

**ГЕНЕТИКА ВА ЎСИМЛИКЛАР ЭКСПЕРИМЕНТАЛ БИОЛОГИЯСИ
ИНСТИТУТИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02/30.12.2019.B.53.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ГЕНОМИКА ВА БИОИНФОРМАТИКА МАРКАЗИ

КАМБУРОВА ВЕНЕРА СЕЙТУМЕРОВНА

**ГЕНЕТИК ЎЗГАРТИРИЛГАН ОРГАНИЗМЛАР: УЛАРНИНГ
ХАВФСИЗЛИГИНИ ВА ҚОНУНЧИЛИК БАЗАСИНИ БАҲОЛАШ**

03.00.14 – Геномика, протеомика ва биоинформатика

**БИОЛОГИЯ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2023

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации
Contents of the abstract of doctoral (DSc) dissertation

Камбурова Венера Сейтумеровна

Генетик ўзгартирилган организмлар: уларнинг хавфсизлигини ва қонунчилик базасини баҳолаш..... 3

Камбурова Венера Сейтумеровна

Генетически модифицированные организмы: оценка их безопасности и законодательной базы..... 27

Kamburova Venera Seytumerovna

Genetically modified organisms: assessment of their safety and legal framework..... 51

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 55

**ГЕНЕТИКА ВА ЎСИМЛИКЛАР ЭКСПЕРИМЕНТАЛ БИОЛОГИЯСИ
ИНСТИТУТИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02/30.12.2019.B.53.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ГЕНОМИКА ВА БИОИНФОРМАТИКА МАРКАЗИ

КАМБУРОВА ВЕНЕРА СЕЙТУМЕРОВНА

**ГЕНЕТИК ЎЗГАРТИРИЛГАН ОРГАНИЗМЛАР: УЛАРНИНГ
ХАВФСИЗЛИГИНИ ВА ҚОНУНЧИЛИК БАЗАСИНИ БАҲОЛАШ**

03.00.14 – Геномика, протеомика ва биоинформатика

**БИОЛОГИЯ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2023

Докторлик (DSc) диссертация мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2023.3.DSc/B61 рақами билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Геномика ва биоинформатика марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.genetika.uz) ва «Ziyonet» Ахборот-таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Турдикулова Шахлохон Уткуровна
биология фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Убайдуллаева Хуршида Абдуллаевна
биология фанлари доктори

Элинская Ольга Леонтьевна
тиббиёт фанлари доктори, катта илмий ходим

Абдуллаев Алишер Абдумавлонович
биология фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Ўзбекистон Миллий университети

Диссертация ҳимояси Генетика ва ўсимликлар экспериментал биологияси институти ҳузуридаги DSc.02/30.12.2019.B.53.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2023 йил «__» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100128, Тошкент вилояти, Қибрай тумани, Юқори-юз, Генетика ва ўсимликлар экспериментал биологияси институти мажлислар зали. Тел.:(+99871)264-23-90, факс (+99871)264-23-90. E-mail:igebr@academy.uz).

Диссертация билан Генетика ва ўсимликлар экспериментал биологияси институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (за №__ рақам билан рўйхатга олинган). Адрес: 111226, Тошкент вилояти, Қибрай тумани, Юқори-юз. Тел.:(+99871)264-23-90, факс (+99871)264-23-90.

Диссертация автореферати 2023 йил «__» _____ да тарқатилган.

(2023 йил «__» _____ № _____ рақамли реестр баённомаси)

А.А.Нариманов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, к/х.ф.д., профессор

И.Дж.Курбанбаев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, б.ф.д., профессор

С.К.Бабоев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, б.ф.д., профессор

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Ҳозирги кунда дунёдаги глобал иқлим ўзгариши ва аҳоли сонини ошиши сабабли қисқа муддатда қишлоқ хўжалиги экинларнинг стрессга чидамли янги юқори ҳосилдор навларини олиш долзарб бўлиб бу масалани биотехнология ва ген муҳандислиги услубларини қўллашсиз ҳал қилиб бўлмайди. Бироқ, замонавий биотехнология маҳсулотларини катта даромад келтиришига қарамадан улар инсон саломатлиги ва атроф-муҳит учун потенциал хавф туғдириши мумкин деган фикр мавжуд. Шу нуқтаи назардан, ген муҳандислик фаолияти (ГМФ) ва генетик модификацияланган организмлар (ГМО) хавфини баҳолаш муаммосининг долзарблиги улардан фойдаланишдаги хавфларини баҳолаш ва инсон саломатлиги ва атроф-муҳитни ҳимоя қилишини таъминлаш учун илмий далилларга асосланган услубларни ишлаб чиқиш, шунингдек, ген муҳандислик фаолиятининг эҳтимолий салбий оқибатларини олдиндан кўра билиш ва олдини олишдан иборатдир.

Шу сабабли дунё тадқиқотчиларининг асосий мақсадларидан бири ГМО хавфсизлигини аниқлаш усуллари ва ёндашувларини ишлаб чиқишдир. Бу борадаги изланишлар натижасида, ҳозирга қадар ГМОларнинг инсон саломатлиги ва атроф-муҳит учун хавфсизлигини баҳолашнинг самарали тизимлари ишлаб чиқилди. Унда таклиф этилаётган генетик модификацияни режалаштириш босқичидан тортиб, хўжалик фаолиятида ГМОлардан фойдаланиш ҳуқуқини берувчи трансген навнинг давлат рўйхатидан ўтказилганлиги тўғрисидаги гувоҳнома олишгача қўлланиладиган ёндашув ва усулларнинг бутун мажмуаси мавжуд. Дунёнинг аксарият ривожланган давлатларида биохавфсизлик бўйича махсус қонун ҳужжатлари қабул қилинган ва самарали фаолият кўрсатмоқда ҳамда уни амалга ошириш учун тегишли ваколатли органлар ташкил этилган.

Ўзбекистонда қишлоқ хўжалиги экинларининг юқори ҳосилдор, касаллик ва зараркунандаларга чидамли янги навларини олиш ва жорий этишга йўналтирилган илмий-тадқиқот ишларини кенгайтиришга катта эътибор қаратилмоқда. 2022-2026-йилларда Янги Ўзбекистонни ривожлантириш стратегиясида¹ “Қишлоқ хўжалигини жадал ривожлантириш ва илғор илм-фан ютуқларини татбиқ этиш ҳисобидан қишлоқ хўжалигининг ҳар йили камида 5 фоиз ўсишини таъминлаган ҳолда деҳқон ва фермерлар даромадларини камида икки баробар ошириш” вазифаси белгиланган. Бу вазифалардан келиб чиқиб, замонавий ген инженерия усулларида фойдаланган ҳолда қишлоқ хўжалиги экинларининг ноқулай экологик шароит ва патогенларга чидамли янги навларини яратиш муҳим аҳамиятга эга. Шу билан бирга, биохавфсизлик бўйича Картаген протоколининг ратификация қилиниши тадқиқотчилар олдига яратилган

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон “2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида” ги фармони

генетик модификацияланган экин навларининг хавфсизлигини баҳолаш вазифасини кўяди.

Мазкур диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон “2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида” ги Фармони, Ўзбекистон Республикасининг 2019-йил 14-октябрдаги ЎРҚ-569-сон “Ўзбекистон Республикасининг биологик хилма-хиллик ҳақидаги Конвенциянинг биоҳавфсизлик бўйича Картахена протоколига қўшилиши тўғрисида” қонуни, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020-йил 25-ноябрдаги “Биотехнологияларни ривожлантириш ва мамлакатнинг биологик хавфсизлигини таъминлаш тизимини такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида” ги ПҚ-4899-сон қарори, ҳамда мазкур соҳага тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологияларини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг V. “Қишлоқ хўжалиги, биотехнология, экология ва атроф-муҳит муҳофазаси” устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотларга шарҳи². Инсон саломатлигига (токсиклик, аллергиялик ва генларнинг горизонтал кўчиши) ва атроф-муҳитга потенциал салбий таъсирини (генлар миграцияси хавфи, чидамли организмларнинг пайдо бўлиши, бегона ўтлар пайдо бўлиш потенциалининг ошиши ва нишондан ташқари ген таъсири) баҳолашга қаратилган тадқиқотлар дунёнинг турли тадқиқот марказлари ва таълим муассасалари, шу жумладан Австралиянинг Faculty of Science (School of Biosciences, The University of Melbourne), Хиндистонда Defence Food Research Laboratory, Siddarthanagar, Европа комиссиясининг қўшма тадқиқот маркази (European Commission’s Joint Research Centre), Польшанинг (University of Medical Sciences, Poznan, Poland), Корея (Konkuk University, Seoul ва Kangwon National University) университетларида олиб борилмоқда.

Сўнгги йилларда чоп этилган илмий нашрларга кўра, дунё тадқиқотчилари томонидан олиб борилган катор илмий тадқиқотларнинг (M.Kramkowska et.al 2013; R.Raman, 2017; A.S.Bawa and K.R.Anilakumar, 2013; Orlando Acosta, 2008) натижалари асосида ГМ экинларини етиштириш ва истеъмол қилиш билан боғлиқ потенциал хавфларни баҳолаш стратегиялари ишлаб чиқилган ва ГМ озиқ-овқат экинлари анъанавий селекция усуллар билан олинган экинларга нисбатан хавфли эмас, ҳамда ГМ экинлари бутун дунё бўйлаб тўйиб овқатланмайдиган одамлар сонини камайтиришга ҳисса қўшиши мумкин деган хулосага келинган.

Шунда, трансген маккажўхори TC1507 линиясининг инсон саломатлиги

² Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи <https://www.msstate.edu>, <https://www.mafes.msstate.edu>, <https://www.tamu.edu>, <https://biodiversity.uoguelph.ca>, www.hzau.edu.cn, <https://www.natureindex.com>

ва атроф-муҳитга бўлган салбий таъсирини баҳолаш бўйича бутун дунё бўйлаб ўтказилган тадқиқотлар натижасида модел ҳайвонларга ҳеч қандай салбий таъсир аниқланмаган ва трансгенларнинг TC1507 линиясидан бошқа ёввойи турларга ва микроорганизмлар горизонтал ва вертикал кўчиши кузатилмаган. Шунингдек, тадқиқотлар доирасида нишондан ташқари организмларга мақсаддан ташқари таъсирлар аниқламаган (Dow AgroSciences LLC, АҚШ). Гербицидларга чидамли маккажўхори DP-Ø9814Ø-6 (A DuPont Company, США), глифосатга чидамли соя линияси DP-356Ø43-5 (DuPont Haskell Global Centers for Health and Environmental Sciences, АҚШ), гербицидларга чидамли канола линияси DP-Ø73496-4 (DuPont Haskell Global Centers for Health and Environmental Sciences, АҚШ), шунингдек, РНК интерференцияси усули билан олинган ўсимлик линиялар учун аналогик натижалар олинган (Monsanto Company, АҚШ и Brigham and Women's Hospital, АҚШ).

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунёда кўплаб тадқиқотчилар ГМ экинларнинг инсон саломатлиги ва атроф-муҳит учун хавфсизлигини баҳолаш билан шуғулланиб келишмоқда. Хусусан, К. Pauwels (2015), E.L. Levitsky (2016), A. Nadal et al. (2018), P.A. Giraldo et al. (2018), B. De Santis et al. (2018), J.S. Petrick et al. (2015, 2016), C. Mallory-Smith (2015), A.M. Tsatsakis (2017), G. Vaktavachalam et al. (2015), B. Delaney (2014) ва бошқа бир қатор олимлар ГМ-экинларининг инсон саломатлига ва атроф-муҳит учун хавфсизлигини баҳолаш бўйича тадқиқотлар ўтказганлар.

Ўзбекистонда “Порлоқ” серияли ген-нокаут ғўза навлари чигитини қайта ишлаш маҳсулотларининг хавфсизлиги текшириш И-2015-6-15 “Ген нокаут Порлоқ – ғўза навларининг чигитларини қайта ишлаш маҳсулотларини кимёвий, биокимёвий ва фармакотоксикологик кўрсаткичларини баҳолаш” бўйича чекланган тадқиқотлар идоралараро лойиҳа доирасида амалга оширилган.

Бирок, ГМ ғўзанинг инсон саломатлиги ва атроф-муҳитга бўлган хавф-хатарларини комплекс баҳолаш бўйича илмий ишлар ҳалигача амалга оширилмаган.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган илмий – тадқиқот муассасасининг илмий–тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқотлари Геномика ва биоинформатика маркази тадқиқот ишлари режаларининг И-2015-6-15 “Ген нокаут Порлоқ – ғўза навларининг чигитларини қайта ишлаш маҳсулотларини кимёвий, биокимёвий ва фармакотоксикологик кўрсаткичларни баҳолаш” (2015-2016) инновацион, ФА-Ф-5-025 “Ўзанинг ген-нокаут навлари протеоми ва метаболомини тадқиқ қилиш” (2017-2020) фундаментал ва ПЗ-2021022211 “Ген-муҳандислиги ёрдамида яратилган янги ўсимлик турлари ва навларининг биохавфсизлигини баҳолаш технологиясини ишлаб чиқиш” (2021-2023) амалий лойиҳалар доирасида амалга оширилди.

Тадқиқотнинг мақсади Порлоқ ген-нокаут ғўза навларининг хавфсизлигини комплекс баҳолаш, шунингдек, ген муҳандислиги фаолиятини қонунчилик билан тартибга солиш бўйича мавжуд халқаро тажрибани таҳлил

қилиш ва умумлаштиришдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

Порлоқ ғўза навларини молекуляр генетик тавсифлаш ҳамда нишон ва дифференциал экспрессияланувчи (ДЭГ) генлари экспрессия даражаси аниқлаш;

Порлоқ ғўза навлари чигитида генетик модификация таъсирида макро-, микро- ва антинутриентлар таркибидаги ўзгаришларни аниқлаш;

Порлоқ ғўза чигитларини қайта ишлаш маҳсулотларининг умумий ва специфик токсиклигини, ҳамда потенциал аллергенлигини аниқлаш;

Порлоқ ғўза навлари генларнинг вертикал ва горизонтал кўчиш хавфини, ҳамда чидамли организмларнинг пайдо бўлиш ва бегона ўтлар потенциалининг ортиши эҳтимолини баҳолаш;

Порлоқ ғўза навларининг нишонда бўлмаган организмлар – одамлар (*Homo sapiens*), асаларилар (*Apis mellifera*), хонқизи (*C. septempunctata*), кўсак курти (*Helicoverpa armigera*) ва ғўза шираси (*Aphis gossypii*) геномларига таъсир қилиш эҳтимолини баҳолаш;

ГМФни тартибга солиш соҳасидаги халқаро ва миллий қонунчиликни таҳлил қилиш ва умумлаштириш.

Тадқиқот объекти Порлоқ-2 ва Порлоқ-4 ғўза навлари чигитлари ва чигитни қайта ишлаш маҳсулотлари (пахта ёғи, шроти ва пўстлоғи), Кокер-312 дастлабки линияси чигитлари, ҳамда назорат нав сифатида классик селекция усуллари ёрдамида олинган АН- Баёвут-2 навининг чигитларни қайта ишлаш маҳсулотлари (пахта ёғи, шроти ва пўстлоғи), рHellsgate-8::РНУА1 генетик конструкцияси, шунингдек, биохавфсизлик соҳасидаги меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатлардан иборат.

Тадқиқот предмети Порлоқ ғўза навларининг молекуляр-генетик, биокимёвий, токсикологик, аллергологик ва экологик хавфсизлиги кўрсаткичларидан иборат.

Тадқиқот усуллари. Диссертация тадқиқотларида молекуляр генетиканинг асосий усуллари, геномиканинг замонавий усуллари, биоинформатика усуллари (BLASTN таҳлили, *in silico* тахмин қилиш, siRNA иккиламчи структура аниқлаш ва фолдинги), биокимё ва биоорганик кимёнинг анъанавий усуллари, токсикологик усуллар ҳамда статистик таҳлил усулларидан фойдаланилган.

Диссертация тадқиқотининг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор, ғўза фитохром А1 гени учун яратилган RNAi-конструкцияси ўрта толали ғўзанинг бошқа генларига нишондан ташқари таъсир этмаслиги ва назорат Кокер-312 линиясига нисбатан ДЭГларнинг экспрессия даражасини ўзгартирмаслиги аниқланган;

ғўза геномига рHellsgate-8::РНУА1 генетик конструкциясининг киритилиши ғўза RNAi навларининг муҳим эквивалентлигига, хусусан, асосий макро-, микро- ва антинутриентларнинг таркибига таъсир кўрсатмаслиги ва шу сабабли ғўза чигитининг озуқавий қиймати ҳамда токсик потенциалининг ўзгаришига олиб келмаслиги кўрсатилган;

Порлоқ ғўза навлари чигитлардан олинган тозаланган пахта ёғини АН-Баёвут-2 нави ёғига нисбатан умумий токсиклигини баҳолашда ғўза геномига рHellsgate-8::РНҮА1 генетик конструкцияси киритилганда умумий токсик потенциалнинг ошмаслиги аниқланган;

специфик токсикликни тадқиқ қилишда ғўза геномига рHellsgate-8::РНҮА1 генетик конструкциясини киритилиши Порлоқ ғўза навлари чигитларини қайта ишлашдан олинган маҳсулотларда мутагенлик эффекти, гонадотоксиклик, эмбриотоксиклик ва тератогенликнинг АН-Баёвут-2 навига нисбатан кучаймаслиги аниқланган;

ғўзада РНК интерференция усули ёрдамида Порлоқ ғўза навлари чигитларини қайта ишлашдан олинган маҳсулотларнинг АН-Баёвут-2 ғўза навининг аналогик маҳсулотларига нисбатан аллергенлик даражаси ошмаслиги аниқланган;

Порлоқ ғўза навларидан ёввойи ўсувчи қариндош турларига генларнинг вертикал кўчиб ўтиш эҳтимоли пастлиги, бироқ Порлоқ ғўза навларидан трансгенларнинг Ўзбекистонда етиштириладиган бошқа маъданий ғўза навларига кўчиб ўтиш эҳтимоли мавжудлиги кўрсатилган;

Порлоқ ғўза навларидан трансгенларни бактерия геномига горизонтал кўчиб ўтиш имконияти мавжудлигига қарамай, салбий таъсир эҳтимоли паст эканлиги аниқланган;

рHellsgate-8::РНҮА1 генетик конструкцияси *G. hirsutum* фитохром А1 гени учун юқори спецификликка эга эканлиги аниқланди, бу эса чидамли организмларнинг пайдо бўлиши ва бегона ўтлар потенциалининг ортиши хавфининг баҳоланаётган Порлоқ навлари учун аҳамиятсиз эканлиги аниқланган;

рHellsgate-8::РНҮА1 генетик конструкциясидан ҳосил бўлган siRNA нинг йўналтирувчи ва йўловчи занжирлари ҳам нишонда бўлмаган организмлар – одамлар (*Homo sapiens*), асаларилар (*Apis mellifera*), хонқизи (*C. septempunctata*), кўсак қурти (*Helicoverpa armigera*) ва ғўза шираси (*Aphis gossypii*) геномларига номақбул таъсир кўрсатмаслиги аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

Порлоқ ғўза навлари чигитлари таркибидаги асосий макро-, микро- ва антинутриентлар таркиби, назорат Кокер-312 линияси чигитлари таркиби билан аҳамиятли даражада тенг эканлиги аниқланди, бу эса генетик модификациянинг ўрта толали ғўзанинг бошқа генларига нишондан ташқари ва кутилмаган таъсири йўқлигини кўрсатади;

ғўза геномига рHellsgate-8::РНҮА1 генетик конструкциясининг киритилиши Порлоқ ғўза навлари чигитларини қайта ишлашдан олинган маҳсулотларини АН-Баёвут-2 назорат навидан олинган шунга ўхшаш маҳсулотлар билан солиштирганда умумий (ўткир, ўткирости ва сурункали) ва специфик токсиклик (мутагенлик, гонадотоксиклик, эмбриотоксиклик ва тератогенлик), шунингдек, аллергенли ошмаганини кўрсатди. Бу Порлоқ ғўза навлари чигитларини қайта ишлашдан олинган маҳсулотларининг инсон саломатлиги учун хавфсиз эканлиги ҳақида гапиришга имкон беради;

Порлоқ ғўза навларининг экологик хавф-хатарлари (генларни вертикал ва горизонтал кўчиб ўтиши, чидамли организмларнинг пайдо бўлиши ва бегона ўтлар потенциалининг ошиши, шунингдек, нишонда бўлмаган организмлар геномларига таъсири) эҳтимоли паст эканлиги аниқланди, бу эса атроф-муҳитга салбий таъсир йўқлигидан далолат беради;

ГМ-экинларининг муҳим эквивалентлиги, потенциал токсиклиги ва аллергенлигини баҳолаш учун методология ишлаб чиқилди, экотизимларда генлар миграцияси эҳтимоли, чидамли организмларнинг пайдо бўлиш хавфи, ГМО ларнинг бегона ўтлар потенциалининг ошиши ва ГМОларнинг нишондан ташқари таъсири, шунингдек, генетик конструкцияни ген-нокаут Порлоқ навларидан Ўзбекистонда етиштириладиган бошқа пахта навларига кўчиб ўтиш хавфини камайтириш бўйича тавсиялар ишлаб чиқилди.

