

УДК 577.2, 573.6

ГМО в России – наука, общество и закон

И. В. Коробко^{1*}, П. Г. Георгиев¹, К. Г. Скрябин², М. П. Кирпичников³

¹Институт биологии гена РАН, 119334, Москва, ул. Вавилова, 34/5

²Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН, 119071, Москва, Ленинский просп., 33, стр. 2

³Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские горы, 1

*E-mail: igorvk@igb.ac.ru

Законодательное регулирование в России сегодня катастрофически отстает от уровня развития генной инженерии. Только взвешенный и научно обоснованный подход к позиционированию организмов, полученных с применением различных генно-инженерных технологий, а также к оценке рисков, связанных с ними, позволит эффективно использовать результаты передовых технологий генной инженерии в экономике. В отсутствие востребованности этих результатов в практическом секторе сложившаяся ситуация приведет к отставанию в научных исследованиях и к потере имеющихся сегодня компетенций.

История человечества неразрывно связана с отбором растений и животных, обладающих практически полезными признаками, с целью их хозяйственного использования. С развитием науки методики селекции были адаптированы для ускоренного создания и отбора вариантов с нужными признаками. Появление методов генной инженерии стало очередной вехой на этом пути, позволив сделать качественный скачок от отбора искомым признаков среди случайных генетических изменений к направленному получению организмов с требуемыми свойствами путем внесения направленных модификаций в геном. Развитие технологий направленной модификации генома, помимо возможности создания с высокой эффективностью организмов с требуемыми признаками, открыло возможность получения чужеродных белков и метаболитов для их применения в различных областях,

прежде всего в фармацевтической и пищевой промышленности, ветеринарии и сельском хозяйстве, промышленной биотехнологии и охране окружающей среды.

Важность модифицированных методами генной инженерии организмов, так называемых ГМО, сегодня сложно переоценить – с их помощью обеспечивается производство многих современных лекарственных средств, прежде всего, рекомбинантных белков и вакцин, а также повышается эффективность растениеводства, что позволяет решать продовольственную проблему и т.д. Все большее место в биотехнологии занимают генно-модифицированные (ГМ) животные, используемые в качестве биореакторов для производства рекомбинантных белков [1]. ГМО, помимо промышленного использования, являются незаменимым инструментом в научных исследованиях, начиная с манипуляций с генетическим материалом и заканчивая

моделями заболеваний человека. Таким образом, роль ГМО в современном мире неуклонно возрастает и расширяется. Вместе с этим, все большая значимость ГМО в жизни человека и развитие технологий направленной модификации геномов требуют выработки оптимальных подходов к регулированию обращения и использования в хозяйственном обороте ГМО и продукции, содержащей или полученной с их помощью или с использованием (ГМО-продукция), которые бы обеспечивали, с одной стороны, их эффективное, прежде всего в социальном и экономическом плане, применение, а с другой – безопасность их использования.

Важно отметить, что использование ГМО и ГМО-продукции в хозяйственном обороте и их востребованность непосредственно связаны с возможностью проведения научных исследований в области разработки новых и оптимизации существующих техно-

логий направленной модификации генома, требующих как фундаментальных, так и прикладных исследований, поскольку в случае отсутствия запроса или законодательной невозможности использования ГМО в реальном секторе экономики это направление научных исследований становится неактуальным и стагнирующим. Это, в свою очередь, создает зависимость проведения научных исследований в области трансгенеза и направленной модификации генома от законодательной базы, регулирующей обращение ГМО, и государственной политики в этой области. Развитие биотехнологий является одним из приоритетов для Российской Федерации, что закреплено в Комплексной программе развития биотехнологий в Российской Федерации на период до 2020 года, утвержденной в 2012 году, и разработанной на ее основе «дорожной карте» «Развитие биотехнологий и геномной инженерии». Геномная инженерия занимает существенное место в «дорожной карте», включающей в себя комплекс мероприятий, призванных урегулировать существующие противоречия в законодательной сфере, касающейся ГМО, обеспечить эффективную оценку потенциальных рисков, связанных с их использованием, и применение самых современных и безопасных технологий при их создании, что в совокупности должно создать импульс для развития геномной инженерии как в области научных исследований, так и сделать их результаты востребованными в реальном секторе экономики. Благодаря заданному Комплексной программой вектору развития сегодня в Российской Федерации уделяется определенное внимание геномной инженерии в форме финансирования научно-исследовательских программ по ключевым направлениям био-

экономики через программы фундаментальных научных исследований, федеральные целевые программы, гранты научных фондов и другие инструменты. Так, ранее в рамках государственного проекта «Разработка биотехнологий и промышленное освоение производства семенного материала высоких репродукций ГМ сельскохозяйственных растений» впервые в России были созданы биотехнологические сорта (Vt) картофеля отечественной селекции: Елизавета плюс и Луговской плюс, устойчивые к колорадскому жуку. К реальным преимуществам российского Vt-картофеля относятся надежность, рентабельность и простота выращивания, положительный экологический эффект, связанный с отказом от применения инсектицидов. Указанные сорта прошли государственную регистрацию как пищевой продукт (2005 и 2006 гг.) и разрешены для реализации населению в качестве пищевого продукта на территории Российской Федерации; сорта внесены в Государственный реестр охраняемых селекционных достижений (2009 г.) и защищены патентами Российской Федерации [2–10]. В 2015 году Российский научный фонд (РНФ) провел конкурс научных проектов, одним из тематических направлений которого стало создание технологий получения лекарственных препаратов в эукариотических системах, в том числе в растениях и животных – «биофабриках». По результатам конкурса в этом направлении было поддержано три научных проекта, призванных, в том числе, разработать новые подходы в области трансгенеза животных, которые вберут в себя лучшие технологии и принципы в этой области. Это позволит в дальнейшем не только эффективно получать животных, продуцирующих хозяйственно

