

<https://doi.org/10.24412/2412-9062-2024-3-20>

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

**Оценка специфической токсичности семян линий хлопчатника,  
полученных методом РНК-интерференции**

**Assessment of the specific toxicity of seeds of cotton lines obtained by RNA  
interference**

**Аннотация.** Известно, что одними из наиболее обсуждаемых в литературе эффектами генно-модифицированных организмов на здоровье человека являются потенциальное гонадотоксическое и тератогенное воздействие. Это связано с тем, что предсказать отдаленные последствия воздействия ГМО на потомство достаточно сложно. В связи с этим в данной статье приводятся результаты оценки специфической токсичности семян линий хлопчатника, полученных путем РНК-интерференции.

**Ключевые слова:** генно-модифицированные организмы гонадотоксичность, мутагенность, эмбриотоксичность, тератогенность.

**Annotation.** It is known that some of the most discussed effects of genetically modified organisms on human health in the literature are potential gonadotoxic and teratogenic effects. This is because it is quite difficult to predict the long-term consequences of exposure to GMOs on offspring. In this regard, this article presents the results of assessing the specific toxicity of seeds of cotton lines obtained by RNA interference.

**Key words:** genetically modified organisms, gonadotoxicity, mutagenicity, embryotoxicity, teratogenicity.

**Актуальность.** В настоящее время современная биотехнология находит обширное применение в сельском хозяйстве [1]. Создание новых высокоурожайных сортов сельскохозяйственных культур устойчивых к стрессам с использованием биотехнологических и генно-инженерных технологий приносит значительные выгоды [1,2].

Однако несмотря на это, в доступной литературе имеется большое количество публикаций не только о неблагоприятном воздействии продукции из ГМО на организм, проявляющемся в виде различной патологии, но и о способности этой продукции вызывать специфическую токсичность у млекопитающих, включая гонадотоксичность, мутагенность, эмбриотоксичность и тератогенность [3–6].

**Цель исследования.** Целью данной работы являлось проведение сравнительной оценки специфической токсичности семян генно-модифицированных (ГМ) линий хлопчатника, полученных путем РНК-интерференции.

**Методика исследования.** Объектом исследования являлись семена геннокаутных линий хлопчатника: RNAi\_FRS10 - устойчивая к засухе и засолению и pSyn-FoSTUA - устойчивая к фузариозному увяданию. Контролем послужили 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 внутривенно. 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 [7].

Продолжительность эксперимента составляла 6 месяцев. Гонадотоксический и мутагенный эффекты изучались в соответствии с регламентирующими документами ESFA и OECD [8,9]. Эмбриотоксический и тератогенный эффекты проводили в соответствии со стандартами OECD [8].

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.** При изучении гонадотоксического действия продукции, полученной из семян хлопчатника, в качестве критерия гонадотоксического (мутагенного) действия изучаемой продукции использовались косвенные показатели морфофункционального состояния гонад. Функциональное состояние яичников определяли по показателям, характеризующим эстральный цикл и количественную оценку структурных элементов (табл. 1).

**Таблица 1**

**Оценка эстрального цикла белых крыс при воздействии семян хлопчатника**

Продукт	Количество дней в цикле		Активный период проэструс, эструс		Покой диэструс, метаэструс		Количество циклов на самку в месяц	
	30 дней	75 дней	30 дней	75 дней	30 дней	75 дней	30 дней	75 дней
Контроль	7,69	7,50	3,93	3,52	3,76	3,98	3,90	4,00
Группа 1	7,46	7,76	3,78	3,71	3,68	4,05	4,02	3,87
Группа 2	7,65	7,71	3,87	3,83	3,78	3,88	3,92	3,89

Как видно из табл. 1, длительный прием суспензии семян хлопчатника не оказывает влияния на репродуктивную систему самок. Все показатели: длительность активного периода эстрального цикла (проэструс и эструс), покоя (диэструс и метаэструс), количество дней в цикле и количество циклов на самку в месяц достоверно не отличаются от таковых у контрольных животных.

Потенциальная мутагенность семян хлопчатника была изучена двумя тестами: учет частоты аномальных головок сперматозоидов (АГС) и доминантных летальных мутаций (ДЛМ) в зародышевых клетках [8]. Результаты теста учета АГС представлены в табл. 2.

**Таблица 2**

**Индукция аномальных головок сперматозоидов у крыс после субхронического введения суспензии семян хлопчатника**

Продукт	Количество		Аномальные головки сперматозоидов	
	самцов	спермиев	абсолютное	%
Контроль	6	1000	11,0	1,1
Группа 1	6	1000	12,0	1,2
Группа 2	6	1000	14,0	1,4

При этом многократное воздействие продукции в субхроническом опыте установило следующее. В опытных группах наблюдали частоту аномалий головок сперматозоидов 1,2 и 1,4%. Тогда как частота АГС у контрольной группы составляет 1,0%.

