нокаутных линий хлопчатника: RNAi\_FRS10 - устойчивая к засухе и засолению и рSyn-FoSTUA - устойчивая к фузариозному увяданию. В качестве контроля были использованы семена линии Кокер-312, созданной путем традиционной селекции.

Для проведения испытаний очищенные семена хлопчатника перемалывались в лабораторной мельнице до кашеобразного состояния, затем доводились дистиллированной водой до состояния суспензии. Опытные животные (белые крысы линии Вистар) были разделены на 2 группы. Первая группа (группа 1) получала суспензию семян линии RNAi\_FRS10, вторая (группа 2) суспензию линии pSyn-FoSTUA. Контрольные животные (контроль) – суспензию семян линии Кокер-312. Все животные получали ежедневно одинаковую дозу в 500 мг/кг массы тела внутривентрикулярно. Кормление животных осуществляли через 3 часа после введения дозы. Все процедуры, проводимые на животных, соответствовали Руководству Национального института здравоохранения США по уходу и использованию лабораторных животных [6].

Продолжительность эксперимента составляла 30 суток. Кумулятивная способность в подостром эксперименте методом субхронической токсичности определялась в соответствии с Руководством OECD [7]. Биохимические анализы крови проводили на полуавтоматическом биохимическом анализаторе «CYANSmart» (Cypress Diagnostics, Бельгия) по стандартным методикам, гематокрит определяли на гематокритной центрифуге (Cypress Diagnostics, Бельгия), развернутый анализ периферической крови определяли в камере Горяева.

Все данные были подвергнуты статистическому анализу с использованием пакета программ GraphPadPrizm 9.0.0. Данные представлены как средняя  $\pm$  стандартная ошибка. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне значимости 95% ( $p < 0,05$ ).

**Результаты исследования.** Согласно международным документам одним из важных этапов оценки общей токсичности ГМО является определение кумулятивной способности [8,9]. В связи с этим была исследована сравнительная субхроническая токсичность семян ГМ-хлопчатника.

Как видно из представленных в табл. 1 данных, в течение всего эксперимента животные всех групп одинаково снизили вес в первые 5 суток наблюдения и в последующем наблюдалось одинаковое прибавление в массу, при этом степень снижения и прироста масс тела не отличалась у опытных групп по сравнению с контролем.

**Таблица 1**

**Прирост массы тела крыс, наблюдаемых в эксперименте, в %**

Время наблюдения, дни	Группа животных		
	Контроль	Группа 1	Группа 2
0	100,0 $\pm$ 1,2	100,0 $\pm$ 1,1	100,0 $\pm$ 1,0
5	99,0 $\pm$ 1,0	99,5 $\pm$ 1,2	99,5 $\pm$ 1,25
10	113,8 $\pm$ 2,2	113,7 $\pm$ 2,3	117,7 $\pm$ 2,5
15	127,5 $\pm$ 3,1	128,6 $\pm$ 1,6	132,3 $\pm$ 2,8
30	140,8 $\pm$ 5,1	139,8 $\pm$ 3,3	144,8 $\pm$ 3,6

Наряду с определением массы тела, оценивались весовые коэффициенты внутренних органов [7] (табл. 2). Из данных, представленных в таблице 2,

видно, что относительная масса внутренних органов на конец эксперимента опытных животных практически не отличались от таковых у контрольной группы.

**Таблица 2**

**Массовый коэффициент внутренних органов опытных крыс, в %**

Исследуемые органы	Группы животных		
	Контроль	Группа 1	Группа 2
Сердце	0,33±0,03	0,34±0,01	0,32±0,01
Легкие	0,75±0,11	0,76±0,08	0,81±0,06
Печень	5,01±0,25	4,7±0,38	4,71±0,29
Почки	0,81±0,05	0,81±0,04	0,79±0,03
Селезенка	0,68±0,03	0,66±0,08	0,57±0,11
Надпочечники	0,027±0,002	0,029±0,002	0,029±0,003

Периферическая кровь является подвижной системой, быстро реагирующей на изменение гомеостаза организма вследствие неблагоприятных воздействий чужеродных веществ. В связи с этим было исследовано влияние введения суспензии семян хлопчатника на гематологические показатели периферической крови животных (табл. 3). При этом согласно Руководству OECD определялось общее количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и содержание гемоглобина у всех подопытных животных [7].

