



## ГЕННО-ИНЖЕНЕРНО-МОДИФИЦИРОВАННАЯ ПИЩЕВАЯ ПРОДУКЦИЯ: РАЗВИТИЕ РОССИЙСКОЙ СИСТЕМЫ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ

Н.В. Тышко, Э.О. Садыкова

Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Россия, 109240,  
г. Москва, Устьинский проезд, 2/14

*Выполнен обзор основных подходов к оценке безопасности генно-инженерно-модифицированных организмов (ГМО), предназначенных для использования при производстве пищевой продукции. Приведены данные об объемах мирового производства ГМО, охарактеризованы основные направления развития системы оценки безопасности ГМО в Российской Федерации.*

*Показано, что формирование российской системы оценки безопасности ГМО началось на базе отечественного опыта в области медико-биологических исследований белковых продуктов микробиологического синтеза с учетом существующих международных подходов. Был обоснован комбинированный алгоритм, включающий исследование свойств ГМО, обязательный блок исследований in vivo: токсикологических – в хроническом эксперименте на крысах, аллергологических – в модельном эксперименте на крысах, иммунологических и генотоксикологических – в экспериментах на мышах. Система развивалась в направлении, во-первых, поиска биомаркеров, позволяющих повысить чувствительность токсикологических исследований, во-вторых, изучения репродуктивной функции и развития потомства. Была подтверждена возможность применения показателей активности апоптоза в качестве биомаркеров, изучены репродуктивная функция и развитие потомства в поколениях, определены наиболее чувствительные показатели репродуктивной функции крыс в условиях модельного токсического воздействия, изучено влияние фактора сезонности на репродуктивную функцию, пренатальное и постнатальное развитие потомства. Были сформированы новые требования к проведению медико-биологической оценки ГМО. Начиная с 2011 г., оценка репродуктивной токсичности ГМО выполняется в обязательном порядке в рамках государственной регистрации новых ГМ-линий.*

*На основании анализа отечественного и международного опыта разработаны требования к оценке безопасности ГМО с комбинированными признаками, соответствующие принципам регулирования использования ГМО для пищевых целей.*

**Ключевые слова:** генно-модифицированные организмы, пищевая продукция, оценка безопасности, биологические маркеры.

Научные достижения в области молекулярной биологии и генетической инженерии позволили создать новые методы селекционной работы, основанной на направленной модификации генома растений. За период с 1996 по 2016 г. мировые площади посевов генно-инженерно-модифицированных (ГМ) культур возросли более чем в 100 раз, достигнув 185,1 млн га [1, с. 2], ГМ-аналоги имеют 28 видов растений, общее количество существующих ГМ-линий составляет 495, из них 462 линии сельскохозяйственных растений (табл. 1) [2]. Основными ГМ-культурами являются соя, посевы которой занимают 91,4 млн га (49 % от общей площади посевов ГМО и 78 % от общей площади посевов сои), кукуруза – 60,6 млн га (33 и 33 % соответственно), хлопок – 22,3 млн га (12 и 64 %), рапс – 8,6 млн га (5 и 24 %) [1, с. 90].

Появление пищи и кормов, произведенных из генно-инженерно-модифицированных организмов

растительного происхождения, повлекло за собой потребность в разработке подходов к комплексной оценке такой продукции, в первую очередь – к оценке безопасности. Предложенный в 90-е гг. XX в. порядок оценки безопасности ГМ-пищи включал, помимо анализа свойств организма-донора и организма-реципиента, способа генетической модификации и характеристик полученного организма, оценку безопасности нового белка, экспрессируемого на основе рекомбинантной ДНК, оценку эквивалентности химического состава ГМО и его традиционного аналога по основным макро- и микронутриентам, минорным веществам, антинутриентам, природным и антропогенным контаминантам, а также характеристику технологических параметров ГМ растительного сырья [3, с. 30–39; 4, с. 10–13; 5, с. 6–9; 6, с. 4–11]. Данный подход к оценке ГМО лег в основу национальных систем, действующих в разных странах в настоящее время (таблица).

© Тышко Н.В., Садыкова Э.О., 2018

**Тышко Надежда Валерьевна** – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией оценки безопасности биотехнологий и новых источников пищи (e-mail: tnv@ion.ru; тел.: 8 (495) 698-53-64; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8532-5327>).

**Садыкова Эльвира Олеговна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории оценки безопасности биотехнологий и новых источников пищи (e-mail: seo@ion.ru; тел.: 8 (495) 698-53-64; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5446-5653>).