значимые, прежде всего, для медицинской и фармацевтической промышленности, рекомбинантные белки, но и повысит безопасность этих белков и снизит риски, связанные с их использованием. Эти примеры наглядно иллюстрируют направленность проводимой политики не только на сохранение, но и на развитие компетенции в этой области. Однако в разрез с приоритетами Комплексной программы и мероприятиями «дорожной карты» в существующем законодательном поле вовлечение ГМ-растений и животных в хозяйственный оборот практически невозможно, а ожидаемые изменения в нем и предлагаемые к применению подходы не лишены существенных недостатков. Сохранение подобной ситуации может привести к отсутствию каких-либо практических изменений в этом сегодня страдающем от законодательной неопределенности и стагнирующем секторе экономики, отличительными чертами которого являются высокая технологичность и существенная инновационная составляющая.

ЗАКОНОДАТЕЛЬНАЯ БАЗА В ОБЛАСТИ ГМО В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На сегодняшний день в Российской Федерации обращение ГМО регулируется Федеральным законом от 05 июня 1996 года № 86-ФЗ (ред. от 19 июня 2011 года) «О государственном регулировании в области геномной инженерии деятельности» (далее – «86-ФЗ») и постановлением Правительства Российской Федерации от 16 февраля 2001 года № 120 «О государственной регистрации геномно-инженерно-модифицированных организмов». Кроме того, порядок обращения ряда видов ГМО-продукции, в частности, пищевой продукции, кормов и кормовых добавок, регулируется национальными норма-

тивными документами или вновь вводимыми нормативными актами Таможенного союза, например, такими, как Технические регламенты Таможенного союза ТР ТС 021/2011, ТР ТС 022/2011, ТР ТС 027/2012, ТР ТС 029/2012 в отношении пищевой продукции и ее маркировки. Однако механизмы государственной регистрации ГМО, предназначенных для выпуска в окружающую среду, подзаконные акты и нормативные документы, регламентирующие процесс их регистрации, отсутствуют. В таких условиях возникает ситуация, фактически исключающая возможность разведения и выращивания ГМО, например, сельскохозяйственного назначения. Кроме того, за время, прошедшее с момента принятия 86-ФЗ, технологии генной модификации претерпели существенные изменения – появились методы, позволяющие вносить желаемые изменения в геном организма без появления в нем «чужих» для организма последовательностей ДНК (так называемое «бесшрамное» редактирование генома), такие, как CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats), TALEN (Transcription Activator-Like Effector Nucleases), ZFN (Zinc Finger Nucleases) [11–14]. Также происходит сдвиг от ГМО 1-го и 2-го поколений, отличительной чертой которых является присутствие в организме-реципиенте чужеродного генетического материала, к организмам, относимым к ГМО поколений 3–4, которые не содержат в своем геноме чужеродного генетического материала. Эти тенденции, несомненно, требуют явного отражения и однозначного позиционирования в законодательстве.

Ситуацию с фактической невозможностью государственной регистрации и получения разрешения на выращивание и разведе-

ние ГМО призвано исправить постановление Правительства Российской Федерации от 23 сентября 2013 года № 839 «О государственной регистрации генно-инженерно-модифицированных организмов, предназначенных для выпуска в окружающую среду, а также продукции, полученной с применением таких организмов или содержащей такие организмы» (далее – «Постановление № 839»), вступающее в силу 01 июля 2017 года. Постановление № 839 регламентирует процедуры государственной регистрации и получения разрешения на целевое использование ГМО, предназначенных для выпуска в окружающую среду, а также продукции, содержащей или полученной с использованием таких организмов, и отменяет действие постановления Правительства Российской Федерации от 16 февраля 2001 года № 120. Постановление № 839 дифференцирует ГМО на основании их целевого использования с требованием проведения актуальных для каждого вида целевого использования экспертиз, порядок которых должен быть разработан соответствующими органами исполнительной власти. Однако уже сегодня очевидно, что содержащийся в Постановлении № 839 перечень целевых использований ГМО, включающий в себя производство лекарственных средств для медицинского применения, медицинских изделий, продовольственного сырья и пищевых продуктов, кормов и кормовых добавок для животных, лекарственных средств для ветеринарного применения, а также разведение и (или) выращивание на территории Российской Федерации модифицированных растений и животных, микроорганизмов для сельскохозяйственного назначения, не является исчерпывающим, что может в будущем созда-

вать проблемы при практическом использовании ГМО в определенных областях. Так, уже сегодня проводятся полевые испытания ГМ-комаров, предназначенных для элиминации переносимых комарами заболеваний, в частности, лихорадки Денге [15–17]. Очевидно, что ни одно из поименованных в Постановлении № 839 целевых назначений ГМО не охватывает этого примера, который может быть классифицирован как «модификация окружающей среды». Также Постановление № 839 не предусматривает возможности проведения регистрации ГМО и ГМО-продукции в таком динамично развивающемся и экономически значимом секторе, как техническое использование, например, полученного из ГМО биотоплива, ГМ-хлопка и т.п.

