

"УТВЕРЖДАЮ"

Директор ФГБУ "Центр стратегического
планирования и управления медико-
биологическими рисками здоровью"
Министерства здравоохранения
Российской Федерации, профессор, д.м.н.




ЮДИН С.М.

" 16 сентября 2019 год

ОТЗЫВ

**ведущей организации о научно-практической значимости диссертации
Тышко Надежды Валерьевны на тему "Разработка, развитие и опыт
применения системы оценки безопасности генно-инженерно-
модифицированных организмов растительного происхождения",
представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 14.02.01 – гигиена**

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Продукция, полученная из генно-инженерно-модифицированных организмов растительного происхождения (ГМО), рассматривается как пищевая продукция нового вида, поскольку белки, являющиеся продуктами экспрессии встраиваемых методами генной инженерии генов, отсутствуют в традиционных аналогах такой продукции. Кроме того, результатом модификации генома растения может быть измененный метаболизм, что также будет отличать новое растение от привычно используемого в рационе человека. Такие целенаправленные изменения принято рассматривать как потенциальные источники рисков, связанных с употреблением ГМО в пищу, и, следовательно, требуют тщательного исследования в ходе процедуры оценки безопасности ГМ продукции. Несмотря на то, что система оценки безопасности ГМО в России была сформирована еще в конце XX века, прогрессивное развитие генной инженерии и появление новых способов модификации генома повлекло необходимость развития новых подходов,

гарантирующих безопасность такой продукции не только для настоящего, но и последующих поколений потребителей.

Таким образом, тема исследований Тышко Н.В., состоящая в разработке, совершенствовании и применении системы оценки безопасности ГМО, с учетом, в первую очередь, их возможных эффектов в отношении репродуктивной сферы, выявляемых в длительных экспериментах на нескольких поколениях экспериментальных животных, представляется высоко актуальной и имеющей фундаментальное значение для развития токсиколого-гигиенических исследований, а также прикладное значение для гигиены и практики санитарно-эпидемиологического надзора в Российской Федерации.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Научная новизна диссертации Тышко Н.В. не вызывает сомнений, поскольку основным элементом данной работы является проведение целого ряда фундаментальных исследований *in vivo* на различных моделях, позволивших выбрать наиболее адекватные для достижения поставленной цели методы и показатели.

Результатом проведенной работы является впервые разработанная и подтвержденная экспериментально новая система оценки безопасности ГМО растительного происхождения, включающая комплекс токсиколого-гигиенических исследований, центральным звеном которого является изучение репродуктивной функции и развития потомства.

Также впервые установлены диапазоны значений для более 100 показателей, характеризующих физиологическое состояние различных органов и систем у здоровых крыс на разных стадиях онтогенеза, этапах пре- и постнатального развития потомства, что позволяет обеспечить объективный анализ и интерпретацию результатов исследований в рамках оценки безопасности ГМО. Впервые выявлено влияние солей лития на снижение фертильности крыс. Оптимизирован состав синтетического рациона для взрослых и растущих лабораторных животных, а также состав специализированного рациона для экспериментов по изучению репродуктивной функции. Разработана модель повышения чувствительности крыс к токсической нагрузке за счет снижения их адаптационного потенциала. Впервые определены пороговые значения (19% для самцов и 18% для самок – от базового уровня в рационе) витаминов В1, В2, В3, В6, а также минеральных веществ – Fe³⁺ и Mg²⁺, приводящие к достоверному снижению адаптационного потенциала у лабораторных животных. Получены доказательства эффективности использования апоптоза в качестве

чувствительного биомаркера при токсикологических исследованиях. Установлены периоды онтогенеза, характеризующиеся минимальным и максимальным уровнями апоптоза, кроме того, охарактеризовано влияние составов рационов на интенсивность апоптоза.

ОБОСНОВАННОСТЬ НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

Экспериментальные исследования, представленные в рецензируемой работе, выполнены с использованием современных, стандартизованных, апробированных методов. Весьма впечатляет масштаб исследований: всего в работе было использовано 5085 взрослых животных (2649 самок и 2436 самцов), 10598 крысят 1-го месяца жизни и 5428 плодов (20-й день пренатального развития). В экспериментах использовано также 300 линейных мышей. Животных содержали в контролируемых условиях клиники лабораторных животных ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Условия содержания и работы с животными соответствовали российским и международным рекомендациям и принципам гуманного обращения с лабораторными животными.

