

Совместная программа ФАО/ВОЗ
по стандартам на пищевые продукты
КОМИССИЯ «КОДЕКС АЛИМЕНТАРИУС»

Комиссия «Кодекс Алиментариус» на своей двадцать шестой сессии в 2003 году приняла всеобъемлющие принципы анализа рисков, связанных с пищевыми продуктами, полученными методом современной биотехнологии, и руководящие положения по оценке безопасности пищевых продуктов на основе растений и микроорганизмов, полученных с использованием метода рекомбинантной ДНК. Этот труд, изложенный в сжатой форме, содержит упомянутые выше тексты, которые позволят правительствам, органам регулирования и другим заинтересованным сторонам, включая отрасли пищевой промышленности и потребителей, широко использовать и лучше понимать процесс анализа рисков, связанных с пищевыми продуктами, полученными методом современной биотехнологии.

КОДЕКС АЛИМЕНТАРИУС

**ПИЩЕВЫЕ ПРОДУКТЫ, ПОЛУЧЕННЫЕ
МЕТОДОМ СОВРЕМЕННОЙ БИОТЕХНОЛОГИИ**

ISBN 577770368-2



9 785777 703682



Всемирная организация
здравоохранения

Продовольственная
и сельскохозяйственная
организация ООН



Дополнительную информацию о работе Комиссии «Кодекс Алиментариус» можно получить по следующему адресу:

Secretariat of the Codex Alimentarius Commission
Joint FAO/WHO Food Standards Programme
Food and Agriculture Organization of the United Nations
Viale delle Terme di Caracalla
00100 Rome, Italy

Телефон: (39) 06 57051
Факс: (39) 06 57054593
Эл. почта: Codex@fao.org
Телекс: 625852 or 625853 FAO I
Веб-сайт: www.codexalimentarius.net

Публикации Кодекса можно приобрести в Издательстве «Весь Мир», являющемся официальным дистрибьютором ФАО в Российской Федерации:

Адрес: 101000, Москва, Колпачный пер., 9А
Телефон: (495) 623-68-39, 623-85-68, 625-37-70
Факс: (495) 625-42-69
Эл. почта: orders@vesmirbooks.ru
Веб-сайт: www.vesmirbooks.ru

Совместная программа ФАО/ВОЗ
по стандартам на пищевые продукты
КОМИССИЯ «КОДЕКС АЛИМЕНТАРИУС»

КОДЕКС АЛИМЕНТАРИУС

**ПИЩЕВЫЕ ПРОДУКТЫ, ПОЛУЧЕННЫЕ
МЕТОДОМ СОВРЕМЕННОЙ БИОТЕХНОЛОГИИ**



Всемирная
организация здравоохранения

Продовольственная
и сельскохозяйственная
организация ООН



ИЗДАТЕЛЬСТВО «ВСЬ МИР»
Москва
2006

УДК 614.3.006.73
ББК 51.23ц
К 57

Первоначально опубликовано в 2004 году на английском языке как “*Codex Alimentarius. Food Derived from Biotechnology*”.

Перевод на русский язык предоставлен ФАО.

Издано на русском языке по поручению ФАО Издательством «Весь Мир».

Published by arrangement with the Food and Agriculture Organization of the United Nations by Isdatelstvo VES MIR.

Используемые обозначения и представление материала в настоящем информационном продукте не являются выражением какого бы то ни было мнения со стороны какого-либо подразделения Продовольственной и сельскохозяйственной организации Объединенных Наций или Всемирной организации здравоохранения относительно правового статуса какой-либо страны, территории, города или области и их полномочий, либо относительно установления их границ или пограничных знаков.

Все права защищены. Перепечатка и распространение материалов настоящего информационного продукта в образовательных или других некоммерческих целях допускаются без какого-либо предварительного письменного разрешения обладателей авторских прав при условии полного указания источника. Перепечатка материалов настоящего информационного продукта для перепродажи или в других коммерческих целях без письменного разрешения обладателей авторских прав запрещена. Запросы на такое разрешение следует направлять по следующему почтовому адресу: *the Chief, Publishing Management Service, Information Division, FAO, Viale delle Terme di Caracalla, 00100 Rome, Italy* или по адресу электронной почты: copyright@fao.org.

Отпечатано в России

ISBN 5-7777-0368-2

© ФАО и ВОЗ, 2004

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	5
ПРИНЦИПЫ АНАЛИЗА РИСКОВ, СВЯЗАННЫХ С ПИЩЕВЫМИ ПРОДУКТАМИ, ПОЛУЧЕННЫМИ МЕТОДОМ СОВРЕМЕННОЙ БИОТЕХНОЛОГИИ (САС/GL 44-2003)	7
РАЗДЕЛ 1 ВВЕДЕНИЕ	7
РАЗДЕЛ 2 ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ	8
РАЗДЕЛ 3 ПРИНЦИПЫ	9
РУКОВОДЯЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ РАСТЕНИЙ, ВЫВЕДЕННЫХ МЕТОДОМ РЕКОМБИНАНТНОЙ ДНК (САС/GL 45-2003)	14
РАЗДЕЛ 1 ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ	14
РАЗДЕЛ 2 ОПРЕДЕЛЕНИЯ	15
РАЗДЕЛ 3 ВВЕДЕНИЕ В СИСТЕМУ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩЕВЫХПРОДУКТОВ	16
РАЗДЕЛ 4 ОБЩИЕ СООБРАЖЕНИЯ	21
РАЗДЕЛ 5 ПРОЧИЕ СООБРАЖЕНИЯ	30
ПРИЛОЖЕНИЕ: ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОЙ АЛЛЕРГЕННОСТИ	33
РУКОВОДЯЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МИКРООРГАНИЗМОВ, СОЗДАННЫХ МЕТОДОМ РЕКОМБИНАНТНОЙ ДНК (САС/GL 46-2003)	39
РАЗДЕЛ 1 ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ	39
РАЗДЕЛ 2 ОПРЕДЕЛЕНИЯ	43
РАЗДЕЛ 3 ВВЕДЕНИЕ В СИСТЕМУ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩЕВЫХПРОДУКТОВ	43
РАЗДЕЛ 4 ОБЩИЕ СООБРАЖЕНИЯ	50
ПРИЛОЖЕНИЕ: ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОЙ АЛЛЕРГЕННОСТИ	64

ПРЕДИСЛОВИЕ

КОМИССИЯ «КОДЕКС АЛИМЕНТАРИУС» И ПРОГРАММА ФАО/ООН ПО СТАНДАРТАМ НА ПИЩЕВЫЕ ПРОДУКТЫ

1. Комиссия «Кодекс Алиментариус» занимается осуществлением Совместной программы ФАО/ВОЗ по стандартам на пищевые продукты, цель которой состоит в охране здоровья потребителей и обеспечении добросовестных методов торговли пищевыми продуктами. *Codex Alimentarius* (на латыни означает «пищевое законодательство» или «пищевой кодекс») представляет собой сборник принятых на международном уровне пищевых стандартов, изложенных в единообразной форме. Он также включает кодексы практики, руководящие принципы и другие рекомендуемые меры, направленные на оказание содействия в достижении целей свода стандартов «Кодекс Алиментариус». Публикация сборника «Кодекс Алиментариус» имеет целью обеспечить руководство и содействие в деле разработки и принятия определений пищевых продуктов и предъявляемых к ним требований и оказать помощь в их согласовании и, как следствие, в упрощении международной торговли.

ПРИНЦИПЫ АНАЛИЗА РИСКОВ И РУКОВОДЯЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ ПО ОЦЕНКЕ БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ МЕТОДАМИ СОВРЕМЕННОЙ БИОТЕХНОЛОГИИ

2. Комиссия «Кодекс Алиментариус» на своей двадцать шестой сессии в 2003 году приняла принципы и руководящие положения по пищевым продуктам, полученным методом биотехнологии. Это — всеобъемлющие принципы анализа рисков, связанных с пищевыми продуктами, полученными методом современной биотехнологии, и руководящие положения по оценке безопасности пищевых продуктов, полученных на основе растений и микроорганизмов, созданных с использованием метода рекомбинантной ДНК. Авторы выражают надежду, что этот труд, изложенный в сжатой форме, позволит широко использовать и понять принципы анализа рисков и оценки безопасности пищевых продуктов, полученных методом биотехнологии, и окажет помощь правительствам, органам регулирования, отраслям пищевой промышленности, а также всем представителям торговой сети и потребителям пищевых продуктов в их применении.

3. Дополнительную информацию по этим текстам или по любому иному аспекту работы Комиссии «Кодекс Алиментариус» можно получить у секретаря Комиссии «Кодекс Алиментариус» по следующему адресу:

*The Secretary, Codex Alimentarius Commission,
Joint FAO/WHO Food Standards Programme,
FAO, Viale delle Terme di Caracalla,
00100, Rome Italy*

Факс: +39(06)57.05.45.93

Эл. почта : codex@fao.org

<http://www.codexalimentarius.net>

ПРИНЦИПЫ АНАЛИЗА РИСКОВ, СВЯЗАННЫХ С ПИЩЕВЫМИ ПРОДУКТАМИ, ПОЛУЧЕННЫМИ МЕТОДОМ СОВРЕМЕННОЙ БИОТЕХНОЛОГИИ

CAC/GL 44-2003

РАЗДЕЛ 1. ВВЕДЕНИЕ

1. В случае многих пищевых продуктов уровень их безопасности, который, в общем и целом, воспринимается обществом как должное, отражает предысторию их безопасного потребления людьми. В этой связи признается, что во многих случаях знание, которое требуется для устранения рисков, связанных с пищевыми продуктами, было накоплено в процессе их длительного использования в прошлом. Как правило, пищевые продукты считаются безопасными, если в процессе их разработки, первичного производства, обработки, хранения, обращения и приготовления были приняты соответствующие меры предосторожности.

2. Опасности, связанные с пищевыми продуктами, подвергаются процессу анализа рисков со стороны Комиссии «Кодекс Алиментариус» в порядке оценки потенциальных рисков и, при необходимости, разработки соответствующих подходов к их устранению. Проведение анализа рисков осуществляется в соответствии с общими решениями Комиссии «Кодекс Алиментариус»¹, а также в соответствии с Рабочими принципами анализа рисков Кодекса².

3. Хотя анализ рисков использовался в течение длительного времени для решения проблем, связанных с химическими опасностями (например с остатками пестицидов, загрязняющих веществ, пищевых и технологических добавок) и все шире используется в настоящее время для решения проблем, связанных с микробиологическими опасностями и питательными свойствами, сами принципы для пищевых продуктов в целом конкретно не разрабатывались.

4. Концепцию анализа рисков можно, в общих выражениях, применить к пищевым продуктам в целом, в том числе и к пищевым продуктам, полученным методом современной биотехнологии. Вместе с тем признает-

¹ Эти решения включают «Изложение принципа, касающегося роли науки в процессе принятия решений» Кодекса и степени, в которой принимаются в расчет другие факторы, и «Изложение принципа, касающегося роли оценки рисков с точки зрения безопасности пищевых продуктов» (Руководство по процедуре Комиссии «Кодекс Алиментариус»; тринадцатое издание).

² Рабочие принципы анализа рисков в целях их применения в рамках Комиссии «Кодекс Алиментариус» (приняты двадцать шестой сессией Комиссии «Кодекс Алиментариус», 2003 год; Руководство по процедуре Комиссии «Кодекс Алиментариус»; тринадцатое издание).

ся, что в случае его применения не к какому-то конкретному виду опасности, которая может таиться в том или ином пищевом продукте, а ко всему продукту в целом эту концепцию необходимо менять

5. Принципы, изложенные в настоящем документе, следует рассматривать вместе с Рабочими принципами анализа риска Кодекса, которые дополняются данными принципами.

6. В соответствующих случаях для оказания помощи в анализе рисков и в целях предотвращения дублирования в работе можно использовать оценку рисков, проведенную другими органами нормативного регулирования.