Постановление № 839 предусматривает государственную регистрацию ГМО в связке с получением разрешения на его целевое использование. То есть, в случае отказа в разрешении на использование ГМО его регистрации не происходит, и внесение такого организма в реестр ГМО не предусматривается. Вместе с тем, авторы полагают, что одной из насущных задач в области регулирования обращения ГМО в Российской Федерации является сбор информации о ГМО, которые потенциально могут быть использованы в хозяйственном обороте (даже в случае отсутствия разрешения на их использование), позволяющей проводить их однозначную идентификацию и, при необходимости, мониторинг. В отсутствие учета ГМО, не одобренных по каким-либо причинам к использованию (например, из-за недостаточности предоставленной информации), возникает риск их несанкционированного применения без технической возможности идентификации таких ГМО и выявления фактов их использова-

ния. В связи с этим целесообразно ввести учет линий ГМО (например, в виде единого реестра таких организмов), предполагающий сбор данных о ГМО, особенностях их генетических модификаций и методов мониторинга вне зависимости от результатов государственной регистрации.

К возможным недостаткам процедуры регистрации ГМО следует отнести проведение экспертизы заключения о результатах молекулярно-генетического исследования ГМО несколькими различными федеральными органами исполнительной власти в зависимости от целевого назначения организма. Таким образом, в зависимости от целевого использования ГМО и ответственного за его регистрацию органа объемы молекулярно-генетических исследований ГМО могут различаться. Несомненно, объемы и содержание молекулярно-генетических исследований ГМО должны учитывать специфику типа ГМО, особенности его использования и целевое назначение, но рационально их гармонизировать и унифицировать для различных видов целевого использования, а экспертизу результатов молекулярно-генетических исследований отнести на унифицированный этап включения информации о ГМО в единый реестр в рамках регистрационного процесса вне зависимости от целевого назначения организма и разрешения на его использование.

Наконец, Постановление № 839 предусматривает проведение государственной регистрации только ГМО, предназначенных для выпуска в окружающую среду. В то же время Постановление № 839 (а также Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» в отношении пищевой продукции) требует государственной регистрации

ГМО как обязательное условие для регистрации полученной с его использованием продукции вне зависимости от того, где происходит выращивание и разведение ГМО – в окружающей среде или изолированно от нее (в закрытой системе, обеспечивающей отсутствие контакта ГМО с окружающей средой). Таким образом, при выращивании и разведении ГМО в закрытой системе без выпуска в окружающую среду содержащая его или полученная с его использованием продукция не может быть зарегистрирована в связи с отсутствием механизма государственной регистрации ГМО, не предназначенных для выпуска в окружающую среду. Таким образом, уже сегодня возникает необходимость определения в законодательном поле механизмов государственной регистрации ГМО, не предназначенных для выпуска в окружающую среду, но используемых для производства продукции.

Третий «кип» в законодательстве в области ГМО, наряду с ФЗ-86 и Постановлением № 839, – Федеральный закон от 3 июля 2016 года № 358 «О внесении изменений в отдельные законодательные акты РФ в части совершенствования государственного регулирования в области генно-инженерной деятельности» (далее – 358-ФЗ). Недавно принятый 358-ФЗ предусматривает полный запрет на выращивание и разведение ГМ-растений и животных, за исключением их выращивания и разведения для проведения научных исследований и экспертиз. Следует отметить, что настоящий запрет распространяется только на ГМ-растения и животных, «генетическая программа которых изменена с использованием методов генной инженерии и которые содержат генно-инженерный материал, внесение которого не может являться результатом

природных (естественных) процессов» (358-ФЗ, статья 4). Таким образом, ГМО 3-го и 4-го поколений, изменения в геномах которых в принципе могут произойти и естественным путем, без использования методов генной инженерии, не попадают под этот законодательный запрет, что делает еще более актуальной необходимость ясного законодательного определения статуса таких организмов и содержащей или полученной с их помощью или с их использованием продукции.

Несмотря на то что часть получаемых с использованием методов генной инженерии организмов не попадают под запрет 358-ФЗ, введение запретительных мер может негативно повлиять на развитие этого сектора экономики, являющегося драйвером инновационного развития. Сложившаяся ситуация усугубляется отсутствием запретительных мер в отношении ГМО-продукции в условиях запрета на выращивание и разведение ГМ-растений и животных, что в случае вынужденной необходимости использования ГМО-продукции растительного и животного происхождения создает риск попадания в полную зависимость от внешних источников ГМО.

Введенный запрет на разведение и выращивание ГМ-растений и животных также может оказать негативное влияние на проведение (и соответственно финансирование) интенсивных научных исследований в области трансгенеза растений и животных как фундаментальных, так и направленных на трансфер их результатов в прикладную область. В такой ситуации Российская Федерация может очень быстро потерять свои позиции и компетенции в этой области, окончательно попадая в полную зависимость от внешних источников ГМО. В частности, запрет, в слу-

чае его введения, исключит возможность получения лекарственных (и других) белков в молоке ГМ-животных, что, по мнению авторитетной в области аналитики компании RAND Corporation, является одним из актуальных трендов в биотехнологии, бионотехнологии и биомедицинских науках на период до 2020 года [18], что действительно подтверждается присутствием на рынке лекарственных препаратов ATryn® и Ruconest® на основе рекомбинантных белков человека – антитромбина III и ингибитора С1-эстеразы, получаемых в молоке ГМ-коз и ГМ-кроликов соответственно [1].

ЧТО ТАКОЕ ГМО!