## Перечень растений, имеющих ГМ-аналоги (по ситуации на июль 2017 г.)

№ п/п	Культура	Количество ГМ-линий	Количество линий с комбинированными признаками, полученные методом гибридизации
<i>Сельскохозяйственные растения</i>			
1	Баклажаны	1	–
2	Бобы	1	–
3	Дыня	2	–
4	Кабачковые	2	–
5	Картофель	47	–
6	Кукуруза	233	187, из них 63 (2х), 67 (3х), 41 (4х), 12 (5х), 4 (6х)
7	Лен	1	–
8	Папайя	4	–
9	Пшеница	1	–
10	Рапс	43	24, из них 12 (2х), 2 (3х)
11	Рис	7	–
12	Сахарная свекла	3	–
13	Сахарный тростник	4	–
14	Сладкий перец	1	–
15	Слива	1	–
16	Соя	36	11, из них 9 (2х), 1 (3х), 1 (4х)
17	Томаты	11	–
18	Хлопок	58	23, из них 12 (2х), 7 (3х), 4 (4х)
19	Цикорий	3	–
20	Яблоки	3	–
<i>Прочие</i>			
21	Гвоздика	19	–
22	Люцерна	5	2 (2х)
23	Петуния	1	–
24	Полевица ползучая	1	–
25	Роза	2	–
26	Табак	2	–
27	Тополь	2	–
28	Эвкалипт	1	–

Формирование российской системы оценки безопасности ГМО было начато в 1995–1996 гг. Данная система была разработана на основании отечественного опыта в области медико-биологических исследований белковых продуктов микробиологического синтеза [7, с. 59–70], а также с учетом существующих международных подходов [3, с. 30–39; 4, с. 10–13; 5, с. 6–9; 6, с. 4–11], и представляла собой комбинированный алгоритм, включающий, помимо вышеперечисленных исследований свойств ГМО, обязательный блок исследований *in vivo*: токсикологических – в хроническом эксперименте на крысах, аллергологических – в модельном эксперименте на крысах, иммунологических и генотоксикологических – в экспериментах на мышах (МУ 2.3.2.970-00, 2000)<sup>1</sup>. Начиная с момента оценки безопасности первых ГМ-линий, проходивших процедуру государственной регистрации, данная система получила международное признание и была квалифицирована как самая строгая из используемых для оценки безопасности ГМО. Опыт исследований ГМО, накопленный в России за период 1999–2005 гг., подтвер-

дил эффективность применяемого подхода, однако развитие методологии токсикологических исследований, а также наметившаяся в тот период устойчивая тенденция к росту посевов ГМ сельскохозяйственных культур и расширению перечня ГМ-линий и видов растений, имеющих ГМ-аналоги, определили необходимость дальнейшего развития системы оценки безопасности в опережающем режиме.

Наиболее перспективными направлениями развития системы оценки безопасности ГМО являлись, во-первых, поиск биомаркеров, позволяющих повысить чувствительность токсикологических исследований, во-вторых, изучение репродуктивной функции и развития потомства. На основании проведенных исследований, во время которых была подтверждена возможность применения показателей активности апоптоза в качестве биомаркеров [8, с. 35; 9, с. 997; 10, с. 194; 11, с. 213; 12, с. 172; 13, с. 203], изучены репродуктивная функция и развитие потомства в поколениях, определены наиболее чувствительные показатели репродуктивной функции крыс в условиях модельного токсического воздейст-

<sup>1</sup> МУК 2.3.2.970-00. Медико-биологическая оценка пищевой продукции, полученной из генетически модифицированных источников: методические указания [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-правовой-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200006955> (дата обращения: 05.07.2018).

вия, оценено влияние фактора сезонности на репродуктивную функцию, пренатальное и постнатальное развитие потомства [14, с. 45–47; 15, с. 24; 16, с. 259; 17, с. 334–339; 18, с. 73; 19, с. 36–42], сформированы новые требования к проведению медико-биологической оценки ГМО, обобщенные в методических указаниях МУ 2.3.2.2306-07<sup>2</sup>. Начиная с 2011 г. оценка репродуктивной токсичности ГМО выполняется в обязательном порядке в рамках государственной регистрации новых ГМ-линий.

В настоящее время согласно существующей неофициальной классификации ГМО растительного происхождения подразделяют на культуры первого, второго, третьего и последующих поколений. Представленные на мировом продовольственном рынке ГМ-культуры первого поколения, созданные в период с 1994 по 2004 г., обладают улучшенными агрономическими свойствами, такими как устойчивость к пестицидам, вредителям, вирусам, грибковым инфекциям, новыми потребительскими качествами. В начале 2000-х гг. предполагалось [20, с. 849–851], что ГМО второго и последующих поколений будут характеризоваться, помимо улучшенных агрономических свойств, пролонгированным сроком хранения, улучшенной пищевой ценностью и вкусовыми свойствами, отсутствием аллергенов, способностью к продуцированию иммунных препаратов и лекарств, изменением времени цветения и плодоношения, изменением размера, формы и количества плодов, повышением эффективности фотосинтеза, продуцированием пищевых веществ с повышенным уровнем ассимиляции и т.п. Однако большинство ГМ-культур второго поколения по своим характеристикам аналогичны ГМО первого поколения, разница между ними заключается лишь в использовании более современных, усовершенствованных методов трансформации генома растений, позволяющих избежать использования маркерных генов устойчивости к антибиотикам, а также регуляторных элементов транскрипции (промоторов и терминаторов). Кроме того, значительное количество ГМ-культур второго поколения представлено так называемыми «гибридизационными стеками» (от англ. GM stacks), полученными в результате традиционного скрещивания двух и более линий ГМО и характеризующимися комбинацией признаков, присущих родительским ГМ-линиям. Таким образом, данная неофициальная классификация в большей степени рассматривает период создания ГМО и, несмотря на достаточно широкое использование, она весьма условна и не позволяет однозначно разделять классифицируемые объекты в соответствии с их специфическими свойствами.