РАЗДЕЛ 2. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

7. Цель настоящих Принципов — обеспечить соответствующую основу для проведения анализа рисков с точки зрения безопасности и питательных аспектов пищевых продуктов, полученных методом современной биотехнологии. Экологические, этические, нравственные и социально-экономические аспекты исследований, разработки, производства и сбыта этих пищевых продуктов в настоящем документе не рассматриваются³.

8. К настоящим Принципам применяются следующие определения:

«*Современная биотехнология*» означает применение:

- а) методов *in vitro* с использованием нуклеиновых кислот, включая рекомбинантную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) и прямую инъекцию нуклеиновых кислот в клетки или органеллы, или
- б) методов, основанных на слиянии клеток организмов с разным таксономическим статусом, которые позволяют преодолеть естественные физиологические репродуктивные или рекомбинационные барьеры и которые не являются методами, традиционными для выведения и селекции⁴.

Обычный аналог означает родственный организм/разновидность, их компоненты и/или продукты, в отношении которых накоплен опыт определения их безопасности на основе их повсеместного использования в пищу⁵.

³ В настоящем документе не рассматриваются корма для животных и животные, которые питаются такими кормами, за исключением случаев, когда эти животные были выведены с использованием методов современной биотехнологии.

⁴ Это определение взято из Картахенского протокола по биобезопасности к Конвенции о биологическом разнообразии.

⁵ Как признается, в обозримом будущем пищевые продукты, полученные с использованием методов современной биотехнологии, в качестве обычных аналогов использоваться не будут.

РАЗДЕЛ 3. ПРИНЦИПЫ

9. Процесс анализа рисков в случае пищевых продуктов, полученных с использованием методов современной биотехнологии, должен соответствовать Рабочим принципам анализа рисков Кодекса.

ОЦЕНКА РИСКОВ

10. Оценка рисков включает оценку безопасности, которая имеет целью определить наличие какой-либо опасности, проблемы питательного свойства или иного фактора, связанного с безопасностью, и, в случае наличия, — собрать информацию, касающуюся их характера и серьезности. Оценка безопасности должна включать сопоставление между пищевым продуктом, полученным с использованием методов современной биотехнологии, и его обычным аналогом с уклоном в сторону определения сходств и различий. Если в результате оценки безопасности выявлены новый или изменившийся вид опасности, проблема питательного свойства или иной фактор, связанный с безопасностью, то характер сопряженного с ними риска следует надлежащим образом описать в целях определения его отношения к здоровью человека.

11. Оценка безопасности определяется по итогам соответствующей оценки пищевого продукта в целом или одного из его компонентов по отношению к соответствующему обычному аналогу:

- а) с учетом как предусмотренных, так и непредусмотренных последствий;
- б) посредством определения новых или изменившихся видов опасности;
- в) посредством определения изменений, имеющих отношение к здоровью человека, в основных питательных веществах.

12. На этапе, предшествующем сбыту данного пищевого продукта, в каждом конкретном случае необходимо провести соответствующую оценку безопасности на основе системного и комплексного подхода. Данные и информация, основанные на объективных научных выводах, полученные с использованием надлежащих методов и подвергнутые анализу с помощью соответствующих статистических приемов, должны быть такого качества и, в соответствующих случаях, в таком количестве, которое позволяло бы провести объективный критический научный анализ со стороны специалистов.

13. Оценка риска должна применяться ко всем соответствующим аспектам пищевых продуктов, полученных с использованием методов современной биотехнологии. В основе концепции оценки рисков, связанных с этими продуктами, лежит анализ научно обоснованных данных и информации,

относящихся к разным отраслям знаний, с учетом факторов, упомянутых в данных сопроводительных Руководящих положениях⁶.

14. Научные данные для оценки риска обычно получают из самых различных источников, таких как разработчики продуктов, научная литература, общая техническая информация, ученые, ведущие самостоятельную научную работу, органы нормативного регулирования, международные организации и другие заинтересованные стороны. Данные необходимо оценивать с использованием надлежащих научно-обоснованных методов оценки риска.

15. Оценка риска должна производиться с учетом всех имеющихся научных данных и информации, полученных по итогам проведения различных процедур проверки, при условии что эти процедуры научно обоснованы, а измеренные параметры сопоставимы.

РЕГУЛИРОВАНИЕ РИСКА

16. Меры регулирования риска применительно к пищевым продуктам, полученным методом современной биотехнологии, должны быть пропорциональны существующему риску, строиться на результатах оценки риска и, в соответствующих случаях, учитывать иные правомерные факторы в соответствии с общими решениями Комиссии «Кодекс Алиментариус»⁷ а также с Рабочими принципами анализа рисков Кодекса.

17. Следует признать, что один и тот же уровень защиты с точки зрения рисков, связанных с воздействием на здоровье человека в части безопасности и питательных свойств, может быть достигнут с помощью различных мер регулирования риска, и что в этой связи данный уровень защиты будет эквивалентным.

18. Специалисты по регулированию риска должны принимать во внимание факторы неопределенности, выявленные в процессе оценки риска, и применять соответствующие меры по устранению этих неопределенностей.

19. Меры по регулированию риска могут включать, в соответствующих случаях, маркировку пищевых продуктов⁸, условия сертификации в целях сбыта и послесбытовой мониторинг.

⁶ Речь идет о «Руководящих положениях по проведению оценки безопасности пищевых продуктов, полученных из растений, выведенных методом рекомбинантной ДНК» (CAC/GL 45-2003) и о «Руководящих положениях по проведению оценки безопасности пищевых продуктов, полученных с использованием микроорганизмов, созданных методом рекомбинантной ДНК» (CAC/GL 46-2003).

⁷ См. сноску 1.

⁸ Речь идет о Комитете Кодекса ККМП в связи с предлагаемым проектом руководящих положений по маркировке пищевых продуктов и пищевых ингредиентов, полученных с помощью некоторых методов генетической модификации/генной инженерии на этапе 3 Процедуры разработки Кодекса.

20. В конкретных обстоятельствах послесбытовой мониторинг может как раз и являться той мерой регулирования риска, которая нужна. Ее необходимость и целесообразность следует рассматривать в каждом конкретном случае в ходе оценки риска, а ее практическую осуществимость — в процессе регулирования риска. Послесбытовой мониторинг может осуществляться в целях:

- а) проверки выводов, указывающих на отсутствие или возможное возникновение, воздействие и значимость потенциальных последствий для здоровья потребителей; и
- б) мониторинга изменений в уровнях приема питательных веществ, связанных с выпуском в продажу продуктов, которые могут существенно изменить баланс питательных веществ, в целях определения их воздействия на здоровье человека.

21. Для облегчения работы по применению и обеспечению соблюдения мер по регулированию риска могут понадобиться конкретные средства. Они могут включать соответствующие аналитические методы, справочные материалы и прослеживание источника продуктов⁹, с тем чтобы облегчить их изъятие из продажи в случае выявления соответствующего риска для здоровья человека или поддержки послесбытового мониторинга в обстоятельствах, указанных в пункте 20.

ИНФОРМИРОВАНИЕ О РИСКЕ

22. На всех этапах оценки и регулирования риска исключительно важное значение приобретает эффективная система информирования о риске. Это интерактивный процесс, в котором участвуют все заинтересованные стороны, в том числе правительство, промышленность, научные круги, средства массовой информации и потребители.

23. Информирование о риске должно включать прозрачные процессы принятия решений по вопросам оценки безопасности и регулирования риска. Эти процессы должны находить всестороннее отражение в соответствующей документации на всех этапах и быть открыты для ознакомления с ними общественности, но с соблюдением правомерной заинтересованности в сохранении конфиденциальности коммерческой и промышленной информации. В частности, доклады, подготовленные

⁹ Признается, что в настоящее время существуют другие виды применения методов, позволяющих проследить источник продуктов. Эти виды применения должны соответствовать положениям Соглашений по СФМ и ТБТ. Вопрос применения методов, позволяющих проследить источник продуктов, к областям, охватываемым обоими Соглашениями, находится на стадии рассмотрения в рамках Кодекса во исполнение решений сорок девятой сессии Исполнительного комитета.

по оценкам безопасности и другим аспектам процесса принятия решений, должны быть доступны для всех заинтересованных сторон.

24. Эффективная система информирования о риске должна предусматривать процедуры консультации, которым присуща гибкая обратная связь. Эти процедуры консультации должны быть интерактивными. Следует стремиться ознакомиться с мнениями всех заинтересованных сторон, а соответствующие вопросы безопасности пищевых продуктов и их питательных свойств, поднятые во время консультации, должны рассматриваться в ходе процесса анализа рисков.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

25. Для описания и регулирования рисков, связанных с безопасностью и питательными свойствами пищевых продуктов, полученных методом современной биотехнологии, необходимо принять соответствующий подход. В этой связи необходимо избегать необоснованных различий в уровне рисков, которые доводятся до сведения потребителей, между этими продуктами и аналогичными обычными продуктами.

26. Для описания и регулирования рисков, связанных с пищевыми продуктами, полученными методами современной биотехнологии, необходимо разработать прозрачную и четко определенную базу нормативного регулирования. Это предполагает в обязательном порядке последовательность требований, предъявляемых к данным, наличие принципов оценки, приемлемый уровень риска, а также наличие механизмов информирования и консультации и процессов принятия своевременных решений.

СОЗДАНИЕ ПОТЕНЦИАЛА И ОБМЕН ИНФОРМАЦИЕЙ

27. В связи с пищевыми продуктами, полученными методом современной биотехнологии, необходимо принимать меры по расширению возможностей органов нормативного регулирования, в особенности в развивающихся странах, по оценке и регулированию рисков и информированию о них, в том числе по обеспечению соблюдения, или по интерпретации оценок, проведенных другими компетентными органами или признанными экспертными организациями, включая доступ к аналитическим методам. Кроме того, в целях эффективного применения этих принципов необходимо принимать все меры по созданию потенциала развивающихся стран либо на основании двусторонних соглашений либо с помощью международных организаций¹⁰.

¹⁰ Речь идет о технической помощи в соответствии с положениями статьи 9 Соглашения по СФМ и статьи 11 Соглашения по ТБТ.

28. Нормативные органы регулирования, международные организации, экспертные органы и промышленные круги должны способствовать обмену информацией, в том числе по аналитическим методам, через посредство соответствующих контактных пунктов, включая контактные пункты Кодекса, но не ограничиваясь ими, а также с помощью других соответствующих средств.

ПРОЦЕССЫ ПЕРЕСМОТРА

29. Методология анализа рисков и принципы ее применения должны соответствовать новым научным знаниям и иной информации, относящейся к анализу рисков.

30. В условиях быстрых темпов прогресса в области биотехнологии подход к оценке безопасности пищевых продуктов, полученных методом современной биотехнологии, следует, при необходимости, пересматривать в целях включения в систему анализа рисков новых научных данных. Когда новые научные данные, относящиеся к оценке рисков, становятся доступными, систему оценки следует пересматривать с учетом этих данных и, в случае необходимости, соответствующим образом адаптировать меры по регулированию риска.

РУКОВОДЯЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ РАСТЕНИЙ, ВЫВЕДЕННЫХ МЕТОДОМ РЕКОМБИНАНТНОЙ ДНК

CAC/GL 45-2003

РАЗДЕЛ 1. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

1. Настоящие руководящие положения подкрепляют принципы анализа рисков, связанных с пищевыми продуктами, полученными методом современной биотехнологии. Они регламентируют аспекты безопасности и питательных свойств пищевых продуктов в виде растений или полученных на основе таких растений, которые безопасно использовались в прошлом в качестве источников питания и которые были модифицированы с помощью методов современной биотехнологии в целях придания им новых или изменения прежних признаков.

2. Корма для животных или животные, которые питаются такими кормами, в настоящем документе не рассматриваются. Не рассматриваются в нем и экологические риски.