Олинган натижаларнинг ишончлилиги замонавий молекуляр-генетик, биоинформатик, биокимёвий ва токсикологик тадқиқот усулларидан ҳамда маълумотларни статистик таҳлил қилиш орқали олинган натижалар билан тасдиқланган: вариацион таҳлил (ANOVA), корреляция таҳлили учун Пирсон мезони ва бошқа статистик усуллар, олиб борилган илмий тадқиқотлар натижалари халқаро ва Республика миқёсидаги илмий-амалий конференцияларда муҳокама қилинганни ва илмий нашрларда чоп этилгани.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти Порлоқ ғўза навларининг инсон саломатлиги ва атроф-муҳит учун хавфсизлиги асосларини ўрганиш, уларнинг назорат Кокер-312 линиясига нисбатдан сезиларли эквивалентлигини аниқлаш, чигит маҳсулотларининг токсик ва аллергик таъсирларнинг йўқлиги, паст даражадаги экологик хавф-хатар юзага келиш эҳтимоли даражасини аниқлаш, шунингдек, ГМО ни тартибга солиш соҳасидаги халқаро қонунчилик базасини таҳлил қилинганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ГМ-экинларининг инсон саломатлиги (асосий эквивалентлик, потенциал токсиклик ва аллергенлик) ва атроф-муҳит (экотизимларда генлар миграцияси, чидамли организмларнинг пайдо бўлиши, ГМО ларда бегона ўтлар потенциалининг ошиши, нишондан ташқари таъсирлар) учун хавфларни баҳолаш методологиясини ишлаб чиқиш, шунингдек, Порлоқ ғўза навларидан бошқа навларга генетик конструкцияларни кўчиб ўтиш хавфини камайтириш бўйича тавсиялар ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Порлоқ ғўза навларининг хавфсизлигини ва ГМО ни тартибга солиш соҳасидаги халқаро қонунчилик базасини ўрганиш асосида:

Ўзбекистон Республикаси худудида генетик модификацияланган организмлар айланиши ва улардан фойдаланишни тартибга солувчи ва назорат қилиш соҳасидаги қонунчилик базасини таҳлил қилиш натижалари “Биологик хилма-хиллик ҳақидаги конвенциянинг биохавфсизлик бўйича Картахена протоколи (Монреаль, 2000 йил 29 январь) қоидаларини амалга ошириш чоратadbирлари тўғрисида”ги Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамасининг

қарор лойиҳаси ишлаб чиқишда фойдаланилган (Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлигининг 2023-йил 17-июлдаги 01/04-1438-сон маълумотномаси). Натижада Ўзбекистон Республикаси ҳудудида ГМО айланиши ва фойдаланиш нитартибга солувчи ва назорат қилувчи давлат органларини аниқлаш имконини берган;

ген муҳандислиги усулида яратилган Порлоқ гўза навларининг биохавфсизлигини аниқлаш бўйича тадқиқот натижалари “Генетик модификацияланган организмлар ва уларнинг маҳсулотлари хавфсизлигини илмий экспертизасини ташкил этиш ва ўтказиш” тўғрисидаги низомни ишлаб чиқишда жорий этилган (Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлигининг 2023-йил 17-июлдаги 01/04-1439-сонли маълумотномаси). Натижада ишлаб чиқилган Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамасининг мазкур қарори билан генетик модификацияланган организмлар ва улардан тайёрланган маҳсулотлар хавфсизлигини баҳолаш имкони яратилган;

диссертацияда ишлаб чиқилган ген-муҳандислик усули билан олинган ва улардан ишлаб чиқарилган маҳсулотлар биохавфсизлигини аниқлаш методологияси “Ген инженерияси орқали олинган озиқ-овқат маҳсулотларининг инсон ҳаёти ва соғлиғи учун хавфсизлигини баҳолаш” 2018-йил 06-ноябрдаги 0362-18-сонли Ўзбекистон Республикасининг санитария қоидалари, нормалари ва гигиена қоидалари (СанҚваМ) лойиҳаси ишлаб чиқишда фойдаланилган (Ўзбекистон Республикаси Санитария-эпидемиологик осойишталик ва жамоат саломатлиги хизмати 2023-йил 21-июлдаги 12/24-10187-сонли маълумотномаси). Натижада генетик модификацияланган организмлар ва улардан тайёрланган маҳсулотларни инсон организмига эҳтимолий салбий таъсирининг хавфи ва хавфсизлигини баҳолаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Ушбу тадқиқот натижалари 10 дан ортиқ, жумладан, 6 та халқаро ва 8 та Республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинди.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича 41 та илмий иш чоп этилган. Шундан, 2 та монография, 2 та халқаро монографияларда боблар, 14 та илмий мақола, жумладан, 9 таси маҳаллий Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан докторлик диссертацияларининг асосий илмий натижаларини нашр этиш учун тавсия этилган нашрларда ва 5 таси хорижий (шундан 2 таси – Scopus халқаро базага кирган) журналларда.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, 7 та боб, хотима, хулосалар ва амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми – 198 бет.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида тадқиқот ишининг долзарблиги ва аҳамияти асослаб берилган, ишнинг мақсад ва вазифалари, объекти ва предмети тавсифланган, тадқиқот ишининг Республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг

устувор йўналишларига мослиги кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг амалий натижалари ва илмий янгилиги келтирилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти ёритилган, олинган натижаларнинг амалиётга жорий этилиши кўрсатилган, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши ҳақида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Генетик модификацияланган организмларнинг умумий тавсифи”** деб номланган биринчи бобида ГМО ларни қишлоқ хўжалиги амалиётида қўллаш бўйича хорижий ва маҳаллий олимларнинг тадқиқотлари, уларнинг афзалликлари ва камчиликлари ҳақида умумий маълумот берилган. Айниқса, турли халқаро ва миллий меъёрий ҳужжатларда генетик модификацияланган организмларни белгилаш масалалари ёритилган. Ушбу бобда ГМОларни яратиш ва аниқлаш усуллари ҳақида ҳам маълумотлар келтирилган. Шу билан бирга, инсон саломатлиги ва атроф-муҳит учун хавфларни камайтирадиган РНК аралашуви ва геномни таҳрирлаш усуллари каби ГМО яратишнинг замонавий усуллари алоҳида эътибор қаратилмоқда.

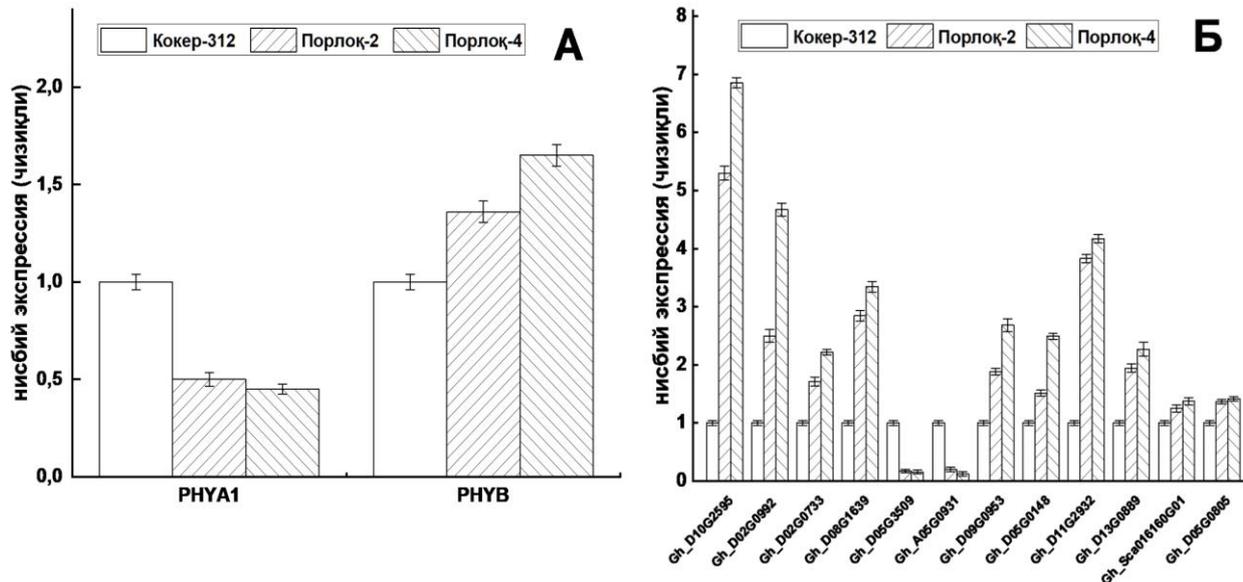
Диссертациянинг **“Генетик модификацияланган организмлар хавфини баҳолаш тамойиллари ва методологияси”** деб номланган иккинчи бобида ГМО хавфларининг таснифи, уларни баҳолашдаги ёндашувлар, шунингдек, хавфни баҳолаш асосий босқичлари кўриб чиқилади. Бундан ташқари, ушбу бобда ГМО хавфини баҳолаш жараёнида муҳим эквивалентлик концепциясини қўллашнинг ўзига хос хусусиятлари ёритилган. Шунингдек, у ГМОларнинг инсон саломатлиги ва атроф-муҳит учун хавфларини баҳолаш усуллари ва ёндашувлари ҳақида маълумот беради. Цисген ва интраген организмлар хавфини баҳолашнинг ўзига хос хусусиятларига алоҳида эътибор берилади.

Диссертациянинг **“Тадқиқот материаллари, шартлари ва усуллари”** деб номланган учинчи боби диссертация ишини бажаришда қўлланиладиган усулларга бағишланган. Унда ўрганиш объектлари, молекуляр биология усуллари, шу жумладан ДНК экстракцияси, ПЗР ва реал вақт режимида ПЗР, биоинформатик, биокимёвий, токсикологик, шунингдек, экологик хавфларни баҳолаш усуллари батафсил тавсифланган.

Диссертациянинг **“Ген-нокаут ғўза навларининг муҳим эквивалентлигини аниқлаш”** деб номланган тўртинчи бобида Порлоқ-2 ва Порлоқ-4 ғўза навларида фитохром генлари экспрессиясини молекуляр-генетик таҳлилини дастлабки Кокер-312 линияси билан қиёсий ўрганиш, ген-нокаут ва ўзгартирилмаган ғўза навларида ДЭГ таҳлили, морфо-биологик ўзгаришларни таҳлил қилиш, озиқ-овқат маҳсулотларининг хавфсизлиги ва озуқавий қиймати таъсир қилувчи белгиларнинг сезиларли эквивалентлигини аниқлаш натижалари келтирилган.

Ушбу бобнинг биринчи қисмида Порлоқ ғўза навларида фитохром А1 ва Б генларини қиёсий экспрессияси ҳамда ДЭГларни қиёсий таҳлили келтирилган. Порлоқ ғўза навларида *PHYA1* генининг экспрессияни ўрганиш Порлоқ-2 ғўза навида *PHYA1* транскриптларини назорат Кокер-312 линиясига нисбатдан 50% дан ортиқ камайганини кўрсатди. Шу билан бирга, Порлоқ-4

навидаги *PHYA1* генини экспрессия даражаси Кокер-312 линиясига нисбатан 55% га камайган (1-расм, А). Бундан ташқари, натижалар шуни кўрсатдики, ғўзанинг Порлоқ-2 навида *PHYB* генининг экспрессиясининг Кокер-312 линиясига нисбатан 1,36 марта ортиши кузатилган (1-расм, А). Шу билан бирга, Порлоқ-4 ғўза навида *PHYB* транскриптлари даражаси Кокер-312 назорат линияси билан солиштирганда 1,65 марта ошган (1-расм, А).

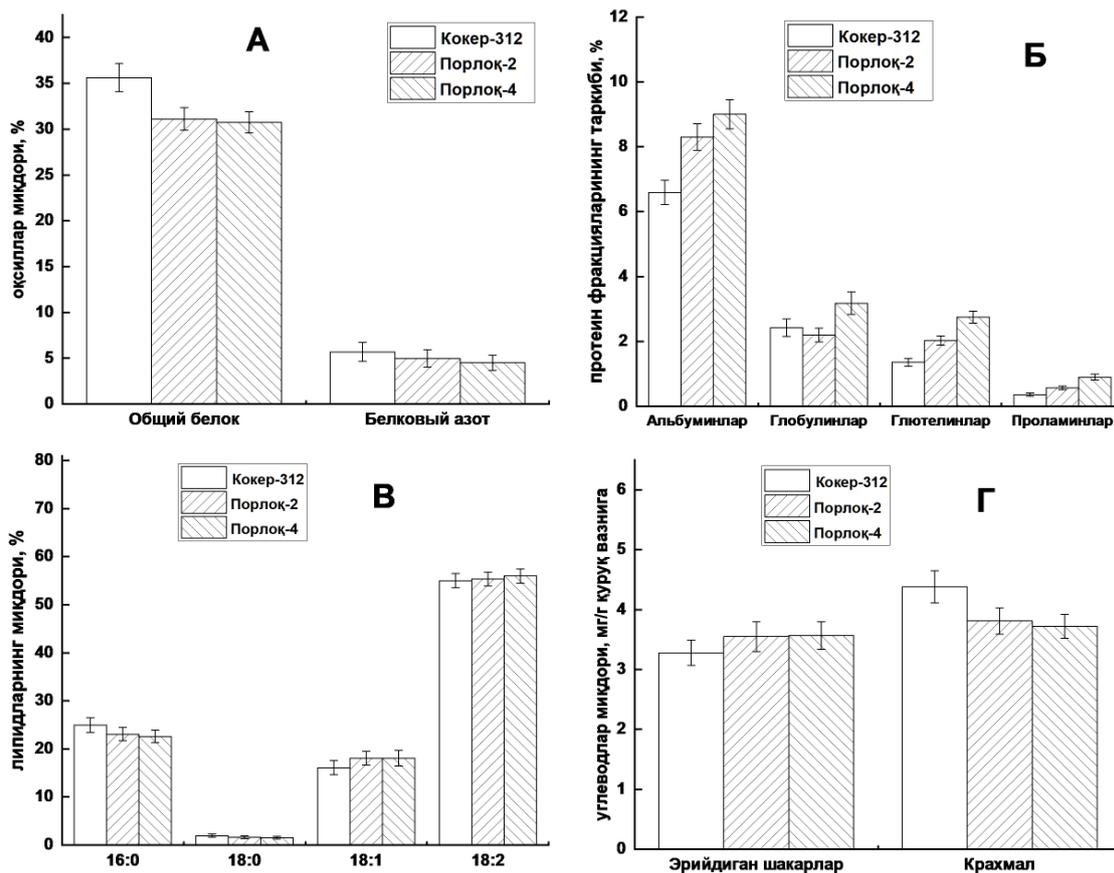


1-расм. Ғўза навларида фитохром генларининг қиёсий экспрессияси. Ген экспрессияси даражалари GhUBQ7 убиквитина гени ёрдамида нормаллаштирилди. $P \leq 0,05$.

Ген-нокаут ва модификацияланмаган ғўзалар ДЭГларни қиёсий таҳлили ген-нокаут навларида тола ривожланишини бошқарувчи бир қатор генларнинг транскрипция даражаси сезиларли даражада ўзгарганини кўрсатди (1-расм, Б). Шу билан бирга, олинган натижалар *RNAi-PHYA1* конструкциясининг ўрта толали ғўзанинг бошқа генларига нишондан ташқари таъсирини кўрсатмади, бу эса ўсимликни токсик потенциални кучайтирадиган артефакт оқсилларни ҳосил бўлмаслигини билдиради. Бу ўз навбатида *RNAi-PHYA1* конструкциясининг реципиент (ўрта толали ғўзанинг Кокер-312 линиялари) геномига салбий таъсири йўқлигига кўрсатади.

Ушбу бобнинг иккинчи қисмида асосий макро-, микро- ва антинутриентлар таркибини қиёсий баҳолаш натижалари келтирилган. Биринчи босқичда биз турли ғўза навлари чигитларида оқсилларнинг умумий миқдори, оқсил азоти ва оқсилларнинг фракцион таркибини ўргандик (2-расм, А, Б).

Олинган натижалардан кўришиб турибдики, барча 3 та нав (2 трансформацияланган ва назорат) оқсилларнинг умумий миқдори, оқсил азоти ва оқсилларнинг фракцион таркиби бўйича статистик жиҳатдан сезиларли даражада фарқ қилмади. Бироқ, ўзгартирилган навларда умумий протеин даражасининг бироз пасайиши кузатилди, бу *PHYA1* генининг экспрессиясини пасайиши билан боғлиқ бўлиши мумкин бўлиб, бу эса ўз навбатида тегишли оқсил синтезининг пасайишига олиб келади (2-расм, А, Б).



2-расм. Турли хил ғўза навларидаги асосий макроэлементларнинг қиёсий таркиби.
 16:0 - пальмитин кислотаси, 18:0 - стеарин кислотаси, 18:1 - олеин кислотаси, 18:2 - линол кислотаси. $P \leq 0,05$.

Кейинги тажрибаларда биз турли хил ғўза генотиплари, жумладан, интраген чигитларининг сифат ва миқдорий липид таркибини ўргандик (2-расм, С). Натижалар шуни кўрсатдики, барча ўрганилган намуналардаги асосий ёғ кислоталари (ЁК) палмитик (16:0), стеарик (18:0), олейк (18:1) ва линолеик (18:2) кислоталардир. Ушбу тўртта ЁК ғўза чигитидаги умумий ЁК таркибининг 98% дан ортиғини ташкил қилади. Бошқа индивидуал ёғ кислоталарнинг таркиби (тўйинган - C12:0, C14:0, C17:0, C20:0, C22:0 ва C24:0, моно тўйинмаган - C14:1, C16:1, C17:1 ва C20:1, кўп тўйинмаган - C18:3 ва C20:3) 1% дан ошмади (C14:0 учун $0,77 \pm 0,08\%$) ва уларнинг йиғиндиси 2% дан кам эди. Шу билан бирга, Порлоқ ғўза навларидаги ЁК таркиби Кокер-312 назорат линиясиникидан деярли фарқ қилмади (2-расм, С). Шунинг таъкидлаш керакки, трансформация қилинмаган назорат Кокер-312 линиясига нисбатан Порлоқ ғўза навларининг чигитларидаги ЁК таркибида тўйинмаган ЁКнинг улуши юқори бўлиб тўйинган ЁК улуши эса паст эди. Бироқ, Порлоқ ғўза навлари чигитларининг ЁК таркибидаги бундай ўзгариш унинг озукавий қийматига таъсир кўрсатмади.

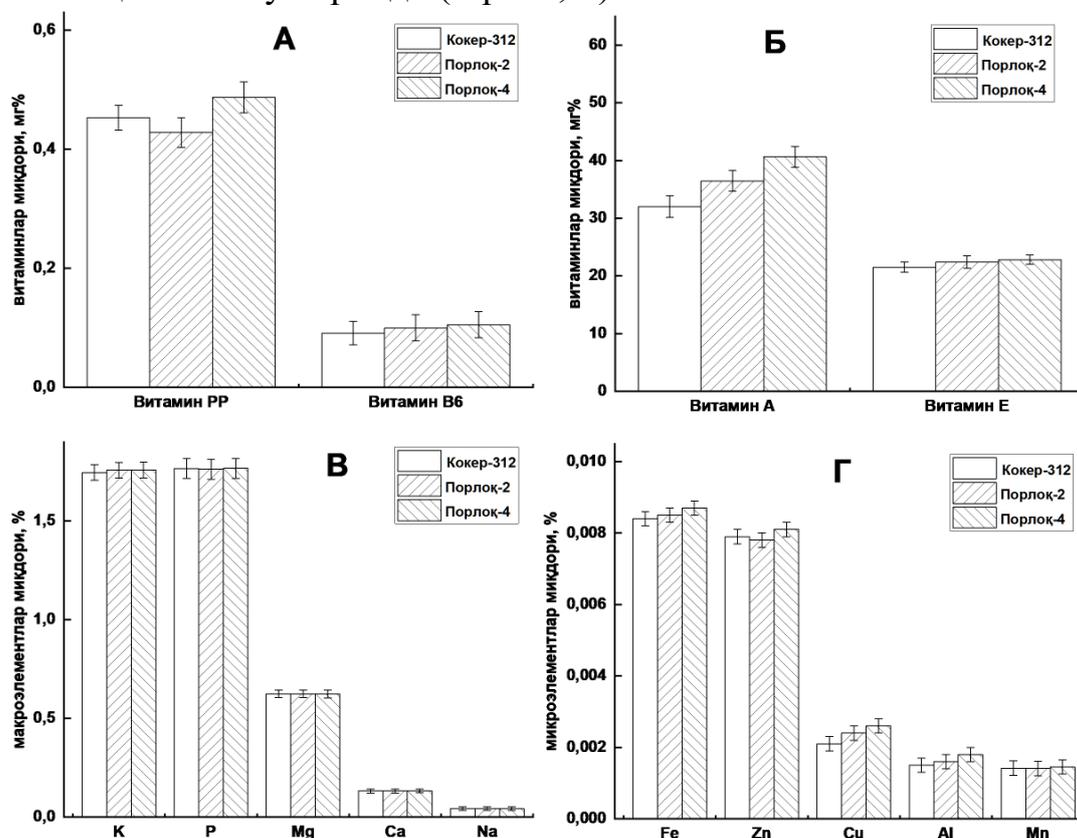
Бундан ташқари ғўза чигитларидаги углеводларнинг қиёсий даражаси ҳам ўрганилди (2-расм, Д). Бунда Порлоқ ғўза навлари чигитларидаги сувда эрийдиган углеводлар ва крахмал таркибидаги фарқлар статистик аҳамиятга эга эмас эди. Ушбу натижалар pHellsgate-8::PHYA1 генетик

конструкциясининг ғўза геномига киритилиши фотосинтез ва углевод биосинтези учун масъул бўлган генларнинг фаоллигига таъсир қилмаганлигини кўрсатади.

