Чем опасен глифосат?

Георгий Юрьевич Лаптев[1], Елена Александровна Йылдырым[1], Дарья Георгиевна Тюрина[1], Лариса Александровна Ильина[1], Валентина Анатольевна Филиппова[1], Ксения Андреевна Калиткина[1], Андрей Валерьевич Дубровин[1], Наталия Ивановна Новикова[1], Вероника Христофоровна Меликиди[1], Елена Павловна Горфункель[1], Екатерина Сергеевна Пономарева[1], Тамара Михайловна Околелова[2]

[1]ООО «БИОТРОФ+», Санкт-Петербург; [2]НВЦ «Агроветзащита», Москва

Аннотация: *Глифосат является действующим веществом Roundup, наиболее широко используемого гербицида на планете. На сегодняшний день наблюдается, с одной стороны, широкое применение глифосатов, и, с другой стороны, угроза здоровью людей и животных. Глифосаты губительно воздействуют на сообщества микроорганизмов-симбионтов кишечника, нарушая баланс и снижая защитные функции микробного сообщества кишечника против патогенов. Даже при загрязнении корма глифосатом, вносимым в количестве, соответствующем 1 ПДК, мы обнаружили его негативные эффекты на физиологию и продуктивность птицы. Оказалось, что глифосаты стимулируют гиперпродукцию провоспалительных генов в кишечнике птиц. Также глифосат выступает в роли индуктора экспрессии генов рецепторов простагландинов (PTGER3 и PTGER4) и синтеза простагландина (PTGDS) в слепых отростках кишечника бройлеров. Гены PTGER3 и PTGER4 связывают со снижением экспрессии белка множественной лекарственной устойчивости, а ген PTGDS связан с усилением токсичности ксенобиотиков. Поэтому повышение их экспрессии в ответ на загрязнение кормов глифосатом может иметь негативные последствия для организма, понижать резистентность к токсикантам, одновременно увеличивая их токсичность. В настоящее время существует острая необходимость привлечения внимания к проблеме содержания глифосатов в кормах для животных и птиц и уточнению границ предельно допустимых концентраций глифосатов.*

Ключевые слова: *глифосат, экспрессия генов, сельскохозяйственная птица, биодеструкция, пробиотик.*

Для цитирования: *Лаптев, Г.Ю. Чем опасен глифосат? / Г.Ю. Лаптев, Е.А. Йылдырым, Д.Г. Тюрина, Л.А. Ильина, В.А. Филиппова, К.А. Калиткина, А.В. Дубровин, Н.И. Новикова, В.Х. Меликиди, Е.П. Горфункель, Е.С. Пономарева, Т.М. Околелова // Птицеводство. – 2022. – №7-8. – С. 37-42.*
doi: 10.33845/0033-3239-2022-71-7-8-37-42

Глифосат является действующим веществом Roundup, наиболее широко используемого гербицида на планете. Его широкое использование в значительной степени обусловлено его предполагаемой нетоксичностью для человека. Глифосат чаще всего применяют в качестве гербицида при выращивании зерновых, таких как кукуруза и соя, которые, как известно, представляют собой основные компоненты кормов. В частности, птицеводство – это крупнейший потребитель соевого шрота: на его долю приходится около половины всего производимого соевого шрота. Глифосаты используются для уничтожения сорняков при введении в оборот заброшенных и залежных земель, при уходе за парами, при предпосевной обработке полей, в минимальных технологиях возделывания многих культур, для сушки зерновых и семенных.

Глифосаты обеспечивают простой, эффективный и экономичный способ борьбы с сорняками по сравнению с альтернативными методами, которые они заменили. К настоящему времени срок действия патента на изобретение глифосата истек, и многие производители занимаются выпуском продуктов с глифосатами. Например, в России зарегистрирован 31 препарат его изопропиламиновой соли, 17 препаратов аммонийной соли, а также препараты других соединений глифосата. Во-вторых, были выпущены на рынок генетически модифицированные (ГМ) сельскохозяйственные культуры (соя, кукуруза и др.), устойчивые к действию глифосата, и обработки глифосатами стали осуществляться многократно и по вегетационной массе растений. В России до конца 2023 г. действует упрощенный порядок ввоза ГМ-сои и шрота: сейчас не требуется регистрация ГМ-линий и идентификация ГМ-растений при ввозе. В результате в настоящее время на кормовом рынке России в изобилии представлены кормовые компоненты с высоким содержанием глифосата. Сорняки легко приобретают устойчивость к глифосатам, что приводит к увеличению концентраций применения гербицидов. По этим причинам всемирное использование глифосатов увеличилось с начала применения в геометрической про-