3. Принципы анализа риска, принятые Кодексом, в особенности принципы оценки риска, применяются в первую очередь к отдельным химическим соединениям, таким как пищевые добавки и остатки пестицидов, или к конкретному химическому или микробиологическому загрязняющему веществу, для которого характерны опасности и риски, поддающиеся определению; они не применяются к пищевым продуктам в целом. Фактически, в настоящее время есть немного пищевых продуктов, которые были оценены с научных позиций таким образом, который позволял бы полностью описать все риски, связанные с данным пищевым продуктом. Кроме того, многие пищевые продукты содержат вещества, которые — в случае применения к ним обычных концепций проверки на безопасность — могли бы быть сочтены вредными. Таким образом, при определении безопасности того или иного пищевого продукта в целом, необходим более целенаправленный подход.

4. Этот подход строится на принципе, в соответствии с которым безопасность пищевых продуктов, полученных на основе новых разновидностей растений, в том числе растений, выведенных методом рекомбинантной ДНК, оценивается по отношению к обычному аналогу, который безопасно использовался в прошлом, с учетом как предусмотренных, так и непредусмотренных последствий. Вместо того чтобы пытаться определить каждый вид опасности, связанный с конкретным пищевым продуктом, эти принципы ставят своей целью выявить новые или измененные виды опасности по отношению к обычному аналогу.

5. Этот подход к оценке безопасности вписывается в рамки оценки рисков, которые рассматриваются в разделе 3 Принципов анализа рисков, связанных с пищевыми продуктами, полученными методом современной биотехнологии. Если в результате оценки безопасности выявлен новый или измененный вид опасности, проблема питательного свойства или иной фактор, связанный с безопасностью пищевого продукта, то в первую очередь должен оцениваться риск, сопряженный именно с этим видом опасности с целью определить его отношение к здоровью человека. По итогам оценки безопасности и, в случае необходимости, дальнейшей оценки рисков пищевой продукт изучается в ракурсе регулирования риска в соответствии с Принципами анализа рисков, связанных с пищевыми продуктами, полученными методом современной биотехнологии, после чего он рассматривается на предмет его допуска в торговую сеть.

6. Помощь в проведении оценки риска могут оказать такие меры по регулированию риска, как послесбытовой мониторинг последствий для здоровья потребителей. Эти меры рассматриваются в пункте 20 Принципов анализа рисков, связанных с пищевыми продуктами, полученными методом современной биотехнологии.

7. В настоящих Руководящих положениях описывается рекомендуемый подход к оценке безопасности пищевых продуктов из растений, выведенных методом рекомбинантной ДНК, в тех случаях, когда существует аналог этого продукта, и определяются данные и информация, которые обычно применимы к таким оценкам. Хотя эти Руководящие положения предназначены для пищевых продуктов, полученных из растений, выведенных методом рекомбинантной ДНК, тем не менее, описанный в них подход можно, в общем и целом, применить и к пищевым продуктам, полученным из растений, которые были изменены с помощью других методов.

РАЗДЕЛ 2. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

8. Для целей настоящих Положений применяются следующие определения:

Растение, выведенное методом рекомбинантной ДНК, означает растение, в котором генетический материал был изменен методами *in vitro* с использованием нуклеиновых кислот, включая рекомбинантную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) и прямую инъекцию нуклеиновых кислот в клетки или органеллы.

Обычный аналог означает родственную разновидность растения, его компоненты и/или продукты, в отношении которых существует опыт определения безопасности на основе их использования в качестве пищевого продукта¹.

¹ Как признается, в обозримом будущем, пищевые продукты, полученные методом современной биотехнологии, в качестве обычных аналогов использоваться не будут.

РАЗДЕЛ 3. ВВЕДЕНИЕ В СИСТЕМУ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

9. В соответствии со сложившимися традициями, новые разновидности растений, используемых в качестве пищевых продуктов, не подвергались на систематической основе обстоятельной химической, токсикологической или диетологической оценке до их поступления на рынок, за исключением пищевых продуктов для конкретных групп населения, таких как дети раннего возраста, для которых такой продукт может составлять существенную часть их рациона питания. Таким образом, новые разновидности кукурузы, сои, картофеля и других широко распространенных продовольственных растений оцениваются селекционерами на предмет агрономических и фенотипических характеристик, однако пищевые продукты, полученные из таких новых разновидностей растений, как правило, не подвергаются строгим и всесторонним процедурам проверки на предмет определения их безопасности как пищевого продукта, равно как и исследованиям на животных, которые обычно проводятся в случае химических веществ, таких как пищевые добавки или остатки пестицидов, которые могут присутствовать в пищевом продукте.

10. Использование модели оценки токсикологических последствий на животных является важнейшим элементом оценки риска многих соединений, например пестицидов. Однако в большинстве случаев свойства вещества, которое подвергается проверке, описаны точно, его чистота известна, конкретной питательной ценностью оно не обладает и уровень его воздействия на организм человека в целом низок. В этой связи нет ничего относительно предосудительного в том, чтобы давать такие соединения в корм животным в диапазоне доз, которые на несколько порядков превышают уровни ожидаемого воздействия на человека, с целью определить любые потенциальные и значимые неблагоприятные последствия для здоровья людей. Таким образом, в большинстве случаев можно оценить уровни воздействия, при которых отрицательные последствия не наблюдаются, и с помощью соответствующих коэффициентов безопасности установить безопасные уровни приема.

11. Проверить риски, связанные с пищевыми продуктами в целом, которые представляют собой сложную смесь соединений, зачастую характеризующихся широким ассортиментом веществ, входящих в их состав, и широким диапазоном питательной ценности, с помощью методов исследования на животных напрямую невозможно. С учетом их объема и воздействия на насыщение их можно использовать только для скормливания животными в количестве, которое на несколько порядков ниже того количества, которое может присутствовать в рационе питания человека. К тому же, во избежание неблагоприятных последствий, которые

не связаны непосредственно с самим материалом, при проведении исследований на животных в целях проверки пищевых продуктов необходимо в обязательном порядке проверить один из ключевых факторов — питательную ценность и сбалансированность используемого рациона питания. Поэтому обнаружение любых потенциальных неблагоприятных последствий и установление убедительным образом их связи с какой-либо конкретной характеристикой данного пищевого продукта может оказаться делом чрезвычайно трудным. Если описание данного пищевого продукта указывает на то, что для тщательной оценки безопасности имеющихся данных недостаточно, то в этом случае может потребоваться проведение надлежащим образом спланированных исследований на животных в целях определения воздействия этих пищевых продуктов в целом. Еще одно соображение, которое необходимо учитывать при принятии решения о необходимости проведения исследования на животных, заключается в целесообразности подвергать подопытных животных такому исследованию, если вероятность получить значимую информацию невелика.

12. С учетом трудностей применения традиционных токсикологических методов проверки и оценки риска, связанного с пищевыми продуктами в целом, для оценки безопасности пищевых продуктов, полученных из продюльственных растений, в том числе из растений, выведенных методом рекомбинантной ДНК, нужен более целенаправленный подход. Эта проблема решена путем разработки многоотраслевого подхода к оценке безопасности, в котором учитываются как предусмотренные, так и непредусмотренные изменения, которые могут проявиться в данном растении или в полученных из него пищевых продуктах, с использованием концепции существенной эквивалентности.

13. Концепция существенной эквивалентности — один из ключевых этапов процесса оценки безопасности. Однако это все же не столько сама оценка безопасности, сколько отправная точка, которая используется для построения схемы оценки безопасности какого-либо нового пищевого продукта по отношению к его обычному аналогу. Эта концепция используется для определения сходств и различий между новым пищевым продуктом и его обычным аналогом². Она помогает выявить потенциальные проблемы, связанные с безопасностью и питательными свойствами, и в настоящее время рассматривается в качестве наиболее подходящего способа оценки безопасности пищевых продуктов, полученных из растений, выведенных методом рекомбинантной ДНК. Оценка безопасности, полученная с ис-

² Концепция «существенной эквивалентности» изложена в докладе совместных консультаций экспертов ФАО/ВОЗ за 2000 год (документ WHO/SDE/PHE/FOS/00.6, ВОЗ, Женева, 2000).

пользованием этого метода, отнюдь не предполагает абсолютную безопасность этого нового продукта; она скорее дает представление о безопасности любых выявленных различий, что позволяет определить безопасность нового продукта по отношению к его обычному аналогу.

НЕПРЕДНАМЕРЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

14. В процессе решения задачи по приданию тому или иному растению конкретного целевого признака (предусмотренное последствие) путем включения определенной последовательности ДНК в некоторых случаях это растение может приобрести дополнительное свойство или утратить или видоизменить существующее свойство (непреднамеренное последствие). Потенциальное возникновение непредусмотренных последствий не ограничивается применением метода *in vitro* с использованием нуклеиновых кислот. Речь в данном случае идет скорее о естественном и общераспространенном явлении, которое может произойти и в процессе обычной селекционной работы. По отношению к здоровью растения или безопасности пищевых продуктов, полученных на его основе, эти непредусмотренные последствия могут быть пагубными, благотворными или нейтральными. Непредусмотренные последствия в растениях, выведенных методом рекомбинантной ДНК, могут возникнуть как в результате включения последовательности ДНК, так и в результате последующего обычного выращивания этого растения, полученного методом рекомбинантной ДНК. Оценка безопасности должна включать данные и информацию, которые ограничивают возможность того, что пищевой продукт, полученный из растения, выведенного методом рекомбинантной ДНК, будет иметь непредусмотренные неблагоприятные последствия для здоровья человека.

15. Непредусмотренные последствия могут быть обусловлены произвольным включением последовательностей ДНК в геном растения, что может явиться причиной нарушения или подавления функций существующих генов, активизации «молчащих» генов или модификации экспрессии существующих генов. Непреднамеренные последствия могут также привести к формированию новых или изменению существующих метаболитов. Например, экспрессия ферментов на высоких уровнях может привести к возникновению вторичных биохимических последствий или к изменению функции регулирования обмена веществ и/или изменению уровней метаболитов.

16. Непреднамеренные последствия, обусловленные генетической модификацией, можно подразделить на две группы: «предсказуемые» и «неожиданные». Многие неожиданные последствия можно в значительной мере предсказать на основе известных данных о привнесенном признаке и его метаболических связях или о месте его «вставки». В связи

с увеличением объема информации о геноме растения и повышением уровня специфичности генетических материалов, привносимых с помощью методов рекомбинантной ДНК, по сравнению с иными формами разведения растений, предсказать неожиданные последствия той или иной конкретной модификации может оказаться проще. Для анализа потенциальных изменений на уровне транскрипции генов и трансляции единиц генетического кода, которые могут привести к возникновению неожиданных последствий, можно также использовать методы молекулярной биологии и биохимии.

17. Оценка безопасности пищевых продуктов, полученных на основе растений, выведенных методом рекомбинантной ДНК, предполагает необходимость применения методики определения и обнаружения таких непреднамеренных последствий, а также процедур оценки их биологического характера и потенциального воздействия на безопасность пищевых продуктов. Для оценки непредусмотренных последствий нужны самые разнообразные данные и информация, поскольку обнаружить все возможные непреднамеренные последствия или определить с определенной долей уверенности те, которые имеют отношение к здоровью человека, с помощью какого-то одного теста невозможно. Эти данные и информация, если их проанализировать в совокупности, дают гарантию того, что данный пищевой продукт вряд ли окажет отрицательное воздействие на здоровье человека. Эта оценка непредусмотренных последствий должна проводиться с учетом агрономических/фенотипических характеристик растения, которые обычно наблюдаются селекционерами в процессе выведения новых сортов в целях их коммерческого использования. Эти наблюдения со стороны селекционеров как раз и представляют собой первый этап выбраковки растений, которые обнаруживают непредусмотренные признаки. Новые разновидности, которые проходят этот этап, подвергаются оценке на предмет их безопасности в порядке, изложенном в разделах 4 и 5.

ПРИНЦИПЫ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

18. Оценка безопасности пищевого продукта, полученного из растения, выведенного методом рекомбинантной ДНК, представляет собой поэтапный процесс анализа соответствующих факторов, который включает:

- а) описание растения, выведенного методом рекомбинантной ДНК;
- б) описание растения-хозяина и его использование в пищу;
- в) описание организма-донора или организмов-доноров;
- г) описание генетического изменения или генетических изменений;

д) определение характеристик генетического изменения или генетических изменений;

е) оценку безопасности:

- экспрессированные вещества (вещества, не являющиеся нуклеиновыми кислотами);
- анализы состава ключевых компонентов;
- оценка метаболитов;
- переработка пищевых продуктов;
- изменение питательных свойств; и

ж) прочие соображения.