Понятие «ГМО» является краеугольным камнем для всей области, поскольку непосредственно определяет объект регулирования. Сегодня 86-ФЗ определяет ГМО как «организм или несколько организмов, любое неклеточное, одноклеточное или многоклеточное образование, способные к воспроизводству или передаче наследственного генетического материала, отличные от природных организмов, полученные с применением методов генной инженерии и содержащие генно-инженерный материал, в том числе гены, их фрагменты или комбинации генов». Данное определение, с одной стороны, слишком широкое, и, в соответствии с ним, к ГМО следует относить, например, плазмиды (которые являются векторами), воспроизводство которых возможно только при наличии специфических клеток-хозяев. С другой стороны, требование к воспроизводству и способности передачи генетической информации выводит из-под определения ГМО, например, бесплодные организмы, являющиеся гибридами фертильных ГМО. В то же время перемещение генетической моди-

фикации на фон нового генотипа, возникающего в результате гибридизации, может влиять на ее проявления и требует отдельной оценки безопасности и рисков, связанных с ее использованием. Поэтому понятие «ГМО» должно включать в себя и такие организмы. Наконец, с появлением возможности модификации организмов без внесения в их геном ДНК другого вида – с использованием технологий «бесшрамного» направленного редактирования генома, возникает необходимость определения и их правового статуса. Подобные организмы, относимые к ГМО поколений 3–4 (см. ниже в разделе «Классификация ГМО»), действительно являются продуктом генно-инженерной деятельности. Однако такие организмы потенциально могут быть получены и с использованием классической селекции, что означает принципиальную эквивалентность проведенных манипуляций естественным процессам и научно обосновывает неотнесение таких организмов к ГМО. Наряду с этим, ГМ-происхождение таких организмов невозможно доказать объективными методами, в отличие от «классических» ГМО поколений 1–2, которые содержат в своем геноме чужеродную ДНК, присутствие которой служит доказательством проведенных генно-инженерных манипуляций. Очевидно, что принципиальная невозможность объективного доказательства создания таких организмов с применением методов генной инженерии может приводить к юридическим коллизиям. В свете вышесказанного, организмы, полученные с использованием генно-инженерных манипуляций, но не содержащие чужеродной ДНК, рационально позиционировать в правовом поле так же, как организмы, полученные с помощью селекции, а к ГМО следует

относить только организмы, которые в результате генно-инженерных манипуляций несут в своем геноме «чужеродную» ДНК. К этому же мнению склоняется и международное научное сообщество [19].

Таким образом, сегодня возникает необходимость корректировки понятия «генно-инженерно-модифицированный организм», призванное, с одной стороны, исправить недостатки существующего определения (как его избыточность, так и недостаточность), проиллюстрированные выше, а с другой – однозначно определить в правовом поле место организмов, полученных с использованием методов генной инженерии, появление которых, однако, может быть результатом естественных (природных) процессов. 358-ФЗ, делающий исключение для организмов, генетическая программа которых изменена с использованием методов генной инженерии, которые содержат генно-инженерный материал, внесение которого может быть результатом природных (естественных) процессов, неявным образом не относит такие организмы к ГМО, что, однако, требует закрепления в нормативных актах явным образом. Учитывая вышесказанное, ГМО могут быть определены как «организмы, не имеющие клеточной структуры, одноклеточные или многоклеточные образования, полученные с применением методов генной инженерии и содержащие последовательности ДНК, которые не могут появиться в результате естественных половых процессов и процессов горизонтального переноса генетического материала с участием организмов, не являющихся ГМО, и/или рекомбинационных процессов или мутаций (делеций и инсерций собственного генетического материала, точечных замен нуклеотидов, хромосомных перестроек)».

Иные организмы, полученные с применением методов генной инженерии, к ГМО не относятся.

БЕЗОПАСНОСТЬ ГМО

Одним из факторов, ограничивающих использование ГМО, является вопрос их безопасности. Безопасность ГМО и ГМО-продукции можно разделить на безопасность для потребителя и безопасность для окружающей среды.

Сегодня существует мнение, в первую очередь, относящееся к пищевой продукции, что введение генетической модификации делает продукцию, содержащую или полученную с использованием ГМО, априори опасной для здоровья человека. Однако ни в одном исследовании не выявлены негативные эффекты пищевой ГМО-продукции, обусловленные генетической модификацией. Те же опубликованные результаты исследований, которые якобы доказывают опасность ГМО-продукции и приводятся в качестве аргументов, при детальном анализе показывают свою научную и методическую несостоятельность и соответственно необоснованность сделанных выводов [20]. Действительно, само по себе присутствие чужеродной организму-реципиенту ДНК в пищевой ГМО-продукции никак не может повлиять на безопасность его употребления в пищу: во-первых, отсутствие переноса ДНК в организм млекопитающих при попадании в организм через пищевой тракт показано экспериментально [21], во-вторых, человек постоянно с пищей употребляет огромные количества чужеродной для него ДНК растений и животных, однако ее горизонтального переноса не наблюдается.

Интересно отметить, что в действительности человек употребляет в пищу ГМО уже на протяжении нескольких тысячелетий,

как это выявили недавние научные исследования. А именно, анализ генома окультуренного по меньшей мере 8000 лет батата выявил в нем две модификации последовательностями генома агробактерий, одна из которых, как полагают авторы, и привела к появлению полезных признаков, ставших основанием для выбора именно этой разновидности батата для окультуривания [22]. При этом векторы на основе генетических элементов агробактерий широко используются в качестве одного из инструментов современной генной инженерии при получении ГМ-растений [23]. Таким образом, уже многие тысячелетия человек употребляет в пищу созданное природой ГМ-растение, что наглядно доказывает отсутствие негативного влияния генетических модификаций как таковых на здоровье человека в отношении самого «чувствительного» с точки зрения общества целевого применения ГМО – использования в качестве пищевой продукции.