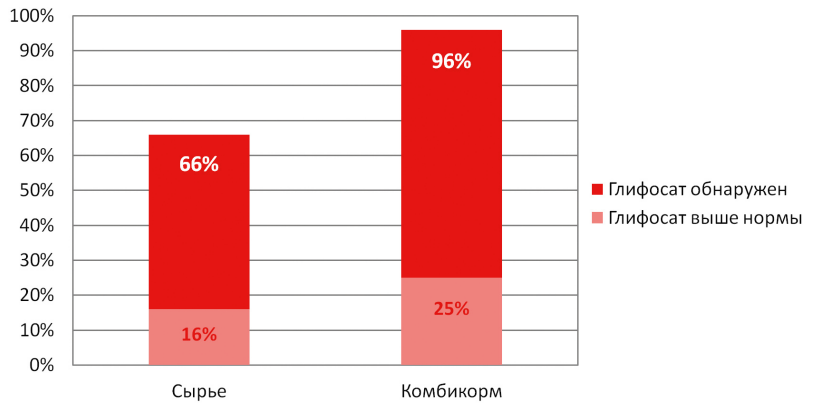

Рисунок 1. Содержание глифосата в исследованных образцах кормов (данные ООО «БИОТРОФ+»)

грессии: с 1996 г. – в 15 раз. Это, в свою очередь, привело к увеличению остатков глифосата в кормах, что, по мнению многих независимых ученых и практиков, многократно увеличивает токсическую нагрузку на организм сельскохозяйственных животных и птицы.

Глифосат в отечественных кормах. Мировые исследования подтвердили, что в зависимости от частоты применения глифосатов и стадии роста, устойчивые к глифосату культуры и корма из них содержат глифосат и/или его метаболиты в широком диапазоне концентраций.

В нашем недавнем исследовании методом ИФА были проверены 28 образцов комбикорма для разных возрастных групп птицы и 32 образца растительного сырья для изготовления комбикормов. Образцы в лабораторию ООО «БИОТРОФ+» поступали из разных регионов Европейской части России. Как видно из рис. 1, в 21 образце сырья для производства комбикормов из 32 исследованных выявлено присутствие глифосата в различных количествах. В 5 образцах (16% от общего количества проб) обнаружено превышение нормы глифосата до 1,8 раза. В 27 образцах комбикормов для птицы из 28 исследованных также зафиксировано наличие глифосата. В 7 образцах (25% от общего количества проб) обнаружено превышение нормы по глифосатам до 1,7 раза.

Тенденция к увеличению концентрации глифосата в комбикормах по сравнению с кормовым сырьем может быть объяснена регионом, из которого поступила проба. Большая часть образцов сырья получена из Центрального и Южного ФО России, где выращивается собственные подсолнечник и соя. При этом большую часть образцов комбикормов мы получили из Северо-Западного ФО, где высока вероятность попадания импортной ГМ-сои, накапливающей большие количества гербицида.

Нарушение микробиома. Что касается механизма действия глифосата, то он основан на ингибировании белка 5-енолпирувил шикиматфосфатсинтазы (*EPSPS*) – ключевого фермента шикиматного пути синтеза трех важнейших аминокислот: фенилаланина, тирозина и триптофана. Ряд существующих доказательств нетоксичности глифосата основывается на том, что у человека и сельскохозяйственных животных шикиматный путь биосинтеза отсутствует. Однако у большинства микроорганизмов шикиматный путь является единственным способом синтеза незаменимых аминокислот. Поэтому глифосаты губительно воздействуют на сообщества микроорганизмов-симбионтов, нарушая баланс и снижая защитные функции микробного сообщества кишечника против патогенов.

Доказано, что глифосат существенным образом влияет на структуру микрофлоры желудочно-кишечного тракта пчел, коров и птиц. В исследовании влияния глифосата на микрофлору птицы было показано, что представители нормофлоры не выживают даже при относительно низких концентрациях пестицида, в то время как отдельные патогенны (например, *Clostridium perfringens, Salmonella enteriditis* и *S. gallinarum*), напротив, способны расти и размножаться даже при его концентрациях 5 мг/мл. В исследовании на перепелах было показано, что скармливание им кормов с повышенными концентрациями глифосата изменяет структуру микробиома, снижая содержание в нем ряда полезных микроорганизмов, включая *Lactobacillus*, и увеличивая содержание опасного возбудителя поражений суставов, *Enterococcus cecorum*.

