

ОТЗЫВ

официального оппонента Заслуженного деятеля науки РФ, академика РАН, профессора, доктора медицинских наук, и. о. директора ФБУН "Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана" Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Ракитского Валерия Николаевича на диссертационную работу Тышко Надежды Валерьевны на тему "Разработка, развитие и опыт применения системы оценки безопасности генно-инженерно-модифицированных организмов растительного происхождения", представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.02.01 – Гигиена

Актуальность темы исследования Проблема поиска и расширения продовольственных ресурсов была, есть и будет одной из важнейших, стоящих перед человечеством на протяжении всего периода существования *Homo sapiens*. Наиболее древним и эффективным способом решения этой проблемы является использование селекции для формирования хозяйственно-ценных признаков у растений и животных, традиционно используемых в качестве продовольственного сырья. Научный прогресс в области генетики и, как следствие, развитие технологий воздействия на геном инициировало появление генной инженерии, позволяющей направленно переносить гены между неродственными живыми организмами. Новые подходы были внедрены в практику селекционной работы, и в начале 90-х годов XX века первые генетически модифицированные (ГМ) растения поступили на продовольственный рынок. К настоящему времени площади посевов ГМ культур возросли более чем 100-кратно, а количество ГМ линий превышает 500, что в целом свидетельствует о принятии данной технологии индустрией сельского хозяйства и обществом. Вместе с тем следует учитывать, что ГМ пищевые продукты в большинстве юрисдикций относятся к категории "новой пищи", не имеющей истории безопасного использования в питании человека, и

необходимость оценки безопасности такой продукции является с одной стороны ограничением, пролонгирующим срок исследований и откладывающим выход на рынок, с другой стороны – стимулом, снижающим уровень настороженности потребителей за счет прозрачности процедуры государственной регистрации нового продукта и предоставления доказательств его безопасности.

Целью настоящей работы является поиск новых методических подходов для выявления возможных неблагоприятных эффектов генно-инженерно-модифицированных организмов (ГМО) и доказательства их безопасности для нынешнего и последующих поколений; формирование системы оценки безопасности ГМО, являющихся продуктами новейших генно-инженерных технологий, доказательство эффективности этой системы и ее использование в рамках процедуры государственной регистрации новых ГМ линий на территории Евразийского экономического союза (ЕАЭС).

Диссертация Тышко Н.В. посвящена разработке системы оценки безопасности ГМ источников пищи, центральной частью которой является оригинальный протокол исследований на двух поколениях лабораторных животных с последовательным изучением репродуктивной функции и развития потомства, расширенного перечня токсикологических параметров и аллергологического статуса крыс. Расширенная система оценки безопасности ГМО, предложенная Тышко Н.В., была апробирована на репрезентативном количестве ГМ линий сои и кукурузы, что продемонстрировало состоятельность, надежность и воспроизводимость этой системы. Принимая во внимание объективную необходимость формирования современной системы оценки безопасности ГМ пищевой продукции в Российской Федерации, работа Тышко Н.В. в высшей степени актуальна и представляет собой новый серьезный шаг в развитии гигиены питания.

Рецензируемая диссертация, безусловно, отличается **научной новизной** в части совершенствования методологии токсиколого-гигиенических исследований: впервые широко используются экспериментальные модели так называемых "нагрузочных проб", которые позволяют выявить возможные скрытые негативные эффекты изучаемого объекта за счет повышения восприимчивости организма лабораторных животных к токсическим воздействиям. Впервые в исследованиях ГМ источников пищи детально изучено влияние на репродуктивную функцию лабораторных животных, внутриутробное и постнатальное развитие потомства. Также впервые в гигиенической экспертизе использованы методы определения активности апоптоза в качестве информативного биомаркера негативных воздействий на организм. В целом работа Тышко Н.В. соответствует современному уровню исследований и формирует новое направление в гигиене питания, а также способствует решению важной народно-хозяйственной задачи обеспечения безопасности пищевой продукции в Российской Федерации.