Учитывая вышесказанное, единственной опасностью для потребителя со стороны продукции, содержащей или полученной с использованием ГМО, является опасность, связанная со свойствами, приобретенными организмом в результате генетической модификации. Однако эти риски должны оцениваться на общих основаниях в соответствии с существующими правилами и нормами для аналогичной новой не-ГМО-продукции, которой они также присущи в полной мере [24]. В качестве наглядного примера рисков, связанных с использованием организмов, полученных в результате классической селекции, можно привести сорт картофеля *Lenape*, выведенного с рынка из-за повышенного уровня токсических соединений, попутно и неконтролируемо возникшего в процессе селекции [25].

Таким образом, риски, связанные с генетической модификацией в геноме ГМО *per se*, отсутствуют, в то время как полученные не-ГМ-организмы, как и ГМО, могут быть небезопасными.

КЛАССИФИКАЦИЯ ГМО

Классификация ГМО имеет большое практическое значение, поскольку в зависимости от специфических особенностей необходимо дифференциально подходить и к оценке связанных с ГМО и ГМО-продукцией рисков, а также к вопросам их мониторинга.

Одной из распространенных на сегодняшний день является классификация ГМО по поколениям, применимая в основном, в силу исторических причин, к ГМ-растениям (и в полной мере может быть применена к ГМ-животным). К ГМО 1-го поколения относят организмы, несущие в своем геноме трансген, включающий последовательности ДНК таксономически иного вида. ГМО 2-го поколения аналогичны ГМО 1-го поколения, но несут несколько полученных в результате генно-инженерных модификаций признаков, и могут быть получены, например, в результате скрещивания двух ГМО 1-го поколения. В силу присутствия в геноме таких организмов ДНК таксономически отличных организмов ГМО 1-го и 2-го поколений могут быть идентифицированы на основании этого признака [26]. Кроме того, присутствие чужеродных последовательностей ДНК рассматривается как неоспоримый признак получения подобных организмов в результате генно-инженерных манипуляций. Ситуация в корне отлична для организмов, относящихся к 3-му и особенно к 4-му поколениям, которые являются почти интрагенными (т.е. содержат последовательности ДНК, происходящие из собственно-

го генома, с минимальными модификациями), инtragenными и *цис*-генными (модифицированные исключительно с использованием собственного аутентичного генетического материала) организмами [26]. Качественное отличие таких организмов от ГМО 1–2 поколений – принципиальная возможность их возникновения естественным путем или в ходе селекционного отбора в результате мутаций и хромосомных перестроек. Это, в свою очередь, сопряжено с невозможностью объективного доказательства получения таких организмов с применением методов генной инженерии. В связи с вышесказанным организмы 3-го и 4-го поколений целесообразно позиционировать в том же правовом поле, что и организмы, полученные в результате селекции.

Разделение ГМО на первые два поколения имеет минимальное значение для оценки их безопасности, потенциальных рисков использования и необходимых ограничений, указывая лишь на необходимость выявления более чем одного трансгена у ГМО 2-го поколения при их идентификации и мониторинге. На наш взгляд, существенно более значимыми с практической точки зрения в классификации ГМО и содержащей или полученной с их использованием продукции являются такие признаки, как:

выращивание и разведение в закрытой (т.е. не предполагающей контакта ГМО с окружающей средой) или открытой системе;

содержание в продукции самих ГМО, жизнеспособных или инaktivированных;

присутствие в продукции генетического материала ГМО или его отсутствие.

Вышеперечисленные параметры позволяют предложить оптимальные, не содержащие избыточных требований, принципы

молекулярно-генетической характеристики ГМО и оценки рисков, связанных с использованием ГМО и ГМО-продукции.

ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ БЕЗОПАСНОСТИ ГМО И ГМО-ПРОДУКЦИИ

ГМО, выращивание и разведение которых осуществляется в закрытой системе

ГМО этого типа в принципе не взаимодействуют с окружающей средой, а контакт с человеком лимитирован производственным процессом и персоналом, осуществляющим его. В связи с этим необходимость оценки дефинитного взаимодействия ГМО с окружающей средой и связанных с этим потенциальных рисков существует только в отношении отходов производства. Потенциальные риски для производственного персонала в данном случае рационально приравнивать к рискам, присутствующим работе с аналогичными не-ГМ-организмами, с дополнительной оценкой возможных рисков, связанных с генетической модификацией с учетом возникающих в процессе производства контактов персонала с ГМО. Учитывая возможность непреднамеренного высвобождения ГМО в окружающую среду в случае форс-мажорной ситуации, для ГМО этого типа должны быть разработаны методы однозначной идентификации и мониторинга, основанные на детекции уникального трансгена, и меры по ликвидации последствий такого высвобождения. В то же время обязательная необходимость описания трансформационного события для ГМО этого типа (в случае трансформационного события, под которым понимается интеграция трансгена в определенное место генома организма-реципиента) должна зависеть от типа конечной ГМО-продукции (см. ниже).