Кейинги босқичда турли ғўза навлари чигитларидаги озиқ-овқат маҳсулотлари сифатига таъсир этувчи микроэлементлар миқдорини қиёсий баҳолаш ўтказилди. Бунинг учун сувда ҳамда ёғда эрийдиган витаминлар, асосий макро ва микроэлементлар даражаси аниқланган (3-расм).

Сувда эрийдиган витаминларни таҳлил қилганда, В гуруҳи витаминларидан олинган барча намуналарда пиридоксин ва ниациннинг қолдиқлари мавжудлиги аниқланди. Тиамин, рибофлавин, ниацин ва аскорбин кислотаси намуналарнинг бирортасида топилмади (3-расм, А). Ёғда эрийдиган А ва Д витаминлари таркибини ўрганиш Порлоқ ғўза навлари чигитларида А витаминининг миқдорини Кокер-312 назорат линиясига нисбатдан статистик жиҳатдан сезиларли ўсиши кузатилди. Шу билан бирга, модификацияланган навлардаги токоферолнинг таркиби назорат даражасида қолди (3-расм, Б).

Ген-нокаут ва назорат ғўза чигитлари таркибидаги макро ва микроэлементлар даражасини таҳлиллаш натижасида таркибида К, Р, Mg, Са ва Na максимал миқдорда бўлган 17 дан ортиқ элементлар аниқланган (3-расм, В ва Г). Натижалардан кўриниб турибдики, Порлоқ ғўза навларида макроэлементлар таркибида назорат ғўза навиға нисбатан ҳеч қандай ўзгариш кузатилмаган (3-расм, С). Fe, Zn, Cu, Al ва Mn каби микроэлементлар таркиби эса Порлоқ ғўза навлари чигитларида Кокер-312 назорат линиясига нисбатан статистик аҳамиятли ўзгармади (3-расм, Г).



3-расм. Ҳар хил ғўза навлари чигитидаги витамин ва минералларнинг қиёсий таркиби. $P \leq 0,05$.

Муҳим эквивалентликни аниқлашда яна бир муҳим параметр антинутриентлар таркибидаги ўзгаришларни аниқлашдир. Олинган натижалар 1-жадвалда келтирилган.

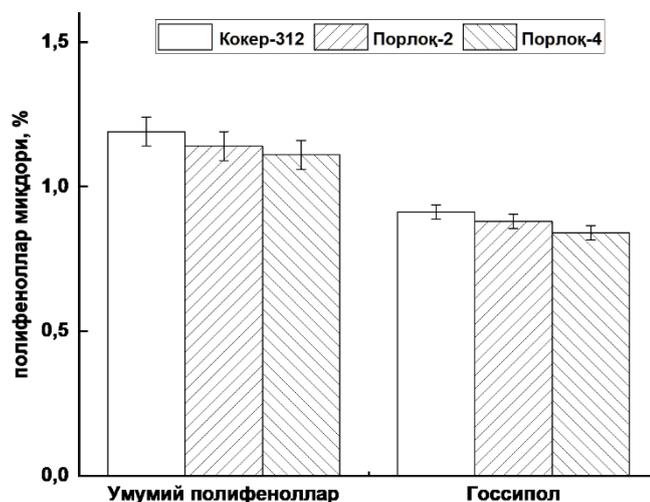
1-жадвал

Чигитларни сифатли фитокимёвий саралаш натижаси

Кўрсаткич	Нав		
	Кокер-312	Порлоқ-2	Порлоқ-4
Алкалоидлар	-	-	-
Сапонинлар	-	-	-
Флавоноидлар	-	-	-
Юрак гликозидлари	-	-	-
Фитостероллар	-	-	-
Антрахинонлар	-	-	-

Ген-нокаут ғўза навлари ва Кокер-312 назорат линиясини сифатли қиёсий фитокимёвий скрининги натижасида ҳеч қандай фарқ аниқланмади ва ғўза чигитларида алкалоидлар, флавоноидлар, цианоген гликозидлар, сапонинлар ва антрахинонлар йўқлигини кўрсатилди (1-жадвал).

Бундан ташқари, турли ғўза навлари чигитларидаги тўқималарда мавжуд бўлган асосий токсин бўлган госсипол ва полифеноллар йиғиндисининг таркибига ҳам қиёсий баҳо берилди (4-расм).



4-расм. Ҳар хил ғўза генотиплари чигитидаги госсипол ва полифенолларнинг таркиби. $P \leq 0,05$

4-расмдан кўришиб турибдики, ғўза чигитларидаги госсипол чиқими ва фенолларни умумий миқдори Порлоқ ғўза навларининг чигитларидаги рутинга ҳисоблаганда назорат Кокер-312 линиясини шу кўрсаткичларидан аҳамиятли даражада фарқи йўқ.

Ушбу бобда олинган натижалар Порлоқ ғўза навларининг ўрганилган хусусиятлари назорат Кокер-312 линиясига эквивалентлигини, ҳамда ғўза геномига pHellsgate-8::PHYA1 конструкциясини киритилиши чигитларни озуқавий қийматининг ўзгартирмаслигини ва уларни токсик потенциалини оширмаслигини таъкидлаш имконини беради.

Диссертациянинг “Порлоқ ген-нокаут ғўза навларини инсон саломатлигига таъсирини аниқлаш” деб номланган бешинчи бобида Порлоқ ғўза навларининг чигитларини қайта ишлашдан олинган маҳсулотларининг (тозаланган пахта ёғи, пахта шроти ва пахта чигит пўстлоғи) потенциал токсиклиги ва аллергенлигини назорат сифатида ишлатилган АН-Баёвут-2 ғўза нави чигитларидан олинган шу каби маҳсулотларга нисбатан баҳолаш бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижалари келтирилган.

Ушбу бобнинг Порлоқ ғўза нави чигитларини умумий токсиклигини баҳолашга бағишланган биринчи қисмида, тозаланган пахта ёғи ўткир, ўртаўткир ва хроник токсиклигини аниқлаш бўйича *in vivo* тажрибалар натижалари ёритилган. Бунда ўткир токсикликни аниқлаш тадқиқотида ҳеч бир гуруҳда ҳайвонларининг ўлими кузатилмаган (2-жадвал).

2-жадвал

Тозаланган пахта ёғи берилган каламушларнинг тана вазнининг динамикаси

Кузатув даврлари, сутка	Ҳайвон гуруҳлари		
	АН-Баёвут-2	Порлоқ-2	Порлоқ-4
фон	100,0	100,0	100,0
5	99,0	99,5	99,5
10	113,8	113,7	117,7
15	121,5	123,0	120,0
30	133,0	131,4	132,0

$P \leq 0,5$, $n = 6$

Бундан ташқари, тадқиқ этилган тозаланган пахта ёғларининг тажрибада ишлатилган ҳайвонлар учун ўртача ярим ўлдирадиган дозасига 1500 дан 12000 мг/кг гача бўлган барча дозалар оралиғида эришилмади (2-жадвал).

Оқ каламушларда субхроник токсиклик усули билан ўртаўткир экспериментда кумулятив қувватни аниқлашда ҳайвонларнинг тана вазни динамикаси, шунингдек, ички органлар назорат билан солиштириганда экспериментал гуруҳларда фарқ қилмаслиги кўрсатилган (3-жадвал).

3-жадвал

Тозаланган пахта ёғи берилган тажриба ҳайвонларида ички органларнинг вазн коэффициентлари

Кўрсаткичлар	Ҳайвон гуруҳлари		
	АН-Баёвут-2	Порлоқ-2	Порлоқ-4
Юрак	5,00±0,04	4,50±0,03	4,80±0,10
Жигар	31,40±0,20	32,60±0,60	32,00±0,90
Буйраклар	6,70±0,6	6,80±0,7	6,60±0,2
Ўпкалар	6,90±0,9	7,20±0,1	7,00±0,2
Қизилўнгач	4,30±0,06	4,21±0,10	4,12±0,08
Мия	10,80±0,40	10,20±0,08	11,60±0,20
Буйрак усти безлари	0,20±0,002	0,22±0,002	0,23±0,003

$P \leq 0,5$, $n = 6$

Тозаланган пахта ёғи билан ишлов берилган ҳайвонларнинг периферик қон параметрлари ҳам ўрганилди. Шу билан бирга, назорат ва экспериментал гуруҳлар ўртасида ўрганилган параметрларнинг бирортасида сезиларли

ўзгаришлар кузатилмади. Барча экспериментал ҳайвонларда эритроцитлар, лейкоцитлар, тромбоцитлар ва гемоглобиннинг умумий миқдори назоратдан статистик жиҳатдан сезиларли даражада фарқ қилмади (4-жадвал).

4-жадвал

Тозаланган пахта ёғи берилган каламушларнинг периферик қон параметрлари

Гуруҳлар	Текширилаётган кўрсаткичлар			
	Эритроцитлар, $10^{12}/л$	Гемоглобин, г/л	Тромбоцитлар, $10^9/л$	Лейкоцитлар, $10^9/л$
АН-Баёвут-2	7,15±0,6	159±7,1	435,2±14,4	10,58±0,18
Порлоқ-2	7,35±0,13	166,1± 5,5	437,3±12,5	11,2±0,6
Порлоқ-4	7,32±0,25	163,5±5,0	429,7±12,8	11,05±0,2

$P \leq 0,5, n = 6$

Шу билан бирга, жигарда патологик жараёнларни ташхислаш учун ишлатиладиган жигар ферментларининг фаоллиги ўрганилди (5-жадвал). Тадқиқотларимиз натижалари шуни кўрсатдики, экспериментал гуруҳ ҳайвонларида аланин аминотрансфераза (АЛТ) ва аспартат аминотрансфераза (АСТ) фаоллиги назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада ўзгармаган (5-жадвал).

5-жадвал

Тозаланган пахта ёғи берилган каламушлар қонининг биокимёвий кўрсаткичлари

Гуруҳ	АЛТ, Е/л	АСТ, Е/л	ИФ, Е/л	Умумий оксил, г/л
АН-Баёвут-2	71,8±3,3	118±7,7	596±28,2	69,8±1,9
Порлоқ-2	67,7±2,4	118±2,2	593±23,2	69,4±3,9
Порлоқ-4	72,1±3,3	119±7,6	597±28	69,8±2,0

$P \leq 0,05, n = 6$

5-жадвалдаги маълумотлардан кўришиб турибдики, жигарнинг оксил ҳосил қилувчи функциясининг информацион кўрсаткичи бўлган зардоб оксилларининг умумий даражасини ўрганиш ҳам назоратга нисбатан барча экспериментал гуруҳларда ҳеч қандай ўзгаришларни кўрсатмади. Бундан ташқари, қиёсий баҳолаш учун де Ритис коэффиценти ҳисоблаб чиқилди. Бу кўрсаткич барча экспериментал гуруҳлар учун 1,28-1,33 оралиғида бўлиб, назоратдан деярли фарқ қилмади (1,32).

Субхроник экспериментда организмдаги оксидланиш-қайтарилиш жараёнларининг ҳолати каталаза ва холинэстераза ферментларининг фаоллиги ҳамда SH-гуруҳларининг таркибини ўрганиш асосида баҳоланди. Бунда, тажриба ҳайвонларида оксидланиш-қайтарилиш жараёнларининг ўрганилган интеграл кўрсаткичлари бутун тажриба давомида физиологик ўзгаришлар чегарасида эканлиги аниқланди.

Шундай қилиб, Порлоқ ғўза навларининг чигитларидан олинган тозаланган пахта ёғи қиёсий субхроник токсиклигини аниқлаш бўйича ўтказилган тажрибалар жараёнида ушбу ёғни анъанавий селекция йўли билан олинган АН-Баёвут-2 чигитларидан олинган ёғга нисбатан токсик потенциали сезиларли даражада ошиши аниқланмади.

Умумий токсиклик даражасини аниқлашнинг навбатдаги босқичи узоқ

муддатли тажрибада чигитларни қайта ишлашдан олинган маҳсулотларининг (тозаланган пахта ёғи, пахта шроти ва пахта чигит пўстлоғи) умумий токсик таъсирини қиёсий баҳолаш бўлди. Олинган натижалар шуни кўрсатдики, Порлоқ ғўза навлари чигитларининг қайта ишлашдан олинган маҳсулотларини 1 ой давомида истеъмол қилгандан сўнг, тажриба гуруҳи ҳайвонларининг қон зардобидаги умумий оқсил миқдори, аминотрансфераза ва ишқорий фосфатаза фаоллиги статистик жиҳатдан АН-Баёвут-2 назорат гуруҳи кўрсаткичларидан сезиларли даражада фарқ қилмади. Порлоқ ғўза навларининг чигитларини қайта ишлашдан олинган барча маҳсулотлар (тозаланган пахта ёғи, пахта шроти ва пахта чигит пўстлоғи) бўйича узоқ давом этган тажрибадан кейинги кўрсаткичлар назоратдан фарқ қилмади. Ўтказилган тадқиқотлар, каламушларни Порлоқ ғўза навларининг чигитларини қайта ишлашдан олинган маҳсулотлар қўшилган овқатланишда узоқ муддат ушлаб туриш эндо ва экзоген заҳарли бирикмаларнинг биотрансформацияси ва детоксификациясида қаташадиган жигар хужайралари мембрана структураларини функционал ҳолати ва фермент тизимларининг фаоллигида физиологик чегаралардан чиқадиган аҳамиятли ўзгаришларга олиб келмаслигини кўрсатди.

Ушбу бобнинг “ГМ-ғўза чигитларини қайта ишлашдан олинган маҳсулотларини специфик токсиклигини баҳолаш” деб номланган иккинчи бўлимида чигитлари қайта ишлашдан олинган маҳсулотларини мутаген, гонадотоксик, эмбриотоксик ва тератоген таъсирини қиёсий баҳолашга оид маълумотлар келтирилган. Биринчи босқичда ўрганилаётган маҳсулот намуналарининг мумкин бўлган гонадотоксик ва мутаген фаоллиги (эркак ва аёл жинсий безларига таъсири) бўйича тадқиқотлар ўтказилди (6-жадвал).

6-жадвал

Чигитларни қайта ишлашдан олинган маҳсулотлар таъсири остида бўлган оқ каламушларнинг экстрал циклини баҳолаш

Маҳсулот	Циклдаги кунлар сони		Фаоллик даври (проэструс, эструс)		Тиним даври (диэструс, метаэструс)		Ойига бир урғочи учун циклар сони	
	30 кун	75 кун	30 кун	75 кун	30 кун	75 кун	30 кун	75 кун
Пахта ёғи								
АН-Баёвут-2	7,74	7,23	4,16	3,17	3,68	4,06	3,88	4,14
Порлоқ-2	7,71	7,49	4,14	3,10	3,57	4,39	3,89	4,01
Порлоқ 4	7,43	7,48	3,83	3,21	3,60	4,27	4,03	4,01
Пахта шроти								
АН-Баёвут-2	7,64	7,60	3,86	4,04	3,78	3,56	3,93	3,95
Порлоқ-2	7,83	7,98	3,66	3,97	4,17	4,01	3,83	3,75
Порлоқ 4	7,75	7,77	4,01	3,68	3,74	4,09	3,87	3,86
Пахта пўстлоғи								
АН-Баёвут-2	7,69	7,50	3,93	3,52	3,76	3,98	3,90	4,00
Порлоқ-2	7,46	7,76	3,78	3,71	3,68	4,05	4,02	3,87
Порлоқ 4	7,65	7,71	3,87	3,83	3,78	3,88	3,92	3,89

6-жадвалдан кўриниб турибдики, чигитларни қайта ишлашдан олинган маҳсулотларни узоқ муддатли истеъмол қилиш урғочи каламушлар репродуктив тизимига таъсир қилмайди. Барча кўрсаткичлар: экстрал

циклининг фаол даврининг (проэструс ва эструс), тиним (диэструс ва метаэструс) давомийлиги, циклидаги кунлар сони ва ойдаги бир урғочи тўғри келадиган цикллар сони назорат ҳайвонлардан сезиларли даражада фарқ қилмайди.

Чигитларни қайта ишлашдан олинган маҳсулотларни потенциал мутагенлиги иккита тест орқали ўрганилди: жинсий хужайралардаги анормал сперматозоидлар бошлари (АСБ) ва доминант ҳалокатли мутациялар (ДХМ) частотасини ҳисобга олиш (7-жадвал). Порлоқ-2 ва Порлоқ-4 навлари чигитларидан олинган ёғини қабул қилган тажриба гуруҳларида сперматозоидларнинг бошларида аномалиялар билан касалланиш даражаси мос равишда 1,1 ва 0,9% ни ташкил этди. Шу навлардан олинган шрот билан боқилган гуруҳларда АСБ частотаси мос равишда 1,18 ва 1,2% ни ташкил этди. Ушбу навлар чигитларининг пўстлоғи билан боқилган ҳайвонларда эса АСБ кўрсаткичи 1,2 ва 1,4% ни ташкил қилди. АН-Баёвут-2 ғўза нави чигитларидан олинган аналогик маҳсулотлар билан боқилган назорат гуруҳларида АСБ частотаси 1,0% ни ташкил қилди (7-жадвал).

АСБ ҳисоб тестидан фойдаланган ҳолда олдинги тажрибада олинган, чигитларни қайта ишлашдан олинган маҳсулотларининг мутаген фаоллиги мавжуд ёки йўқлиги тўғрисидаги маълумотларни тасдиқлаш учун биз ўрганилаётган маҳсулотлар билан боқилган ҳайвонларнинг жинсий хужайраларида ДХМ частотасини ҳисобга олиш бўйича қўшимча субхроник тадқиқотлар ўтказдик. Бунинг учун эркак каламушлар чигитларни қайта ишлашдан олинган маҳсулотларининг ўртача суткалик миқдори билан 75 кун давомида боқилди.

7-жадвал

Каламушларда чигит маҳсулотларини субхроник қабулдан кейин аномал сперматозоид бошларининг индукцияси

Маҳсулот	Миқдор		Аномал сперматозоид бошлари	
	эркак	сперма	абсолют	%
Пахта ёғи				
АН-Баёвут-2	5	1000	10,0	1,0
Порлоқ-2	5	1000	11,0	1,1
Порлоқ-4	5	1000	9,0	0,9
Пахта шроти				
АН-Баёвут-2	5	1000	11,0	1,1
Порлоқ-2	5	1000	11,8	1,18
Порлоқ-4	5	1000	12,0	1,2
Пахта пўстлоғи				
АН-Баёвут-2	5	1000	11,0	1,1
Порлоқ-2	5	1000	12,0	1,2
Порлоқ-4	5	1000	14,0	1,4

Ўрганилаётган маҳсулотлар билан боқилган эркак каламушлар билан жуфтлашган урғочилардан олинган эмбрион материалининг таҳлили барча экспериментал гуруҳларда эмбрионларнинг омон қолиш даражаси назорат гуруҳларидан статистик жиҳатдан сезиларли даражада фарқ қилмаслигини кўрсатди. Шунингдек, назорат билан солиштириганда, имплантациядан олдинги

йўқотишлар ҳам ишончсиз эди. Барча экспериментал гуруҳларда индукция қилинган ўлимга олиб келадиган мутациялар частотасини баҳолашнинг энг аниқ мезони ҳисобланган имплантациядан кейинги ўлим даражасининг фарқи назорат гуруҳлари билан солиштириганда статистик ноаниқ эди.

Шундай қилиб, олинган маълумотларга асосланиб, Порлоқ гўза навларидан чигитларни қайта ишлашдан олинган маҳсулотларини мутаген эмас деб таснифлаш мумкин, чунки уларни узоқ муддат давомида қўллаш (озикланиш) мутаген таъсир келтириб чиқармади.

Кейинги босқичда, гўза чигитларни қайта ишлашдан олинган маҳсулотларнинг эмбриотоксик ва тератоген таъсирини баҳолашга ҳаракат қилинди. Шу мақсадда оқ каламушлар рационига гўза чигитларни қайта ишладан олинган маҳсулотларининг ўртача суткалик дозаси киритилди. Тажрибалар давомида Порлоқ гўза навларидан чигитларининг маҳсулотлари билан озиклантирилган экспериментал урғочи каламушларда ривожланишнинг барча босқичларида эмбрионларнинг нобуд бўлиши назорат кўрсаткичларидан фарқ қилмади. Тажриба гуруҳларидаги хомила вазни ва ҳажми назорат кўрсаткичлари билан мутаносиб натижани намоён этди. Эмбрионларнинг ташқи кўринишида биз ҳеч қандай деформацияни топмадик, тўққизта сагиттал кесиш натижаларига кўра, эмбрионларнинг ривожланишида ҳеч қандай анормаллик қайд этилмаган. Лаборатория тадқиқотлари натижаларига кўра, каламушлар овқатига (ҳар бир гуруҳга алоҳида-алоҳида, битта маҳсулот) ГМ-чигитларни қайта ишлашдан олинган маҳсулотларни ўртача кунлик рационал фойдаланиш дозасида (умумий калориянинг 10%) киритиш эмбриотоксик ва тератоген таъсирни келтириб чиқармайди деган хулосага келиш мумкин.