Доказательством **обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**, является их широкое представление в открытой научной печати: по теме исследований опубликовано 107 работ, в том числе – статьи в рецензируемых журналах и монографии, при этом одна из монографий, обобщающая подходы и принципы формирования российской системы оценки безопасности и результаты исследований целого ряда ГМ растений, опубликована на английском языке авторитетным издательством Elsevier. Принимая во внимание постоянный общественный интерес к проблеме ГМ пищи и сохраняющуюся на протяжении многих лет острую научную дискуссию, работа Тышко Н.В. принята не только российским, но и международным экспертным сообществом без нареканий.

Достоверность полученных результатов подтверждена также временем: предложенная система используется уже более 10 лет и за этот

период не было отмечено ни одного случая отзыва государственной регистрации этих продуктов ни в России, ни в других странах.

Работа проведена на репрезентативном материале, всего использовано более 21 тысячи лабораторных животных. Используемые методы полностью адекватны поставленным задачам, разнообразны, воспроизводимы и отвечают современным требованиям. Результаты проанализированы с помощью вариационной статистики, традиционно используемой в токсиколого-гигиенических исследованиях. Обоснованность выводов диссертации Тышко Н.В. не вызывает сомнений.

Значимость результатов для науки и практики Настоящая работа, наряду с серьезным вкладом в развитие токсиколого-гигиенических исследований, что выражается в разработке подходов к оценке безопасности пищевой продукции нового вида, разработке новых экспериментальных моделей, привлечении новых биомаркеров неблагоприятных воздействий, имеет очень высокую практическую значимость, выражающуюся в том, что разработанная система позволила провести оценку безопасности десяти новых ГМ источников пищи (5 линий ГМ сои и 5 линий ГМ кукурузы), предназначенных для пищевого использования. В рамках этих исследований была дана их полная токсиколого-гигиеническая оценка и доказано отсутствие неблагоприятных эффектов (токсического, репротоксического, генотоксического, аллергенного) как для нынешнего, так и последующих поколений. Особенно важным при оценке пищевой продукции, используемой в ежедневном рационе на протяжении всего периода жизни индивидуума, является обеспечение дополнительных гарантий безопасности, и новая система в полной мере удовлетворяет этим требованиям. Очень важным достижением данной работы можно считать формирование подходов к изучению ГМО с комбинированными признаками, объемы производства которых увеличиваются на протяжении последних лет и по прогнозам специалистов эта тенденция сохранится.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, качество оформления Рецензируемая работа построена по традиционному плану и содержит введение, литературный обзор, раздел с изложением материалов и методов исследования, главу с полученными результатами и их обсуждением, заключение, выводы и список литературы. Диссертационная работа изложена на 277 страницах машинописного текста, хорошо иллюстрирована 152 таблицами и 61 рисунком. Список литературы включает 422 литературных источника.

Раздел, посвященный технологиям получения ГМ растений, мировому производству, преимуществам и возможным рискам ГМ культур, занимает особое место в литературном обзоре. Приведены данные о направлениях развития генной инженерии, в том числе – о технологиях геномного редактирования, возможностях модификации генома и факторах, ограничивающих использование этой технологии в практике сельского хозяйства. В целом обзор свидетельствует о глубоком понимании проблемы и высоком уровне профессиональной подготовки диссертанта.

В разделе «Материалы и методы исследований» дана обобщенная характеристика проведенных токсиколого-гигиенических и генотоксикологических исследований, которые включали в себя оценку большого числа гематологических, биохимических, морфологических показателей, а также их статистический анализ.

В разделе результаты собственных исследований диссертант представляет материалы по формированию базы данных физиологических значений показателей здоровых крыс и впервые устанавливает диапазоны для более 100 показателей, включающих массу внутренних органов, биохимические показатели сыворотки крови, характеризующие белковый, углеводный и липидный обмен, активность ферментов, содержание макро- и микроэлементов на разных этапах онтогенеза, что позволяет обеспечить объективный анализ и интерпретацию результатов исследований в рамках токсиколого-гигиенической оценки безопасности ГМО.