Таким образом, глифосат вызывает стресс у всех микроорганизмов, однако патогенные и условно-патогенные микроорганизмы часто оказываются более устойчивыми к нему. Избирательное действие глифосата связано с тем, что фермент EPSPS делится на четыре группы в зависимости от чувствительности к глифосату. Представители нормофлоры, содержащие последовательности EPSPS класса I (альфа и бета), чувствительны

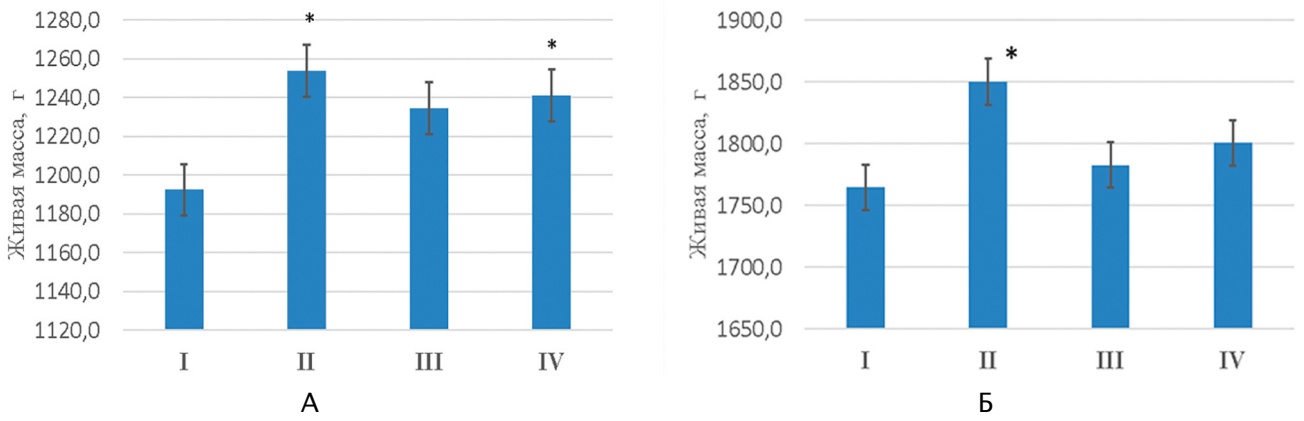

Рисунок 2. Живая масса бройлеров: А – на 28-е сутки, Б – на 35-е сутки, * – достоверные отличия от контрольной группы при P≤0,05

к глифосату, тогда как патогены с последовательностями класса II, как правило, устойчивы. Белки EPSPS, принадлежащие к классам III и IV, предположительно приводят к устойчивости к глифосату, однако относительно редки в природе (<5% последовательностей).

Хотя антибиотические свойства глифосата известны, его возможное влияние на микробиомы упорно игнорировалось до недавнего времени.

Кроме этого, глифосат усугубляет множественную устойчивость к антибиотикам у потенциальных патогенов. В частности, это было хорошо продемонстрировано для толерантности к канамицину и цефалоспорину.

Причина многих заболеваний. Изначально пестицид глифосат классифицировался как малотоксичный и как нетоксичное для человека и животных вещество. Однако после нескольких случаев возникновения раковых заболеваний у людей, использовавших глифосат по роду своей профессиональной деятельности, Международное агентство по исследованию рака в 2015 г. классифицировало глифосат в группе 2А, как «вероятно, канцерогенный для человека».

На сегодняшний день доказано, что глифосаты могут влиять на здоровье организма посредством множества путей и биологических уровней организации. Во-первых, глифосат может вызывать внутриклеточные изменения и цитотоксичность. Например, глифосаты влияют на активность митохондрий и, вероятно, увеличивают повреждение ДНК. Одним из ключевых механизмов цитотоксичности глифосата является окислительный стресс, то есть дисбаланс между активными формами кислорода и антиоксидантной защитой, который в некоторых случаях может приводить к гибели клеток. Во-вторых, на тканевом и организменном уровнях глифосаты могут нарушать функцию нейротрансмиттеров и действовать как эндокринные разрушители. Например, нарушение функции ацетилхолинэстеразы мозга может приводить к неврологическим и поведенческим изменениям. Недавние исследования на млекопитающих показали изменение уровней гормонов, нарушение полового созревания и репродукции.