Появление ГМО с комбинированными признаками и рост мировых объемов их производства, привело к необходимости формирования новых под-

ходов к оценке безопасности и процедуры государственной регистрации этих ГМО в Российской Федерации (в 2015 г. площади посевов, занятых такими ГМО, составляли 58,5 млн га, что соответствовало 33 % от всех площадей, занятых ГМ-культурами, а в 2016 г. – 75,4 млн га – 41 % от площадей, занятых ГМ-культурами) [1, с. 94; 21, с. 34]. Анализ мирового опыта в данной области свидетельствует о необходимости дифференцирования набора исследований в зависимости от метода получения ГМО с комбинированными признаками: 1-й метод – «трансформационный» (Transformation stack) – новый ген (гены) методом геномной инженерии вводят в геном уже существующего и зарегистрированного ранее ГМО; 2-й метод – «молекулярный» (Molecular stack) – геном растения-донора методом геномной инженерии трансформируют с помощью вектора, содержащего два гена или более, отвечающих за новые признаки, или с помощью множественных векторов; 3-й метод – «гибридизационный» (Breeding stack) – два уже существующих ГМО используют в качестве родительских форм для получения гибрида методами традиционной селекции. Линии, полученные с помощью трансформационного и молекулярного методов, считаются новыми ГМО и подлежат регистрационным испытаниям в полном объеме [22, с. 1; 23, с. 2]. Регулирование в области использования гибридизационных ГМО наиболее сложно, так как идентифицировать такой продукт нельзя: результаты ПЦР-анализа указывают на наличие двух (и более) линий ГМО, как если бы это была их смесь. Линии, полученные с помощью гибридизации, рассматриваются в разных юрисдикциях по-разному: в США, Канаде, Австралии и Новой Зеландии – как продукт обычной селекции, не требующий регистрации при условии, что исходные ГМ-линии уже зарегистрированы [24, с. 45]; в странах Европейского союза требуется регистрация каждого нового ГМО, полученного с использованием уже зарегистрированных родительских ГМ-линий, однако с точки зрения безопасности рассматриваются только возможные эффекты взаимодействия двух белков (генов), обеспечивающих проявление новых признаков.

Необходимо принимать во внимание тот факт, что при регистрации ГМО с комбинированными признаками, полученного гибридизацией трех родительских линий и более (ГМО высокого порядка), автоматически следует считать зарегистрированными все возможные комбинации, сформировавшиеся в результате генетической сегрегации таких ГМО (расщепления признаков в поколениях F1 и выше в соответствии с законами Менделя). Например, при регистрации ГМО, полученного гибридизацией шести родительских линий, должны быть зарегистрированы все 63 возможных гибрида поколения F1, содержащие

<sup>2</sup> Осуществление надзора за производством и оборотом пищевых продуктов, содержащих ГМО: сборник методических указаний [Электронный ресурс]. – М., 2008. – Ч. 2. – URL: <http://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293785/4293785688.htm> (дата обращения: 05.07.2018).

рекомбинантную ДНК. Подобный подход применяется в Европейском союзе, Аргентине, Бразилии, Филиппинах, Парагвае, Уругвае и Японии [25, с. 8; 26; 27].

На основании анализа отечественного и международного опыта были разработаны требования к оценке безопасности ГМО с комбинированными признаками, соответствующие принципам регулирования использования ГМО для пищевых целей, обобщенные в МУ 2.3.2.3388-16<sup>3</sup>. Данные требования во многом повторяют действующую в России систему оценки безопасности ГМО, принципиальное различие касается лишь ГМО с комбинированными признаками, полученных гибридным методом: в случае, если исходные ГМ-линии имеют свидетельства о государственной регистрации на территории Таможенного союза, набор исследований может быть сокращен, и оценка безопасности должна включать в себя экспертный анализ и оценку данных, представленных заявителем, а также представленных/полученных на этапе регистрации исходных ГМ-линий; экспертную оценку методов обнаружения, идентификации и количественного определения ГМО; подтверждение соответствия показателей качества и безопасности ГМО (содержание токсичных элементов, микотоксинов, радионуклидов, пестицидов и др.) требованиям технических регламентов Таможенного союза (ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» и/или соответствующих Технических регламентов, устанавливающих обязательные требования к отдельным видам пищевой продукции»<sup>4</sup>). Также анализируются данные о композиционной эквивалентности исходных ГМ-линий и их традиционных аналогов (содержание макро- и микронутриентов), результаты токсикологических, аллергологических и других исследований, результаты пострегистрационного мониторинга, осуществляемого в странах, где ГМО с комбинированными признаками был зарегистрирован ранее.