ГМО, которые выращивают и разводят в открытой системе

Для ГМО этого типа необходимо оценивать потенциальные риски, связанные с их взаимодействием с окружающей средой и возможным влиянием на нее. Эти риски можно разделить на две группы – связанные с новыми приобретенными свойствами организма, а также с естественными свойствами организма-реципиента при его интродукции в несвойственную ему экосистему, и возникающими из-за возможного неконтролируемого распространения генетической модификации в экосистеме. Для оценки рисков первой группы рациональным подходом могло бы стать применение подходов, методик и критериев, используемых при анализе влияния на окружающую среду аналогичных не-ГМ-организмов. Такая оценка могла бы учитывать и риски, возникающие в связи с продукцией ГМ-организмом несвойственных организму-реципиенту белков и метаболитов благодаря генетической модификации. Однако в настоящее время проведение экологической экспертизы для новых сортов растений и пород животных не предусмотрено, а опыт экологической экспертизы с целью определения рисков при интродукции новых видов ограничен, что не позволяет эффективно применить этот подход на практике и требует разработки научно обоснованных стандартизованных методик экологической экспертизы, в равной степени применимых и к не-ГМ-организмам. Действительно, вне зависимости от того, является ли приобретенная устойчивость организма к каким-либо факторам окружающей среды (например, патогенам) результатом генно-инженерных манипуляций или возникла в процессе селекции, экологические риски при выпуске в окружающую среду эк-

вивалентны и требуют оценки как для ГМО, так и для организмов, полученных в результате селекции. При этом в случае экологической экспертизы организма с новыми свойствами целесообразно проводить сравнительный анализ с воздействием на окружающую среду организма-аналога (для ГМО – организма-реципиента).

В случае ГМО возникает необходимость дополнительной оценки специфических рисков, возникающих в связи с присутствием в геноме трансгена. К таким рискам можно отнести риски неконтролируемого горизонтального или вертикального переноса трансгена (следует отметить, что риск неконтролируемого распространения признаков, приобретенных в результате классической селекции, например, устойчивости к патогенам или насекомым-вредителям, абсолютно идентичен, однако не подлежит анализу в рамках действующих правил). Оценка таких рисков (неконтролируемого переноса трансгена) рационально проводить с учетом специфики ГМ-организма и способа генетической модификации. Так, например, для ГМ-животных риск горизонтального переноса интегрировавшегося в геном трансгена, как правило, исключен, однако должен быть оценен риск вертикального переноса в результате близкородственного скрещивания. В случае ГМ-микроорганизмов, наоборот, при их выпуске в окружающую среду необходимо оценивать риск горизонтального переноса. Во избежание субъективности со стороны экспертизы объемы исследований при оценке рисков горизонтального и вертикального переноса следует максимально стандартизировать в зависимости от таксономического типа ГМО и его предполагаемого использования.

В соответствии с Постановлением № 839, определяющим (и единственным) фактором при принятии решения о выпуске в окружающую среду ГМО является его безопасность (исключение составляют только ГМО, предназначенные для использования в производстве лекарственных средств и медицинских изделий). В то же время любые новые свойства организма, вне зависимости от способа их получения, априори могут быть факторами риска в силу невозможности исчерпывающего анализа их влияния на окружающую среду, что потенциально является основанием для безусловных запретительных мер, полностью исключающих любые возможные риски. В связи с этим, решение о целесообразности выращивания и разведения ГМО должно приниматься не только на основании выявленных или вероятных рисков экологического характера, но и с учетом анализа иных факторов – технологических, социально-экономических и т.д., и опираться на интегральный многофакторный анализ «риск–польза (преимущества)».

Для ГМО, которые выращивают и разводят в открытой системе, в частности, для ГМ-растений и животных, необходима не только разработка метода их однозначной идентификации с целью мониторинга в окружающей среде, но и определение события трансформации (при его наличии). Трансформационное событие уникальным образом идентифицирует линию ГМО и позволяет дифференцировать ее от сходных линий, несущих тот же трансген. В этом случае выявление трансформационного события может использоваться и в качестве уникального идентификатора ГМО.

ГМО-продукция

К оценке безопасности ГМО-продукции также целесообразно

подходить дифференцированно, с учетом специфических рисков, которые могут быть присущи выделенным в предыдущем разделе типам. При этом общий подход к оценке безопасности ГМО-продукции должен базироваться на принципах и методах, аналогичных для не-ГМО-продукции, с дополнением оценки специфических рисков, возникающих из-за присутствия трансгена.

Как отмечено выше, на наш взгляд, целесообразно выделить три типа ГМО-продукции для целей регулирования. Первый тип – «продукция, полученная с применением ГМО» – представляет собой продукт переработки ГМО или продуктов его жизнедеятельности, или продукт жизнедеятельности ГМО, не предполагающий присутствия генетического материала ГМО, максимально допустимые остаточные количества которого подлежат контролю. Примерами такого типа ГМО-продукции являются рекомбинантные белки, целевые метаболиты (например, аминокислота) и т.п. По сравнению с аналогичной продукцией, полученной с использованием не-ГМ-организма, для такой продукции отсутствуют дополнительные риски, связанные с ее ГМ-происхождением, по причине отсутствия ДНК в продукте. В силу этого обстоятельства подобная продукция может и должна рассматриваться как не-ГМО-продукция. Единственный дополнительный контролируемый параметр ее качества – отсутствие генетического материала по аналогии с принципами, применяемыми в области производства и контроля качества лекарственных средств, предполагающими содержание остаточной ДНК продуцента в количествах, не превышающих установленных пределов. Из соображений достаточности для ГМО, используемых при производстве продукции этого

типа, разводимых и выращиваемых в закрытых системах, не возникает необходимости в определении трансформационного события (при его наличии).