При оценке эмбриотоксического и тератогенного эффекта обнаружено, что на протяжении всего периода введения суспензии из семян хлопчатника ГМ-линий хлопчатника RNAi\_FRS10 и pSyn-FoSTUA и контрольной линии Кокер-312 у крыс-самок во всех опытных группах не отмечали признаков токсикоза, падежа и видимых нарушений беременности. Масса и размеры плодов от опытных групп были сравнимы с данными контроля. При внешнем осмотре эмбрионов не было обнаружено уродств, аномалий в развитии эмбрионов не зарегистрировано (табл. 3).

**Таблица 3**

**Влияние продуктов переработки семян хлопчатника на пре- и постнатальное развитие крыс**

Показатель	Оценка беременности у крыс		
	Контроль	Группа 1	Группа 2
<b>Пернатальное развитие</b>			
Среднее число плодов на одну самку	12,25±0,75	12,00±1,08	11,50±0,87
Общая эмбриональная смертность, %	12,1±0,69	14,28±2,07	13,30±1,98
Масса плода, г	2,70±0,03	2,65±0,04	2,62±0,05
Число эмбрионов с аномалиями развития:	0	0	0
<b>Постнатальное развитие</b>			
Продолжительность беременности, сут	22,00±0,1	21,75±0,25	22,00±0,41
Среднее число крысят на самку при рождении	11,5±0,62	10,25±0,86	10,34±0,48
Число мертвых крысят	0	0	0
Краниокаудальный размер на 3-и сутки, см	5,35±0,10	5,31±0,10	5,20±0,09
Масса на 30 сутки крысят, г	98,63±7,25	102,0±05,41	96,09±4,55

Примечание: \*- P≥0,05

В ходе оценки влияния семян ГМ-линий хлопчатника на постнатальное развитие крыс первого поколения выявлено, что при введении в рацион семян

ГМ-линий хлопчатника в дозе обычного среднесуточного применения гибель крысят в первый месяц жизни отсутствовала. Физическое развитие потомства протекало без значимых отклонений от нормы (табл. 3).

Таким образом, проведенные исследования не выявили наличия специфической токсичности семян ГМ-линий хлопчатника RNAi\_FRS10 и pSyn-FoSTUA.

**Заключение.** В заключение следует отметить, что полученные результаты оценки специфической токсичности продуктов переработки семян RNAi-хлопчатника свидетельствуют об отсутствии мутагенного эффекта, гонадотоксичности, эмбриотоксичности и тератогенности. Данные результаты хорошо коррелируют с имеющимися литературными данными об отсутствии токсических эффектов сельскохозяйственных культур, полученных с использованием RNAi технологии [10–12].

#### **Литература.**

1. van Meijl H. et al. *Modelling alternative futures of global food security: Insights from FOODSECURE // Glob. Food Sec.* 2020. Vol. 25. P. 100358.
2. 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.*
3. Lemke S., Tao X., Kushner G.J. *Assuring the Food Safety of Crops Developed through Breeding // ACS Agric. Sci. Technol.* 2022. Vol. 2, № 6. P. 1151–1165.
4. Dayé C. et al. *Social Acceptability of Cisgenic Plants: Public Perception, Consumer Preferences, and Legal Regulation // Cisgenic Crops: Safety, Legal and Social Issues. Concepts and Strategies in Plant Sciences / ed. Chaurasia A., Kole C. Cham: Springer, 2023. P. 43–75.*
5. Seralini G.-E. *Update on long-term toxicity of agricultural GMOs tolerant to roundup // Environ. Sci. Eur.* 2020. Vol. 32, № 1. P. 18.
6. Smyth S.J. *The human health benefits from GM crops // Plant Biotechnol. J.* 2020. Vol. 18, № 4. P. 887–888.
7. *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.*
8. *OECD. Test No. 421: Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test // OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Paris: OECD Publishing, 2016. P. 1–16.*
9. *OECD. Test No. 487: In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Test // OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Paris: OECD Publishing, 2016. P. 1–29.*
10. Schiemann J. et al. *Risk Assessment and Regulation of Plants Modified by Modern Biotechniques: Current Status and Future Challenges // Annu. Rev. Plant Biol.* 2019. Vol. 70. P. 699–726.
11. Mezzetti B. et al. *RNAi: What is its position in agriculture? // J. Pest Sci.*

2020. Vol. 93, № 4. P. 1125–1130.

12. Liu S. et al. RNA-based technologies for insect control in plant production // *Biotechnol. Adv.* 2020. Vol. 39. P. 107463.