Шунингдек, биз ГМ-чигитларни қайта ишлашдан олинган маҳсулотларни каламушларнинг постнатал ривожланишига таъсирини ҳам баҳоладик. Бунда, анъанавий селекция йўли билан яратилган АН-Баёвут-2 назорат навидан олинган аналогик маҳсулотларга нисбатан Порлоқ гўза навларининг чигитларини қайта ишлашдан олинган маҳсулотларнинг бирортаси ҳам каламушларнинг туғруқдан кейинги ривожланишига сезиларли салбий таъсир кўрсатмаслиги аниқланди. Шундай қилиб, ўтказилган тадқиқотларда гўзанинг Порлоқ-2 ва Порлоқ-4 навларидан олинган тозаланган пахта мойи, шрот ва шелухасининг эмбриотоксик ҳамда тератоген таъсири аниқланмади.

Ушбу бобнинг **“Ген-нокаут гўза навлари чигитларини қайта ишлашдан олинган маҳсулотларнинг потенциал аллергенлигини баҳолаш”** деб номланган учинчи бўлимида турли гўза навларинг чигитларини қайта ишлашдан олинган маҳсулотларнинг аллерген ва иммунотоксик таъсирини аниқлаш бўйича *in vitro* ва *in vivo* тажрибалар натижалари келтирилган. Трансген оқсилларнинг клиниколди аллергенлигини *in vivo* баҳолаш учун тери тести ва кўзнинг шиллиқ қаватига таъсир синовларидан фойдаланилди. Тозаланган пахта ёғини кўз шиллиқ қаватига таъсирини баҳолаш бўйича ўтказилган тажриба натижалари, препаратлар таъсирида кўз шиллиқ қаватининг гиперемияси қайд этилмаганлигини ва безовталаниш аломатлари йўқлигини кўрсатди. Бундан ташқари, сенсibiliзация эффекти скарификация усули билан баҳоланди.

Скарификация тестидан сўнг ўтказилган синовлар чигитларидан олинган ва тозаланган ёғ билан ишлов берилган ҳайвонлар гуруҳларида жавоб реакцияси салбий эканлигини кўрсатди.

In vivo синовлар билан бир қаторда Порлоқ ғўза навлари чигитидан олинган тозаланган пахта ёғининг иммуномодуляцион хусусиятлари бўйича специфик иммунологик текширувлар ўтказилди. Олинган натижалар шуни кўрсатдики, ўрганилган ёғ намуналари (назорат: АН-Баёвут-2 ҳамда экспериментал: Порлоқ-2 ва Порлоқ-4) иммунизация қилинган каламушларнинг талоқидаги АХХ (антитаначалар ҳосил қилувчи ҳужайралар) сонини ва уларни периферик қонида ҚЭ (қўй эритроцитлари) га антитаначалар титрини сезиларли даражада оширади. Бундан ташқари, ўрганилган ёғ намуналари иммунитетнинг марказий органи – тимус ва лимфа тугунларидаги ҳужайралар сонини кўпайтириши аниқланди. Шундай қилиб, RNAi усули ёрдамида генетик модификациялаш ғўзанинг чигитларини қайта ишлашдан олинган маҳсулотларнинг аллерген хусусиятларини оширмайди.

“Ген-нокаут Порлоқ ғўза навларининг экологик хавф-хатарларини баҳолаш” деб номланган олтинчи бобида Порлоқ ғўза навларининг атроф-муҳитга салбий таъсирини баҳолаш бўйича тадқиқотлар натижалари келтирилган. Бунда, генларнинг вертикал ва горизонтал кўчиши, чидамли организмларнинг пайдо бўлиши ва бегона ўтлар потенциалининг ошиши, шунингдек, нишондан ташқари таъсир қилиш эҳтимоли ўрганилди.

Бобининг **“Генларнинг вертикал ва горизонтал кўчиб ўтиш хавф-хатарларини баҳолаш”** деб номланган биринчи қисмида бўйича таҳлиллар ўтказилди ҳамда Порлоқ ғўза навларидан ёввойи ва маданий турларга, шунингдек, микроорганизмларга генларнинг кўчиб ўтиш эҳтимоли аниқланди. Олинган натижалар таҳлили шуни кўрсатдики, Ўзбекистон Республикасида етиштирилган трансгенларнинг ёввойи табиатда ўсадиган турларга кўчиш эҳтимоли кам. Бироқ, Порлоқ навларини етиштиришда бошқа ғўза навларига кўчиб ўтиш эҳтимоли мавжуд. Тижорат мақсадларида фойдаланиш давомида Порлоқ ғўза навлари гул чангини ҳашаротлар билан бошқа трансген бўлмаган навларга ўтиб кетишини олдини олиш учун, уларни трансген бўлмаган нав экин майдонларидан камида 200 м масофада етиштириш ва пахта майдони яқинида асалари уяларинг йўқлиги каби чекловчи омиллар ёрдамида изоляция қилиш мумкин. Генларни горизонтал кўчиб ўтиш эҳтимоли таҳлил қилинганда, бактерия геномига ген кўчиб ўтиши мумкинлиги аниқланди. Бироқ, бактериянинг промотери назорати остида конструкцияни транскрипция қилиш мумкин эмаслиги сабабли, ножўя таъсирлар пайдо бўлиш эҳтимоли кам.

Ушбу бобнинг **“Резистент организмлар пайдо бўлиш хавфини баҳолаш ва бегона ўтлар потенциалини ошиши”** деб номланган иккинчи қисмида rHellsgate-8::PHYA1 генетик конструкциясининг нишони бўлган жойни спецификлик биоинформатик таҳлили амалга оширилди. *PHYA1* гени шарнир регионининг тўғридан-тўғри кетма-кетлигини биоинформатик таҳлили шуни кўрсатдики, у *Gossypium* (*G. hirsutum*, *G. turneri*, *G. raimondii* ва *G. barbadense*) турларининг А- ва D-геномларидаги *PHYA* генларига энг юқори гомологликка

эга. Бирок, NCBI маълумотлар базасида тақдим этилган, pHellsgate-8::PHYA1 генетик конструкциясининг нишони бўлган жойга гомологияси аниқланган геномлар орасида Ўзбекистон Республикаси ҳудудида ўсадиган ва бегона ўтлар потенциалига эга *Malvaceae* оиласининг вакиллари топилмади.

pHellsgate-8::PHYA1 РНК конструкциясидан ҳосил бўлган siRNA ларнинг *PHYA1* генининг мақсадли кетма-кетликларига уланиш самарадорлигини баҳолаш учун биз siRNA ларни башорат қилиб кўрдик. Бунинг учун siDirect 2.0 онлайн платформаси Ui-Tei, Reynolds, Amarguioui комбинацияланган алгоритмдан фойдаландик. Бунда, pHellsgate-8::PHYA1 конструкциясининг тўғридан-тўғри нишон кетма-кетлиги учун 7 жуфт йўналтирувчи ва йўловчи siRNA нинг мавжудлиги башорат қилинди. Ушбу 7 жуфтдан 2 жуфт йўналтирувчи ва йўловчи siRNA танланди, улар энг паст Tm қийматига эга (пилик дуплексини ҳосил қилиш учун эриш ҳарорати):

1. AAUACUUGCACAUGUUUUGCU (йўналтирувчи занжири 5'→3') ва СААААСАУГУГСААГУАУУУС (йўловчи занжири 3'→5'); йўналтирувчи занжири учун Tm қиймати – 11,6⁰ С, йўловчи занжири учун – 5,3⁰ С;

2. AAUACUUGCACAUGUUUUGC (йўналтирувчи занжири 5'→3') ва ААААСАУГУГСААГУАУУУСА (йўловчи занжири 3'→5'); йўналтирувчи занжири учун Tm қиймати – 4,6⁰ С, йўловчи занжири учун – 12,1⁰ С.

pHellsgate-8::PHYA1 конструкциясининг тескари нишон кетма-кетлиги учун 7 та йўналтирувчи ва йўловчи siRNA жуфтларининг мавжудлиги ҳам башорат қилиб кўрилди. Ушбу 7 жуфтликдан энг паст Tm қийматига эга бўлган 2 жуфт йўналтирувчи ва йўловчи siRNA танланди:

1. AGUAAUUCACAAGAUGAUAAAGCU (йўналтирувчи занжири 5'→3') ва CUUAAUCAUCUUGAAAUAUCUUG (йўловчи занжири 3'→5'); йўналтирувчи занжири учун Tm қиймати – 10,0⁰ С, йўловчи занжири учун – 8,7⁰ С;

2. AAGUAAUUCACAAGAUGAUAAAGC (йўналтирувчи занжири 5'→3') ва UUAUCAUCUUGAAAUAUCUUGC (йўловчи занжири 3'→5'); йўналтирувчи занжири учун Tm қиймати – 4,6⁰ С, йўловчи занжири учун – 17,4⁰ С.

Олинган siRNA лар учун биз *G. hirsutum* ва *Hibiscus syriacus* нинг PHYA гени кетма-кетлиги билан йўналтирувчи ва йўловчи занжирларнинг ҳамда siDirect 2.0 да башорат қилинган нишон кетма-кетлиги билан боғланиш спецификлигини таҳлил қилдик (8-жадвал).

8-жадвалдан кўриниб турибдики, siRNA нинг *G. hirsutum* PHYA гени кетма-кетлиги билан энг юқори боғланиш энергиясига, siDirect 2.0 да башорат қилинган нишон кетма-кетликнинг биринчи жуфт йўналтирувчи ва йўловчи занжирлари (AAUACUUGCACAUGUUUUGCU - йўналтирувчи тола) эга (8-жадвал). Бунда, шунга ўхшаш siRNA ларнинг *Hibiscus syriacus* PHYA гени кетма-кетлиги билан боғланиш энергияси сезиларли даражада паст бўлиб, йўналтирувчи занжир учун -21,9 ва йўловчи занжир учун -14,9 ни ташкил этди. Бундан ташқари, ушбу жуфтликнинг йўналтирувчи занжири нишон кетма-кетлик билан букилиш эркин энергиясининг энг юқори қийматига эга бўлиб, бу қиймат 4,0 га тенг бўлди (8-жадвал).

Ўзбекистон ҳудудида маданий ғўзанинг ёввойи ҳолда ўсадиган турдош

бегона ўт турларига *Hibiscus trionum* L., *Malva neglecta* Wallr., *Malva sylvestris* L. ва *Abutilon theophrasti* Medik киради. Шуни таъкидлаш жоизки, *Gossypium hirsutum* L. ва тегишли бегона ўтлар ўртасида ўз-ўзидан дурагайланиш табиий шароитда содир бўлмайди. Олинган маълумотлар ген-нокаут Порлоқ навлари чидамли организмларнинг пайдо бўлиши ва бегона ўтлар потенциали ошишини хавфи келтириб чиқармаслигини таъкидлаш имконини беради.

Ушбу бобнинг “Ген-нокаут ғўза навларининг нишондан ташқари таъсир қилиш эҳтимолини баҳолаш” деб номланган учинчи бўлимида Порлоқ ғўза навларининг нишонда бўлмаган организмларга таъсири эҳтимолини баҳолаш натижалари келтирилган. Шу мақсадда, биз pHellsgate-8::PHYA1 конструкциясидан РНК интерференцияси вақтида юзага келадиган siRNA нинг нишондан ташқари таъсири эҳтимолини баҳоладик.

8-жадвал

Энг самарали тахмин қилинган siRNA ларнинг хусусиятлари

№	Нишон жойлашуви	Нишон кетма-кетлиги	Йўналтирувчи занжир (3'→5')	Йўловчи занжир	Tm (°C)		Нишонли кетма-кетлик билан фолдингланган занжири-нинг эркин энергияси	PHYA генига боғланган йўналтирувчи занжири-нинг эркин энергияси	Йўналтирувчи толани нишонли кетма-кетликка боғлашнинг эркин энергияси
					5'→3'	3'→5'			
Тўғри кетма-кетлик									
1	24-46	cggtgattgt cgagcaaa acatg	UGUUUUGCU CGACAAUCA ACG	AAUACUUGCAC AUGUUUUGCU	11,6	5,3	4,0	-31,5	-34,1
2	25-47	gcaaaacat gtgcaagta ttca	AAAUACUUG CACAUGUUU UGC	AAAACAUGUGC AAGUAUUUCA	4,6	12,1	3,8	-30,6	-30,4
Тескари кетма-кетлик									
3	155-177	agcttatcat cttgaatac ttg	AGUAUUUCA AGAUGAUA GCU	CUUAUCAUCUU GAAAUACUUG	10,0	8,7	3,9	-15,2	-29,9
4	156-178	gcttatcatc ttgaatact tgc	AAGUAUUUC AAGAUGAUA AGC	UUAUCAUCUUG AAAUACUUGC	4,6	17,4	3,9	-14,0	29,8

Бунинг учун ушбу бобнинг олдинги қисмида келтирилган энг самарали башорат қилинган siRNA ларнинг йўналтирувчи ва йўловчи занжирлари одамлар (*Homo sapiens*), асаларилар (*Apis mellifera*), *C. septempunctata*), кўсак курти (*Helicoverpa armigera*) ва ғўза ширасининг (*Aphis gossypii*) аннотацияланган геномлари GenBank (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) маълумотлар базасида BLAST алгоритми ёрдамида бир нечта ўхшаш кетма-кетликлар (blastn) билан солиштирилди.

Тақдим этилган маълумотлардан кўриниб турибдики, нишонда бўлмаган организмларнинг ҳеч бирининг геноми на йўналтирувчи, на йўловчи siRNA занжирига этарли даражада гомология бермайди.

Шундай қилиб, *Homo sapiens* транскриптлари учун E-тест қиймати йўналтирувчи занжир учун 0,21-0,82 ва йўловчи занжир учун 0,21-0,83 оралиғида ўзгарди. *C. septempunctata* геноми учун бу қиймат йўналтирувчи занжир учун 0,46-

445 ва йўловчи занжир учун 0,46-445 оралиғида бўлди. *Apis mellifera* да E-тест қиймати йўналтирувчи занжир учун 0,13-2,0 ва йўловчи занжир учун 0,13-7,9 ни ташкил этди. *Helicoverpa armigera* геноми учун бу қиймат йўналтирувчи занжир учун 0,52-32 ва йўловчи занжир учун 0,52-126 оралиғида эди. *Aphis gossypii* да E-тест қиймати ҳам йўналтирувчи, ҳам йўловчи занжири учун 0,38-1,5 ни ташкил этди. Ушбу қийматлар нолдан сезиларли даражада фарқ қилади ва шунинг учун ҳам йўналтирувчи, ҳам йўловчи siRNA занжиринг паст гомологиясини намоён этди.

Шундай қилиб, олинган натижалар ўрганилган pHellsgate-8::PHYA1 генетик конструкцияси нишонда бўлмаган организмларга ноҳўя таъсир кўрсатмаслигини таъкидлаш имконини беради.

Диссертация ишининг “**ГМО ларни давлат томонидан тартибга солишнинг қонунчилик базасини таҳлил қилиш**” деб номланган еттинчи бобида ГМО лардан амалда фойдаланишни ва уларни атроф-муҳитга чиқариш имконияти белгилайдиган турли мамлакатлар ва халқаро назорат органларининг ҳозирги мавжуд адабиёт маълумотлари ва меъёрий ҳужжатларини тизимли таҳлил қилиш натижалари келтирилган.

Қонунчилик базасини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, дунёда ГМО ни тартибга солишнинг қуйидаги асосий ёндашувларини ажратиш кўрсатиш мумкин:

1. Давлат ҳудудида ГМО этиштиришни тўлиқ тақиқлаш ва таркибида ГМ бўлган маҳсулотлардан фойдаланишни чеклаш. Бу давлатларга Европа Иттифоқи давлатлари киради. Бунда, шуни таъкидлаш мумкинки, бундай мамлакатларда ГМО ни тартибга солишга ёндашув ишлаб чиқариш технологиясига қаратилган бўлиб, бу ГМО хавфсизлигини тан олиш ва/ёки баҳолашда қўшимча қийинчиликлар туғдиради;

2. Таркибида ГМ бўлган маҳсулотлардан фойдаланишга рухсат берган ҳолда давлат ҳудудида ГМО этиштиришни тўлиқ тақиқлаш. Бу мамлакатларга Жанубий Америка ва Африкадаги айрим мамлакатлар киради;

3. Таркибида ГМ бўлган маҳсулотлардан фойдаланиш рухсати билан давлат ҳудудида ГМО этиштиришга (ёки ГМО нинг айрим турларига рухсат) аниқ тақиқнинг йўқлиги. Шу билан бирга, этиштириш учун рухсат олиш ГМО ларнинг инсон саломатлиги ва атроф-муҳит учун хавфсизлигини тасдиқлашни ўз ичига олган жуда мураккаб механизмга эга. Бу мамлакатларга Ҳиндистон, Хитой, Япония, Австралия, Янги Зеландия киради;

4. Таркибида ГМ бўлган маҳсулотлардан фойдаланишга рухсат берилган ва давлат ҳудудида ГМО этиштиришга тақиқнинг йўқлиги. Шу билан бирга, шуни таъкидлаш мумкинки, бундай мамлакатларда ГМО ни тартибга солишга ёндашув якуний маҳсулотга қаратилган ва хавфсизликни баҳолаш ГМО олиш технологиясига боғлиқ эмас. Хавфсизликни баҳолаш тартиби, қоида тариқасида, муҳим эквивалентлик тамойилидан фойдаланишга асосланади. Бу давлатлар қаторига АҚШ, Канада, Аргентина, Бразилия киради.

ХУЛОСАЛАР

“Генетик ўзгартирилган организмлар: уларнинг хавфсизлигини ва қонунчилик базасини баҳолаш” мавзусидаги фан доктори (DSc) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижалари асосида қуйидаги хулосалар тақдим этилган:

1. Ғўза геномига pHellsgate-8::PHYA1 генетик конструкциясининг киритилиши RNAi ғўза навларининг муҳим эквивалентлигига, хусусан, асосий макро, микро ва антинутриентларнинг таркибига таъсир кўрсатмайди ва шунинг учун хўза чигитларининг озуқавий қиймати ҳамда токсиклик потенциалининг ўзгаришига олиб келмайди.

2. Порлоқ ғўза навларининг чигитларини қайта ишлашдан олинган маҳсулотлари АН-Баёвут-2 назорат навидан олинган аналог маҳсулотларга нисбатан юқори умумий (ўткир, ўткирости ва сурункали) токсикликга эга эмас бўлиб, бу уларнинг инсон саломатлиги учун хавфсизлиги ҳақида гапиришга имкон беради.

3. Қаламушларни Порлоқ ғўза навларининг чигитларини қайта ишлашдан олинган маҳсулотлар қўшилган овқат билан узоқ муддат озиклантириш назорат АН-Баёвут-2 навининг аналогик маҳсулотлари билан қиёслаганда мутаген, гонадотоксик, эмбриотоксик ва тератоген таъсир кўрсатмайди, бу эса ген-нокаут ғўза навларининг канцероген потенциали ва наслга таъсирининг йўқлиги ҳақида гувоҳ беради.

4. Ғўзани pHellsgate-8::PHYA1 конструкцияси билан модификациялаш унинг чигитларидан қайта ишлаш орқали олинган маҳсулотларини АН-Баёвут-2 ғўза навининг аналогик маҳсулотларига нисбатдан аллергенлик потенциалини оширмайди, бу уларнинг аллергенлик даражасини паст эканлигини ва улардан фойдаланиш хавфсиз эканлигини кўрсатади.

5. Порлоқ ғўза навларидан ёввойи ҳолда ўсадиган турларга генларни вертикал кўчиб ўтиш эҳтимоли кам, бироқ Порлоқ ғўза навларидан трансгенларнинг Ўзбекистонда етиштирилаётган бошқа маъданий ғўза навларига кўчиб ўтиш эҳтимоли мавжудлиги кўрсатилди.

6. Трансгенни бактериялар геномига горизонтал ўтишидан салбий таъсирининг юзага келиш эҳтимоли жуда камдир, чунки бактериал промотор назорати остида конструкцияни транскрипция қилиш мумкин эмас.

7. pHellsgate-8::PHYA1 генетик конструкцияси *G. hirsutum* фитохром А1 гени учун юқори спецификликка эга, бу эса Порлоқ навлари учун чидамли организмларнинг пайдо бўлиш ва бегона ўтлар потенциалининг ошишини хавфини аҳамиятсиз қилади.

8. pHellsgate-8::PHYA1 генетик конструкциясидан ҳосил бўлган siRNA нинг иккала занжирлари (йўналтирувчи ва йўловчи) нишонда бўлмаган организмлар – одамлар (*Homo sapiens*), асаларилар (*Apis mellifera*), хонқизи (*C. septempunctata*), кўсак курти (*Helicoverpa armigera*) ва ғўза шираси (*Aphis gossypii*) геномларига номақбул таъсир кўрсатмайди.