19. В некоторых случаях характеристики данного продукта могут предполагать необходимость сбора дополнительных данных и информации для решения вопросов, которые присущи только тому продукту, который подвергается анализу.

20. Эксперименты, имеющие целью собрать данные, необходимые для оценки безопасности, следует планировать и проводить в соответствии с научно обоснованными концепциями и принципами, а также, при необходимости, в соответствии с надлежащей лабораторной практикой. Основные данные следует предоставлять в распоряжение органов нормативного регулирования по их требованию. Данные следует собирать с использованием научно обоснованных методов и анализировать с помощью соответствующих статистических приемов. Чувствительность всех аналитических методов следует отражать в соответствующей документации.

21. Цель каждой оценки безопасности — дать гарантию того, что в свете самых доступных научных знаний данный продукт, в случае его приготовления, использования и/или употребления в пищу в соответствии с тем видом использования, для которого он предназначен, никакого вреда не причинит. Ожидаемым конечным результатом такой оценки будет вывод о том, является ли новый пищевой продукт столь же безопасным, что и его обычный аналог, с учетом диетологического воздействия любого из изменений питательного содержания или питательной ценности этого продукта. Поэтому результат процесса оценки безопасности состоит, в сущности, в описании рассматриваемого продукта таким образом, чтобы специалисты по регулированию риска могли установить, нужны ли в этой связи какие-либо меры, и если нужны, то принять хорошо обоснованные и надлежащие решения.

РАЗДЕЛ 4. ОБЩИЕ СООБРАЖЕНИЯ

ОПИСАНИЕ РАСТЕНИЯ, ВЫВЕДЕННОГО МЕТОДОМ РЕКОМБИНАНТНОЙ ДНК

22. Необходимо дать описание растения, выведенного методом рекомбинантной ДНК, которое представлено в целях оценки безопасности. Это описание должно включать идентификационные данные культуры, явления трансформации, подлежащие анализу, и тип и назначение изменения. Это описание должно быть достаточно подробным, для того чтобы можно было легче понять характер пищевого продукта, представленного в целях оценки безопасности.

ОПИСАНИЕ РАСТЕНИЯ-ХОЗЯИНА И ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В ПИЩУ

23. Следует представить всестороннее описание растения-хозяина. Необходимые данные и информация должны включать нижеследующие элементы, но не обязательно ограничиваться ими:

- а) обычное или общепринятое название; научное название; и таксономическая классификация;
- б) предыстория культивирования и развития методом селекции с указанием, в частности, признаков, которые могут отрицательно воздействовать на здоровье человека;
- в) информация о генотипе и фенотипе растения-хозяина, имеющая отношение к его безопасности, в том числе о любой известной токсичности или аллергенности; и
- г) предыстория безопасного использования для употребления в пищу.

24. Соответствующую информацию о фенотипе следует представлять не только в отношении растения-хозяина, но и в отношении родственных видов или растений, которые внесли или могут внести существенный вклад в генетический багаж растения-хозяина.

25. Предыстория использования может включать информацию о том, каким обычно способом возделывалось, транспортировалось и хранилось данное растение, требуется ли специальная обработка для того, чтобы сделать данное растение безопасным для приема в пищу, какова обычная роль растения в рационе питания (например, какая часть растения используется в качестве источника пищевого продукта, существенен ли его уровень потребления в конкретных подгруппах населения, какие важные макро- или микроэлементы оно добавляет в рацион питания).

ОПИСАНИЕ ОРГАНИЗМА-ДОНОРА ИЛИ ОРГАНИЗМОВ-ДОНОРОВ

26. Следует представить информацию об организме-доноре (организмах-донорах) и, в надлежащих случаях, о других родственных видах. В этой связи очень важно определить, обладают ли организмы-доноры или иные близкие родственные представители этого семейства естественными характеристиками патогенности или выделения токсинов и есть ли у них иные свойства, которые могут отрицательно сказаться на здоровье человека (например, присутствие антипитательных веществ). Описание организма-донора должно включать:

- а) его обычное или общепринятое название;
- б) научное название;
- в) таксономическую классификацию;
- г) информацию о естественных отрицательных явлениях с точки зрения его безопасности при приеме в пищу, которые имели место в прошлом;
- д) информацию о выделяемых естественным путем токсинах, антипитательных веществах и аллергенах; в случае микроорганизмов — дополнительную информацию о патогенности и связи с известными патогенами; и
- е) информацию о том, использовался ли он в прошлом и используется ли он в настоящее время в качестве продовольственного товара, и о путях воздействия, помимо преднамеренного использования в качестве пищевого продукта (например, присутствие в качестве загрязнителей).

ОПИСАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИЗМЕНЕНИЯ ИЛИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ

27. Необходимо представить достаточную информацию о генетическом изменении, с тем чтобы можно было определить весь генетический материал, который потенциально передан растению-хозяину, и необходимую информацию для анализа данных в порядке подкрепления характеристик ДНК, вставленной в растение.

28. Описание процесса трансформации должно включать:

- а) информацию о конкретном методе, использованном для трансформации (например, трансформация с помощью агробактерий);
- б) информацию, в случае применимости, о ДНК, использованной для изменения растения (например, плазмиды-помощники), включая источник (например, растительный, микробный, вирусный, син-

тетический), идентификационные данные и описание ожидаемой функции растения; и

- в) информацию о промежуточных организмах-хозяевах, включая организмы (например, бактерии), использованные для создания или преобразования ДНК в целях трансформации организма-хозяина.

29. Следует представить информацию о ДНК-вставке, в том числе:

- а) характеристики всех генетических компонентов, включая маркерные гены, регулятивные и другие элементы, воздействующие на функцию ДНК;
- б) размер и идентификационные данные;
- в) расположение и ориентацию последовательности в конечном векторе/матрице; и
- д) функцию.

Определение характеристик генетического изменения или генетических изменений

30. Для того чтобы получить четкое представление о воздействии на состав и безопасность пищевых продуктов из растений, выведенных методом рекомбинантной ДНК, необходимо определить молекулярные и биохимические характеристики генетического изменения.

31. Необходимо представить информацию о встраивании ДНК в геном растения; она должна включать:

- а) характеристики и описание встроенного генетического материала;
- б) число сайтов вставок;
- в) организацию встроенного генетического материала в каждом сайте вставки, включая число копий и данные о последовательности встроенного материала и его микроокружения, достаточные для определения любых веществ, экспрессированных в виде соответствующей последовательности встроенного материала, или, если это более целесообразно, иную информацию, такую как анализ транскриптов или продуктов экспрессии, необходимых для определения любых новых веществ, которые могут присутствовать в данном пищевом продукте; и
- г) идентификационные данные любых раскрытых рамок считывания во встроенной ДНК или в созданной посредством встраивания в прилегающую геномную ДНК растения, в том числе рамок, которые могут привести к синтезу белков.

32. Необходимо представить информацию о любых экспрессированных веществах в растении, выведенном методом рекомбинантной ДНК; она должна включать:

- а) информацию о геномном продукте или продуктах (например, о белке или нетранслируемой РНК);
- б) функцию геномного продукта или геномных продуктов;
- в) описание фенотипа нового признака или признаков;
- г) уровень и сайт экспрессии в растении экспрессированного геномного продукта и уровни его метаболитов в растении, прежде всего в его съедобных частях; и
- д) по возможности, количество адресного геномного продукта или продуктов, если функция экспрессированной последовательности/гена заключается в накоплении специфичной эндогенной мРНК или белка.

33. Кроме того, необходимо представить информацию с целью:

- а) показать, сохранилось ли расположение генетического материала, использованного для встраивания, или существенно ли изменилось его расположение после того, как он был встроен;
- б) показать, привела ли преднамеренная модификация, которой была подвергнута последовательность аминокислоты экспрессированного белка, к изменениям в его посттрансляционной модификации, или воздействует ли она на сайты, которые имеют исключительно важное значение для его структуры или функции;
- в) показать, было ли достигнуто преднамеренное последствие модификации, и что все экспрессированные признаки выражены и унаследованы таким образом, что они будут носить стабильный характер в течение многих поколений в соответствии с законами наследственности. Если характеристики фенотипа невозможно измерить непосредственно, то в этом случае может оказаться необходимым изучить наследственность встроеной части самой ДНК или экспрессию соответствующей РНК;
- г) показать, выражены ли новые экспрессированные признаки, как и ожидалось, в соответствующих тканях таким образом и на таких уровнях, которые соответствуют связанным с ним регуляторным последовательностям, вызывающим экспрессию соответствующего гена;
- д) указать наличие любого факта, позволяющего предположить, что один или несколько генов в растении-хозяине были подвержены процессу трансформации; и

- е) подтвердить идентификационные данные и характер экспрессии любых новых слитых белков.

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ

ЭКСПРЕССИРОВАННЫЕ ВЕЩЕСТВА (ВЕЩЕСТВА, НЕ ПРИНАДЛЕЖАЩИЕ К КЛАССУ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ)

Оценка возможной токсичности

34. Методы *in vitro* с использованием нуклеиновой кислоты позволяют встроить ДНК, что может привести к синтезу новых веществ в растении. Новые вещества могут быть обычными компонентами растительных пищевых продуктов, таких как белки, жиры, углеводы, витамины, которые в случае данного растения, выведенного методом рекомбинантной ДНК, являются новыми. Новые вещества могут также включать новые метаболиты, выделенные под воздействием ферментов, образовавшихся в результате экспрессии встроеной ДНК.

35. При проведении оценки безопасности необходимо учитывать химическую природу и функцию нового экспрессированного вещества и определять концентрацию этого вещества в съедобных частях растения, выведенного методом рекомбинантной ДНК, включая отклонения и средние значения. Следует также рассмотреть диетологическое воздействие и возможные последствия для соответствующих подгрупп населения.

36. Необходимо представить информацию с целью убедиться в том, что гены, кодирующие известные токсины или антипитательные вещества, присутствующие в организмах-донорах, не передаются растениям, выведенным методом рекомбинантной ДНК, которые обычно не проявляют этих токсических или антипитательных характеристик. Этот момент особенно важен в тех случаях, когда растение, выведенное методом рекомбинантной ДНК, перерабатывается иным образом, нежели растение-донор, поскольку традиционные методы переработки пищевых продуктов, связанных с организмами-донорами, могут привести к дезактивации, разложению или ликвидации антипитательных веществ или токсинов.

37. По причинам, изложенным в Разделе 3, обычные токсикологические исследования можно, как считается, не проводить в тех случаях, когда данное вещество или близкое родственное вещество не представляет опасности при его приеме в пищу с учетом его функции и воздействия. В других случаях может потребоваться проведение обычных токсикологических или других соответствующих исследований на этом новом веществе.

38. В случае белков оценка потенциальной токсичности должна ограничиваться определением сходных характеристик последовательностей аминокислот между белком и известными белковыми токсинами и антипита-

тельными веществами (например, ингибиторами протеазы, лектинами), а также устойчивости к нагреванию или к переработке и расщеплению в соответствующих репрезентативных системах, имитирующих желудочно-кишечные условия. В тех случаях, когда белок, присутствующий в данном пищевом продукте, не обнаруживает сходства с белками, которые ранее без всякой опасности потреблялись в пищу, и с учетом его биологической функции в растении, если она известна, может потребоваться проведение соответствующих исследований на пероральную токсичность³.

39. Потенциальная токсичность небелковых веществ, которые не употреблялись в пищу безопасным образом, должна оцениваться в каждом конкретном случае в зависимости от идентификационных данных и биологической функции данного вещества в растении и его диетологического воздействия. Типы исследований, которые необходимо провести с учетом традиционного токсикологического подхода могут включать исследования, касающиеся метаболизма, токсикокинетики, субхронической токсичности, хронической токсичности/канцерогенности, а также токсичности для репродуктивного здоровья и развития.