Второй тип ГМО-продукции – «продукция, полученная с использованием ГМО», которая предполагает присутствие в ней цельных нежизнеспособных ГМО или продуктов их переработки, процесс которой не предполагает освобождения от генетического материала организма. Дополнительные риски, которые возникают для этого типа ГМО-продукции, связаны с присутствием генетического материала ГМО и заключаются в возможности его горизонтального переноса, что и должно учитываться при оценке рисков вместе с контролем отсутствия в продукции жизнеспособных организмов.

Наконец, третий тип ГМО-продукции можно определить как «продукция, содержащая или являющаяся ГМО», что предполагает присутствие жизнеспособных ГМО. С этим типом продукции связано наибольшее число дополнительных потенциальных рисков, подлежащих оценке, по сравнению с аналогичной продукцией не-ГМ-происхождения. Так, необходима оценка рисков неконтролируемого распространения в окружающей среде ГМО, источником которой может быть такая продукция, а при их существенности возникает необходимость проведения всего комплекса оценки рисков, применимого к собственно ГМО, предназначенных для выпуска в окружающую среду.

Современные технологии направленной модификации генома и вопросы молекулярно-генетической характеристики и оценки безопасности ГМО

Как отмечалось выше, законодательное регулирование обращения ГМО и ГМО-продукции может

оказать непосредственное влияние на развитие научных исследований в области модификации генома. Однако и развитие технологий направленной модификации генома, и их практическое применение при создании хозяйственно-значимых ГМО может иметь существенное значение для характеристики и оценки безопасности ГМО и ГМО-продукции, особенно применительно к ГМО, в которых трансген интегрирован в геном реципиента.

Ранние технологии трансгена растений и животных позволяли получать ГМО с неконтролируемой интеграцией трансгена в геном организма-реципиента, в частности, с неконтролируемыми сайтами интеграции и копийностью трансгена. Помимо большой вариабельности в эффективности экспрессии трансгена и его стабильности, это создает определенные технические трудности в определении трансформационного события, т.е. точной локализации трансгена в геноме реципиента, особенно в случае тандемной интеграции его множественных копий. Кроме того, случайность интеграции трансгена в геном реципиента потенциально может приводить к нежелательным побочным эффектам, связанным с безопасностью ГМО, например, к появлению измененных форм белков, нарушению метаболических путей и т.п. Сегодня новейшие технологии модификации генома, в частности, основанные на использовании платформы CRISPR-опосредованной гомологичной рекомбинации, в том числе в комбинации с системами сайт-направленной рекомбинации, для повышения эффективности трансгенеза (с использованием рекомбиназ Cre, Flp и др.) позволяют с точностью до одного нуклеотида контролировать место встройки трансгена в геном. Это позволяет выбрать оптимальный, в зависи-

мости от специфики задачи, геномный сайт для встройки трансгена. Например, для продукции рекомбинантного белка в молоке это может быть область несущественного для секреции молока гена β -казеина, обладающего высокой эндогенной транскрипционной активностью в ткани молочной железы [27, 28], или обеспечивающие транскрипционную активность трансгена локусы генома, которые факультативны для нормального развития и жизнедеятельности организма, например, локус *ROSA26* [29–32]. Помимо эффективного получения трансгенных организмов, обеспечивающих конститутивные условия для экспрессии трансгена и гарантирующих отсутствие случайных побочных эффектов модификации генома на метаболизм реципиента, что имеет непосредственное значение для обеспечения его безопасности, использование направленной интеграции трансгена в геном позволяет контролировать его копийность и делает описание трансформационного события стандартизированной рутинной задачей. Таким образом, применение новейших технологий направленного редактирования генома позволяет существенно упростить молекулярно-генетические исследования, необходимые для государственной регистрации ГМО, и снизить риски влияния генетической модификации на профиль безопасности ГМО по сравнению с организмом-реципиентом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя, сегодня в Российской Федерации существует насущная необходимость в ревизии законодательной базы в отношении ГМО и ГМО-продукции, подходов к оценке их безопасности и связанных с ними потенциальных рисков. Предложенная нами концепция делает возможным эффективное проведение таких

оценок, в то же время позволяя избежать избыточных исследований в зависимости от особенностей ГМО, условий его выращивания и разведения, а также особенностей ГМО-продукции. Формирование эффективной системы включения ГМО в хозяй-

ственный оборот, несомненно, станет стимулом и для активного проведения научных исследований в этой конкурентной в мире области, где сегодня пока Российская Федерация обладает достаточными компетенциями и потенциалом [33], которые, одна-

ко, в случае сохранения нынешней ситуации в правовом поле и, тем более, при полном запрете использования ГМ-растений и животных будут быстро утрачены в связи с отсутствием их востребованности. ●