9. Халқаро норматив қоидаларга кўра, ГМО ни тартибга солишнинг 4 та асосий ёндашуви мавжуд: ГМО етиштиришни тўлиқ тақиқлаш ва таркибида ГМ бўлган маҳсулотлардан фойдаланишни чеклаш, таркибида ГМО бўлган маҳсулотлардан фойдаланишга рухсат берган ҳолда ГМО етиштиришни тўлиқ тақиқлаш, таркибида ГМ бўлган маҳсулотлардан фойдаланишга рухсатнома асосида ГМО етиштиришни тақиқлаш, таркибида ГМ бўлган маҳсулотлардан фойдаланишга рухсат берган ҳолда, ГМО етиштиришни тақиқлашнинг йўқлиги.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc.02/30.12.2019. В.53.01 ПРИ ИНСТИТУТЕ ГЕНЕТИКИ И
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БИОЛОГИИ РАСТЕНИЙ**

ЦЕНТР ГЕНОМИКИ И БИОИНФОРМАТИКИ

КАМБУРОВА ВЕНЕРА СЕЙТУМЕРОВНА

**ГЕННО-МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ОРГАНИЗМЫ: ОЦЕНКА
РИСКОВ И ЗАКОНОДАТЕЛЬНОЙ БАЗЫ**

03.00.14 – Геномика, протеомика, биоинформатика

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК (DSc)**

Ташкент – 2023

Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за номером В2023.3.DSc/В61

Диссертационная работа выполнена в Центре Геномики и биоинформатики.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.genetika.uz) и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научный консультант: Турдикулова Шахлохон Уткуровна
доктор биологических наук, профессор

Официальные оппоненты: Убайдуллаева Хуршида Абдуллаевна
доктор биологических наук

Элинская Ольга Леонтьевна
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник

Абдуллаев Алишер Абдумавлянович
доктор биологических наук

Ведущая организация: Национальный Университет Узбекистана

Защита диссертации состоится «___» _____ 2023 года в ___ часов на заседании Научного совета DSc.02/30.12.2019.В.53.01 при Институте генетики и экспериментальной биологии растений (Адрес: 111208, Ташкентская область, Кибрайский район, Юкори-Юз, дом 266. Актовый зал института генетики и экспериментальной биологии растений. Тел.: (+99871) 264-23-90; факс: (+99871) 264-23-90; e-mail: igebr@academy.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в информационно-ресурсном центре Института генетики и экспериментальной биологии (зарегистрировано за №___). Адрес: 111208, Ташкентская область, Кибрайский район, Юкори-Юз, дом 266. Тел.: (+99871) 264-23-90.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2023 года
(реестр протокола рассылки №___ от «___» _____ 2023 года)

А.А. Нариманов
Председатель Научного совета по присуждению ученых степеней,
д.с.х.н., профессор

И.Д. Курбанбаев
Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней,
д.б.н., профессор

С.К. Бабаев
Председатель научного семинара при Научном совете по присуждению ученых степеней,
д.б.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (Аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время в связи с глобальным изменением климата и ростом населения остро стоит задача получения новых высокоурожайных сортов сельскохозяйственных культур, устойчивых к стрессу в короткие сроки, и этот вопрос не может быть решен без применения методов биотехнологии и генной инженерии. Однако несмотря на то, что современные биотехнологические продукты приносят большую прибыль, существует мнение, что они могут представлять потенциальную угрозу для здоровья человека и окружающей среды. В связи с этим актуальность проблемы оценки рисков генно-инженерной деятельности (ГИД) и генно-модифицированных организмов (ГМО) заключается в разработке научно-обоснованных подходов к оценке потенциальных рисков применения ГМО и обеспечению надлежащей охраны здоровья людей и окружающей среды, а также предвидению и предотвращению возможных негативных последствий генно-инженерной деятельности.

В связи с этим одна из основных целей исследователей в мире заключается в разработке методов и подходов для определения безопасности ГМО. В результате этой работы к настоящему времени разработана эффективная система оценки безопасности ГМО для здоровья человека и окружающей среды. Она содержит целый ряд подходов и методов, применяемых от этапа планирования предполагаемой генетической модификации до получения свидетельства о государственной регистрации трансгенного сорта, дающего право использовать ГМО в хозяйственной деятельности. В большинстве развитых стран мира принято и эффективно функционирует специальное законодательство, касающееся биобезопасности, а также созданы соответствующие компетентные органы, которые претворяют его в жизнь.

В Узбекистане большое внимание уделяется расширению исследовательских усилий по созданию и внедрению новых сортов сельскохозяйственных культур, которые являются высокопродуктивными, устойчивыми к болезням и вредителям. В Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022 - 2026 годы³ поставлена задача «Увеличение доходов дехкан и фермеров как минимум в два раза с обеспечением ежегодного роста объемов сельского хозяйства не менее чем на 5 процентов за счет интенсивного развития сельского хозяйства и применения передовых достижений науки». Исходя из этих задач, важно создать новые сорта высокоурожайных и устойчивых к неблагоприятным условиям окружающей среды и патогенам сельскохозяйственных культур с использованием современных методов генной инженерии. Вместе с тем, ратификация Картахенского протокола по биобезопасности ставит перед исследователями задачу оценки безопасности создаваемых генно-модифицированных сортов сельскохозяйственных культур.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит

³ Указ Президента Республики Узбекистан УП-60 от 28 января 2022 г. «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022 — 2026 годы»

выполнению задач, предусмотренных Указом Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 г. № УП-60 «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022 — 2026 годы», Законом Республики Узбекистан от 14 октября 2019 г. № ЗРУ-569 «О присоединении Республики Узбекистан к Картахенскому протоколу по биобезопасности к Конвенции о биологическом разнообразии (Монреаль, 29 января 2000 года)», Постановлением Президента Республики Узбекистан от 25 ноября 2020 г. № ПП-4899 «О комплексных мерах по развитию биотехнологий и совершенствованию системы обеспечения биологической безопасности страны», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики V. «Сельское хозяйство, биотехнологии, экология и охрана окружающей среды».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации². Научные исследования, направленные на оценку потенциальных неблагоприятных эффектов ГМО на здоровье человека (токсичность, аллергенность и горизонтальный перенос генов) и окружающую среду (риск миграции генов, появления резистентных организмов, повышения сорного потенциала и нецелевого воздействия генов), осуществляются в ведущих научных центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе в Австралии в Faculty of Science (School of Biosciences, The University of Melbourne), Индии Defence Food Research Laboratory, Siddharthnagar, Объединенный исследовательский центр Европейской комиссии (European Commission's Joint Research Centre), Польше (University of Medical Sciences, Познань, Польша), Корее (Konkuk University, Сеул и Kangwon National University).

Согласно научным работам, опубликованным в последние годы на основе результатов ряда научных исследований, проведенных мировыми исследователями (M.Kramkowska et.al 2013; R.Raman, 2017; A.S.Bawa and K.R.Anilakumar, 2013; Orlando Acosta, 2008), были разработаны стратегии выращивания ГМ-культур и стратегии для оценки потенциальных рисков, связанных с потреблением, и был сделан вывод, что ГМ-пищевые культуры не опасны по сравнению с культурами, полученными методами классической селекции, а также что ГМ-культуры могут способствовать снижению количества недоедающих людей во всем мире.

Так, в результате исследований в мире по оценке возможных неблагоприятных эффектов трансгенной кукурузы линии TC1507 на здоровье человека и окружающую среду не было обнаружено никаких негативных эффектов на модельных животных, а также не наблюдалось горизонтального и

² Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертационной работы основан на данных из www.elsevier.com, www.springerlink.com, www.sciencedirect.com, www.ncbi.nlm.nih.gov, а также других источников.

вертикального переноса трансгенов от линии TC1507 к другим диким видам и микроорганизмам. Исследования также не выявили нецелевых эффектов на организмы не мишени (Dow AgroSciences LLC, США). Аналогичные результаты получены для гербицид-устойчивой кукурузы DP-Ø9814Ø-6 (A DuPont Company, США), глифосат-устойчивой сои линии DP-356Ø43-5 (DuPont Haskell Global Centers for Health and Environmental Sciences, США), гербицид-устойчивой канолы линии DP-Ø73496-4 (DuPont Haskell Global Centers for Health and Environmental Sciences, США), а также для линий растений, полученных методом РНК-интерференции (Monsanto Company, США и Brigham and Women's Hospital, США).

Степень изученности проблемы. В мире многие исследователи занимаются вопросами оценки безопасности ГМ-культур для здоровья человека и окружающей среды. В частности, такие ученые как K. Pauwels (2015), E.L. Levitsky (2016), A. Nadal et al. (2018), P.A. Giraldo et al. (2018), B. De Santis et al. (2018), J.S. Petrick et al. (2015, 2016), C. Mallory-Smith (2015), A.M. Tsatsakis (2017), G. Vaktavachalam et al. (2015), B. Delaney (2014) и многие другие проводили исследования по оценке безопасности ГМ-культур для здоровья человека и окружающей среды.

В Узбекистане ограниченные исследования безопасности продуктов переработки семян хлопчатника ген-нокаутных сортов серии Порлок проводились в рамках межведомственного проекта И-2015-6-15 «Химическая, биохимическая и фармако-токсикологическая оценка показателей продуктов переработки семян ген нокаут сортов хлопчатника – Порлок».

Однако до сих пор не проведены работы по комплексной оценке рисков ГМ-хлопчатника на здоровье человека и окружающую среду.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами научно-исследовательского учреждения, где выполнена работа. Диссертационная работа в рамках плана научно-исследовательских работ инновационного проекта И-2015-6-15 «Химическая, биохимическая и фармако-токсикологическая оценка показателей продуктов переработки семян ген нокаут сортов хлопчатника – Порлок» (2015-2016 гг.), ФА-Ф-5-025 «Исследование протеома и метаболома ген-нокаутных сортов хлопчатника» (2017-2020 гг.), прикладного проекта ПЗ-2021022211 «Разработка технологии оценки биобезопасности новых видов и сортов растений, созданных с помощью генной инженерии» (2021-2023 гг.).

Целью исследования является проведение комплексной оценки безопасности ген-нокаутных сортов хлопчатника Порлок, а также анализ и обобщение имеющегося на данный момент международного опыта законодательного регулирования генно-инженерной деятельности.

Задачи исследования:

проведение молекулярно-генетической характеристики сортов хлопчатника Порлок и выявление уровня экспрессии целевых и дифференциально экспрессирующихся (ДЭГ) генов;

выявление изменений состава макро-, микро- и антинутриентов семян

сортов хлопчатника Порлок под воздействием генетической модификации;

определение общей и специфической токсичности, а также потенциальной аллергенности продуктов переработки семян хлопчатника сортов Порлок;

оценка риска вертикального и горизонтального переноса генов от хлопчатника сортов Порлок, а также вероятности появления резистентных организмов и повышения сорного потенциала;

оценка вероятности воздействия сортов хлопчатника Порлок на геномы нецелевых организмов – человека (*Homo sapiens*), медоносной пчелы (*Apis mellifera*), божьей коровки (*C. septempunctata*), хлопковой совки (*Helicoverpa armigera*) и хлопковой тли (*Aphis gossypii*);

анализ и обобщение международного и национального законодательства в области регулирования ГИД.

Объект исследования. Семена и продукты переработки семян (хлопковое масло, шрот и шелуха) сортов хлопчатника Порлок-2 и Порлок-4, семена исходной линии Кокер-312, а также продукты переработки семян (хлопковое масло, шрот и шелуха) контрольного сорта АН-Баёвут-2, полученного методами классической селекции, генетическая конструкция рHellsgate-8::РНУА1, а также нормативно-законодательные акты в области биобезопасности.

Предметом исследования являлись молекулярно-генетические, биохимические, токсикологические, аллергологические и экологические показатели безопасности сортов хлопчатника Порлок.

Методы исследования. В процессе выполнения диссертационного исследования использованы основные методы молекулярной генетики, современные методы геномики, методы биоинформатики (BLASTN анализ, *in silico* предсказание, определение вторичной структуры и фолдинг siRNA), традиционные методы биохимии и биоорганической химии, токсикологические методы и методы статистики.

Научная новизна исследования состоит в следующем:

впервые выявлено, что RNAi-конструкция к гену фитохрома А1 хлопчатника не оказывает нецелевого эффекта на другие гены средневолокнистого хлопчатника и не изменяет уровня экспрессии ДЭГ по сравнению с исходной линией Кокер-312;

показано, что введение в геном хлопчатника генетической конструкции рHellsgate-8::РНУА1 не оказывало влияния на существенную эквивалентность RNAi-сортов хлопчатника, в частности, на содержание основных макро-, микро- и антинутриентов и, следовательно, не привело к изменению питательной ценности и токсического потенциала семян хлопчатника;

при исследовании общей токсичности рафинированного хлопкового масла из семян сортов хлопчатника Порлок по сравнению с маслом из сорта хлопчатника АН-Баёвут-2 не выявлено увеличения общего токсического потенциала при инсерции генетической конструкции рHellsgate-8::РНУА1 в геном хлопчатника;

при исследовании специфической токсичности обнаружено, что введение генетической конструкции рHellsgate-8::РНУА1 в геном хлопчатника не

приводит к увеличению мутагенного эффекта, гонадотоксичности, эмбриотоксичности и тератогенности продуктов переработки семян сортов хлопчатника Порлок по сравнению с аналогичными продуктами из сорта хлопчатника АН-Баёвут-2;

установлено, что генетическая модификация хлопчатника с использованием метода РНК-интерференции не повышает аллергенного потенциала продуктов переработки семян сортов хлопчатника Порлок в сравнении с аналогичными продуктами из сорта хлопчатника АН-Баёвут-2;

показано, что вероятность вертикального переноса генов от сортов хлопчатника Порлок к дикорастущим родственным видам маловероятна, в то время как существует вероятность переноса трансгенов от сортов хлопчатника Порлок к другим культивируемым на территории Узбекистана сортам хлопчатника;

обнаружено, что несмотря на возможность горизонтального переноса трансгенов от RNAi-сортов хлопчатника Порлок в геном бактерий, вероятность возникновения неблагоприятного последствия маловероятна;

впервые выявлено, что генетическая конструкция pHellsgate-8::PHYA1 обладает высокой специфичностью в отношении гена фитохрома A1 *G. hirsutum*, что делает риск появления резистентных организмов и повышения сорного потенциала для оцениваемых сортов хлопчатника Порлок незначительным;

установлено, что ни направляющая, ни пассажирская цепи siRNA, образующиеся из генетической конструкции pHellsgate-8::PHYA1, не оказывают нежелательных эффектов на геномы нецелевых организмов – человека (*Homo sapiens*), медоносной пчелы (*Apis mellifera*), божьей коровки (*C. septempunctata*), хлопковой совки (*Helicoverpa armigera*) и хлопковой тли (*Aphis gossypii*).

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

установлено, что семена сортов хлопчатника Порлок по содержанию основных макро-, микро- и антинутриентов существенно эквивалентны семенам контрольной линии Кокер-312, что свидетельствует об отсутствии ее нецелевых эффектов на другие гены средневолокнистого хлопчатника и непреднамеренных эффектов генетической модификации;

продемонстрировано, что введение в геном хлопчатника генетической конструкции pHellsgate-8::PHYA1 не повысило общей (острой, подострой и хронической) и специфической (мутагенности, гонадотоксичности, эмбриотоксичности и тератогенности) токсичности, а также аллергенности продуктов переработки семян сортов хлопчатника Порлок по сравнению с аналогичными продуктами, полученными из контрольного сорта АН-Баёвут-2. Это позволяет говорить о безопасности продуктов переработки семян сортов хлопчатника Порлок для здоровья человека;

обнаружена низкая вероятность экологических рисков (вертикальный и горизонтальный перенос генов, появление резистентных организмов и повышение сорного потенциала, а также эффекты на геномы нецелевых

организмов) сортов хлопчатника Порлок, что свидетельствует об отсутствии негативных эффектов для окружающей среды;

разработана методология оценки существенной эквивалентности, потенциальной токсичности и аллергенности ГМ-культур, вероятности миграции генов в экосистемах, риска появления резистентных организмов, повышения сорного потенциала ГМО и нецелевого воздействия ГМО, а также рекомендации для снижения уровня риска переноса генетической конструкции от сортов хлопчатника Порлок к другим культивируемым на территории Узбекистана сортам хлопчатника.

Достоверность результатов исследования подтверждена полученными результатами с использованием современных молекулярно-генетических, биоинформатических, биохимических и токсикологических методов исследования, использованием методов статистического анализа данных: вариационного анализа (ANOVA), критерия Пирсона для корреляционного анализа и других статистических методов, обсуждением результатов научного исследования на международных и республиканских научно-практических конференциях и их опубликованием в научных изданиях.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования обосновывается изучением основ безопасности сортов хлопчатника Порлок на здоровье человека и окружающую среду, выявлением их существенной эквивалентности по сравнению с контрольной линией Кокер-312, установлением отсутствия токсических и аллергических эффектов продуктов переработки семян, выявлением низкой степени вероятности возникновения экологических рисков, а также анализом международной законодательной базы в области регулирования ГМО.

Практическая значимость результатов исследования обосновывается разработкой методологий оценки рисков на здоровье человека (существенной эквивалентности, потенциальной токсичности и аллергенности) и окружающую среду (миграция генов в экосистемах, появление резистентных организмов, повышение сорного потенциала ГМО и нецелевое воздействие ГМО) ГМ-культур, а также рекомендаций для снижения уровня риска переноса генетической конструкции от сортов хлопчатника Порлок к другим сортам хлопчатника.

Внедрение результатов исследования. На основании изучения безопасности сортов хлопчатника Порлок и международной законодательной базы в области регулирования ГМО:

результаты анализа законодательной базы в области регулирования и контроля оборота генетически модифицированных организмов и их использования на территории Республики Узбекистан использованы при разработке проекта Постановления Кабинета Министров Республики Узбекистан от 11 мая 2020 г. № 275 «О мерах по реализации положений Картахенского протокола по биобезопасности Конвенции о биологическом разнообразии (Монреаль, 29 января 2000 года)» (справка Министерства

высшего образования, науки и инноваций № 01/04-1438 от 17 июля 2023 года). В результате это позволило определить государственные органы, регулирующие и контролирующие оборот и использование ГМО на территории Республики Узбекистан;

результаты исследований по определению биобезопасности сорта хлопчатника Порлок, созданного генно-инженерным способом, были внедрены в разработку Положения «Организация и проведение научной экспертизы по безопасности генетически модифицированных организмов и продуктов их переработки» (справка Министерства высшего образования, науки и инноваций № 01/04-1439 от 17 июля 2023 года). В результате Постановление Кабинета Министров Республики Узбекистан позволило оценить безопасность генетически модифицированных организмов и продуктов, изготовленных из них;

методика определения биобезопасности продуктов, полученных и произведенных методом генной инженерии, разработанная в диссертации, использованы при разработке проекта санитарных правил, норм и правил гигиены (СанПиН) РУз № 0362-18 от 06 ноября 2018 г. «Оценка безопасности пищевых продуктов, полученных методом генной инженерии, для жизни и здоровья человека» (справка Службы санитарно-эпидемиологической безопасности и общественного здоровья Республики Узбекистан № 12/24-10187 от 21 июля 2023 года). В результате удалось оценить риск и безопасность генетически модифицированных организмов и продуктов, изготовленных из них.

Апробация результатов работы. Результаты данного исследования обсуждались более чем на 10, в том числе 6 международных и 8 республиканских научно - практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликована 41 научная работа. Из них 2 монографии, 2 главы в международных монографиях, 14 научных статей, в том числе 9 в республиканских и 5 в зарубежных журналах (из них 2 – в журналах международной базы Scopus), рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, семи глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 198 страницы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и значение исследования, охарактеризованы цель и задачи, объект и предмет работы, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, приведены практические результаты и научная новизна исследования, освещены научная и практическая значимость

полученных результатов, приведены сведения по внедрению полученных результатов в практику, опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации, озаглавленной «**Общая характеристика генно-модифицированных организмов**», в рамках темы диссертации приведен обзор исследований зарубежных и отечественных ученых по использованию ГМО в практике сельского хозяйства, их преимуществам и недостаткам. Особенно освещены вопросы определения генно-модифицированных организмов в различных международных и национальных нормативных актах. Также в этой главе приведены сведения о методах создания и идентификации ГМО. При этом особое внимание уделено современным методам создания ГМО, таким как РНК-интерференция и методы редактирования геномов, уменьшающим риски для здоровья человека и окружающей среды.

Во второй главе диссертации под названием «**Принципы и методология оценки риска генно-модифицированных организмов**» рассматриваются вопросы классификации рисков ГМО, подходы к их оценке, а также основные этапы оценки рисков. Кроме того, в данной главе освещены особенности применения концепции существенной эквивалентности в процессе оценки рисков ГМО. Также приведена информация по методам и подходам оценки рисков ГМО для здоровья человека и окружающей среды. Особое внимание уделено особенностям оценки рисков цисгенных и интрагенных организмов.

Третья глава диссертации, озаглавленной «**Материалы, условия и методы исследования**», посвящается методам, использованным в ходе выполнения диссертационной работы. Здесь приведено детальное описание объектов исследования, методов молекулярной биологии, включая выделение ДНК, проведение ПЦР и ПЦР в реальном времени, методов биоинформатического анализа, биохимических методов, токсикологических методов, а также методов оценки экологических рисков.

В четвертой главе диссертации, названной «**Определение существенной эквивалентности ген-нокаутных сортов хлопчатника**», приведены результаты исследований молекулярно-генетического анализа экспрессии генов фитохромов в сортах хлопчатника Порлок-2 и Порлок-4 в сравнении с исходной линией Кокер-312, оценке изменения экспрессии ДЭГ у ген-нокаутных и немодифицированных сортов хлопчатника, анализу морфо-биологических изменений, определения существенной эквивалентности признаков, влияющих на уровень безопасности и питательную ценность пищевых продуктов.