40. Это может потребовать изоляции нового вещества из растения, выведенного методом рекомбинантной ДНК, либо синтеза или производства вещества из какого-либо альтернативного источника, в каком случае необходимо показать, что с биохимической, структурной и функциональной точек зрения этот материал эквивалентен тому материалу, который вырабатывается в растении, выведенном методом рекомбинантной ДНК.

Оценка возможной аллергенности (белков)

41. Когда белок или белки, выделенные в результате встроенного гена, присутствуют в пищевом продукте, его необходимо во всех случаях оценить на предмет потенциальной аллергенности. Комплексный, поэтапный и индивидуальный подход, используемый при оценке потенциальной аллергенности новых экспрессированных белков, должен строиться на различных критериях, используемых в нужном сочетании (поскольку ни один критерий сам по себе не может с достаточной точностью предсказать наличие или отсутствие аллергенности). Как указывается в пункте 20, данные необходимо получить с использованием научно обоснованных методов. Детальное изложение вопроса, которое необходимо рассмотреть в этом случае, содержится в приложении к настоящему документу⁴.

³ Руководящие принципы проведения исследований на пероральную токсичность были разработаны на международных форумах, например, Руководящие принципы проверки химических веществ в ОЭСР.

⁴ При разработке приложения к настоящим Руководящим положениям использовался доклад консультации экспертов ФАО/ВОЗ, проведенной в 2001 году, в котором содержится ссылка на некоторые схемы принятия решений.

42. Новые экспрессированные белки в пищевых продуктах, полученных из растений, выведенных методом рекомбинантной ДНК, следует оценить на предмет их возможной роли в проявлении энтеропатии к растительным белкам, если встроенный генетический материал получен от пшеницы, ржи, ячменя, овса или родственных зерновых злаков.

43. Передачу генов от обычно аллергенных продуктов и от продуктов, известных тем, что они вызывают энтеропатию, чувствительную к растительным белкам, в людях с чувствительной реакцией, следует избегать, если только документально не подтверждено, что переданный ген не кодирует аллерген или белок, причастный к энтеропатии, чувствительной к растительным белкам.

Анализ состава ключевых компонентов

44. Результаты анализа концентраций ключевых компонентов⁵ в растении, выведенном методом рекомбинантной ДНК, в особенности тех, которые обычно употребляются в пищу, следует сопоставлять с результатами эквивалентного анализа обычного аналога, выращенного и собранного в тех же условиях. В некоторых случаях необходимо рассмотреть возможность проведения дополнительного сопоставления с растением, выведенным методом рекомбинантной ДНК в ожидаемых агрономических условиях (например, с применением гербицида). Статистическую значимость любого наблюдаемого различия следует оценивать с учетом диапазона естественных колебаний этого параметра с целью определить его биологическое значение. Компаратор или компараторы, используемые в процессе этой оценки в идеальном случае должны быть близки к изогенной линии исходного сорта. Вместе с тем, может оказаться, что на практике сделать это удастся не всегда. В этом случае необходимо выбрать ту линию, которая расположена как можно ближе. Это сопоставление в сочетании, при необходимости, с оценкой воздействия имеет целью установить, что вещества, которые имеют важное значение с точки зрения питания или которые могут отрицательно сказаться на безопасности данного пищевого

⁵ Ключевые питательные вещества или ключевые антипитательные вещества — это те компоненты, содержащиеся в конкретном продукте, которые могут оказать существенное воздействие на рацион питания в целом. Ими могут быть важнейшие составляющие (жиры, белки и углеводы в качестве питательных веществ или ингибиторы ферментов в качестве антипитательных веществ) или второстепенные соединения (минеральные соли, витамины). Ключевыми токсическими веществами являются те соединения, обладающие существенным токсикологическим потенциалом, которые, как известно, содержатся в растении в силу своей природы, например, те соединения, у которых уровень и эффективность токсических свойств может оказать существенное воздействие на здоровье человека (например, соланин в картофеле, если его уровень повышен, селен в пшенице), и аллергены.

продукта, не были изменены таким образом, что это может оказать неблагоприятное воздействие на здоровье человека.

45. Опытные участки должны быть расположены в репрезентативном диапазоне экологических условий, в которых, как ожидается, будут произрастать различные сорта этого растения. Для того чтобы получить точную оценку характеристик состава этого вещества в пределах этого диапазона, число опытных участков должно быть достаточным. Аналогичным образом, для того чтобы смоделировать адекватное воздействие на них самых различных условий, встречающихся в природе, эти опыты следует проводить в течение достаточного числа поколений. Для сведения к минимуму экологических последствий и ограничения любого последствия, обусловленного естественным изменением генотипа в пределах данной разновидности культуры, каждый опытный участок должен быть реплицирован. Для обнаружения изменений в ключевых компонентах число отобранных растений должно быть достаточным, а методы анализа должны быть достаточно чувствительными и специфичными.

Оценка метаболитов

46. Некоторые растения, выведенные методом рекомбинантной ДНК, возможно, изменились таким образом, что это привело к появлению новых различных метаболитов в данном пищевом продукте или к изменению их уровней. В этой связи необходимо изучить потенциал накопления в пищевом продукте метаболитов, которые могут оказать негативное воздействие на здоровье человека. Оценка безопасности таких растений предполагает необходимость проверки уровней остаточных количеств и метаболитов в данном пищевом продукте и оценку любых изменений в характере питательных свойств. Если установлено, что уровень остаточных количеств или метаболитов в пищевых продуктах изменился, следует изучить его потенциальное воздействие на здоровье человека с использованием обычных процедур определения безопасности таких метаболитов (например, с помощью процедур оценки безопасности химических веществ в пищевых продуктах для здоровья человека).

Переработка пищевых продуктов

47. Следует также изучить потенциальное воздействие переработки, в том числе приготовления в домашних условиях, на пищевые продукты, полученные из растений, выведенных методом рекомбинантной ДНК. Например, в результате переработки могут произойти изменения параметров терлостойкости эндогенных токсических веществ или биодоступности какого-либо важного питательного вещества. В этой связи необходимо представить информацию с описанием условий переработки, применяемых в процессе производства того или иного пищевого ингредиента на основе данного растения. Например, в случае растительного масла необ-

ходимо представить информацию о процессе экстракции и любых последующих мерах по очистке.

Изменение состава питательных веществ

48. Оценка возможных изменений в составе ключевых питательных веществ, которая должна проводиться на всех растениях, выведенных методом рекомбинантной ДНК, уже рассматривалась в разделе «Анализ состава ключевых компонентов». Однако пищевые продукты, полученные из растений, выведенных методом рекомбинантной ДНК, которые подверглись модификации в целях преднамеренного изменения питательных качеств или функциональности, должны подвергаться дополнительной оценке на определение питательных свойств с целью оценить последствия изменений и выяснить вопрос о том, может ли измениться количество приема питательных веществ в результате включения таких пищевых продуктов в рацион питания.

49. Для оценки возможного приема в пищу продуктов, полученных из растений, выведенных методом рекомбинантной ДНК, следует использовать информацию об известной структуре использования и потребления такого продукта и его производных. Для оценки диетологических последствий изменения структуры питательных веществ как на обычном, так и на максимальном уровнях потребления необходимо использовать величину ожидаемого приема такого пищевого продукта. Оценка, основанная на максимально возможном уровне потребления, дает гарантию того, что потенциал любых нежелательных диетологических последствий будет обнаружен. При этом необходимо обращать внимание на конкретные физиологические характеристики и потребности с точки зрения обмена веществ конкретных групп населения, таких как младенцы, дети, беременные и кормящие грудью женщины, пожилые и все те, кто страдает хроническими болезнями или у кого нарушена иммунная система. Результаты анализа диетологических последствий и потребностей конкретных подгрупп населения могут свидетельствовать о необходимости проведения дополнительных оценок питательных свойств. Важно также выяснить, в какой степени измененный питательный элемент биологически доступен и сохраняет стабильность в течение времени и в процессе переработки и хранения.

50. Использование методов селекции растений, включая методы *in vitro* с использованием нуклеиновой кислоты, для изменения уровня питательных свойств в сельскохозяйственных культурах может привести к существенному изменению двумя способами. Преднамеренная модификация составляющих растения может привести к изменению общего характера питательных свойств продукта, полученного из этого растения, и это изменение может сказаться на диетологическом статусе отдельных лиц, по-

требляющих этот пищевой продукт. Тот же эффект могут иметь и непредусмотренные изменения питательных веществ. Хотя каждый компонент растения, выведенного методом рекомбинантной ДНК, может быть оценен как безопасный, все же произведенное изменение необходимо оценить с точки зрения ее воздействия на общий характер питательных свойств.

51. Если результатом изменения является какой-либо пищевой продукт, например, растительное масло, состав которого существенно отличается от его обычного аналога, то в качестве компараторов, позволяющих оценить диетологическое воздействие данного продукта, может быть целесообразным использовать другие обычные продукты питания или их компоненты (например, продукты или их компоненты, у которых состав питательных веществ ближе к составу продукта, полученного из растения, выведенного методом рекомбинантной ДНК).

52. В силу географических и культурных различий в структуре потребления пищевых продуктов, изменение питательных свойств какого-то конкретного продукта может иметь более выраженные последствия в одних географических районах или в одних культурных группах населения, по сравнению с другими. Некоторые растения служат для определенных групп населения важнейшим источником какого-либо конкретного питательного вещества, поэтому необходимо определить эти вещества и те группы населения, которые могут быть затронуты.

53. Некоторые пищевые продукты нуждаются в дополнительной проверке. Например, в случае пищевых продуктов, полученных из растений выведенных методом рекомбинантной ДНК, могут быть оправданы исследования на животных, если ожидается, что биодоступность питательных веществ изменится или их состав будет несопоставим с обычными пищевыми продуктами. Кроме того, в случае пищевых продуктов, предназначенных для укрепления здоровья, могут понадобиться конкретные диетологические, токсикологические и другие соответствующие исследования. Если характеристики данного пищевого продукта указывают на то, что имеющихся данных для проведения тщательной оценки безопасности недостаточно, то в этом случае можно потребовать проведения должным образом разработанных исследований на животных с использованием данных продуктов в целом.

РАЗДЕЛ 5. ПРОЧИЕ СООБРАЖЕНИЯ

ПОТЕНЦИАЛЬНОЕ НАКОПЛЕНИЕ ВЕЩЕСТВ, ИМЕЮЩИХ ВАЖНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА

54. Некоторые растения, выведенные методом рекомбинантной ДНК, могут обнаруживать признаки (например, устойчивость к гербицидам), которые косвенно могут привести к возникновению потенциала накоп-

ления остаточных количеств пестицидов, измененных метаболитов таких остаточных количеств, токсических метаболитов, загрязнителей или иных веществ, которые могут иметь отношение к здоровью человека. При проведении оценки безопасности этот потенциал накопления необходимо учитывать. Для определения безопасности таких соединений следует применять обычные процедуры (например, процедуры оценки безопасности химических веществ для здоровья человека).

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МАРКЕРНЫХ ГЕНОВ УСТОЙЧИВОСТИ К АНТИБИОТИКАМ

55. В процессе будущей работы по выведению растений методом рекомбинантной ДНК следует использовать альтернативные технологии трансформации, которые не приводят к образованию маркерных генов, устойчивых к антибиотикам (если такие технологии доступны и если их безопасность подтверждена).

56. Возможность передачи генов от растений и изготовленных из них продуктов микроорганизмам желудочно-кишечного тракта или человеческим клеткам считается редкой в силу множества сложных и маловероятных событий, которые должны произойти в соответствующем порядке. Тем не менее, полностью отрицать возможность таких событий нельзя⁶.

57. При оценке безопасности пищевых продуктов, содержащих маркерные гены устойчивости к антибиотикам, необходимо рассмотреть следующие факторы:

- а) клиническое и ветеринарное использование и важность рассматриваемого антибиотика;

(Некоторые антибиотики являются единственным доступным средством для лечения некоторых клинических состояний (например, ванкомицин для лечения некоторых стафилококковых инфекций). Маркерные гены, кодирующие устойчивость к таким антибиотикам в растениях, выведенных методом рекомбинантной ДНК, использоваться не должны.)