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Maksimenko O.G., Deykin A.V., Khodarovich Y.M., Georgiev P.G. // *Acta Naturae*. 2013. V. 5. № 1. P. 33–46.
2. Камионская А.М., Кузнецов Б.Б., Скрябин К.Г. Патент на изобретение № 2286385, Российская Федерация. МПК C12N15/00 (2006.01), C12N15/09 (2006.01), C12N15/82 (2006.01), A01H1/06 (2006.01), A01H4/00 (2006.01). 2006.
3. Камионская А.М., Кузнецов Б.Б., Скрябин К.Г. Патент на изобретение № 2286386, Российская Федерация. МПК C12N15/00, C12N15/09, C12N15/82, A01H1/06, A01H4/00. 2006.
4. Стародубцева (Камионская) А.М., Белоусова М.Б., Шульга О.А., Конов А.Л., Скрябин К.Г. Патент на изобретение № 2231551, Российская Федерация. МПК C12N15/82, A01H4/00. 2004.
5. Стародубцева (Камионская) А.М., Белоусова М.Б., Шульга О.А., Конов А.Л., Скрябин К.Г. Патент на изобретение № 2231550, Российская Федерация. МПК C12N15/82, A01H4/00. 2004.
6. Стародубцева (Камионская) А.М., Белоусова М.Б., Шульга О.А., Конов А.Л., Скрябин К.Г. Патент на изобретение № 2231549, Российская Федерация. МПК C12N15/82, A01H4/00. 2004.
7. Стародубцева (Камионская) А.М., Белоусова М.Б., Шульга О.А., Конов А.Л., Скрябин К.Г. Патент на изобретение № 2231251, Российская Федерация. МПК C12N15/82, A01H4/00. 2004.
8. Стародубцева (Камионская) А.М., Белоусова М.Б., Шульга О.А., Конов А.Л., Скрябин К.Г. Патент на изобретение № 2231548, Российская Федерация. МПК C12N15/82, A01H4/00. 2004.
9. Шестибратов К.А., Долгов С.В. Патент на изобретение № 2261275, Российская Федерация. МПК C12N15/00, C12N15/29, C12N15/82, A01H5/00, A01H1/06. 2002.
10. Максименко О.Г., Долгова А.С., Бончук А.Н., Тихонов М.В., Гасанов Н.Б., Зарайский Е.И., Долгов С.В., Георгиев П.Г. Патент на изобретение № 2507736, Российская Федерация. МПК A01H1/00. 2014.
11. Petersen B., Niemann H. // *Transgenic Res*. 2015. V. 24. № 3. P. 381–396.
12. Osakabe Y., Osakabe K. // *Plant Cell Physiol*. 2015. V. 56. № 3. P. 389–400.
13. Nemudryi A.A., Valetdinova K.R., Medvedev S.P., Zakian S.M. // *Acta Naturae*. 2014. V. 6. № 3. P. 19–40.
14. Gaj T., Gersbach C.A., Barbas C.F. 3rd. // *Trends Biotechnol*. 2013. V. 31. № 7. P. 397–405.
15. Favia G. // *Bioengineered*. 2015. V. 6. № 1. P. 5–7.
16. Lacroix R., McKemey A.R., Raduan N., Kwee Wee L., Hong Ming W., Guat Ney T., Rahidah A.A.S., Salman S., Subramaniam S., Nordin O., et al. // *PLoS One*. 2012. V. 7. № 8. P. e42771.
17. Harris A.F., Nimmo D., McKemey A.R., Kelly N., Scaife S., Donnelly C.A., Beech C., Petrie W.D., Alphey L. // *Nat. Biotechnol*. 2011. V. 29. № 11. P. 1034–1037.
18. Silbergliitt R., Antón P.S., Howell D.R., Wong A. *The Global Technology Revolution 2020, In-Depth Analyses. Bio/Nano/Materials/Information Trends, Drivers, Barriers, and Social Implications. Technical Report*. Santa Monica, Calif.: RAND Corporation, 2006. 281 с.
19. Huang S., Weigel D., Beachy R.N., Li J. // *Nat. Genet*. 2016. V. 48. № 2. P. 109–111.
20. Xia J., Song P., Xu L., Tang W. // *Biosci. Trends*. 2015. V. 9. № 2. P. 134–137.
21. Rizzi A., Raddadi N., Sorlini C., Nordgrd L., Nielsen K.M., Daffonchio D. // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*. 2012. V. 52. № 2. P. 142–161.
22. Kyndt T., Quispe D., Zhai H., Jarret R., Ghislain M., Liu Q., Gheysen G., Kreuze J.F. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015. V. 112. № 18. P. 5844–5849.
23. Lacroix B., Citovsky V. // *Int. J. Dev. Biol*. 2013. V. 57. № 6–8. P. 467–481.
24. Tagliabue G. // *EMBO Rep*. 2016. V. 17. № 1. P. 10–13.
25. Beier R.C. // *Rev. Environ. Contam. Toxicol*. 1990. V. 113. P. 47–137.
26. Lin C.-H., Pan T.-M. // *J. Food Drug. Anal*. 2016. V. 24. № 1. P. 1–8.
27. Cosenza G., Pauciullo A., Colimoro L., Mancusi A., Rando A., Di Berardino D., Ramunno L. // *Anim. Genet*. 2007. V. 38. № 6. P. 655–658.
28. Kumar S., Clarke A.R., Hooper M.L., Horne D.S., Law A.J., Leaver J., Springbett A., Stevenson E., Simons J.P. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1994. V. 91. № 13. P. 6138–6142.
29. Chen S.X., Osipovich A.B., Ustione A., Potter L.A., Hipkens S., Gangula R., Yuan W., Piston D.W., Magnuson M.A. // *Dis. Model. Mech*. 2011. V. 4. № 4. P. 537–547.
30. Friedrich G., Soriano P. // *Genes Dev*. 1991. V. 5. № 9. P. 1513–1523.
31. Soriano P. // *Nat. Genet*. 1999. V. 21. № 1. P. 70–71.
32. Tchorz J.S., Suply T., Ksiazek I., Giachino C., Cloëtta D., Danzer C.P., Doll T., Isken A., Lemaistre M., Taylor V., et al. // *PLoS One*. 2012. V. 7. № 1. P. e30011.
33. Skryabin K.G. // *New. Biotechnology*. 2010. V. 27. № 5. P. 593–595.