Падение продуктивности. Мы провели эксперимент на бройлерах, которых поделили на 4 группы: I – контрольная, не получала добавок, II опытная – получала ветеринарные антибиотики энрофлоксацин и колистин; III опытная – получала рацион с добавлением антибиотиков и глифосата на уровне 1 ПДК; IV опытная – получала антибиотики, глифосат и штамм микроорганизма-биодеструктора.

Результаты анализа продуктивности бройлеров на 28 и 35 сутки жизни показаны на рис. 2.

Отмечено, что антибиотики стимулировали увеличение продуктивности птицы, что является известным фактом. На 35 сутки зафиксировано негативное влияние глифосата на продуктивность бройлеров, выражавшееся в снижении эффективности ростостимулирующего эффекта антибиотиков.

В связи с этим, мы изучили механизм изменения продуктивности на клеточном уровне. Для этого, наблюдая за РНК птицы методом количественной ПЦР с обратной транскрипцией, мы провели анализ экспрессии (работы) в грудных мышцах птиц генов, связанных с ростом и формированием мышечных волокон (*Igf-1, MYOG, MYOZ-1*), на 35 сутки (рис. 3).

Повышенная активность гена *MYOG* в опытных группах II и IV (на фоне антибиотиков) явилась фактором, способствующим раз-

витию мышц во время миогенеза, усилению митохондриальной функции и повышенному накоплению энергии у бройлеров. Это, безусловно, играет определенную роль в наблюдаемом увеличении живой массы бройлеров в вариантах с антибиотиками. Тем не менее, в группе с добавлением в корма глифосата на фоне антибиотика без интродукции штамма микроорганизма-биодеструктора (группа III) эффект активации экспрессии гена *MYOG* не отмечался по сравнению с группой I, что свидетельствует, с одной стороны, о негативном влиянии глифосата на экспрессию генов продуктивности птицы, с другой – о некотором сглаживании данного негативного эффекта при интродукции штамма микроорганизма.

На генном уровне. Кроме того, мы показали, что воздействие глифосатов происходит, в том числе, через нарушение активности у птицы некоторых ключевых генов иммунитета и детоксикации токсинов (рис. 4).

По нашим данным, полученным в рамках проекта Российского Научного Фонда, кишечник сельскохозяйственных птиц особенно чувствителен к повреждениям, опосредованным его собственными иммунными реакциями на глифосаты, поступающие с кормами. Оказалось, что глифосаты стимулируют гиперпродукцию провоспалительных генов в кишечнике птиц. Очень часто гиперэкспрессия некоторых генов иммунитета, как мы наблюдали на примере пандемии COVID-19, становится основной причиной патогенеза. У птиц высвобождение провоспалительных генов вызывает пирексию, анорексию, потерю живой массы и апатию.

Как показали наши исследования, глифосат, введенный в корма птицы в количестве, соответствующем 1 ПДК, выступал в роли индуктора (усилителя) экспрессии генов рецепторов простагландинов (*PTGER3* и *PTGER4*) и синтеза простагландина *PTGDS* в слепых отростках кишечника бройлеров (рис. 5). Гены *PTGER3* и *PTGER4* связывают со снижением экспрессии белка множественной лекарственной устойчивости (собственный фермент организма, уменьшающий токсичность ксенобиотиков), а ген *PTGDS* связан с усилением токсичности ксенобиотиков. Поэтому повышение их экспрессии в ответ на загрязнение кормов глифосатом может иметь негативные последствия для организма, понижать резистентность к токсикантам, одновременно увеличивая их токсичность. Более того, ряд иссле-