- б) приведет ли наличие в пищевом продукте фермента или белка, кодируемого маркерным геном устойчивости к антибиотикам, к снижению эффективности лечения с помощью антибиотика, принимаемого перорально; и

(Эта оценка должна давать возможность определить количество принятого перорально антибиотика, которое может уменьшится в резуль-

⁶ В случае высоких уровней концентрации бактерий, размножающихся естественным путем, которые устойчивы к антибиотикам, вероятность передачи такими бактериями этой устойчивости другим бактериям будет на несколько порядков выше вероятности передачи от поглощенной пищи бактериям.

тате разрушающего воздействия фермента, присутствующего в пищевом продукте, с учетом таких факторов, как дозировка антибиотика, количество фермента, который может остаться в пище после его нахождения в условиях желудочно-кишечного тракта, включая нейтральную или щелочную среду в желудке и необходимость в кофакторах фермента (например АТФ) для активизации его действия и предполагаемую концентрацию таких факторов в продукте.)

в) безопасность генного продукта, как и в случае любого другого экспрессированного генного продукта.

58. Если оценка данных и информации предполагает, что наличие маркерного гена или генного продукта, кодирующего устойчивость к антибиотикам, представляет собой риск для здоровья человека, то наличие такого маркерного гена или генного продукта в пищевом продукте следует исключить. Гены устойчивости к антибиотикам, используемые в производстве продуктов питания, которые кодируют устойчивость к антибиотикам, используемым в клинических условиях, в пищевых продуктах присутствовать не должны.

ПЕРЕСМОТР ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ

59. Оценка безопасности имеет целью дать возможность сделать вывод о том, является ли новый пищевой продукт столь же безопасным, что и его обычный аналог с учетом диетологического воздействия любых изменений на содержание и ценность питательных веществ. Тем не менее, оценку безопасности следует пересматривать с учетом новой научной информации, которая ставит под сомнение выводы, сделанные по результатам первоначальной оценки безопасности.

ПРИЛОЖЕНИЕ: ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОЙ АЛЛЕРГЕННОСТИ

РАЗДЕЛ 1. ВВЕДЕНИЕ

1. Все новые экспрессированные белки⁷ в растениях, выведенных методом рекомбинантной ДНК, которые могут присутствовать в конечном продукте, должны оцениваться на предмет их потенциала вызывать аллергические реакции. Эта оценка имеет целью выяснить следующие вопросы: является ли новый экспрессированный белок именно тем белком, к которому уже могут быть чувствительны некоторые люди, и может ли какой-либо новый белок в пищевом рационе вызвать аллергическую реакцию у определенной группы людей.

2. В настоящее время какого-либо окончательного теста, на который можно было бы положиться в плане предсказания аллергической реакции у людей на новый экспрессированный белок, не существует, поэтому в оценке возможной аллергенности новых экспрессированных белков рекомендуется использовать комплексный, поэтапный и индивидуальный подход, описанный ниже. В соответствии с этим подходом в расчет принимаются факты, выведенные из различных видов информации и данных, поскольку ни один критерий сам по себе не позволяет сделать достаточно точный прогноз.

3. Конечным результатом оценки является определение вероятности того, что данный белок является пищевым аллергеном.

РАЗДЕЛ 2. КОНЦЕПЦИЯ ОЦЕНКИ

4. На начальных этапах оценки возможной аллергенности любых новых экспрессированных белков определяются следующие моменты: источник привнесенного белка; любое существенное сходство между последовательностью аминокислот белка и последовательностью известных аллергенов; и его структурные свойства, включая подверженность расщеплению под действием ферментов и стойкость к теплу и/или обработке в кислотной и ферментной среде, но не ограничиваясь ими.

5. Поскольку какого-либо одного теста, который позволял бы предсказать возможность ответной реакции иммуноглобулина Е человека на пе-

⁷ Эта концепция оценки не применяется к выяснению вопроса о том, могут ли новые экспрессированные белки вызвать энтеропатию к растительным белкам или другим веществам. Вопрос энтеропатии уже рассматривается в оценке возможной аллергенности (белков), пункт 42 Руководящих положений по проведению оценки безопасности пищевых продуктов из растений, выведенных методом рекомбинантной ДНК. Кроме того, эта концепция не применяется к оценке пищевых продуктов, в случае которых для целей подавления аллергической реакции активность генных продуктов снижена.

оральное воздействие, не существует, первым шагом по определению характеристик новых экспрессированных белков должно быть сопоставление последовательности аминокислот и некоторых физико-химических характеристик нового экспрессированного белка с характеристиками уже установленных аллергенов на основе имеющихся фактических данных. Это предполагает необходимость изоляции любых новых экспрессированных белков из растения, полученного методом рекомбинантной ДНК, либо синтеза или получения вещества из альтернативного источника, в каком случае необходимо показать, что материал по своей структуре, функциям и биохимическим свойствам эквивалентен материалу, выработанным трансгенным растением. Особое внимание следует уделять выбору хозяина экспрессии, поскольку на аллергенный потенциал белка могут оказать воздействие посттрансляционные модификации, которые допускаются различными хозяевами (т. е. эукариотические системы против прокариотических систем).

6. Кроме того, важно выяснить следующий вопрос: известно ли, что данный источник может вызвать аллергические реакции. В любом случае следует допускать, что гены, полученные из известных аллергенных источников, кодируют соответствующий аллерген, если только научные данные не свидетельствуют об обратном.

РАЗДЕЛ 3. ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ОЦЕНКА

3.1. ИСТОЧНИК БЕЛКА

7. В качестве части данных, подтверждающих безопасность пищевых продуктов из растений, выведенных методом рекомбинантной ДНК, информация должна включать любые сообщения об аллергенности, связанной с организмом-донором. В качестве аллергенных источников генов будут определяться те организмы, по которым имеются разумные фактические данные, свидетельствующие об аллергии, вызванной реакцией иммуноглобулина Е на пероральное, респираторное или контактное воздействие. Знание источника привнесённого белка позволяет идентифицировать средства и соответствующие данные, которые следует рассмотреть в ходе оценки аллергенности. Они включают наличие сывороток для целей скрининга; документально подтвержденные данные о типе, серьезности и частоте аллергических реакций; структурные характеристики и последовательность аминокислот; физико-химические и иммунологические свойства (если они имеются) известных аллергенных белков из данного источника.

3.2. ГОМОЛОГИЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ АМИНОКИСЛОТ

8 Сопоставление гомологии последовательностей имеет целью оценить степень, в которой новый экспрессированный белок схож по своей струк-

туре с известным аллергеном. Эта информация дает возможность сделать вывод о наличии у этого белка аллергенного потенциала. Необходимо произвести поиск гомологии последовательностей в целях сопоставления структуры всех новых экспрессированных белков со всеми известными аллергенами. Для предсказания общих структурных сходств необходимо провести поиск с использованием различных алгоритмов, таких как FASTA или BLASTP. Для определения последовательностей, которые могут представлять собой линейные эпитопы, необходимо также использовать такую методику, как поэтапный поиск смежных идентичных сегментов аминокислот. Для того чтобы свести к минимуму возможность неправильных негативных или неправильных позитивных результатов, объем поиска смежных сегментов аминокислот следует определять исходя из научно обоснованных предпосылок⁸. Для того чтобы получить биологически значимые результаты, необходимо использовать утвержденные процедуры поиска и оценки.

9. Между экспрессированным новым белком и известным аллергеном может, как считается, существовать перекрестная реактивность с иммуноглобулином E в том случае, если в сегменте насчитывается 80 или более аминокислот (FAO/WHO 2001) или если на этот счет есть другие научно обоснованные критерии. Вся информация, полученная в результате сопоставления гомологии последовательностей между экспрессированным новым белком и известными аллергенами, должна отражаться в отчете, с тем чтобы в каждом конкретном случае можно было провести научно обоснованную оценку.

10. Поиски гомологии последовательностей страдают определенными недостатками. В частности, такие сопоставления ограничиваются последовательностями известных аллергенов в имеющихся базах данных общего пользования и в научной литературе. Кроме того, они не всегда способны обнаружить прерывистые эпитопы, которые могут соединяться со специфичными антителами иммуноглобулина E.

11. Отрицательный результат поиска гомологии последовательностей указывает на то, что экспрессированный новый белок не является известным аллергеном и вряд ли обладает перекрестной реактивностью с известными аллергенами. Результат, указывающий на отсутствие существенной гомологии последовательностей, следует рассматривать в процессе оценки ал-

⁸ Консультация FAO/ВОЗ, состоявшаяся в 2001 году, пришла к выводу о целесообразности перейти от поиска 8 идентичных сегментов аминокислот до 6. Чем меньше последовательность пептидов, используемая в поэтапном сопоставлении, тем больше вероятность неправильных позитивных результатов, и напротив, чем больше используемая последовательность пептидов, тем выше вероятность получения неправильных негативных результатов, что тем самым снижает полезность такого сопоставления.

лергенного потенциала экспрессированных новых белков вместе с другими данными, указанными в настоящей концепции. В соответствующих случаях необходимо проводить дополнительные исследования (см. также разделы 4 и 5). Положительный результат поиска гомологии последовательностей указывает на то, что экспрессированный новый белок, вероятно, является аллергическим. Если этот продукт следует подвергнуть более глубокому изучению, то его необходимо исследовать с помощью сыворотки от людей, чувствительных к идентифицированному аллергическому источнику.

3.3. УСТОЙЧИВОСТЬ К ПЕПСИНАМ

12. У некоторых пищевых аллергенов наблюдается устойчивость к расщеплению пепсином; таким образом, между устойчивостью к расщеплению пепсином и аллергическим потенциалом существует определенная связь⁹. Поэтому устойчивость белка к разрушению в присутствии пепсина в соответствующих условиях указывает на необходимость дальнейшего анализа в целях установления вероятности того, что экспрессированный новый белок обладает свойством аллергена. Полезность этого метода можно повысить путем разработки последовательного и хорошо обоснованного протокола определения устойчивости к пепсину. Однако следует учитывать, что отсутствие устойчивости к пепсину не исключает того, что экспрессированный новый белок может быть соответствующим аллергеном.

13. Хотя протокол определения устойчивости к пепсину рекомендуется использовать самым настоятельным образом, все же следует признать, что в настоящее время существуют и другие протоколы определения устойчивости к ферментам. В случае представления надлежащего обоснования можно использовать альтернативные протоколы¹⁰.

РАЗДЕЛ 4. СКРИНИНГ НА СПЕЦИФИЧНУЮ СЫВОРОТКУ

14. Для тех белков, которые происходят из источника, который, как известно, является аллергическим, или гомология последовательностей которого совпадает с известным аллергеном, и в тех случаях, когда имеются соответствующие сыворотки, необходимо проводить иммунологическое испытание. Для проверки специфического связывания белка с антителами класса иммуноглобулина Е в ходе испытания *in vitro* можно использовать сыворотку от людей, у которых аллергия на данный источник белка подтверждена клиническими методами. Исключительно важным вопросом такого

⁹ Для установления этой связи был использован метод, изложенный в фармакопее США (1995 г.) (Astwood et al.1996).

¹⁰ Доклад Совместной консультации экспертов ФАО/ВОЗ по аллергенности пищевых продуктов, полученных методом биотехнологии (2001 год): раздел «6.4 Устойчивость к пепсинам».

испытания является наличие сыворотки человека от достаточного числа людей¹¹. Кроме того, для получения объективного результата испытания, качество сывороток и процедура испытаний должны быть стандартизованы. В случае белков из источников, о которых не известно, являются они аллергенными или нет, и которые не обнаруживают гомологии последовательностей при сопоставлении с известным аллергеном, можно рассмотреть вопрос о проведении адресного скрининга сыворотки в тех случаях, когда такие проверки, как описано в п. 17, являются доступными.