В первом разделе этой главы приведены результаты сравнительного изучения экспрессии генов фитохромов A1 и B, а также ДЭГ у сортов хлопчатника серии Порлок, полученных с использованием технологии RNAi гена *PHYA1*. Анализ уровня экспрессии гена *PHYA1* у сортов хлопчатника Порлок показал, что у сорта Порлок-2 транскрипты *PHYA1* были подавлены более чем на 50% по сравнению с контрольной линией Кокер-312, взятой для трансформации. В то же время уровень экспрессии гена *PHYA1* у сорта

Порлок-4 был снижен на 55% по сравнению с линией Кокер-312 (рис. 1, А). Кроме того, результаты показали, что у сорта хлопчатника Порлок-2 наблюдалось увеличение экспрессии гена *PHYV* в 1,36 раз по сравнению с линией Кокер-312 (рис. 1, А). В то же время, у сорта хлопчатника Порлок-4 уровень транскриптов *PHYV* был повышен в 1,65 раз по сравнению с контрольной линией Кокер-312 (рис. 1, А).

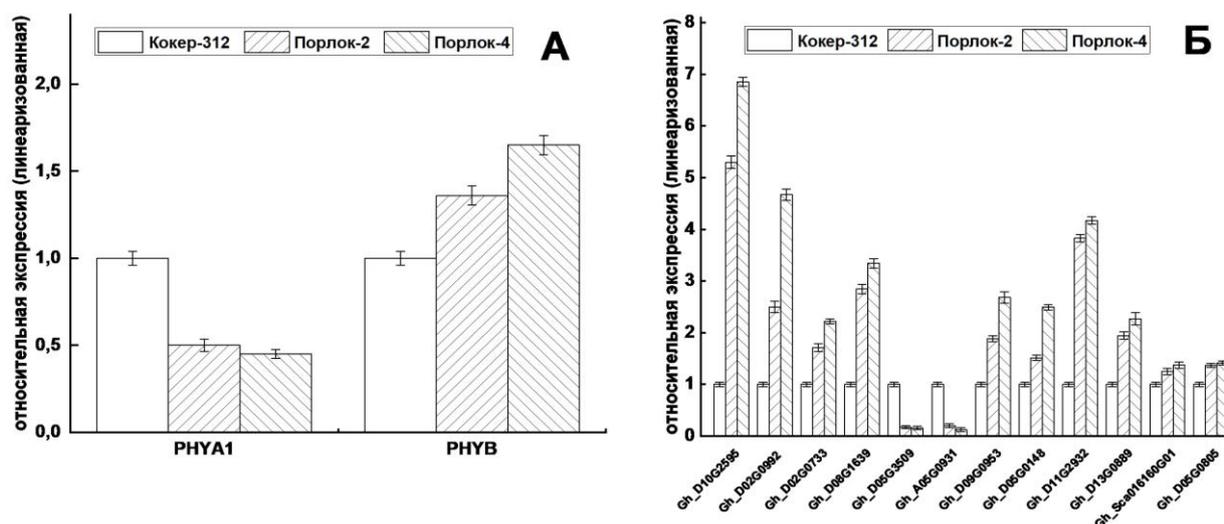


Рис.1. Сравнительная экспрессия генов фитохромов у сортов хлопчатника. Уровни экспрессии генов были нормализованы с использованием гена убиквитина GhUBQ7 в качестве эталона. $P \leq 0,05$.

Сравнительное исследование изменения экспрессии ДЭГ у ген-нокаутных и немодифицированных сортов хлопчатника показало, что уровни транскрипции ряда генов, контролирующих развитие волокна, у ген-нокаутных сортов были значительно изменены (рис. 1, Б). При этом полученные результаты не выявили нецелевых эффектов *RNAi-PHYA1* конструкции на другие гены средневолокнистого хлопчатника, что позволяет предположить отсутствие появления артефактных белков, повышающих токсический потенциал культуры. Это позволяет говорить об отсутствии отрицательных эффектов *RNAi-PHYA1* конструкции на геном реципиента (линии Кокер-312 средневолокнистого хлопчатника).

Во втором разделе данной главы представлены результаты сравнительной оценки содержания основных макро-, микро- и антинутриентов. На первом этапе нами было исследовано общее содержание белков, белкового азота и фракционного состава белков в семенах различных сортов хлопчатника (рис. 2, А, Б).

Как видно из полученных результатов, все 3 сорта (2 трансформированных и контрольный) статистически достоверно не отличались по общему содержанию белков, белкового азота и фракционному составу белков. Однако у трансформированных сортов наблюдалось незначительное снижение уровня общего белка, что может быть обусловлено подавлением экспрессии гена *PHYA1*, что, в свою очередь, приводит к снижению синтеза соответствующего белка (рис. 2, А, Б).

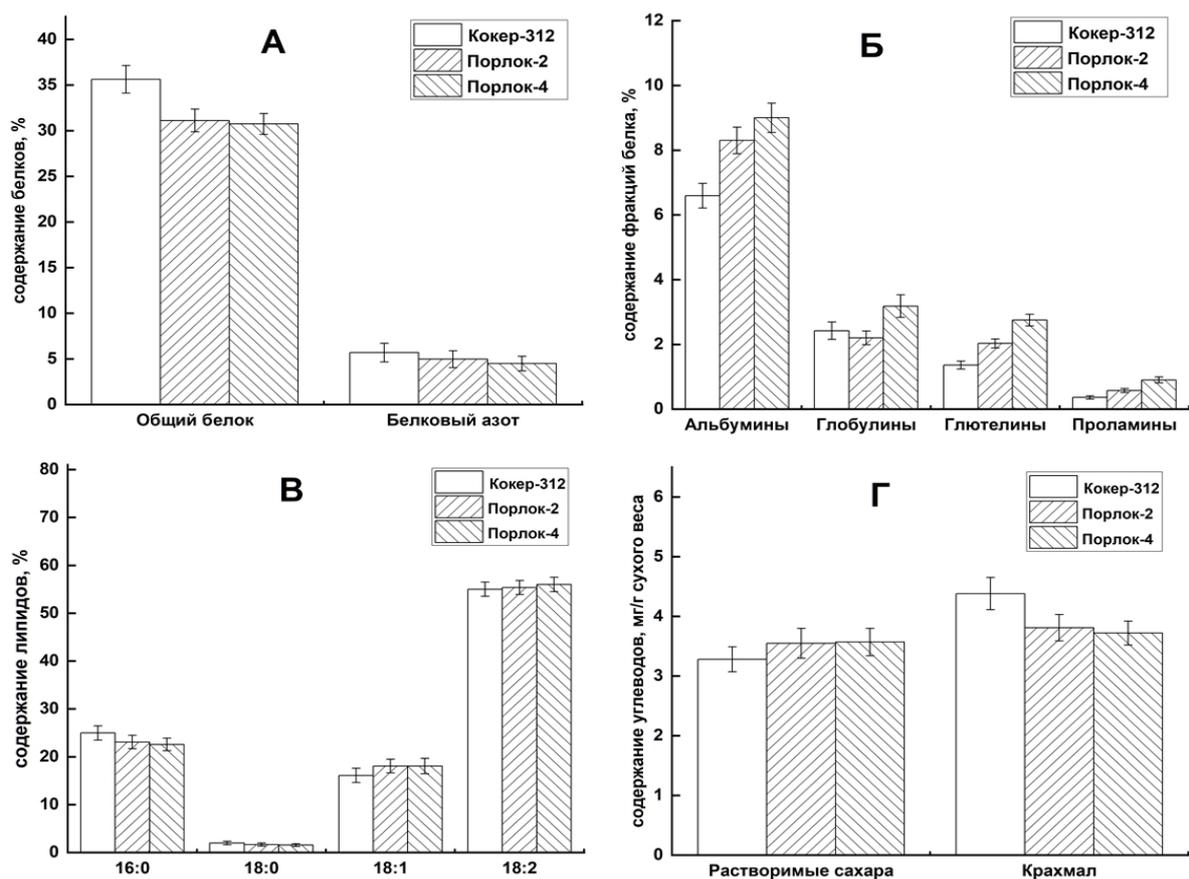


Рис. 2. Сравнительное содержание основных макроэлементов в различных сортах хлопчатника. 16:0 – пальмитиновая кислота, 18: 0 – стеариновая кислота, 18: 1 – олеиновая кислота, 18: 2 – линолевая кислота. $P \leq 0,05$.

В следующих экспериментах мы исследовали качественный и количественный липидный состав семян различных генотипов хлопчатника, включая интрагенные (рис. 2, В). Как показали полученные результаты, основными жирными кислотами (ЖК) во всех исследованных образцах были пальмитиновая (16: 0), стеариновая (18: 0), олеиновая (18: 1) и линолевая (18: 2) кислоты. На эти четыре ЖК приходится более 98% общего содержания ЖК в семенах хлопчатника. Содержание остальных индивидуальных ЖК (насыщенных – С12:0, С14:0, С17:0, С20:0, С22:0 и С24:0, мононенасыщенных – С14:1, С16:1, С17:1 и С20:1, полиненасыщенных – С18:3 и С20:3) не превышало 1% ($0,77 \pm 0,08\%$ для С14:0), а их сумма составляла менее 2%. При этом ЖК состав у сортов хлопчатника Порлок практически не отличался от такового у контрольной линии Кокер-312 (рис. 2, В). При этом следует отметить, что в составе ЖК семян у сортов хлопчатника Порлок содержалась более высокая доля ненасыщенных ЖК, а доля насыщенных ЖК была ниже по сравнению с таковой у контрольного немодифицированного генотипа Кокер-312. Однако такое изменение состава ЖК семян сортов хлопчатника хлопчатника не повлияло на питательную ценность.

Также был исследован сравнительный уровень углеводов в семенах хлопчатника (рис. 2, Г). При этом различия в составе водорастворимых углеводов

и крахмала в семенах сортов хлопчатника Порлок были статистически недостоверны. Данные результаты позволяют предположить, что инсерция генетической конструкции pHellsgate-8::PHYA1 в геном хлопчатника не затронула функционирование генов, отвечающих за фотосинтез и биосинтез углеводов.

Следующим этапом явилось проведение сравнительной оценки содержания микронутриентов, влияющих на качество пищевой продукции, в семенах различных сортов хлопчатника. Для этого был определен уровень водо- и жирорастворимых витаминов и основных макро- и микроэлементов (рис. 3).

При анализе водорастворимых витаминов было обнаружено, что у всех образцов из витаминов группы В выявлены следовые количества пиридоксина и ниацина. Тиамин, рибофлавин, ниацин и аскорбиновая кислота не обнаружены ни в одном из образцов (рис. 3, А). Исследование содержания жирорастворимых витаминов А и D показало, в семенах сортов хлопчатника Порлок наблюдалось статистически значимое увеличение содержания витамина А в семенах в сравнении с контрольной линией Кокер-312. При этом содержание токоферола у модифицированных сортов оставалось на уровне контроля (рис. 3, Б).

При определении уровня макро- и микроэлементов в составе семян хлопчатника ген-нокаутных и контрольных сортов обнаружено более 17 элементов, с максимальным содержанием К, Р, Mg, Ca и Na (рис. 3, В и Г). Из результатов видно, что у сортов хлопчатника Порлок не наблюдалось изменения содержания макроэлементов по сравнению с контрольным сортом хлопчатника (рис. 3, В). В случае микроэлементов, таких как Fe, Zn, Cu, Al и Mn не наблюдается статистически достоверного изменения содержания микроэлементов в семенах сортов хлопчатника Порлок по сравнению с контрольной линией Кокер-312 (рис. 3, Г).

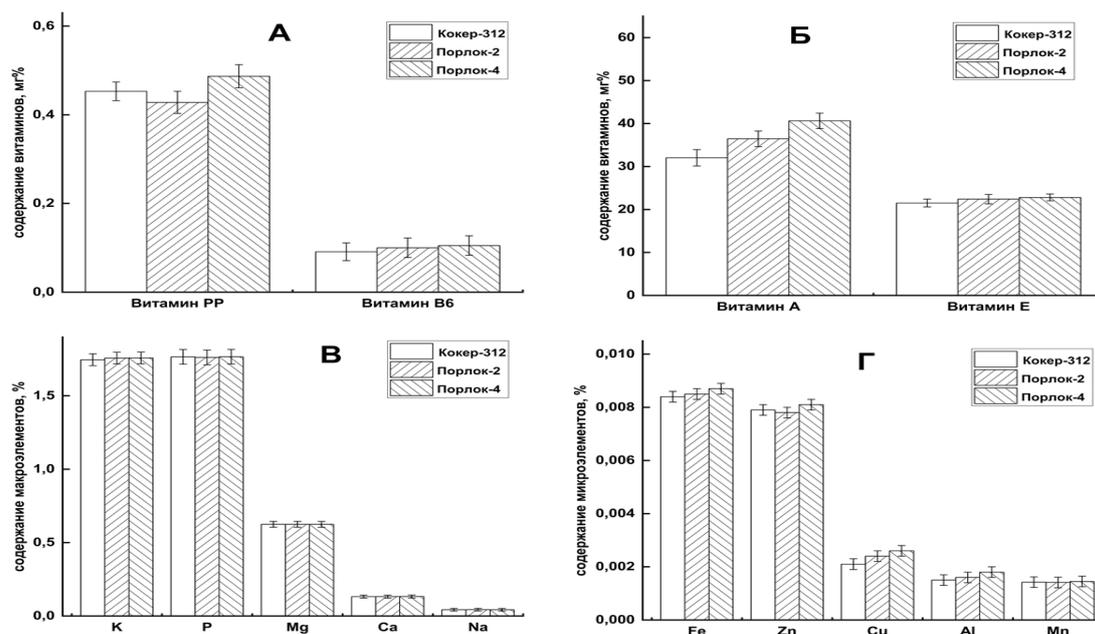


Рис. 3. Сравнительное содержание витаминов и минеральных элементов в семенах различных сортов хлопчатника. $P \leq 0,05$.

Еще одним важным параметром при определении существенной эквивалентности является выявление изменений в содержании антинутриентов. Полученные результаты приведены в Табл. 1.

Таблица 1

Результат качественного фитохимического скрининга семян хлопчатника

Показатель	Название сорта		
	Кокер-312	Порлок-2	Порлок-4
Алкалоиды	-	-	-
Сапонины	-	-	-
Флавоноиды	-	-	-
Сердечные гликозиды	-	-	-
Фитостеролы	-	-	-
Антрахиноны	-	-	-

В результате сравнительного качественного фитохимического скрининга ген-нокаутных сортов и контрольной линии Кокер-312 не было выявлено никаких отличий и было показано отсутствие алкалоидов, флавоноидов, цианогенных гликозидов, сапонинов и антрахинонов в семенах хлопчатника (табл. 1).

Кроме того, также была проведена сравнительная оценка содержания суммы полифенолов и госсипола, который является основным токсином, присутствующим в тканях хлопчатника, в семенах различных сортов хлопчатника (рис. 4).

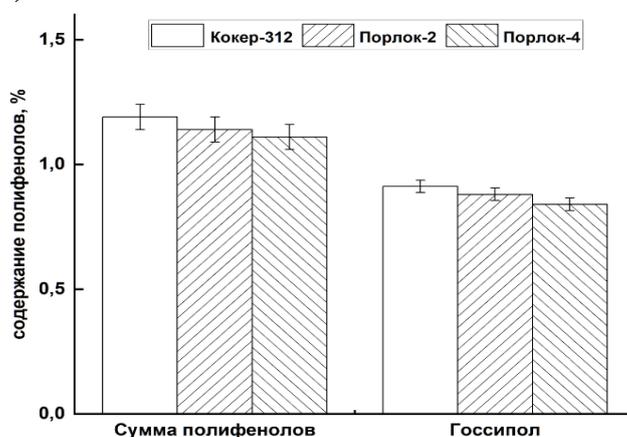


Рис. 4. Содержание госсипола и полифенолов в семенах различных генотипов хлопчатника. $P \leq 0,05$

Как видно из рис. 4, выход госсипола из сырья и суммарное содержание фенолов в семенах хлопчатника в пересчете на рутин в семенах сортов хлопчатника Порлок значительно не отличаются от аналогичных показателей контрольной линии Кокер-312.

Результаты, полученные в данной главе, позволяют утверждать, что сорта хлопчатника Порлок существенно эквивалентны контрольной линии Кокер-312, а также что введение в геном хлопчатника генетической конструкции *pHellsgate-8::PHYA1* не привело к изменению питательной ценности семян хлопчатника, а также не повысило их токсический потенциал.

В пятой главе диссертации, названной «**Определение влияния геннокаутных сортов хлопчатника Порлок на здоровье человека**», приведены результаты исследований по оценке потенциальной токсичности и аллергенности продуктов переработки семян сортов хлопчатника Порлок (хлопковое масло рафинированное, хлопковый шрот и хлопковая шелуха) в сравнении с аналогичной продукцией, полученной из семян сорта хлопчатника Ан-Баёвут-2, использованного в качестве контроля.

В первом разделе этой главы, посвященной оценке общей токсичности продуктов переработки семян сортов хлопчатника Порлок, освещены результаты *in vivo* экспериментов по определению острой, подострой и хронической токсичности рафинированного хлопкового масла. При этом результаты острой токсичности показали, что за период проведения эксперимента смерти подопытных животных не наблюдалось ни в одной из групп (табл. 2).

Таблица 2

Динамика массы тела крыс, получавших рафинированное хлопковое масло

Периоды наблюдения, сутки	Группа животных		
	Ан-Баёвут-2	Порлок-2	Порлок-4
фон	100,0	100,0	100,0
5	99,0	99,5	99,5
10	113,8	113,7	117,7
15	121,5	123,0	120,0
30	133,0	131,4	132,0

$P \leq 0,5, n = 6$

Кроме того, средняя полуметальная доза исследуемых образцов рафинированного хлопкового масла для животных, взятых в эксперимент, не достигнута во всем диапазоне доз от 1500 до 12000 мг/кг (табл. 2).

При определении кумулятивной способности в подостром эксперименте методом субхронической токсичности на белых крысах было показано, что динамика массы тела животных, а также внутренних органов не отличалась у опытных групп по сравнению с контролем (табл. 3).

Таблица 3

Весовые коэффициенты внутренних органов у экспериментальных животных, получавших рафинированное хлопковое масло

Показатели	Группы животных		
	АН-Баёвут-2	Порлок-2	Порлок-4
Сердце	5,00±0,04	4,50±0,03	4,80±0,10
Печень	31,40±0,20	32,60±0,60	32,00±0,90
Почки	6,70±0,6	6,80±0,7	6,60±0,2
Легкие	6,90±0,9	7,20±0,1	7,00±0,2
Селезенка	4,30±0,06	4,21±0,10	4,12±0,08
Мозг	10,80±0,40	10,20±0,08	11,60±0,20
Надпочечники	0,20±0,002	0,22±0,002	0,23±0,003

$P \leq 0,5, n = 6$

Также были исследованы показатели периферической крови животных, получавших рафинированное хлопковое масло. При этом не было выявлено достоверных изменений ни по одному из исследованных параметров между

контрольной и опытными группами. Общее количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и содержания гемоглобина у всех подопытных животных статистически значимо не отличались от контроля (табл. 4).

Таблица 4

Показатели периферической крови крыс, получавших рафинированное хлопковое масло

Группы	Исследуемые показатели			
	Эритроциты, $10^{12}/л$	Гемоглобин, г/л	Тромбоциты, $10^9/л$	Лейкоциты, $10^9/л$
АН-Баёвут-2	7,15±0,6	159±7,1	435,2±14,4	10,58±0,18
Порлок-2	7,35±0,13	166,1± 5,5	437,3±12,5	11,2±0,6
Порлок-4	7,32±0,25	163,5±5,0	429,7±12,8	11,05±0,2

$P \leq 0,5$, n = 6

Наряду с этим, была исследована активность печеночных ферментов, что используется для диагностики патологических процессов в печени (табл. 5). Как показали результаты наших исследований, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) у животных групп опытных достоверно не изменялись по сравнению с контрольной группой (табл. 5). Изучение общего уровня сывороточных белков, являющегося информативным показателем белково-образовательной функции печени, также не выявило изменений этого показателя у всех опытных групп относительно контрольной (табл. 5). Кроме того, для сравнительной оценки рассчитывался коэффициент де Ритиса. Этот показатель у всех опытных групп находился в пределах 1,28-1,33 и практически не отличался от контрольной (1,32).

Таблица 5

Биохимические показатели крови крыс, получавших рафинированное хлопковое масло

Группа	АЛТ, Е/л	АСТ, Е/л	ЩФ, Е/л	Общий белок, г/л
АН-Баёвут-2	71,8±3,3	118±7,7	596±28,2	69,8±1,9
Порлок-2	67,7±2,4	118±2,2	593±23,2	69,4±3,9
Порлок-4	72,1±3,3	119±7,6	597±28	69,8±2,0

$P \leq 0,05$, n = 6

О состоянии окислительно-восстановительных процессов в организме в субхроническом эксперименте судили на основании изучения активности ферментов каталазы, холинэстеразы и содержания SH-групп. При этом обнаружено, что изученные интегральные показатели окислительно-восстановительных процессов экспериментальных животных на протяжении всего опыта находились в пределах физиологических колебаний.