В ходе проведенных исследований оптимизирован состав экспериментальных синтетических рационов для взрослых и растущих лабораторных животных и состав специализированного рациона для экспериментов по изучению репродуктивной функции крыс. Установлено влияние солей лития на снижение фертильности крыс.

Большой раздел диссертации посвящен отработке модели изучения репродуктивной токсичности. При изучении влияния фактора сезонности на репродуктивную функцию и развитие потомства крыс не выявлено корреляции с сезонными факторами. Разработанная диссертантом экспериментальная модель с условиями токсического воздействия позволила выявить наиболее чувствительные показатели, свидетельствующие о репродуктивной токсичности исследуемого объекта: выживаемость и морфо-функциональные критерии постнатального онтогенеза потомства (динамика зоометрических показателей, физическое развитие), применяемые при оценке репродуктивной функции. Изучение репродуктивной функции и развития потомства у крыс в поколениях не выявило существенных различий между двумя поколениями животных, что свидетельствует об отсутствии влияния на крыс традиционных сортов кукурузы и позволяет принять результаты этого эксперимента в качестве референсного контроля и использовать при изучении репродуктивной токсичности ГМ кукурузы Либерти Линк® на трех поколениях крыс.

Заслуживает внимания раздел диссертации по разработке модели снижения адаптационного потенциала с использованием токсических и алиментарных факторов. Диссертантом определены пороговые значения (19% для самцов и 18% для самок от базового уровня в рационе) витаминов В1, В2, В3, В6, а также минеральных веществ – железа и магния, приводящие к достоверному снижению адаптационного потенциала у лабораторных животных. Представленные результаты по апробации данной модели в условиях интоксикации кадмием и глифосатом позволяют рекомендовать ее

для изучения репродуктивной токсичности, в частности при оценке безопасности ГМО.

Отличается новизной и имеет большую теоретическую и практическую значимость раздел диссертации, в котором диссертантом получены убедительные доказательства эффективности использования апоптоза в качестве чувствительного биомаркера при токсикологических исследованиях, о чем свидетельствуют установленные периоды онтогенеза, характеризующиеся минимальным (110-120-й дни жизни) и максимальным (20-й день внутриутробного развития) уровнями апоптоза. Кроме того, выявлено, что снижение обеспеченности животных витаминами и минеральными веществами (до 75, 30 и 19%) вызывает прямо пропорциональное снижение выраженности ответной реакции апоптоза на токсическое воздействие.

В разделе, посвященном разработке новой системы безопасности ГМО растительного происхождения, Тышко Н.В. обобщает исследования по поиску методических подходов, экспериментальных моделей и биомаркеров для расширения возможностей выявления потенциальных неблагоприятных эффектов ГМО и гарантирующих безопасность такой продукции как для нынешнего, так и для последующих поколений. Основу системы составляют комплексные токсиколого-гигиенические исследования на двух поколениях крыс, включая изучение репродуктивной функции крыс поколения F0, пре- и постнатального развития потомства F1, расширенные токсикологические исследования на крысах поколения F0, в том числе характеристику активности апоптоза, аллергологические исследования на крысах поколения F1. При формировании порядка оценки безопасности ГМО с комбинированными признаками обоснована необходимость дифференцированного набора исследований в зависимости от метода получения ГМО.

В следующем разделе диссертации приводятся результаты применения разработанной систем оценки безопасности ГМО при исследовании 9 линий

ГМО в рамках процедуры их государственной регистрации: 3 линии сои, 6 линий кукурузы и 1 линии сои с комбинированными признаками. Результаты исследований свидетельствуют об отсутствии у ГМ линий сои и кукурузы токсического, генотоксического и аллергенного действия, что наряду с данными экспертного анализа материалов, представленных заявителями, послужило основанием для государственной регистрации этих линий на территории ЕАЭС.