При разработке подходов к оценке безопасности ГМО с комбинированными признаками, полученными помощью метода гибридизации, эксперты исходили из двух предпосылок: во-первых – целесообразности требований (основаны на анализе мировой научной литературы, анализе подходов, существующих в других странах, анализе российских подходов

к оценке безопасности ГМО, накопленной научной базе) [28, с. 2–14; 29, с. 1845–1849; 30, с. 71–73; 31, с. 104–107]; во-вторых – возможности обеспечения выполнения этих требований (поскольку идентификация ГМО, полученных гибридным методом, может быть проведена только на основании экспертизы документации, так как результаты ПЦР-анализа таких ГМО указывают только на присутствие в образце родительских ГМ-линий, как если бы образец содержал их смесь, у производителя всегда остается альтернативный путь регистрации отдельных линий, а не комбинированного события). ГМ-соя линии MON87701×MON89788 является единственным примером ГМО с комбинированными признаками, который может быть однозначно определен методом ПЦР, это происходит за счет того, что линия MON87701 в коммерческом обращении существует лишь в комбинации с другой линией. Очевидно, что при установлении максимально жестких требований к подтверждению безопасности ГМО с комбинированными признаками, родительские линии которых уже прошли весь комплекс исследований и зарегистрированы на территории Таможенного союза, большинство таких ГМО останутся вне регулирования. Предложенный подход создает для производителей условия, максимально благоприятствующие выходу в правовое поле и обеспечивающие возможность контроля за ГМО с комбинированными признаками. Разумеется, такой подход возможен только для ГМО, родительские линии которых всесторонне изучены и разрешены для использования в питании населения.

Таким образом, сложность проблемы регулирования ГМО требует максимального взаимодействия контролирующих органов и производителей, создания открытой и прозрачной системы, которая позволит реализовать требования Федерального закона № 358-ФЗ от 03.07.2016 г.<sup>5</sup> и поручения Президента Российской Федерации № Пр-1178 от 22.06.2016 г.<sup>6</sup> по обеспечению мониторинга воздействия ГМО на человека и окружающую среду.

**Финансирование.** Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 16-16-00124

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<sup>3</sup> МУ 2.3.2.3388-16. Медико-биологическая оценка безопасности генно-инженерно-модифицированных организмов растительного происхождения с комбинированными признаками: методические указания [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-правовой-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/456042958> (дата обращения: 05.07.2018).

<sup>4</sup> ТР ТС 021/2011. О безопасности пищевой продукции: технический регламент Таможенного союза [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-правовой-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/902320560> (дата обращения: 05.07.2018).

<sup>5</sup> О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в части совершенствования государственного регулирования в области генно-инженерной деятельности: Федеральный закон № 358-ФЗ от 03.07.2016 [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_200732/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_200732/) (дата обращения: 01.10.2018).

<sup>6</sup> Перечень поручений по итогам прямой линии с Владимиром Путиным: поручение Президента Российской Федерации № Пр-1178 от 22.06.2016 [Электронный ресурс] // Гарант.РУ. – URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71874466/> (дата обращения: 01.10.2018).