Таким образом, в ходе экспериментов по определению сравнительной субхронической токсичности рафинированного хлопкового масла из семян сортов хлопчатника Порлок не было выявлено существенного увеличения токсического потенциала по сравнению с маслом, полученным из семян хлопчатника АН-Баёвут-2, полученного методом классической селекции.

Следующим этапом определения общей токсичности являлось проведение сравнительной оценки общетоксического эффекта продуктов

переработки семян хлопчатника (масло хлопковое рафинированное, хлопковый шрот и хлопковая шелуха) в долгосрочном эксперименте. Полученные результаты показали, что содержание общего белка, активность аминотрансфераз и щелочной фосфатазы в сыворотке крови у животных опытных групп через 1 месяц потребления с кормом продуктов переработки семян сортов хлопчатника Порлок статистически достоверно не отличались от показателей в контрольных группах, потреблявших продукты из семян хлопчатника АН-Баёвут-2. Показатели по всем продуктам переработки семян сортов хлопчатника Порлок (масло хлопковое рафинированное, хлопковый шрот и хлопковая шелуха) по истечении хронического эксперимента не отличались от контрольных. Проведенные исследования позволяют заключить, что длительное содержание крыс на рационе с добавлением продуктов переработки семян сортов хлопчатника Порлок, не сопровождается какими-либо значительными изменениями функционального состояния мембранных структур клеток печени и активности ферментных систем, участвующих в процессах биотрансформации и детоксикации токсичных соединений эндо- и экзогенного происхождения.

Во втором разделе данной главы под названием «**Оценка специфической токсичности продуктов переработки семян ГМ-хлопчатника**» приведены данные сравнительной оценки мутагенного, гонадотоксического, эмбриотоксического и тератогенного эффектов продуктов переработки семян хлопчатника. На первом этапе были проведены исследования возможной гонадотоксической и мутагенной активности изучаемых образцов продукции (влияние на мужские и женские гонады) (табл. 6).

Таблица 6

Оценка эстрального цикла белых крыс при воздействии продуктов переработки семян хлопчатника

Продукт	Количество дней в цикле		Активный период (проэструс, эструс)		Период покоя (диэструс, метаэструс)		Количество циклов на самку в месяц	
	30 дней	75 дней	30 дней	75 дней	30 дней	75 дней	30 дней	75 дней
Масло хлопковое								
АН-Баёвут-2	7,74	7,23	4,16	3,17	3,68	4,06	3,88	4,14
Порлок-2	7,71	7,49	4,14	3,10	3,57	4,39	3,89	4,01
Порлок 4	7,43	7,48	3,83	3,21	3,60	4,27	4,03	4,01
Шрот хлопковый								
АН-Баёвут-2	7,64	7,60	3,86	4,04	3,78	3,56	3,93	3,95
Порлок-2	7,83	7,98	3,66	3,97	4,17	4,01	3,83	3,75
Порлок 4	7,75	7,77	4,01	3,68	3,74	4,09	3,87	3,86
Шелуха хлопковая								
АН-Баёвут-2	7,69	7,50	3,93	3,52	3,76	3,98	3,90	4,00
Порлок-2	7,46	7,76	3,78	3,71	3,68	4,05	4,02	3,87
Порлок 4	7,65	7,71	3,87	3,83	3,78	3,88	3,92	3,89

Как видно из табл. 6, длительный прием продуктов переработки 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 продуктов переработки семян хлопчатника была изучена двумя тестами: учета частоты аномальных головок сперматозоидов (АГС) и доминантных летальных мутаций (ДЛМ) в зародышевых клетках (табл. 7). При этом многократное воздействие продукции в субхроническом опыте установило следующее. В опытных группах, получавших масло хлопковое рафинированное Порлок-2 и масло хлопковое рафинированного Порлок-4, наблюдали частоту аномалий головок сперматозоидов 1,1 и 0,9%, соответственно. В группах, получавших шрот из семян хлопчатника Порлок-2 и шрот из семян хлопчатника Порлок-4 частота АГС составила 1,18 и 1,2%, соответственно. У животных, получавших шелуху семян хлопчатника Порлок-2 и шелуху семян хлопчатника Порлок-4 частота АГС составила 1, 2 и 1,4%. Тогда как частота АГС у контрольных групп, получавших аналогичную продукцию из семян хлопчатника АН-Баёвут-2, составляет 1,0%.

Для подтверждения данных о наличии или отсутствии мутагенной активности продуктов переработки семян хлопчатника, полученные в предыдущем эксперименте при использовании теста учета АГС, мы провели также исследования по учету частоты ДЛМ в зародышевых клетках животных, получавших изучаемую продукцию в субхроническом эксперименте. Для этого самцам скармливались продукты переработки семян хлопчатника в течение 75 суток в среднесуточных дозах употребления данной продукции.

Таблица 7

Индукция аномальных головок сперматозоидов у крыс после субхронического введения продуктов из семян хлопчатника

Продукт	Количество		Аномальные головки сперматозоидов	
	самцов	спермиев	абсолютное	%
Масло хлопковое				
АН-Баёвут-2	5	1000	10,0	1,0
Порлок-2	5	1000	11,0	1,1
Порлок-4	5	1000	9,0	0,9
Шрот хлопковый				
АН-Баёвут-2	5	1000	11,0	1,1
Порлок-2	5	1000	11,8	1,18
Порлок-4	5	1000	12,0	1,2
Шелуха хлопковая				
АН-Баёвут-2	5	1000	11,0	1,1
Порлок-2	5	1000	12,0	1,2
Порлок-4	5	1000	14,0	1,4

Анализ эмбрионального материала, полученного от интактных самок, спаренных с самцами, получавших исследуемые продукты, показал, что

выживаемость эмбрионов во всех опытных группах статистически значимо не отличалась от контрольных групп. Также в сравнении с контролем были недостоверны и доимплантационные потери. Различие смертности после имплантации, которая считается наиболее точным критерием для оценки частоты индуцируемых летальных мутаций, всех опытных группах было статистически недостоверно по сравнению с контрольными группами.

Таким образом, на основании полученных данных продукты переработки семян хлопчатника сортов Порлок можно отнести к группе не мутагенов, так как при их длительном применении не наблюдается мутагенного эффекта.

На следующем этапе была предпринята попытка оценить эмбриотоксический и тератогенный эффект продуктов переработки семян хлопчатника. С этой целью среднесуточную дозу продуктов переработки семян хлопчатника добавляли в рацион белых крыс. В ходе экспериментов гибель эмбрионов на всех стадиях развития у опытных крыс-самок, получавших продукцию из семян хлопчатника сортов Порлок, не отличалась от контрольных значений. Масса и размеры плодов от опытных групп были сравнимы с данными контроля. При внешнем осмотре эмбрионов нами не было обнаружено уродств, по результатам выполненных девяти сагиттальных срезов аномалий в развитии эмбрионов не зарегистрировали. По результатам лабораторных исследований можно заключить, что введение к рацион крысам (каждой группе отдельно по одному продукту) продуктов переработки семян ГМ-хлопчатника в среднесуточной рациональной дозе использования (10% от общей калорийности рациона) не оказывает эмбриотоксического и тератогенного действия.

Также проводили оценку влияния продуктов переработки семян ГМ-хлопчатника на постнатальное развитие крыс. При этом показано, что ни один из продуктов переработки семян хлопчатника сортов Порлок не оказывал значимого отрицательного эффекта на постнатальное развитие крыс по сравнению с аналогичными продуктами, полученными из контрольного сорта АН-Баёвут-2, созданного методами классической селекции. Таким образом, проведенные исследования не выявили эмбриотоксического и тератогенного эффектов образцов масла хлопкового рафинированного, шрота хлопкового и шелухи, полученных из семян хлопчатника сортов Порлок-2 и Порлок-4.

В третьем разделе данной главы, озаглавленной **«Оценка потенциальной аллергенности продуктов переработки семян ген-нокаутных сортов хлопчатника»**, приведены результаты *in vitro* и *in vivo* экспериментов определения аллергенных и иммунотоксических эффектов продуктов переработки семян различных сортов хлопчатника. Для доклинической оценки аллергенности трансгенных белков *in vivo* использован кожный тест и влияние на слизистые оболочки глаза. Результаты эксперимента по оценке влияния рафинированного хлопкового масла на слизистые оболочки глаза показали, что под влиянием препаратов гиперемия слизистых глаз не отмечена, раздражение отсутствует. Кроме того, оценивался сенсibilизирующий эффект скарификационным методом. Тестирование, проведенное после скарификационной пробы исследуемых образцов рафинированных хлопковых масел показало, что в группах животных, получавших хлопковое масло из семян хлопчатника сортов Порлок, реакция была четко отрицательной.

Наряду с тестами *in vivo*, были проведены специфические иммунологические исследования иммуномодулирующих свойств рафинированного хлопкового масла из семян хлопчатника сортов Порлок. Полученные результаты показали, что изученные образцы масел (контрольное – АН-Баёвут-2 и опытные – Порлок-2 и Порлок-4) достоверно повышают число АОК в селезенке иммунизированных крыс и титр антител к ЭБ в периферической крови крыс. Кроме того, установлено, что изученные образцы масел повышают количество клеток в центральном органе иммунитета – тимусе и лимфатических узлах. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что генетическая модификация хлопчатника с использованием метода RNAi не повышает аллергенного потенциала продуктов переработки семян.

В шестой главе под названием «**Оценка экологических рисков геннокаутных сортов хлопчатника Порлок**» приведены результаты исследований по оценке возможного негативного влияния сортов хлопчатника Порлок на окружающую среду. При этом были изучены риски вертикального и горизонтального переноса генов, появления резистентных организмов и повышения сорного потенциала, а также вероятности нецелевого воздействия.

В первом разделе главы, озаглавленной «**Оценка риска вертикального и горизонтального переноса генов**», проведен анализ и определена вероятность дрейфа генов от сортов хлопчатника Порлок к дикорастущим и культурным родственным видам, а также микроорганизмам. Анализ полученных результатов показал, что вероятность миграции трансгенов к дикорастущим родственным видам при возделывании в Республике Узбекистан маловероятна. Однако при возделывании сортов Порлок существует вероятность передачи трансгенов другим культурным сортам хлопчатника. Для предотвращения переноса пыльцы от сортов хлопчатника Порлок к нетрансгенным сортам посредством насекомых при дальнейшем коммерческом использовании в качестве изолирующего фактора может применяться его возделывание от нетрансгенных сортов на расстоянии не менее 200 м и отсутствие ульев поблизости от полей, на которых возделывается хлопчатник. При анализе вероятности горизонтального переноса генов установлено, что возможен перенос генов в геном бактерий. Однако транскрипция конструкции под контролем бактериального промотера невозможна. В связи с этим, вероятность возникновения неблагоприятного последствия маловероятна.

Во втором разделе данной главы под названием «**Оценка риска появления резистентных организмов и повышения сорного потенциала**» был проведен биоинформатический анализ специфичности целевых участков генетической конструкции pHellsgate-8::PHYA1. Проведенный биоинформатический анализ прямой последовательности шарнирного участка гена *PHYA1* показал, что он обладал наибольшей гомологией к генам *PHYA* из А- и D-генома у видов рода *Gossypium* (*G. hirsutum*, *G. turneri*, *G. raimondii* и *G. barbadense*). Однако среди представленных в базе данных NCBI геномов, с которыми выявлена гомология целевого участка генетической конструкции pHellsgate-8::PHYA1, не было обнаружено представителей семейства *Malvaceae*, произрастающих на территории Республики Узбекистан и обладающих сорным потенциалом.

Для оценки эффективности связывания siRNA, образующимися из RNAi конструкции pHellsgate-8::PHYA1, с целевыми последовательностями гена *PHYA1*

нами были предсказаны siRNA. Для чего была использована онлайн-платформа siDirect 2.0 с использованием комбинированного алгоритма Ui-Tei, Reynolds, Amarzguioui. При этом для прямой целевой последовательности конструкции pHellsgate-8::PHYA1 предсказано существование 7 пар направляющей и пассажирской siRNA. Из этих 7 пар были отобраны 2 пары направляющей и пассажирской siRNA, имеющие наименьшее значение Tm (температура плавления для образования затравочного дуплекса):

1. AAUACUUGCACAUGUUUUGCU (направляющая нить 5'→3') и CAAAACAUGUGCAAGUAUUUC (пассажирская нить 3'→5'); значение Tm для направляющей нити – 11,6⁰ C, для пассажирской нити – 5,3⁰ C;

2. AAAUACUUGCACAUGUUUUGC (направляющая нить 5'→3') и AAAACAUGUGCAAGUAUUUCA (пассажирская нить 3'→5'); значение Tm для направляющей нити – 4,6⁰ C, для пассажирской нити – 12,1⁰ C.

Для обратной целевой последовательности конструкции pHellsgate-8::PHYA1 также предсказано существование 7 пар направляющей и пассажирской siRNA. Из этих 7 пар были отобраны 2 пары направляющей и пассажирской siRNA, имеющие наименьшее значение Tm:

1. AGUAUUUCAAGAUGAUAAGCU (направляющая нить 5'→3') и CUUAUCAUCUUGAAAUACUUG (пассажирская нить 3'→5'); значение Tm для направляющей нити – 10,0⁰ C, для пассажирской нити – 8,7⁰ C;

2. AAGUAUUUCAAGAUGAUAAGC (направляющая нить 5'→3') и UUAUCAUCUUGAAAUACUUGC (пассажирская нить 3'→5'); значение Tm для направляющей нити – 4,6⁰ C, для пассажирской нити – 17,4⁰ C.

Для полученных siRNA был проведен анализ специфичности связывания направляющей и пассажирской цепей с последовательностью гена *PHYA G. hirsutum* и *Hibiscus syriacus*, а также целевой последовательностью, предсказанной в siDirect 2.0 (табл. 8).

Как видно из табл. 8, наибольшей энергией связывания siRNA с последовательностью гена *PHYA G. hirsutum*, а также целевой последовательностью, предсказанной в siDirect 2.0 обладала первая пара направляющей и пассажирской цепей (AAUACUUGCACAUGUUUUGCU – направляющая нить и CAAAACAUGUGCAAGUAUUUC – пассажирская нить) (табл. 8). При этом энергия связывания аналогичных siRNA с последовательностью гена *PHYA Hibiscus syriacus* была значительно ниже и составила -21,9 для направляющей цепи и -14,9 – для пассажирской. Кроме того, направляющая нить данной пары имела наибольшее значение свободной энергии сворачивания с целевой последовательностью, которое равно 4.0 (табл. 8).

На территории Республики Узбекистан к дикорастущим родственным сорным видам культурного хлопчатника относят *Hibiscus trionum* L., *Malva neglecta* Wallr., *Malva sylvestris* L. и *Abutilon theophrasti* Medik. Необходимо отметить, что спонтанная гибридизация между *Gossypium hirsutum* L. и сорными родственными видами в естественных условиях не происходит. В связи с этим, необходимо отметить, что полученные данные свидетельствуют о незначительном риске появления резистентных организмов и повышения сорного потенциала для оцениваемых ген-нокаутных сортов хлопчатника Порлок.

Таблица 8

Характеристики наиболее эффективных предсказанных siRNA

№	Таргетная позиция	Таргетная последовательность	Направляющая цепь (3'→5')	Пассажирская цепь	T _m (°C)		Свободная энергия фолдинга направляющей цепи с таргетной последовательностью	Свободная энергия связывания направляющей цепи с геном РНУА	Свободная энергия связывания направляющей цепи с таргетной последовательностью
					5'→3'	3'→5'			
Прямая последовательность									
1	24-46	cgttgattgctgag caaaacatg	UGUUUUGCU CGACAAUCA ACG	AAUACUUG CACAUUU UUGCU	11,6	5,3	4,0	-31,5	-34,1
2	25-47	gcaaacatgctg aagtattca	AAAUACUUG CACAUUU UGC	AAAACAUG UGCAAGUA UUUCA	4,6	12,1	3,8	-30,6	-30,4
Обратная последовательность									
3	155-177	agcttatcatctg aataactg	AGUAUUUCA AGAUGAUA GCU	CUUAUCAU CUUGAAAU ACUUG	10,0	8,7	3,9	-15,2	-29,9
4	156-178	gcttatcatctg aataactg	AAGUAUUUC AAGAUGAUA AGC	UUAUCAUC UUGAAAUA CUUGC	4,6	17,4	3,9	-14,0	29,8

В третьем разделе данной главы, озаглавленной «Оценка вероятности нецелевого воздействия ген-нокаутных сортов хлопчатника», приведены результаты оценки вероятности влияния сортов хлопчатника Порлок на нетаргетные организмы. С этой целью мы провели оценку вероятности нецелевых эффектов siRNA, возникающих в ходе РНК-интерференции из конструкции pHellsgate-8::РНУА1.

Для этого направляющая и пассажирская цепи наиболее эффективных предсказанных siРНК, представленных в предыдущем разделе данной главы, были сопоставлены с аннотированными геномами человека (*Homo sapiens*), медоносной пчелы (*Apis mellifera*), божьей коровки (*C. septempunctata*), хлопковой совки (*Helicoverpa armigera*) и хлопковой тли (*Aphis gossypii*), доступ к которым был получен через GenBank (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) с использованием нуклеотидного алгоритма BLAST для несколько похожих последовательностей (blastn).

Как видно из представленных данных, геном ни одного из нецелевых организмов не дает достаточной гомологии ни с направляющей, ни с пассажирской цепью siRNA.

Так, для транскриптов *Homo sapiens* значение E-теста варьировало в пределах 0,21-0,82 для направляющей цепи и 0,21-0,83 – для пассажирской. Для генома *C. septempunctata* данное значение находилось в диапазоне 0,46-445 для направляющей цепи и 0,46-445 – для пассажирской.

У *Apis melifera* значение E-теста составило 0,13-2,0 для направляющей цепи и

0,13-7,9 – для пассажирской. Для генома *Helicoverpa armigera* данное значение находилось в диапазоне 0,52-32 для направляющей цепи и 0,52-126 – для пассажирской. У *Aphis gossypii* значение E-теста составило 0,38-1,5 как для направляющей, так и для пассажирской цепи. Данные значения значительно отличаются от нуля, и, следовательно, свидетельствуют о низкой гомологии как направляющей, так и пассажирской цепи siRNA.

Таким образом, полученные результаты позволяют утверждать, что исследуемая генетическая конструкция pHellsgate-8::РНУА1 не обладает нежелательными эффектами на нецелевые организмы.

В седьмой главе диссертации, названной «**Анализ законодательной базы по государственному регулированию ГМО**», приведены результаты системного анализа имеющихся на данный момент данных литературы и нормативных актов различных стран и международных регулирующих органов, определяющих использование ГМО в практике и возможность их высвобождения в окружающую среду.

При этом анализ законодательной базы показал, что можно выделить следующие основные подходы к регулированию ГМО в мире:

1. полный запрет на выращивание ГМО на территории государства и ограничение использования ГМ-содержащих продуктов. К таким странам можно отнести страны ЕС. При этом можно отметить, что подход к регулированию ГМО в таких странах является ориентированным на технологию получения, что создает дополнительные трудности с признанием и/или оценкой безопасности ГМО;

2. полный запрет на выращивание ГМО на территории государства с разрешением использования ГМ-содержащих продуктов. К таким странам относят некоторые страны Южной Америки и Африки;

3. отсутствие явного запрета на выращивание ГМО (либо разрешение для определенных типов ГМО) на территории государства с разрешением использования ГМ-содержащих продуктов. При этом получение разрешения на выращивание имеет достаточно сложный механизм с подтверждением безопасности ГМО для здоровья человека и окружающей среды. К таким странам относят Индию, Китай, Японию, Австралию, Новую Зеландию;

4. отсутствие запрета на выращивание ГМО на территории государства с разрешением использования ГМ-содержащих продуктов. При этом можно отметить, что подход к регулированию ГМО в таких странах является ориентированным на конечный продукт и оценка безопасности не зависит от технологии получения ГМО. Процедура оценки безопасности, как правило, построена на использовании принципа существенной эквивалентности. К таким странам относят США, Канаду, Аргентину, Бразилию.

ВЫВОДЫ

На основе исследований, проведенных в рамках докторской диссертации (DSc) по теме «Генно-модифицированные организмы: оценка рисков и законодательной базы» представлены следующие выводы:

1. Введение в геном хлопчатника генетической конструкции pHellsgate-8::РНУА1 не оказывало влияния на существенную эквивалентность RNAi-сортов

хлопчатника, в частности, на содержание основных макро-, микро- и антинутриентов и, следовательно, не привело к изменению питательной ценности и токсического потенциала семян хлопчатника.

2. Продукты переработки семян сортов хлопчатника Порлок не обладают повышенной общей (острой, подострой и хронической) токсичностью продуктов переработки семян ген-нокаутных сортов хлопчатника Порлок по сравнению с аналогичными продуктами, полученными из контрольного сорта АН-Баёвут-2, что позволяет говорить об их безопасности для здоровья человека.

3. Длительное содержание крыс на рационе с добавлением продуктов переработки семян хлопчатника сортов Порлок не оказывает мутагенного, гонадотоксичного, эмбриотоксичного и тератогенного эффекта по сравнению с аналогичными продуктами из сорта хлопчатника АН-Баёвут-2, что свидетельствует об отсутствии канцерогенного потенциала и влияния на потомство.

4. Генетическая модификация хлопчатника конструкцией pHellsgate-8::РНУА1 не повышает аллергенного потенциала продуктов переработки семян в сравнении с аналогичными продуктами из сорта хлопчатника АН-Баёвут-2, что позволяет говорить об их низкой аллергенности и безопасности применения.