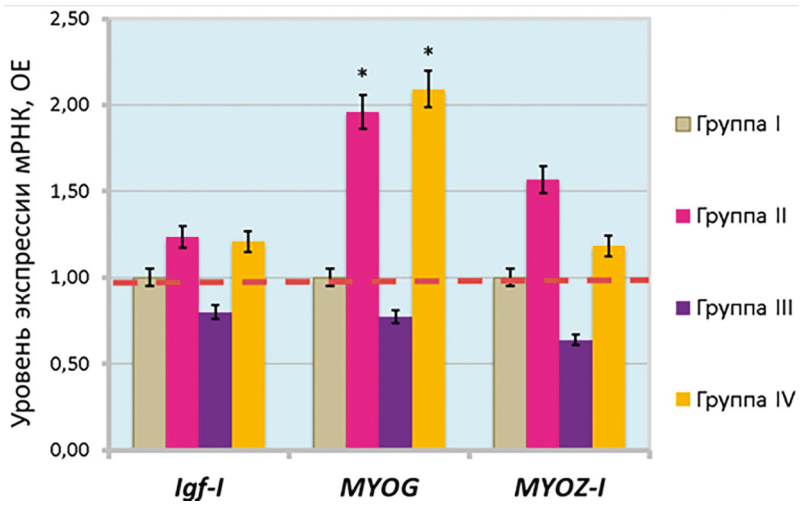

Рисунок 3. Уровень экспрессии генов в грудных мышцах бройлеров, ОЕ – кратность изменений уровней экспрессии по сравнению с контрольной группой I, принятой за 1, * – достоверные (P≤0,05) отличия от контрольной группы, прерывистая красная линия показывает уровень экспрессии в контроле

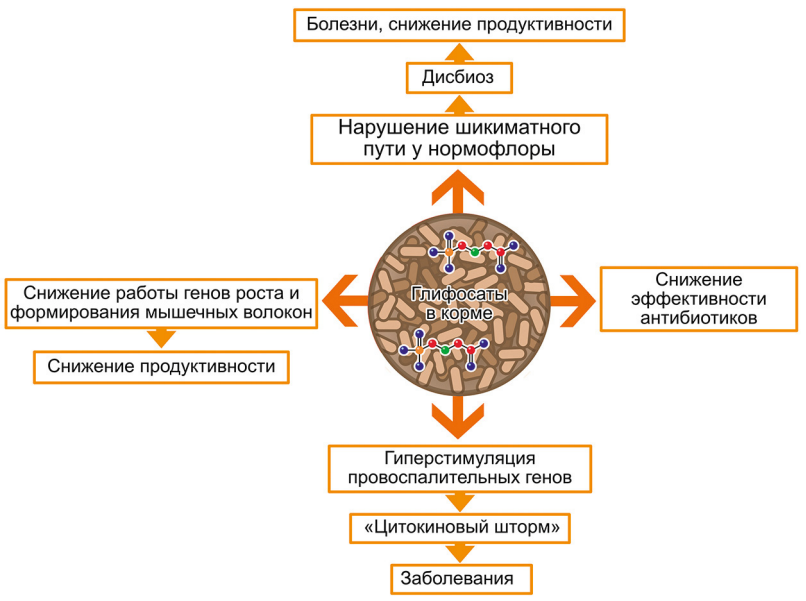

Рисунок 4. Негативное действие глифосатов (данные ООО «БИОТРОФ+»)

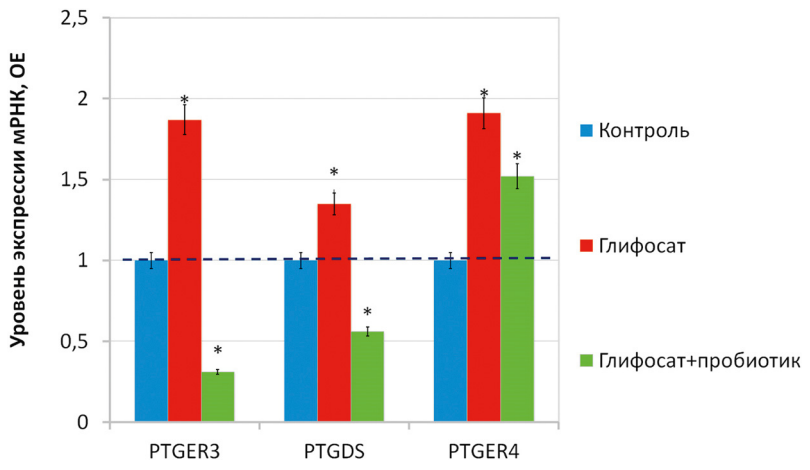

Рисунок 5. Уровень экспрессии генов в слепых отростках бройлеров, ОЕ – кратность изменений уровней экспрессии по сравнению с контрольной группой I, принятой за 1, * – достоверные (P≤0,05) отличия от контрольной группы, прерывистая красная линия показывает уровень экспрессии в контроле