## Список литературы

1. Global Status of Commercialized Biotech/GM Crops: 2016. ISAAA Brief. № 52 [Электронный ресурс]. – ISAAA: Ithaca, NY, 2016. – 125 p. – URL: <https://www.isaaa.org/resources/publications/briefs/52/download/isaaa-brief-52-2016.pdf> (дата обращения: 10.07.2017).
2. GM Approval Database [Электронный ресурс] // ISAAA Editorial Policy. – URL: <http://www.isaaa.org/gmapprovaldatabase/> (дата обращения: 10.07.2017).
3. Strategies for assessing the safety of foods produced by biotechnology. Report of a Joint FAO/WHO Consultation [Электронный ресурс]. – Geneva: World Health Organization, 1991. – URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41465/9241561459-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (дата обращения: 10.07.2017).
4. Safety evaluation of foods derived by modern biotechnology: concepts and principles [Электронный ресурс]. – Paris: Organization for Economic Co-operation and Development (OECD), 1993. – 77 p. – URL: <https://www.oecd.org/science/bio-track/41036698.pdf> (дата обращения: 10.07.2017).
5. Application of the principles of substantial equivalence to the safety evaluation of foods or food components from plants derived by modern biotechnology. Report of a WHO Workshop [Электронный ресурс]. – Geneva: World Health Organization, WHO/FNU/FOS/95.1. WHO, 1995. – URL: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/58909/1/WHO\\_FNU\\_FOS\\_95.1.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/58909/1/WHO_FNU_FOS_95.1.pdf) (дата обращения: 10.07.2017).
6. Biotechnology and food safety. Report of a joint FAO/WHO consultation [Электронный ресурс]. – Rome, FAO, 1996. – URL: <http://www.fao.org/ag/agn/food/pdf/biotechnology.pdf> (дата обращения: 10.07.2017).
7. Медико-биологические исследования углеводородных дрожжей (1964–1970 гг.) / под. общ. ред. акад. А.А. Покровского. – М.: Наука, 1972. – 145 с.
8. Тышко Н.В., Селяскин К.Е., Тутельян В.А. Определение наиболее чувствительных методов для оценки активности апоптоза в органах крыс на модели токсического воздействия тетрахлорметана // Международный журнал экспериментальной образований. – 2015. – № 2–1. – С. 34–36.
9. Тышко Н.В., Селяскин К.Е., Тутельян В.А. Определение активности апоптоза в органах крыс на модели токсического воздействия CCl<sub>4</sub> // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10 (часть 5). – С. 993–998.
10. Тышко Н.В., Селяскин К.Е., Тутельян В.А. Использование показателей активности апоптоза в качестве системных биомаркеров при оценке безопасности ГМО // Трансгенные растения: технологии создания, биологические свойства, применение, биобезопасность: материалы V Всероссийского симпозиума. – М., 2014. – С. 192–195.
11. Тышко Н.В., Селяскин К.Е., Тутельян В.А. Показатели активности апоптоза в качестве чувствительных биомаркеров при оценке безопасности пищевой продукции, полученной с использованием современных биотехнологий // Современные технологии продуктов питания: материалы международной научно-практической конференции. – Курск, 2014. – С. 210–213.
12. Изменение активности апоптоза в органах крыс линии Вистар на разных этапах онтогенетического развития / С.И. Шестакова, В.М. Жминченко, В.А. Пашорина, Э.О. Садыкова, А.Н. Тимонин, Н.В. Тышко // Вопросы питания. – 2015. – Т. 84, № 3. – С. 172–174.
13. Садыкова Э.О., Тышко Н.В., Хисматуллина З.Р. Использование показателей апоптоза в качестве биомаркеров воздействия экотоксикантов // Материалы школы молодых ученых «Основы здорового питания и пути профилактики алиментарно-зависимых заболеваний». – М., 2016. – С. 201–205.
14. Разработка методических подходов к изучению влияния фактора сезонности на репродуктивную функцию крыс в экспериментальных исследованиях при алиментарных / Н.Т. Утембаева, В.А. Пашорина, К.Е. Селяскин, Н.В. Тышко // Вопросы питания. – 2009. – Т. 78, № 1. – С. 43–49.
15. Оценка влияния ГМО растительного происхождения на развитие потомства крыс в трех поколениях / Н.В. Тышко, В.М. Жминченко, В.А. Пашорина, В.П. Сапрыкин, К.Е. Селяскин, Н.Т. Утембаева, В.А. Тутельян // Вопросы питания. – 2011. – Т. 80, № 1. – С. 14–28.
16. Оценка репродуктивной токсичности в медико-биологических исследованиях биотехнологической продукции: особенности постановки эксперимента / В.М. Жминченко, В.А. Пашорина, К.Е. Селяскин, Н.В. Тышко // Вопросы питания. – 2014. – Т. 83, № 3. – С. 258–259.
17. Assessment of the impact of genetically modified LibertyLink® maize on reproductive function and progeny development of Wistar rats in three generations / N.V. Tyshko, V.M. Zhminchenko, K.E. Selyaskin, V.A. Pashorina, N.T. Utembaeva, V.A. Tutelyan // Toxicology Reports. – 2014. – Vol. 1. – P. 330–340. DOI: 10.1016/j.toxrep.2014.05.013
18. Оценка влияния ГМО растительного происхождения на развитие потомства крыс / Н.В. Тышко, В.М. Жминченко, В.А. Пашорина, В.П. Сапрыкин, К.Е. Селяскин, Н.Т. Утембаева, В.А. Тутельян // Гигиена и санитария. – 2011. – № 6. – С. 73–77.
19. Оценка репродуктивной функции крыс при раздельном и сочетанном воздействии алиментарного и токсического факторов / Н.В. Тышко, К.Е. Селяскин, Е.А. Мельник, В.А. Пашорина, В.М. Жминченко // Вопросы питания. – 2012. – Т. 81, № 1. – С. 33–43.
20. Vasil I.K. The science and politics of plant biotechnology – a personal perspective // Nature biotechnology. – 2003. – Vol. 21, № 8. – P. 849–851.
21. Parisi C., Tillie P., Rodríguez-Cerezo E. The global pipeline of GM crops out to 2020 // Nature Biotechnology. – 2016. – Vol. 34, № 1. – P. 31–36. DOI: 10.1038/nbt.3449
22. Guidance Document of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms for the risk assessment of genetically modified plants containing stacked transformation events // EFSA Journal. – 2007. – Vol. 512. – P. 1–5.
23. Commission Implementing Regulation (EU) No 503/2013 of 3 April 2013 on applications for authorisation of genetically modified food and feed in accordance with Regulation (EC) No 1829/2003 of the European Parliament and of the Council and amending Commission Regulations (EC) No 641/2004 and (EC) No 1981/2006 [Электронный ресурс]. – URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32013R0503>

//eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:157:0001:0048:EN:PDF (дата обращения: 10.07.2017).