Данную работу отличает тщательность формирования подходов и отбора показателей для включения в систему оценки безопасности ГМО: так, проведено десять различных модельных экспериментов, начиная от подбора и модификации состава рационов и заканчивая разработкой "нагрузочных" проб, снижающих адаптационный потенциал лабораторных животных и повышающих надежность проводимых исследований. При анализе полученного биологического материала были использованы морфологические, генотоксикологические, иммунологические, биохимические, аллергологические методы, адекватные поставленным экспериментальным задачам. Результаты всех проведенных экспериментов статистически обработаны с использованием современных методов вариационной статистики и сопоставлены с установленными в результате предварительно проведенных исследований интервалами вариабельности биологической нормы (интегрированного контроля) изучаемых показателей. Таким образом, достоверность научных данных, полученных в работе Тышко Н.В., не вызывает сомнения.

ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ СОИСКАТЕЛЕМ РЕЗУЛЬТАТОВ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ

Полученные Тышко Н.В. результаты характеризует оптимальный баланс теоретической и практической значимости, при котором

теоретическая заключается в совершенствовании методологии токсиколого-гигиенических исследований на различных моделях *in vivo*, направленных на выявление и оценку воздействий малой интенсивности, а практическая – интеграцией новой системы оценки безопасности в практику работы Роспотребнадзора и ее использованием для государственной регистрации ГМО в странах Евразийского экономического союза (ЕАЭС).

Примечательно, что предложенный Тышко Н.В. подход с 2011 года является базовым при выполнении многоуровневых токсиколого-гигиенических исследований, доказательством чего служит его использование при оценке 4 линий сои (MON87701, SYHT0H2, FG72, MON87708) и 5 линий кукурузы (5307, MON89034, 1507, MZHGOJG, DAS-40278-9), а также ГМ сои линии MON87701×MON89788 с комбинированными признаками в рамках процедуры их государственной регистрации.

Требования к выполнению исследований обобщены в 8 методических документах, утвержденных Роспотребнадзором на федеральном уровне и действующих на территории Российской Федерации.

ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ И ОФОРМЛЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация написана по общепринятой форме в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011 "Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления". Диссертация изложена на 277 страницах машинописного текста, хорошо иллюстрирована (61 рисунок, 152 таблицы). Список литературы включает 422 литературных источников, из них 340 – зарубежных авторов, широко цитируются работы последних лет.

Во введении сформулирована проблема исследования и обоснована её актуальность, поставлены цель и задачи, отражены новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

Обзор литературы является хорошим обоснованием проведённого автором экспериментального исследования. В первой главе обзора рассматривается современное состояние вопроса о ГМО растительного происхождения, технологиях их получения, а также уровнях мирового производства. Во второй главе обзора автор осуществляет анализ международных подходов, используемых при оценке безопасности ГМО; в третьей главе обоснованы цель и выбор методов исследования.

Экспериментальная часть работы состоит из главы «Материалы и методы исследования» и семи глав результатов собственных исследований. Глава «Материалы и методы» содержит все необходимые разделы, в том числе описание использованных экспериментальных животных,

применяемых при их кормлении рационов, дизайн экспериментов, методы отбора биологического материала, методы оценки репродуктивной функции и развития потомства крыс, инструментальные (гематологические и биохимические) методы, морфологическим методы исследования потомства по Wilson и Dawson, методы оценки генотоксичности и апоптоза (щелочной электрофорез, проточная цитофлюориметрия), методы статистического анализа данных.