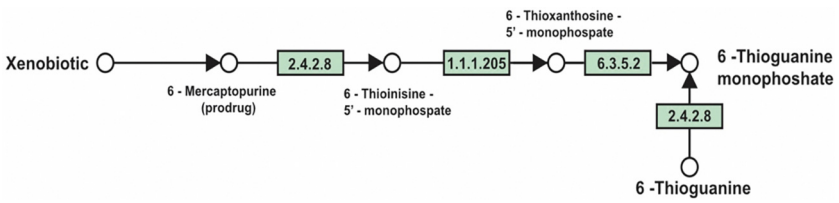

Рисунок 6. Путь деградации ксенобиотиков у штамма *Bacillus sp.* в составе пробиотика Профорт (KEGG Pathway (http://www.genome.jp/kegg/))

пользование отселектированных биопрепаратов на основе пробиотических микроорганизмов-деструкторов глифосата.

Например, полезное влияние пробиотических штаммов микроорганизмов в составе пробиотика Профорт сводится не только к восстановлению микробиома. Отобранные методом полногеномного секвенирования штаммы принимают участие в детоксикации глифосатов засчет присутствия в геноме особого набора ферментов (рис. 6) и оказывают влияние на экспрессию генов, например, *PTGER3*, *PTGER4*, *PTGDS* и *PTGR1* – терапевтических мишеней при токсикозах, вызванных глифосатами кормов.

Мы провели эксперимент по совместному инкубированию бактериальных клеток штамма *Bacillus sp.* в составе пробиотика Профорт в питательной среде с глифосатом в концентрации 0,1 мг/кг. Результаты биотрансформации глифосата в инкубируемой среде в присут-

дователей видят ключевую роль экспрессии генов простагландинов *PTGER3* и *PTGER4* и в возникновении аномалий скелета у птиц, прежде всего, дисхондроплазии большеберцовой кости, приводящей к хромоте, снижающей валовую прибыль бройлерной подотрасли примерно на 10-40%. Обращает на себя внимание тот факт, что пробиотик оказывал позитивное действие на экспрессию генов *PTGER3*, *PTGER4* и *PTGDS*, т.е. регулировал собственный гомеостаз и механизм детоксикации глифосатов организмом птицы.

Можно ли противостоять? Как становится понятно, решением проблемы загрязнения кормов глифосатами может стать ис-

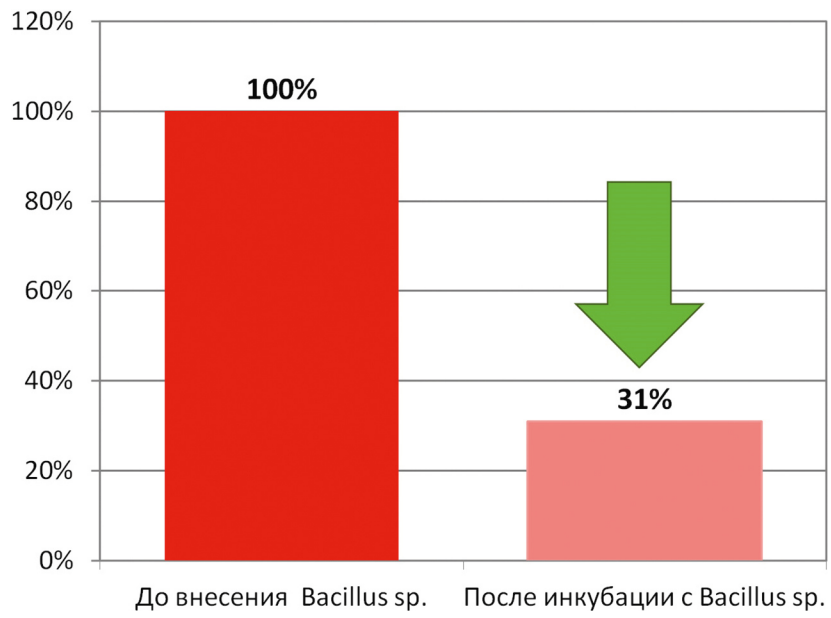

Рисунок 7. Результаты биотрансформации глифосата штаммом *Bacillus sp.*, входящим в состав пробиотика Профорт

ствии штамма бактерии представлены на рис. 7. Начальная концентрация глифосата принята за 100%. Из рисунка видно, что штамм бактерии разрушил 69% глифосата в процессе инкубирования.