24. Proposed Rule: Premarket Notice Concerning Bioengineered Foods. Federal Register, 66. US Food and Drug Administration. – Washington: FDA, 2001. – P. 4706–4738.

25. Panel on Genetically Modified Organisms (GMO); Scientific Opinion on Guidance for risk assessment of food and feed from genetically modified plants // EFSA J. EFSA. – 2011. – Vol. 2150. – P. 1–37.

26. Европейское агентство по безопасности продуктов питания: официальный сайт [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.efsa.europa.eu/> (дата обращения: 10.07.2017).

27. Организация экономического сотрудничества: официальный сайт [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.oecd.org/> (дата обращения: 10.07.2017).

28. Evolution of risk assessment strategies for food and feed uses of stacked GM events / C. Kramer, P. Brune, J. McDonald, M. Nesbitt, A. Sauve, S. Storck-Weyhermueller [Электронный ресурс] // Plant Biotechnol. J. – 2016. – Vol. 14. – P. 1–15. – URL: <https://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/pbi.12551> (дата обращения: 10.07.2017).

29. Editor's choice: crop genome plasticity and its relevance to food and feed safety of genetically engineered breeding stacks / N. Weber, C. Halpin, L.C. Hannah, J.M. Jez, J. Kough, W. Parrott // Plant Physiol. – 2012. – Vol. 160. – P. 1842–1853.

30. Risk assessment of GM stacked events obtained from crosses between GM events / A. De Schrijver, Y. Devos, M. Van den Bulcke, P. Cadot, M. De Loose, D. Reheul, M. Sneyers // Trends Food Sci. Technol. – 2007. – Vol. 18. – P. 101–109. DOI: 10.1111/pbi.12551

31. Plants with stacked genetically modified events: to assess or not to assess? / E. Kok, J. Pedersen, R. Onori, S. Sowa, M. Schauzu, A. De Schrijver, T. Teeri // Trends Biotechnol. – 2014. – Vol. 32. – P. 70–73. DOI: 10.1016/j.tibtech.2013.12.001

Тышко Н.В., Садыкова Э.О. Генно-инженерно-модифицированная пищевая продукция: развитие российской системы оценки безопасности // Анализ риска здоровью. – 2018. – № 4. – С. 120–127. DOI: 10.21668/health.risk/2018.4.14

UDC 614.777; 664.001.25 (07)

DOI: 10.21668/health.risk/2018.4.14.eng

Read  
online



## GENETICALLY MODIFIED FOOD PRODUCTS: DEVELOPMENT OF SAFETY ASSESSMENT SYSTEM IN RUSSIA

**N.V. Tyshko, E.O. Sadykova**

Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 2/14 Ust'inskiy lane, Moscow, 109240, Russian Federation

*The paper gives an overview of basic approaches to assessing safety of genetically modified organisms (GMOs) that are used in food products manufacturing. It contains data on overall volumes of GMOs production in the world and outlines basic trends in development of GMOs safety assessment in the Russian Federation.*

*In Russia a system for GMOs safety assessment was first created on the basis of domestic experience accumulated via medical and biological research on protein products of microbiological synthesis taking into account all the approaches that existed in the world. A combined algorithm was substantiated; the algorithm includes examinations of GMOs properties and obligatory examinations in vivo: toxicological ones performed via a chronic experiment on rats; allergic ones performed via a modeling experiment on rats; immunologic and genotoxic ones performed via experiments on mice. The system was developed further as, first of all, there was a search for biomarkers that allow to make toxicological research more sensitive; secondly, reproductive functions and offspring development were studied. Experts confirmed that parameters of apoptosis activity could be used as biomarkers; reproductive functions and offspring development were studied over several generations; the most sensitive parameters of rats' reproductive functions were determined under modeled toxic exposure; experts examined an influence exerted on reproductive functions by the seasonal factor and studied prenatal and postnatal development of offspring. New requirements to conducting medical and biological assessment of GMOs were formulated. Starting from 2011, reproductive toxicity of GMOs has been an obligatory part in the state certification of new GM products.*

*Requirements to safety assessment of GMOs with combined features have been developed on the basis of domestic and international experience; these requirements correspond to regulation principles for GMOs application in food products.*

**Key words:** *genetically modified organisms, food products, safety assessment, biological markers.*

© Tyshko N.V., Sadykova E.O., 2018

**Nadezhda V. Tyshko** – Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory for Safety Assessment of Biological Technologies and New Food Sources (e-mail: [tnv@ion.ru](mailto:tnv@ion.ru); tel.: +7 (495) 698-53-64; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8532-5327>).

**Elvira O. Sadykova** – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher at the Laboratory for Safety Assessment of Biological Technologies and New Food Sources (e-mail: [seo@ion.ru](mailto:seo@ion.ru); tel.: +7 (495) 698-53-64; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5446-5653>).