15. В случае экспрессированного нового белка, полученного из известного аллергенного источника, негативный результат иммунологического испытания *in vitro* нельзя считать достаточным. Его следует рассматривать как подтверждение необходимости проведения дополнительного испытания, например возможного использования теста на коже и протоколов *ex vivo*¹². Положительный результат таких испытаний будет указывать на потенциальный аллерген.

РАЗДЕЛ 5. ПРОЧИЕ СООБРАЖЕНИЯ

16. Абсолютная подверженность воздействию экспрессированного нового белка и последствия соответствующей обработки пищевых продуктов будут, в общем и целом, подтверждать вывод о том, что он обладает потенциальным риском для здоровья человека. В этой связи при определении видов обработки, которые будут применяться, и их воздействия на присутствие белка в конечном пищевом продукте следует учитывать характер данного пищевого продукта, который предназначен для потребления.

17. По мере накопления научных знаний и развития технического прогресса для оценки потенциала аллергенности экспрессированных новых белков можно использовать, в качестве одного из компонентов методики оценки, другие методы и средства. Эти методы должны быть научно

¹¹ В соответствии с докладом Совместной консультации экспертов ФАО/ВОЗ по аллергенности пищевых продуктов, полученных методом биотехнологии (22–25 января 2001 года, Рим, Италия), для обеспечения 99-процентной уверенности в том, что новый белок не является аллергеном (в случае, если речь идет о важнейшем аллергене), требуется не менее 8 соответствующих сывороток. Аналогичным образом, в случае второстепенного аллергена для достижения такого же уровня уверенности требуется не менее 24 соответствующих сывороток. Такое количество сывороток для целей испытаний, как признается, может быть недоступным.

¹² Процедура *ex vivo* описывается в качестве испытания на аллергенность с использованием клеток или культуры тканей от людей, обнаруживающих аллергию (доклад Совместной консультации экспертов ФАО/ВОЗ по аллергенности пищевых продуктов, полученных методом биотехнологии).

обоснованы и могут включать адресный скрининг сыворотки (т. е. оценку связывания с иммуноглобулином Е в сыворотке людей, которые обнаруживают подтвержденную клиническими методами аллергическую реакцию на в целом родственные категории пищевых продуктов); создание международных банков сыворотки; использование животных моделей; и изучение экспрессированных новых белков применительно к Т-клеточным эпитопам и структурным фрагментам, связанным с аллергенами.

РУКОВОДЯЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МИКРООРГАНИЗМОВ, ВЫВЕДЕННЫХ МЕТОДОМ РЕКОМБИНАНТНОЙ ДНК

САС/GL 46-2003

РАЗДЕЛ 1. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

1. Настоящие руководящие положения подкрепляют принципы анализа риска пищевых продуктов, полученных методом современной биотехнологии, и регламентируют аспекты безопасности и питательных свойств пищевых продуктов, полученных с использованием микроорганизмов, созданных методом рекомбинантной ДНК¹. Микроорганизмы, созданные методом рекомбинантной ДНК, которые используются для изготовления этих пищевых продуктов, обычно получают с использованием методов современной биотехнологии из штаммов с предысторией безопасного и целенаправленного использования в пищевой промышленности. Однако в тех случаях, когда у штаммов-реципиентов предыстории безопасного использования нет, необходимо установить их безопасность². Такие пищевые продукты или ингредиенты пищевых продуктов могут содержать жизнеспособные или нежизнеспособные микроорганизмы, созданные методом рекомбинантной ДНК, или могут быть получены путем ферментации с использованием микроорганизмов, созданных методом рекомбинантной ДНК, из которых такие микроорганизмы впоследствии удалены.

2. С учетом того, что нижеследующие вопросы могут решаться другими органами или с помощью других инструментов, в настоящем документе не рассматриваются:

- вопросы безопасности микроорганизмов, используемых в сельском хозяйстве (для защиты растений, в биоудобрениях, в кормах для животных или в пищевых продуктах, полученных от животных, которые откармливаются такими кормами и т. п.);

¹ Микроорганизмы, задействованные в этих видах применения, включают бактерии, дрожжи и мицелиальные грибы. (Такие виды применения могут включать изготовление йогурта, сыров, ферментированных колбасных изделий, натто, кимчи, хлеба, пива и вина, но не ограничиваться ими.)

² Установление критерия безопасности микроорганизмов, используемых в производстве пищевых продуктов, у которых нет предыстории безопасного использования, в круг вопросов, рассматриваемых в настоящем документе, не входит.

- риски, связанные с высвобождением в окружающую среду микроорганизмов, полученных методом рекомбинантной ДНК, которые используются в производстве пищевых продуктов;
- безопасность веществ, вырабатываемых микроорганизмами, используемыми в качестве пищевых или технологических добавок, включая ферменты для использования в производстве пищевых продуктов³;
- специфичные преимущества, имеющие целью укрепление здоровья, или последствия, относящиеся к симбиозу, которые могут быть приписаны использованию микроорганизмов в пищевых продуктах; или
- вопросы, относящиеся к безопасности работников пищевой промышленности, работа которых связана с микроорганизмами, полученными методом рекомбинантной ДНК.

3. Множество микроорганизмов, используемых в пищевой промышленности обладало длительной предысторией безопасного использования, еще до того, как стала проводиться научная оценка. Некоторые микроорганизмы были подвергнуты научной оценке с помощью таких методов, которые позволили полностью описать все потенциальные риски, связанные с пищевым продуктом, который они обычно вырабатывают, включая в некоторых случаях потребление жизнеспособных микроорганизмов. Кроме того, Принципы анализа риска Кодекса, в частности для оценки риска, предназначены, прежде всего, для применения к конкретным химическим соединениям, таким как пищевые добавки и остатки пестицидов, или к конкретным химическим или микробиологическим загрязнителям, которые сопряжены с идентифицируемыми опасностями и рисками; на первоначальном этапе они не предназначались для применения к преднамеренным видам использования микроорганизмов в процессах переработки пищевых продуктов или в продуктах, трансформируемых методом микробной ферментации. Оценки безопасности, которые проводились ранее, были в основном сосредоточены на подтверждении отсутствия свойств, связанных с патогенностью этих микроорганизмов, и сообщений о неблагоприятных последствиях, приписываемых попаданию этих микроорганизмов в пищеварительный тракт, а не на оценке результатов предписанных исследований. Кроме того, многие пищевые продукты содержат вещества, которые — в том случае, если бы они были подвергнуты обычным методам проверки безопасности, — были бы сочтены вредными.

³ В настоящее время Объединенный комитет экспертов ФАО/ВОЗ по пищевым добавкам (ОКЭПД) пересматривает руководящие положения по общим спецификациям и сообщениям в отношении ферментных препаратов, используемых в переработке пищевых продуктов. Эти руководящие положения используются для оценки ферментных препаратов, полученных на основе генетически измененных микроорганизмов.

Таким образом, в тех случаях, когда речь идет о безопасности продукта в целом, необходимо использовать более адресный подход.

4. Информация, которая учитывается при разработке этого подхода, включает:

- а) использование живых микроорганизмов в процессе производства пищевых продуктов;
- б) рассмотрение видов генетических модификаций, которые, возможно, были внесены в эти организмы;
- в) виды имеющихся методологий проведения оценки безопасности; и
- г) вопросы, конкретно относящиеся к использованию микроорганизмов на основе рекомбинантной ДНК в процессе производства пищевых продуктов, включая их генетическую устойчивость, потенциал передачи генов, колонизацию желудочно-кишечного тракта и их стойкость⁴, взаимодействие, которое может быть у микроорганизмов, полученных на основе рекомбинантной ДНК, с кишечной-желудочной флорой или млекопитающим-хозяином, и любое воздействие микроорганизмов на основе рекомбинантной ДНК на иммунную систему.

5. В основе этого подхода лежит принцип, в соответствии с которым безопасность пищевых продуктов, полученных с использованием рекомбинантных микроорганизмов, оценивается по их обычным аналогам, для которых характерна предыстория безопасного использования не только применительно к продукту, полученному на основе того или иного микроорганизма, созданного методом рекомбинантной ДНК, но и применительно к самому микроорганизму. Этот подход учитывает как преднамеренные последствия, так и непреднамеренные. Вместо того чтобы определять каждый вид опасности, связанный с конкретным пищевым продуктом или микроорганизмом, его цель заключается в выявлении новых или измененных видов опасности по отношению к обычному аналогу.

6. Этот метод оценки безопасности вписывается в рамки концепции оценки риска, которая рассматривается в разделе 3 Принципов анализа риска

⁴ Под стойкостью понимается выживание микроорганизмов в желудочно-кишечном тракте в течение времени, превышающего два интестинальных транзитных периода (Международный институт наук о жизни, «Оценка безопасности жизнеспособных генетически измененных микроорганизмов, используемых в качестве пищи», 1999 год, Брюссель; Совместная консультация экспертов ФАО/ВОЗ по пищевым продуктам, полученным методом биотехнологии — «Оценка безопасности пищевых продуктов, полученных с использованием генетически измененных микроорганизмов», 24–28 сентября 2001 год, Женева, Швейцария).

пищевых продуктов, полученных методом современной биотехнологии. Если в ходе оценки безопасности выявлен новый или измененный вид опасности, проблема с питательными свойствами или иной фактор, представляющий интерес с точки зрения безопасности данного пищевого продукта, то сначала производится оценка риска с целью определить его отношение к здоровью человека. По итогам оценки безопасности и, в случае необходимости, дополнительной оценки риска данный пищевой продукт или компонент этого продукта, например, микроорганизм, используемый в процессе его производства, должен проверяться — до рассмотрения вопроса о его использовании в коммерческих целях — на соответствие критериям регулирования рисков согласно принципам анализа риска пищевых продуктов, полученных методом современной биотехнологии.

7. Помощь в проведении этого процесса оценки риска могут оказать такие меры по регулированию рисков, как послесбытовой мониторинг последствий для здоровья потребителей. Эти меры обсуждаются в п. 20 Принципов анализа риска, связанного с пищевыми продуктами, полученными методами современной биотехнологии.

8. Настоящие Руководящие положения содержат описание рекомендуемых подходов к проведению оценки безопасности пищевых продуктов, полученных с использованием микроорганизмов, созданных методом рекомбинантной ДНК, путем их сопоставления с обычным аналогом. Оценка безопасности должна быть сосредоточена на определении безопасности рекомбинантных микроорганизмов, используемых в процессе производства пищевых продуктов, и, в надлежащих случаях, на метаболитах, выработанных в результате воздействия рекомбинантных микроорганизмов на данный пищевой продукт. В Руководящих положениях определяются данные и информация, которые обычно применяются к проведению таких оценок. При проведении сопоставления микроорганизма, созданного методом рекомбинантной ДНК, или пищевого продукта, полученного с использованием такого рекомбинантного микроорганизма, с их соответствующими обычными аналогами необходимо принимать во внимание любые обнаруженные различия, независимо от того, являются ли они результатом преднамеренных или непреднамеренных последствий. Кроме того, необходимо должным образом учитывать взаимодействие микроорганизма, созданного методом рекомбинантной ДНК, с пищевой матрицей или микрофлорой и безопасность любого экспрессированного нового белка или белков и вторичных продуктов обмена веществ. Хотя эти Руководящие положения предназначены для пищевых продуктов, полученных с использованием микроорганизмов, созданных методом рекомбинантной ДНК, или их компонентов, все же описанный в них подход можно в целом применить и к пищевым продуктам, полученным с использованием микроорганизмов, которые были изменены с помощью иных методов.

РАЗДЕЛ 2. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

9. К настоящим Руководящим положениям применяются следующие определения:

Микроорганизм, созданный методом рекомбинантной ДНК означает бактерии, дрожжи или мицелиальные грибы, в которых генетический материал был изменен методом *in vitro* с использованием нуклеиновых кислот, включая рекомбинантную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) и прямую инъекцию нуклеиновых кислот в клетки или органеллы.

*Обычный аналог*⁵ — означает:

- микроорганизм/штамм с известной предысторией безопасного использования в производстве и/или переработке пищевых продуктов и родственный штамму, созданному методом рекомбинантной ДНК. В пищевом продукте этот микроорганизм может быть жизнеспособным или может быть из него удален при переработке или лишен жизнеспособности в процессе переработки; или
- пищевой продукт, изготовленный с использованием традиционных микроорганизмов, применяемых в пищевой промышленности, в случае которых существует опыт определения безопасности на основе их обычного использования в пищевой промышленности.