Опасения подтвердились. Таким образом, сегодня мы наблюдаем, с одной стороны, широкое применение глифосатов, и, с другой стороны, угрозу здоровью людей и животных. Даже при загрязнении корма глифосатом, вносимым в количестве, соответствующем 1 ПДК, мы обнаружили его негативные эффекты на физиологию и продуктивность птицы. Действительно, в проблеме установления предельно допустимых концентраций гербицида пересекаются интересы ряда лиц: производителей, потребителей, государства и граждан. Интересам большинства лиц служит установление максимально высоких из возможных значений. Производители – гиганты химической промышленности – обеспечивают рост выручки. Потребители – растениеводческие организации – стремятся получить высокую и стабильную урожайность. Интересы граждан, к сожалению, представлены слабо, а общественный запрос на объективное изучение и раскрытие последствий применения глифосата удовлетворяют пока лишь отдельные научные публикации. В настоящее время существует острая необходимость привлечения внимания к проблеме содержания глифосатов в кормах для животных и птицы и уточнению границ предельно допустимых концентраций глифосатов.

В текущих условиях доля генетически модифицированной сои с повышенным содержанием ксенобиотиков не будет уменьшаться. Негативное воздействие остаточных количеств пестицидов на здоровье и продуктивность сельскохозяйственной птицы можно минимизировать обдуманным применением пробиотиков.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 22-16-00128.

Why Glyphosate is Hazardous?

Georgy Y. Laptev[1], Elena A. Yildyrym[1], Darya G. Tiurina[1], Larisa A. Ilyina[1], Valentina A. Filippova[1], Ksenia A. Kalitkina[1], Andrey V. Dubrovin[1], Natalia I. Novikova[1], Veronika Kh. Melikidi[1], Elena P. Gorfunkel[1], Ekaterina S. Ponomareva[1], Tamara M. Okolelova[2]

[1]BIOTROF+, LCC, St. Petersburg; [2]Scientific & Implementation Center Agrovetzashchita, Moscow

Abstract. *Glyphosate is the active substance of Roundup, the most popular herbicide in the World. At present worldwide and massive application of glyphosates can become a serious hazard for the health in animals and humans. Glyphosates detrimentally affect the symbiotic intestinal microbiotas with resulting microbial imbalances and damage of their protective functions in the host against pathogens. We have recently found that the presence of glyphosates in feeds for poultry (even in concentrations close to its legislatively permissible level) can result in the negative effects on physiology and productivity. Glyphosates were found to stimulate the hyperproduction of pro-inflammatory genes in avian intestine and induce the cecal expression of genes of prostaglandin receptors (PTGER3 anad PTGER4) and prostaglandin synthesis (PTGDS) in broilers. Genes PTGER3 and PTGER4 are related to the decreased expression of multidrug resistance protein while gene PTGDS can amplify the toxicity of xenobiotics. The increase in the expression of these genes by dietary glyphosates can therefore be detrimental for the host, decreasing the tolerance to toxicants and concomitantly amplifying their toxicity. There is a dire need now to draw more attention to the problem of the presence of glyphosates in diets for productive animals and poultry as well as to proper correction of the permissible ranges of these potentially hazardous substances.*

Keywords: *glyphosate, gene expression, poultry, biodestruction, probiotic.*

For Citation: *Laptev G.Y., Yildyrym E.A., Tiurina D.G., Ilyina L.A., Filippova V.A., Kalitkina K.A., Dubrovin A.V., Novikova N.I., Melikidi V.Kh., Gorfunkel E.P., Ponomareva E.S., Okolelova T.M. (2022) Why glyphosate is hazardous? Ptitsevodstvo, 71(7-8): 37-42. (in Russ.)*
doi: 10.33845/0033-3239-2022-71-7-8-37-42

© Лаптев Г.Ю., Йылдырым Е.А., Тюрина Д.Г., Ильина Л.А., Филиппова В.А., Калиткина К.А., Дубровин А.В., Новикова Н.И., Меликиди В.Х., Горфункель Е.П., Пономарева Е.С., Околелова Т.М., 2022