Полученные результаты показали, что длительное внутрижелудочное введение образцов крысам в испытанных дозах не влияло на гематологические показатели периферической крови: количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, содержание гемоглобина (табл. 3).

**Таблица 3**

**Морфологический состав крови крыс**

Группы животных	Исследуемые показатели			
	Эритроциты, $10^{12}/л$	Гемоглобин, г/л	Тромбоциты, $10^9/л$	Лейкоциты, $10^9/л$
Контроль	7,15±0,23	159,7±3,96	439,5±11,9	11,8±0,97
Группа 1	7,75 ±0,48	175,5± 5,5	397,0±14,6	11,1±0,80
Группа 2	6,95±0,2	152±5,3	423,0±23,7	13,3±0,95

Изучение активности трансфераз в сыворотке крови показало, что у животных, получавших оцениваемые образцы семян хлопчатника, наблюдалась равнозначная активность ферментов во всех группах. Показатель общего белка также не имел отличий между группами (табл. 4).

Таким образом, в ходе экспериментов по определению сравнительной субхронической токсичности семян ГМ-линий хлопчатника не было выявлено существенного увеличения токсического потенциала по сравнению с семенами хлопчатника Кокер-312, полученного методом классической селекции.

**Таблица 4**

**Показатели биохимических тестов крыс**

Группы животных	АЛТ, Е/л	АСТ, Е/л	ЩФ, Е/л	Общий белок, г/л
-----------------	----------	----------	---------	------------------

Контроль	60,3±2,6	118,7±6,5	596,7±28,7	69,75±1,7
Группа 1	67,7±2,4	118,0±2,2	594,5±32,8	69,4±3,9
Группа 2	72,74±4,7	131,7±4,25	575,3±20,1	67,8±4,1

**Заключение.** В заключение следует отметить, что на основании полученных данных семена ген-нокаутных сортов хлопчатника, могут быть отнесены к нетоксичным и малоопасным (IV класс опасности по ГОСТ 12.1.007) веществам, не оказывающим влияния на слизистые, не обладающие сенсibiliзирующей активностью и кумулятивной способностью [10]. Полученные результаты хорошо согласуются с имеющимися литературными данными, свидетельствующими о безопасности сельскохозяйственных культур, созданных с использованием метода РНК-интерференции [11,12].

### **Литература.**

1. *FAO et al. The State of Food Security and Nutrition in the World 2020. Rome: FAO, 2020. 320 p.*
2. *van Meijl H. et al. Modelling alternative futures of global food security: Insights from FOODSECURE // Glob. Food Sec. 2020. Vol. 25. P. 100358.*
3. *Ghimire B.K. et al. Assessment of Benefits and Risk of Genetically Modified Plants and Products: Current Controversies and Perspective // Sustainability. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 2023. Vol. 15, № 2. P. 1722.*
4. *Mishra M., Kumari S. Biosafety issues related to genetically engineered crops // MOJ Curr. Res. Rev. 2018. Vol. 1, № 6. P. 272–276.*
5. *Nawaz M.A. et al. GMOs: History, Economic Status, Risks, and Socio-Economic Regulatory Frameworks // GMOs and Political Stance / ed. Nawaz M.A. et al. Academic Press, 2023. P. 1–13.*
6. *National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Washington (DC): National Academies Press (US), 2011. 1–246 p.*
7. *OECD. Test No. 407: Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents // OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Paris: OECD Publishing, 2008. P. 1–13.*
8. *ESFA. Guidance for risk assessment of food and feed from genetically modified plants // EFSA J. 2016. Vol. 9, № 5. P. 1–37.*
9. *FAO/WHO. CAC/GL 44-2003. Principles for the Risk Analysis of Foods Derived From Modern Biotechnology. FAO/WHO, 2011. 1–3 p.*
10. *ГОСТ 12.1.007. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. 2nd ed. Москва: Стандартинформ, 2007. 1–7 p.*
11. *Yang S. et al. Safety and immunogenicity of a recombinant tandem-repeat dimeric RBD-based protein subunit vaccine (ZF2001) against COVID-19 in adults: two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 and 2 trials // Lancet Infect. Dis. Lancet Publishing Group, 2021. Vol. 21, № 8. P. 1107–1119.*
12. *Mezzetti B. et al. RNAi: What is its position in agriculture? // J. Pest Sci. 2020. Vol. 93, № 4. P. 1125–1130.*