Первая глава результатов собственных исследований посвящена формированию технологии оценки безопасности ГМ-организмов растительного происхождения. Она содержит самостоятельно сформированную автором базу данных физиологических значений показателей крыс, используемых при токсиколого-гигиенических испытаниях ГМО. Во второй главе представлены результаты оптимизации экспериментальных рационов для крыс, включая оценку роли лития как компонента стандартных рационов. В третьей главе охарактеризованы наиболее чувствительные и информативные показатели репродуктивной функции и развития потомства крыс в условиях токсического воздействия, представлены данные, позволяющие исключить влияние фактора сезонности на эти показатели. В четвертой главе приведены результаты разработки и воспроизведения модели животных со сниженным адаптационным потенциалом под воздействием сниженного уровня потребления витаминов группы В, солей железа и магния; указанные модели апробированы в условиях интоксикации животных солями кадмия и повсеместно используемого и получившего в последние годы широкую и весьма противоречивую известность пестицида глифосата. Пятая глава посвящена изучению активности апоптоза при на разных стадиях онтогенетического развития крыс, а также в условиях модельного токсического воздействия. В шестой главе суммируются изложенные в предыдущих главах результаты и обосновывается новый протокол исследований ГМО, при этом дифференцируются подходы к оценке безопасности для ГМО с изменением одного или нескольких признаков. В седьмой главе диссертации представлены результаты практического применения предложенной системы оценки ГМО: ГМ сои, кукурузы и ГМ сои с комбинированными признаками.

В заключении автор обобщает полученный материал и обосновывает применимость и правильность предложенной системы оценки безопасности ГМО.

Выводы к диссертации Н.В. Тышко, сформулированные в 8 пунктах, информативны, соответствуют поставленным задачам исследования и отражают все основные полученные результаты.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ ДИССЕРТАЦИИ

Разработанную Тышко Н.В. систему оценки безопасности ГМО растительного происхождения отличает универсальность, поскольку предложенный подход может быть взят за основу при формировании, например, системы оценки безопасности ГМО животного происхождения, а также других категорий пищевой продукции нового вида. Необходимость значительного увеличения объемов продовольствия в XXI веке предопределяет не только поиск новых нетрадиционных источников пищи, но и развитие технологий изучения такой пищи, поэтому развитие методологии оценки безопасности останется актуальной проблемой гигиены питания в обозримом будущем.

ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ОПУБЛИКОВАНИЯ ОСНОВНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ В НАУЧНОЙ ПЕЧАТИ

Результаты исследований Тышко Н.В. отражены в 107 публикациях, в том числе 33 статьях в научных журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 46 публикациях в журналах, индексируемых в базах данных "Web of science" или "Scopus", 5 монографиях, одна из которых издана на английском языке издательством Elsevier, и 1 главе в книге "Химия пищевых продуктов". Основные положения диссертации представлены более чем на тридцати международных и всероссийских научных мероприятиях.

СООТВЕТСТВИЕ СОДЕРЖАНИЯ АВТОРЕФЕРАТА ОСНОВНЫМ ПОЛОЖЕНИЯМ ДИССЕРТАЦИИ

Автореферат изложен на 50 страницах и включает все основные структурные элементы в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011 "Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления". Основное содержание автореферата кратко раскрывает содержание глав диссертации. Выводы рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы в автореферате и диссертации идентичны.

ЗАМЕЧАНИЯ, ВОПРОСЫ И ПОЖЕЛАНИЯ ПО ДИССЕРТАЦИИ

Принципиальных замечаний, а также вопросов по диссертации Тышко Н.В. не возникло. В качестве рекомендации предлагаем автору более четко отразить универсальность предложенного подхода и возможность его использования не только при оценке безопасности ГМО, но и других категорий пищевой продукции нового вида.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Тышко Н.В. на тему "Разработка, развитие и опыт применения системы оценки безопасности генно-инженерно-модифицированных организмов растительного происхождения", представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.02.01 – гигиена, является завершённой научно-квалификационной работой, содержащей решение современной актуальной проблемы.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости, адекватности методических подходов, объёму выполненных исследований и достоверности полученных результатов диссертационная работа Тышко Н.В. полностью соответствует паспорту специальности "гигиена", требованиям п. 9 "Положения о порядке присуждения учёных степеней", утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 30.07.2014 №723, от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук по специальности 14.02.01 – гигиена, а соискатель заслуживает присуждения ученой степени доктор медицинских наук.

Отзыв на диссертацию и автореферат обсужден и одобрен на заседании ученого совета ФГБУ "Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью" (протокол № 8 от "16" октября 2019 года).

Отзыв составил:

Главный научный консультант
ФГБУ "Центр стратегического планирования
и управления медико-биологическими
рисками здоровью",
доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН



Ю.А. Рахманин

Адрес ФГБУ "Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью": 119121, г. Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр.1. Тел.: +7(495)540-61-71; +7(499)246-58-24. Факс: +7(499)245-03-14. E-mail: info@cspmz.ru