Оценивая содержание диссертации в целом, следует отметить законченность работы как научного исследования. Изложение материала логично и последовательно, полученные результаты подвергнуты подробному обсуждению и аргументированной интерпретации, выводы могут быть приняты как объективно достоверные, подкрепленные соответствующим фактическим материалом.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации включают необходимость дальнейшего совершенствования системы оценки безопасности пищевой продукции нового вида, так как развитие геномных и постгеномных технологий способствует появлению новых источников пищи и это повышает ответственность ученых-гигиенистов перед государством и обществом. В предложенной Тышко Н.В. системе оценки безопасности ГМ пищи заложена возможность к расширению и модификации с учетом характеристик исследуемого объекта, что важно для практики и позволит использовать разработанный подход для дальнейшего развития исследований по проблемам гигиены питания и биотехнологии.

Характеристика публикаций по теме диссертации По теме диссертации Тышко Н.В. опубликовано 107 публикаций, в том числе 46 публикаций в журналах, индексируемых в базах данных "Web of science" и "Scopus", 33 статьи в научных журналах, рекомендованных ВАК, 5 монографий.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации Автореферат диссертации оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011 "Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления". Содержание автореферата раскрывает основные результаты диссертации, выводы и рекомендации.

Мнение о научной работе соискателя в целом Актуальная, своевременная работа, выполнена на репрезентативном материале, аккуратно оформлена. Выводы полностью обоснованы и соответствуют поставленной цели.

Принципиальных замечаний по диссертации Тышко Н.В. нет, однако хотелось бы получить разъяснение по двум вопросам:

1) Как Вы обосновываете выбор периодов онтогенеза для наблюдения за развитием животных и для отбора материала в рамках комплексного токсиколого-гигиенического эксперимента при изучении репродуктивной функции, развития потомства, токсикологического и аллергологического статуса лабораторных животных?

2) В своей работе Вы часто упоминаете "строгость" российского подхода к оценке безопасности ГМ пищи, в чем основные проявления этой "строгости" по сравнению с общемировой практикой?

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней:

диссертация Тышко Н.В. на тему "Разработка, развитие и опыт применения системы оценки безопасности генно-инженерно-модифицированных организмов растительного происхождения", представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.02.01 – гигиена, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных исследований разработаны значимые теоретические положения, внедрение которых внесло весомый вклад как в развитие токсикологии и гигиены, так и в формирование надежной процедуры государственной регистрации ГМ

пищевой продукции, позволяющей гарантировать безопасность этой продукции для настоящего и последующих поколений потребителей.

По актуальности, научной новизне, объему исследований, практической значимости и достоверности результатов диссертация полностью отвечает требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, установленных п. 9 "Положения о порядке присуждения учёных степеней", утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335 и постановления Правительства РФ от 01.10.2018 № 1168), а ее автор Тышко Надежда Валерьевна заслуживает присуждения ученой степени доктор медицинских наук по специальности 14.02.01 – Гигиена.

Официальный оппонент:

И.о. директора ФБУН "Федеральный научный центр
гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана"
Федеральной службы по надзору
в сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека,
Заслуженный деятель науки,
академик РАН, профессор,
доктор медицинских наук
(научная специальность 14.02.01 – Гигиена)

В.Н. Ракитский

01.11.2019

Подпись В.Н. Ракитского заверяю

Ученый секретарь ФБУН "Федеральный
научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана"
Роспотребнадзора,
д.м.н., профессор



В.В. Жукова

Адрес: Федеральное бюджетное учреждение науки "Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана" Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: 141014, Московская обл., г. Мытищи, ул. Семашко, д. 2. Тел.: +7(495)586-11-44. Факс: +7(495) 582-92-94, E-mail: pesticidi@fferisman.ru