## References

1. Global Status of Commercialized Biotech/GM Crops: 2016. *ISAAA Brief*. No. 52. ISAAA: Ithaca, NY, 2016, 125 p. Available at: <https://www.isaaa.org/resources/publications/briefs/52/download/isaaa-brief-52-2016.pdf> (10.07.2017).
2. GM Approval Database. *ISAAA Editorial Policy*. Available at: <http://www.isaaa.org/gmapprovaldatabase/> (10.07.2017).
3. Strategies for assessing the safety of foods produced by biotechnology. Report of a Joint FAO/WHO Consultation. Geneva, World Health Organization, 1991. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41465/9241561459-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (10.07.2017).
4. Safety evaluation of foods derived by modern biotechnology: concepts and principles. Paris, Organization for Economic Co-operation and Development (OECD), 1993, 77 p. <https://www.oecd.org/science/biotrack/41036698.pdf> (10.07.2017).
5. Application of the principles of substantial equivalence to the safety evaluation of foods or food components from plants derived by modern biotechnology. Report of a WHO Workshop. Geneva, World Health Organization, WHO/FNU/FOS/95.1. WHO, 1995. Available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/58909/1/WHO\\_FNU\\_FOS\\_95.1.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/58909/1/WHO_FNU_FOS_95.1.pdf) (10.07.2017).
6. Biotechnology and food safety. Report of a joint FAO/WHO consultation. Rome, FAO, 1996. Available at: <http://www.fao.org/ag/agn/food/pdf/biotechnology.pdf> (10.07.2017).
7. Mediko-biologicheskie issledovaniya uglevodorodnykh drozhzhei (1964–1970 gg.) [Biomedical studies of hydrocarbon yeast (1964–1970)]. In: A.A. Pokrovskoi ed. Moscow, Nauka Publ., 1972, 145 p. (in Russian).
8. Tyshko N.V., Selyaskin K.E., Tutel'yan V.A. Opredelenie naibolee chuvstvitel'nykh metodov dlya otsenki aktivnosti apoptoza v organakh krysa na modeli toksicheskogo vozdeistviya tetrakhlorometana [Determination of the most sensitive methods for assessing the activity of apoptosis in rat organs on the model of toxic effects of carbon tetrachloride]. *Mezhdunarodnyi zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya*, 2015, no. 2–1, pp. 34–36 (in Russian).
9. Tyshko N.V., Selyaskin K.E., Tutel'yan V.A. Detection of rat internal organs apoptosis activity based on model of ccl4 toxic effects. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2014, no. 10 (part 5), pp. 993–998 (in Russian).
10. Tyshko N.V., Selyaskin K.E., Tutel'yan V.A. Ispol'zovanie pokazatelei aktivnosti apoptoza v kachestve sistemnykh biomarkerov pri otsenke bezopasnosti GMO (stat'ya) [Using indicators of apoptosis activity as systemic biomarkers in assessing the safety of GMOs (article)]. *Transgennyye rasteniya: tekhnologii sozdaniya, biologicheskie svoystva, primeneniye, biobezopasnost': Materialy Vserossiyskogo simpoziuma*. Moscow, 2014, pp. 192–195 (in Russian).
11. Tyshko N.V., Selyaskin K.E., Tutel'yan V.A. Pokazateli aktivnosti apoptoza v kachestve chuvstvitel'nykh biomarkerov pri otsenke bezopasnosti pishchevoi produktsii, poluchennoi s ispol'zovaniem sovremennykh biotekhnologii [Indicators of apoptosis activity as a sensitive biomarker in assessing the safety of food products obtained using modern biotechnology]. *Sovremennyye tekhnologii produktov pitaniya: Materialy mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii*. Kursk, 2014, pp. 210–213 (in Russian).
12. Shestakova S.I., Zhminchenko V.M., Pashorina V.A., Sadykova E.O., Timonin A.N., Tyshko N.V. Izmeneniye aktivnosti apoptoza v organakh krysa linii Vistar na raznykh etapakh ontogeneticheskogo razvitiya [Changes in the activity of apoptosis in the organs of Wistar rats at different stages of ontogenetic development]. *Voprosy pitaniya*, 2015, vol. 84 (prilozhenie), no. 3, pp. 172–174 (in Russian).
13. Sadykova E.O., Tyshko N.V., Khismatullina Z.R. Ispol'zovanie pokazatelei apoptoza v kachestve biomarkerov vozdeistviya ekotoksikantov [Using apoptosis indicators as biomarkers of exposure to ecotoxicants]. *Materialy shkoly molodykh uchenykh «Osnovy zdorovogo pitaniya i puti profilaktiki alimentarno-zavisimykh zabolevaniy»*. Moscow, 2016, pp. 201–205 (in Russian).
14. Utembaeva N.T., Pashorina V.A., Selyaskin K.E., Tyshko N.V. Methodical approaches to studying influence of seasonal factor on rat reproductive function in experiments on alimentary influence. *Voprosy pitaniya*, 2009, vol. 78, no. 1, pp. 43–48 (in Russian).
15. Tyshko N.V., Zhminchenko V.M., Pashorina V.A., Saprykin V.P., Selyaskin K.E., Utembaeva N.T., Tutel'yan V.A. Assessment of the impact of GMO of plant origin on rat progeny development in 3 generations. *Voprosy pitaniya*, 2011, vol. 80, no. 1, pp. 14–28 (in Russian).
16. Zhminchenko V.M., Pashorina V.A., Selyaskin K.E., Tyshko N.V. Otsenka reproduktivnoi toksichnosti v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh biotekhnologicheskoi produktsii: osobennosti postanovki eksperimenta [Assessment of reproductive toxicity in biomedical research of biotechnological products: features of the experiment]. *Voprosy pitaniya*, 2014, vol. 83, no. 3, pp. 258–259 (in Russian).
17. Tyshko N.V., Zhminchenko V.M., Selyaskin K.E., Pashorina V.A., Utembaeva N.T., Tutel'yan V.A. Assessment of the impact of genetically modified LibertyLink® maize on reproductive function and progeny development of Wistar rats in three generations. *Toxicology Reports*, 2014, vol. 1, pp. 330–340. DOI: 10.1016/j.toxrep.2014.05.013
18. Tyshko N.V., Zhminchenko V.M., Pashorina V.A., Saprykin V.P., Selyaskin K.E., Utembaeva N.T., Tutel'yan V.A. Evaluation of the effect of genetically modified plants on rat progeny development. *Gigiena i sanitariya*, 2011, no. 6, pp. 73–77.
19. Tyshko N.V., Selyaskin K.E., Mel'nik E.A., Pashorina V.A., Zhminchenko V.M. The separate and combined effects of calcium pantothenate deficiency and cadmium intoxication on rat reproductive function. *Voprosy pitaniya*, 2012, vol. 81, no. 1, pp. 33–43 (in Russian).
20. Vasil I.K. The science and politics of plant biotechnology – a personal perspective. *Nature biotechnology*, 2003, vol. 21, no. 8, pp. 849–851.
21. Parisi C., Tillie P., Rodríguez-Cerezo E. The global pipeline of GM crops out to 2020. *Nature Biotechnology*, 2016, vol. 34, no. 1, pp. 31–36. DOI:10.1038/nbt.3449.
22. Guidance Document of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms for the risk assessment of genetically modified plants containing stacked transformation events. *EFSA Journal*, 2007, vol. 512, pp. 1–5.
23. Commission Implementing Regulation (EU) No 503/2013 of 3 April 2013 on applications for authorisation of genetically modified food and feed in accordance with Regulation (EC) No 1829/2003 of the European Parliament and of