5. Вероятность вертикального переноса генов от сортов хлопчатника Порлок к дикорастущим родственным видам маловероятна, в то время как существует вероятность переноса трансгенов от сортов хлопчатника Порлок к другим культивируемым на территории Узбекистана сортам хлопчатника.

6. Вероятность возникновения негативных эффектов горизонтального переноса трансгена в геном бактерий незначительна вследствие того, что транскрипция конструкции под контролем бактериального промотера невозможна.

7. Генетическая конструкция pHellsgate-8::РНУА1 обладает высокой специфичностью в отношении гена фитохрома A1 *G. hirsutum*, что делает риск появления резистентных организмов и повышения сорного потенциала для оцениваемых ген-нокаутных сортов хлопчатника Порлок незначительным.

8. Обе цепи siRNA (направляющая и пассажирская), образуемые из генетической конструкции pHellsgate-8::РНУА1, не оказывают нежелательных эффектов на геномы нецелевых организмов – человека (*Homo sapiens*), медоносной пчелы (*Apis mellifera*), божьей коровки (*C. septempunctata*), хлопковой совки (*Helicoverpa armigera*) и хлопковой тли (*Aphis gossypii*).

9. Согласно международным нормативным актам существует 4 основных подхода к регулированию ГМО: полный запрет на выращивание ГМО и ограничение использования ГМ-содержащих продуктов, полный запрет на выращивание ГМО с разрешением использования ГМ-содержащих продуктов, отсутствие явного запрета на выращивание ГМО с разрешением использования ГМ-содержащих продуктов, отсутствие запрета на выращивание ГМО с разрешением использования ГМ-содержащих продуктов.

**SCIENTIFIC COUNCIL FOR AWARDING SCIENTIFIC DEGREES TO
DSc.02/30.12.2019.B.53.01 AT THE INSTITUTE OF GENETICS AND
PLANT EXPERIMENTAL BIOLOGY**

CENTER OF GENOMICS AND BIOINFORMATICS

KAMBUROVA VENERA SEYTUMEROVNA

**GENETICALLY MODIFIED ORGANISMS: ASSESSMENT OF THEIR
SAFETY AND LEGAL FRAMEWORK**

03.00.14 – Genomics, Proteomics, and Bioinformatics
(biological sciences)

**DISSERTATION ABSTRACT FOR THE DOCTOR OF SCIENCES (DSc.) IN
BIOLOGICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2023

The topic of the Doctor of Science (DSC) dissertation in Biological Sciences has been registered with the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science, and Innovation under the number B2023.3.DSc/B61.

The dissertation has been carried out at the Center of Genomics and Bioinformatics.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, and English) is posted on the website of the Scientific Council www.ibb-nuu.uz and the Informational and Educational Portal "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Scientific Adviser: **Turdikulova Shakhlokhon Utkurovna**
DSc in Biological Science, professor

Official opponents: **Ubaidullaeva Khurshida Abdullaevna**
DSc in Biological Science
Elinskaya Olga Leontievna
Doctor in Medical Sciences, Senior Researcher
Abdullaev Alisher Abdumavlyanovich
DSc in Biological Science

External reviewer: **National University of Uzbekistan**

The defense will take place on _____ 2022 year ___ at the meeting of the Scientific Council DSc.02/30.12.2019.B.53.01 on the award of scientific degrees at the Institute of Genetics and experimental biology of Plants at the following address: 100128, Tashkent region, Qibray, Yukori-Yuz.p/b, Conference hall of the Institute of genetics and experimental biology of plants. Phone: (+99871) 264-23-90, Fax: (+99871) 264-22-30).

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Institute of Genetics and experimental biology of Plants at the following address: 100128, Tashkent region, Qibray, Yukori-Yuz.p/b, Conference Hall of the Institute of Genetics and experimental biology of Plants. Phone: (+99871) 264-23-90, Fax: (+99871) 264-22-30).

Abstract of the dissertation is distributed on «_____» _____ 2022.
(protocol at the register No _____ dated _____ 2022).

A.A. Narimanov
Chairman of the Scientific Council
for the award degrees, Doctor in
Agricultural Sciences, Professor

I.J. Kurbanbaev
Scientific Secretary of the Scientific
Council for the Award degrees,
Doctor in Biological Sciences,
Professor

S.K. Baboev
Chairman of the Scientific Seminar at
the Scientific Council for the award of
scientific degrees, Doctor in
Biological Sciences, Professor

INTRODUCTION (Abstract of Doctor of Science (DSc) Dissertation)

The aim of the study is to conduct a comprehensive safety assessment of Porloq gene-knockout cotton varieties and analyze and generalize the currently available international experience in the legislative regulation of genetic engineering activities.

The object of study. Seeds and seed processing products (oil, meal, and husk) of cotton varieties Porloq-2 and Porloq-4, seeds of the original line Cocker-312, as well as seed processing products (oil, meal, and husk) of the control variety AN-Bayovut-2 obtained classical breeding methods, the pHellsgate-8::PHYA1 genetic construct, and biosafety regulations.

The scientific novelty of the research is as follows:

for the first time, it was revealed that the RNAi-construct for the cotton phytochrome A1 gene does not have an off-target effect on other genes of medium fiber cotton and does not change the level of expression of differentially expressed genes compared to the original line Cocker-312;

it was shown that the insertion of the pHellsgate-8::PHYA1 genetic construct into the cotton genome did not affect the significant equivalence of cotton RNAi varieties, in particular, the content of the main macro-, micro-, and antinutrients and, therefore, did not lead to a change in nutritional value and toxic potential of cotton seeds;

studies of the general toxicity of refined cottonseed oil from Porloq cotton varieties compared to oil from the AN-Bayovut-2 cotton variety did not reveal an increase in the total toxic potential upon insertion of the pHellsgate-8::PHYA1 genetic construct into the cotton genome;

in the study of specific toxicity, it was found that the introduction of the pHellsgate-8::PHYA1 genetic construct into the cotton genome does not lead to an increase in the mutagenic effect, gonadotoxicity, embryotoxicity, and teratogenicity of seed processing products of GM cotton varieties compared to similar products from the AN-Bayovut-2 cotton variety;

it has been established that the genetic modification of cotton using the RNA interference method does not increase the allergenic potential of seed processing products of GM cotton varieties in comparison with similar products from the AN-Bayovut-2 cotton variety;

it has been shown that the probability of vertical gene transfer from GM varieties of Porloq cotton to wild-growing related species is unlikely, while the transfer of transgenes from Porloq cotton varieties to other cotton varieties cultivated in Uzbekistan is high;

it was found that despite the possibility of horizontal transfer of transgenes from RNAi varieties of Porloq cotton into the bacterial genome. the likelihood of an adverse effect is unlikely;

it was revealed that the pHellsgate-8::PHYA1 genetic construct has a high specificity for the *G. hirsutum* phytochrome A1 gene, which makes the risk of emergence of resistant organisms and an increase in weed potential for the assessed

gene-knockout varieties of Porloq cotton insignificant;

it was found that neither the guide nor the passenger strand siRNA formed from the pHellsgate-8::PHYA1 genetic construct has undesirable effects on the genomes of non-target organisms – humans (*Homo sapiens*), honey bees (*Apis mellifera*), ladybugs (*C. septempunctata*), cotton bollworm (*Helicoverpa armigera*) and cotton aphid (*Aphis gossypii*).

Implementation of the research results. Based on the scientific results of the study of the safety of Porloq gene-knockout cotton varieties and the study of the international legislative framework in the field of GMO regulation:

the results of the analysis of the legislative framework in the field of regulation and control of the circulation of genetically modified organisms and their use on the territory of the Republic of Uzbekistan were used in the development of the draft Resolution of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan dated May 11, 2020 No. 275 “On measures to implement the provisions of the Cartagena Protocol on Biosafety of the Convention on Biological Diversity (Montreal, January 29, 2000)” (Certificate of the Ministry of Higher Education, Science and Innovation No. 01/04-1438 of July 17, 2023). As a result, this made it possible to identify state bodies that regulate and control the circulation and use of GMOs on the territory of the Republic of Uzbekistan;

the results of studies to determine the biosafety of the Porloq cotton variety, created by a genetically engineered method, were introduced into the development of the Regulation "Organization and conduct of scientific expertise on the safety of genetically modified organisms and their processed products" (certificate of the Ministry of Higher Education, Science and Innovation No. 01/04- 1439 dated July 17, 2023). As a result, the Decree of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan made it possible to assess the safety of genetically modified organisms and products made from them;

the methodology for determining the biosafety of products obtained and produced by genetic engineering, developed in the dissertation, was used in the development of the draft sanitary rules, norms and hygiene rules (SanPiN) of the Republic of Uzbekistan No. 0362-18 dated November 06, 2018 engineering, for human life and health” (certificate of the Service for Sanitary and Epidemiological Safety and Public Health of the Republic of Uzbekistan No. 12/24-10187 dated July 21, 2023). As a result, it was possible to assess the risk and safety of genetically modified organisms and products made from them.

Approbation of the research results. The results of this study were discussed at more than 10, including 6 international and 8 republican scientific and practical conferences.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 7 chapters, a conclusion, findings, practical recommendations, and a list of references. The total volume of the dissertation is 198 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОБУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть: I part)

1. Камбурова В.С., Абдурахмонов И.Ю. Принципы оценки безопасности генно-модифицированных организмов // Ташкент: МУХР ПРЕСС, 2017. - 294 с. ISBN: 978-9943-4762-8-8

2. Камбурова В.С., Абдурахмонов И.Ю., Абдукаримов А.А. Генно-модифицированные организмы: правовая база, международный опыт и биобезопасность. // Ташкент: Мухр Пресс, 2017. - 112 с. ISBN: 978-9943-5858-8-5

3. Kamburova V., Nikitina E.V., Shermatov Sh.E., Buriev Z.T., Kumpatla S.P., Emani Ch., Abdurakhmonov I.Yu. Genome editing in plants: An overview of Tools and Applications. // International Journal of Agronomy. - 2017. - V. 2017. - Article ID 7315351. DOI: 10.1155/2017/7315351 (**h-Index 25, CiteScore 3.4**)

4. Mamatkulova Sh.Kh., Kamburova V.S., Latypova E.A., Mamatkulova, G.F., Boryaev G.I. Comparative biochemical analysis of biotech cotton variety Porloq-4. // IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. – 2022. – V. 953(1). - Article 012040. DOI: 10.1088/1755-1315/953/1/012040 (**h-Index 41, CiteScore 0.8**)

5. Камбурова В.С., Шерматов Ш.Э., Маматкулова Г.Ф., Маматкулова Ш.Х. Влияние нокаута гена фитохрома A1 на аминокислотный состав листьев хлопчатника. // Актуальная биотехнология. - 2020. - № 3(34). - С. 36-40

6. Камбурова В.С., Латыпова Э.А. Анализ подходов для оценки воздействия генно-модифицированных организмов на здоровье человека. // Национальное здоровье. - 2022. № 3. – С. 27-30

7. Камбурова В.С., Латыпова Э.А. Сравнительный анализ международного законодательства в области биобезопасности ГМО. // Сурский вестник. - 2022. - № 3 (19). – С. 60-64. DOI: 10.36461/2619-1202_2022_03_010

8. Камбурова В.С., Шерматов Ш.Э., Буриев З.Т., Абдукаримов А.А., Абдурахмонов И.Ю. Подробный анализ мнений по генетически модифицированным культурам и их безопасности. // Узбекский биологический журнал. - 2016. - Спецвыпуск. - С. 83-87

9. Камбурова В.С., Имамходжаева А.С., Баратова Г.Х., Абдурахмонов И.Ю. Основные принципы оценки риска применения генно-модифицированных организмов. // Узбекский биологический журнал. - 2016. - Спецвыпуск. - С. 87-93

10. Kamburova V.S., Nikitina E.V., Abdurahmonov I.Yu. Application of substantial equivalence principle for GMO assessment. // Узбекский биологический журнал. - 2017. - №3. - С. 63-66

11. Kamburova V.S., Nikitina E.V. Human and environmental risk assessment for cisgenic organisms. // Узбекский биологический журнал. - 2017. - №3. -

С. 66-72

12. Камбурова В.С., Назарова Е.Ф., Абдурахмонов И.Ю. Оценка потенциальной токсичности ГМО. // *Узбекский биологический журнал*. - 2018. - №6. - С. 22-27

13. Камбурова В.С., Назарова Е.Ф., Абдурахмонов И.Ю. Оценка потенциальной аллергенности ГМО. // *Узбекский биологический журнал*. - 2018. - №6. - С. 27-31

14. Камбурова В.С., Шерматов Ш.Э., Маматкулова Г.Ф., Давлатбоева Ш.А. Сравнение международных законодательных норм по биобезопасности ГМО. // *Узбекский биологический журнал*. -2021. - №5. С. 72-74

15. Камбурова В.С., Шерматов Ш.Э., Маматкулова Г.Ф., Давлатбоева Ш. Регуляторный статус сельскохозяйственных культур, полученных методами редактирования генома. // *Узбекский биологический журнал*. – 2021. - №6. - С. 57-60

16. Маматкулова Г.Ф., Камбурова В.С. Генетик ўзгартирилган организмларда потенциал токсикликни баҳолаш. // *НамДУ илмий ахборотномаси*. – 2022. -№8. – С. 95-103

II бўлим (II часть II part)

17. Kamburova V., Abdurakhmonov I.Y. Overview of the Biosafety and Risk Assessment Steps for Insect-Resistant Biotech Crops. // In Emani, Ch. (ed.). *The Biology of Plant-Insect Interactions. In A Compendium for the Plant Biotechnologist*. - 2018. - CRC Press. USA. - p. 178-203. DOI: 10.1201/9781315119571-9

18. Kamburova V.S., Salakhutdinov I.B., Abdurakhmonov I.Y. Cotton Breeding in the View of Abiotic and Biotic Stresses: Challenges and Perspectives. // In: Abdurakhmonov I.Y. (ed.). *Cotton*. - London: IntechOpen. - 2022. - P. 95-112. DOI: 10.5772/intechopen.96431

19. В.С. Камбурова, А.С. Имамходжаева, И.Ю. Абдурахмонов. Оценка безопасности применения генно-модифицированных зернобобовых культур. // *Материалы Международной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Наука, инновации и международное сотрудничество молодых ученых-аграриев»*. - 2016. - С. 104-107

20. Камбурова В.С., Имамходжаева А.С., Шерматов Ш.Э., Абдурахмонов И.Ю. Оценка биобезопасности применения RNAi сортов растений. // VII Международная школа молодых ученых по молекулярной генетике «Геномика и биология живых систем» (14-18 ноября 2016 г., Звенигород, Россия). Тезисы докладов. - 2016. - М.: ИМГ РАН. - с. 35

21. Маматкулова Ш.Х., Маматкулова Г.Ф., Камбурова В.С. Анализ содержания вторичных метаболитов у биотехнологического сорта хлопчатника Порлок-4. // *Международная конференция «Наука и Инновации»*. - 2021. - Ташкент. - С. 95-96

22. Камбурова В.С., Латыпова Э.А. Оценка потенциальной токсичности и аллергенности биотехнологических сортов, устойчивых к насекомым-

вредителям. // АПК России: образование, наука, производство: Сборник статей IV Всероссийской (национальной) научно-практической конференции. - 2022. - Пенза: Пензенский государственный аграрный университет. - С. 58-62

23. Маматкулова Ш.Х., Камбурова В.С., Латыпова Э.А. Оценка воздействия генетически модифицированных организмов на окружающую среду. // Природноресурсный потенциал, экология и устойчивое развитие регионов России. Сборник статей XXI Международной научно-практической конференции. - 2023. – Пенза. - С. 154-157

24. Маматкулова Г.Ф., Салахутдинов И.Б., Камбурова В.С., Раджабов Ф.С., Латыпова Э.А. Селекция хлопчатника в условиях изменения климата. // Природноресурсный потенциал, экология и устойчивое развитие регионов России. Сборник статей XXI Международной научно-практической конференции. - 2023. – Пенза. - С. 157-160

25. Камбурова В.С., Буриев З.Т., Шерматов Ш.Э., Абдурахмонов И.Ю. Оценка рисков генно-модифицированных организмов на здоровье человека. // Материалы семинара Законодательной палаты Олий Мажиса «Озиқ-овқат махсулотлари сифати ва хавфсизлигини таъминлашнинг ҳуқуқий асослари». - 2016. - С. 25-28

26. Имамходжаева А.С., Камбурова В.С., Абдурахмонов И.Ю. Методология оценки рисков генно-модифицированных организмов. // Материалы конференции «Современные проблемы генетики, геномики и биотехнологии». - 2016. – Ташкент. - С. 153-154

27. Камбурова В.С., Имамходжаева А.С., Абдурахмонов И.Ю. ГМО и экологические риски. // Материалы конференции «Современные проблемы генетики, геномики и биотехнологии». - 2016. – Ташкент. - С. 157-158

28. Камбурова В.С., Имамходжаева А.С., Абдурахмонов И.Ю. Основные принципы оценки рисков ГМО на здоровье человека. // Материалы конференции «Современные проблемы генетики, геномики и биотехнологии». - 2016. – Ташкент. - С. 159-160

29. Камбурова В.С., Никитина Е.В., Назарова Е.Ф., Абдурахмонов И.Ю. Методы редактирования геномов. // Материалы конференции «Современные проблемы генетики, геномики и биотехнологии». - 2017. – Ташкент. - С. 37-38

30. Камбурова В.С., Никитина Е.В., Назарова Е.Ф., Абдурахмонов И.Ю. Оценка безопасности применения систем редактирования генома. // Материалы конференции «Современные проблемы генетики, геномики и биотехнологии». - 2017. – Ташкент. - С. 38-39

31. Абдираимова Х.М., Камбурова В.С., Шерматов Ш.Э. Оценка риска безопасности генетически модифицированных организмов (ГМО) для здоровья человека. // Материалы конференции «Современные проблемы генетики, геномики и биотехнологии». - 2019. – Ташкент. - С. 24-25

32. Камбурова В.С., Шерматов Ш.Э., Абдурахмонов И.Ю. Современные методы создания ГМО. // Материалы конференции «Современные проблемы генетики, геномики и биотехнологии». - 2020. – Ташкент. - С. 76-80

33. Камбурова В.С., Шерматов Ш.Э., Абдурахмонов И.Ю. Анализ

современных методов детекции ГМО. // Материалы конференции «Современные проблемы генетики, геномики и биотехнологии». - 2020. – Ташкент. - С. 80-81

34. Шерматов Ш.Э., Камбурова В.С., Абдурахмонов И.Ю. Основные этапы оценки рисков ГМО. // Материалы конференции «Современные проблемы генетики, геномики и биотехнологии». - 2020. – Ташкент. - С. 157-159

35. Шерматов Ш.Э., Камбурова В.С., Абдурахмонов И.Ю. Информация, необходимая для оценки риска ГМО. // Материалы конференции «Современные проблемы генетики, геномики и биотехнологии». - 2020. – Ташкент. - С. 160-163

36. Маматкулова Г.Ф., Камбурова В.С., Салахутдинов И.Б. Генно-инженерные методы повышения устойчивости хлопчатника к абиотическим стрессам. // Материалы конференции «Современные проблемы генетики, геномики и биотехнологии». - 2022. – Ташкент. - С. 114-115

37. Маматкулова Ш.Х., Маматкулова Г.Ф., Камбурова В.С. Особенности регулирования культур, полученных с использованием методов редактирования генома. // Материалы конференции «Современные проблемы генетики, геномики и биотехнологии». - 2022. – Ташкент. - С. 116-117

38. Маматкулова Ш.Х., Маматкулова Г.Ф., Камбурова В.С. Молекулярная характеристика трансгенов как этап оценки рисков ГМО. // Материалы конференции «Современные проблемы генетики, геномики и биотехнологии». - 2022. – Ташкент. - С. 118-120

39. Маматкулова Ш.Х., Камбурова В.С., Маматкулова Г.Ф. Влияние инсерции RNAi конструкций на содержания микронутриентов в семенах хлопчатника. // Материалы конференции «Современные проблемы генетики, геномики и биотехнологии». - 2023. – Ташкент. - С. 26-28

40. Маматкулова Ш.Х., Камбурова В.С., Маматкулова Г.Ф., Исомиддинова О.Л. Сравнительное определение содержания антинутриентов в RNAi линиях хлопчатника. // Материалы конференции «Современные проблемы генетики, геномики и биотехнологии». - 2023. – Ташкент. - С. 132-134

41. Маматкулова Ш.Х., Камбурова В.С., Маматкулова Г.Ф. Определение содержания макронутриентов в RNAi линиях хлопчатника. // Материалы конференции «Современные проблемы генетики, геномики и биотехнологии». - 2023. – Ташкент. - С. 134-136

Автореферат “Ўзбекистон аграр фани хабарномаси” журнали
тахририятида тахрирдан ўтказилди.

Босишга рухсат берилди 04.09.2023. Бичими (60x84) 1/16. Шартли босма табағи 3,75.
Нашриёт босма табағи 3,75. Адади 100 нусха. Баҳоси келишилган нархда.

Ўзбекистон Республикаси Давлат матбуот кўмитасининг 21-3540 сонли гувоҳномаси
асосида ТошДАУ Тахририят-нашриёт бўлимининг **РИЗОГРАФ** аппаратида чоп этилди.