the Council and amending Commission Regulations (EC) No 641/2004 and (EC) No 1981/2006. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:157:0001:0048:EN:PDF> (10.07.2017).

24. Proposed Rule: Premarket Notice Concerning Bioengineered Foods. Federal Register, 66. US Food and Drug Administration. Washington, FDA, 2001, pp. 4706–4738.

25. Panel on Genetically Modified Organisms (GMO); Scientific Opinion on Guidance for risk assessment of food and feed from genetically modified plants. *EFSA J. EFSA*, 2011, vol. 2150, pp. 1–37.

26. European Food Safety Authority (EFSA). Available at: <http://www.efsa.europa.eu/> (10.07.2017).

27. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Available at: <http://www.oecd.org/> (10.07.2017).

28. Kramer C., Brune P., McDonald J., Nesbitt M., Sauve A., Storck-Weyhermueller S. Evolution of risk assessment strategies for food and feed uses of stacked GM events. *Plant Biotechnol. J.*, 2016, pp. 1–15. Available at: <https://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/pbi.12551> (10.07.2017).

29. Weber N., Halpin C., Hannah L.C., Jez J.M., Kough J., Parrott W. Editor's choice: crop genome plasticity and its relevance to food and feed safety of genetically engineered breeding stacks. *Plant Physiol*, 2012, vol. 160, pp. 1842–1853.

30. De Schrijver A., Devos Y., Van den Bulcke M., Cadot P., De Loose M., Reheul D., Sneyers M. Risk assessment of GM stacked events obtained from crosses between GM events. *Trends Food Sci. Technol.*, 2007, vol. 18, pp. 101–109. DOI:10.1111/pbi.12551

31. Kok E., Pedersen J., Onori R., Sowa S., Schauzu M., De Schrijver A., Teeri T. Plants with stacked genetically modified events: to assess or not to assess? *Trends Biotechnol.*, 2014, vol. 32, pp. 70–73. DOI: 10.1016/j.tibtech.2013.12.001

*Tyshko N.V., Sadykova E.O. Genetically modified food products: development of safety assessment system in Russia. Health Risk Analysis, 2018, no. 4, pp. 120–127. DOI: 10.21668/health.risk/2018.4.14.eng*

Получена: 16.09.2018

Принята: 18.12.2018

Опубликована: 30.12.2018