РАЗДЕЛ 3. ВВЕДЕНИЕ В СИСТЕМУ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

10. Большинство пищевых продуктов, которое производится в результате целенаправленного размножения микроорганизмов, берет свое начало в глубокой древности и считалось безопасным задолго до того, как появились научные методы оценки безопасности. Микроорганизмы обладают такими свойствами, как быстрые темпы роста, которые позволяют производить генетические модификации, будь то с использованием обычных методов или методов современной биотехнологии, на протяжении коротких периодов времени. Микроорганизмы, используемые в производстве продовольствия, которые были созданы с помощью обычных методов генной инженерии, обычно не подвергались на систематической основе обстоятельной химической, токсикологической, эпидемиологической или медицинской оценке до их реализации на рынке. Вместо этого микробиологи, микологи и технологи пищевой промышленности оценивают новые штаммы бактерий, дрожжей и мицелиальные грибы для определения их фенотипических характеристик, которые могут быть использованы в производстве пищевых продуктов.

⁵ Как признается, в обозримом будущем микроорганизмы, полученные методом современной технологии, в качестве обычных аналогов использоваться не будут.

11. Оценка безопасности микроорганизмов, созданных методом рекомбинантной ДНК, должна предусматривать документальное отражение фактов использования родственных микроорганизмов в пищевых продуктах, отсутствие свойств, которые, как известно, характерны для патогенов, у микроорганизмов, полученных методом рекомбинантной ДНК, или у штаммов-реципиентов, используемых для конструирования микроорганизмов методами рекомбинантной ДНК, а также известных отрицательных явлений, обусловленных организмами-реципиентами, или смежными организмами. Кроме того, если микроорганизм, созданный методом рекомбинантной ДНК, непосредственно воздействует на пищевой продукт или остается в нем, то в этом случае необходимо изучить любые последствия для безопасности данного пищевого продукта.

12. Использование модели оценки токсикологических воздействий на животных является важнейшим элементом оценки риска многих соединений, например пестицидов. Однако в большинстве случаев свойства вещества, которое подвергается проверке, описаны точно, его чистота известна, конкретной питательной ценностью оно не обладает и уровень его воздействия на организм человека в целом низок. В этой связи нет ничего относительно предосудительного в том, чтобы давать такие соединения в корм животным в диапазоне доз, которые на несколько порядков превышают уровни ожидаемого воздействия на человека, с целью определить любые потенциальные и значимые неблагоприятные последствия для здоровья людей. Таким образом, в большинстве случаев можно оценить уровни воздействия, при которых отрицательные последствия не наблюдаются, и с помощью соответствующих коэффициентов безопасности установить безопасные уровни приема.

13. Проверить риски, связанные с пищевыми продуктами в целом, которые представляют собой сложную смесь соединений, зачастую характеризующихся широким ассортиментом веществ, входящих в их состав, и широким диапазоном питательной ценности, с помощью методов исследования на животных напрямую невозможно. С учетом их объема и воздействия на насыщение их можно использовать только для скормливания животным в количестве, которое на несколько порядков ниже того количества, которое может присутствовать в рационе питания человека. К тому же, во избежание неблагоприятных последствий, которые не связаны непосредственно с самим материалом, при проведении исследований на животных в целях проверки пищевых продуктов необходимо в обязательном порядке проверить один из ключевых факторов — питательную ценность и сбалансированность используемого рациона питания. Поэтому обнаружение любых потенциальных неблагоприятных последствий и установление убедительным образом их связи с какой-либо конкретной характеристикой данного пищевого продукта может оказаться делом чрезвычайно трудным. Если описание данного пищевого продукта указывает на то, что для тщательной оценки безопасности имеющихся данных недостаточно, то в этом случае может потребоваться проведение

надлежащим образом спланированных исследований на животных в целях определения воздействия этих пищевых продуктов в целом. Еще одно соображение, которое необходимо учитывать при принятии решения о необходимости проведения исследования на животных, заключается в целесообразности подвергать подопытных животных такому исследованию, если вероятность получить значимую информацию невелика.

14. Исследования на животных, которые обычно используются в процессе токсикологических оценок, также нельзя напрямую применить к проверке потенциальных рисков, связанных с поглощением микроорганизмов, используемых для производства пищевых продуктов. Микроорганизмы — это живые образования со сложной структурой, состоящей из многочисленных биохимических веществ, и в этой связи они с чистыми соединениями не сопоставимы. В некоторых переработанных пищевых продуктах они могут остаться жизнеспособными после переработки и поглощения и могут конкурировать и, в некоторых случаях, задерживаться в кишечнике в течение продолжительных периодов времени. Соответствующие исследования на животных следует использовать для оценки безопасности микроорганизмов, созданных методом рекомбинантной ДНК, в тех случаях, когда донор, ген или генный продукт не имеет предыстории безопасного использования в пищевых продуктах, с учетом имеющейся информации, касающейся донора и характеристик измененного генетического материала и генного продукта. Кроме того, для оценки питательной ценности данного пищевого продукта или биодоступности экспрессированного нового вещества в данном пищевом продукте можно использовать надлежащим образом спланированные исследования на животных.

15. С учетом трудностей применения традиционных токсикологических методов проверки и оценки риска, связанного с пищевыми продуктами в целом, для оценки безопасности пищевых продуктов, полученных с использованием микроорганизмов, созданных методом рекомбинантной ДНК, нужен более целенаправленный подход. Эта проблема решена путем разработки многоотраслевого подхода к оценке безопасности, в котором учитываются предусмотренные последствия, характер модификации и поддающиеся обнаружению непредусмотренные изменения, которые могут проявиться в микроорганизме или в его воздействии на пищевой продукт, с использованием концепции существенной эквивалентности⁶.

⁶ Концепция «*существенной эквивалентности*», изложенная на Совместной консультации экспертов ФАО/ВОЗ по пищевым продуктам, полученным методом биотехнологии — Аспекты безопасности генетически измененных растений, 29 мая — 2 июня 2000 года, Женева, Швейцария, и в разделе 4.3 доклада Совместной консультации экспертов ФАО/ВОЗ по пищевым продуктам, полученным методом биотехнологии — Аспекты безопасности пищевых продуктов, полученных с использованием генетически измененных микроорганизмов, 24–28 сентября 2001 года, Женева (Швейцария).

16. Хотя акцент в оценке безопасности будет сделан на микроорганизме, созданном методом рекомбинантной ДНК, все же при применении концепции существенной эквивалентности, которая является ключевым этапом в процессе оценки безопасности, необходимо принимать во внимание дополнительную информацию о взаимодействии этого микроорганизма с пищевой матрицей. Однако концепция существенной эквивалентности сама по себе не является оценкой безопасности. Она скорее представляет собой отправную точку, которая используется для построения схемы оценки безопасности как микроорганизма, созданного методом рекомбинантной ДНК, по отношению к его обычному аналогу, так и пищевого продукта, полученного с использованием рекомбинантного микроорганизма, по отношению к его обычному аналогу. Эта концепция используется для оценки сходств и различий между микроорганизмами, созданными методом рекомбинантной ДНК, которые используются в процессе переработки пищевых продуктов, а также между пищевым продуктом, полученным с использованием микроорганизмов, созданных методом рекомбинантной ДНК, и их соответствующими обычными аналогами, как они определяются в п. 9. Она помогает выявить потенциальные проблемы, связанные с безопасностью и питательными свойствами, и в настоящее время рассматривается в качестве наиболее подходящего способа оценки безопасности пищевых продуктов, полученных с использованием микроорганизмов, созданных методом рекомбинантной ДНК. Оценка безопасности, полученная с использованием этого метода, отнюдь не предполагает абсолютную безопасность этого нового продукта; она скорее сосредоточена на оценке любых выявленных различий, что позволяет определить безопасность микроорганизма, созданного методом рекомбинантной ДНК, и пищевого продукта, полученного с использованием какого-либо рекомбинантного микроорганизма, по отношению к их соответствующим обычным аналогам.

НЕПРЕДУСМОТРЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

17. В процессе решения задачи по приданию тому или иному микроорганизму конкретного целевого признака (предусмотренные последствия) путем добавления, замены, изъятия или аранжировки определенных последовательностей ДНК, включая те, которые используются в целях передачи или сохранения ДНК в организмах-реципиентах, в некоторых случаях этот микроорганизм может приобрести дополнительные признаки либо утратить или видоизменить существующие признаки. Потенциальное возникновение непредусмотренных последствий не ограничивается применением метода *in vitro* с использованием нуклеиновых кислот. Речь в данном случае идет скорее о естественном и общераспространенном явлении, которое может также произойти в процессе разработки штаммов с использованием традиционных генетических методов и процедур или

в результате воздействия на микроорганизмы предусмотренного или непредусмотренного «селекционного давления». Что касается других микроорганизмов, экологической приспособленности данного микроорганизма, воздействия этого микроорганизма на человека после его поглощения или безопасности пищевых продуктов, полученных с использованием этого организма, непредусмотренные последствия могут быть пагубными, благотворными или нейтральными. Непредусмотренные последствия в микроорганизмах, созданных методом рекомбинантной ДНК, могут также возникнуть в результате преднамеренной модификации последовательности ДНК либо в результате рекомбинации или иных естественных явлений в микроорганизме, созданном методом рекомбинантной ДНК. Оценка безопасности должна включать данные и информацию, которые позволяют снизить вероятность того, что микроорганизм, созданный методом рекомбинантной ДНК, будет иметь непредусмотренные неблагоприятные последствия для здоровья человека.

18. Непредусмотренные последствия могут быть обусловлены встраиванием новых для микроорганизма последовательностей ДНК в микробный геном; их можно сопоставить с последствиями, наблюдаемыми в результате деятельности перемещающихся генетических элементов, возникающих естественным путем. Встраивание ДНК может вызвать изменение экспрессии генов в геноме реципиента. Встраивание ДНК из гетерологических источников в ген может также привести к синтезу химерного белка, который также называется слитым белком. Кроме того, необходимо рассмотреть генетическую нестабильность и ее последствия.

19. Непредусмотренные последствия могут также привести к формированию новых или изменению существующих метаболитов. Например, экспрессия ферментов высокой концентрации или экспрессия фермента, который является новым для данного организма, может привести к возникновению вторичных биохимических последствий, к изменению функции регулирования способов обмена веществ или к изменению уровня метаболитов.

20. Непреднамеренные последствия, обусловленные генетической модификацией, можно подразделить на две группы: так называемые предсказуемые последствия и «неожиданные» последствия. Многие непредусмотренные последствия можно в значительной мере предсказать на основе известных данных о «встроенном» признаке и его метаболических последствиях или о месте «вставки». В связи с увеличением объема информации о микробных геномах и физиологии и с учетом повышения уровня специфичности функций генетических материалов, инъецируемых методом рекомбинантной ДНК, по сравнению с иными формами генетической манипуляции, предсказать непредусмотренные последствия той или иной

конкретной модификации может оказаться проще. Для анализа потенциальных изменений на уровне транскрипции и трансляции, которые могут привести к возникновению непредусмотренных последствий, можно также использовать методы молекулярной биологии и биохимии.

21. Оценка безопасности пищевых продуктов, полученных с использованием микроорганизмов, созданных методом рекомбинантной ДНК, предполагает необходимость применения методики определения и обнаружения таких непредусмотренных последствий, а также процедур оценки их биологического характера и потенциального воздействия на безопасность пищевых продуктов. Для оценки непредусмотренных последствий нужны самые разнообразные данные и информация, поскольку обнаружить все возможные непреднамеренные последствия или установить с определенной долей уверенности те, которые имеют отношение к здоровью человека, с помощью какого-то одного теста невозможно. Эти данные и информация, если их проанализировать в совокупности, дают гарантию того, что данный пищевой продукт вряд ли окажет отрицательное воздействие на здоровье человека. Эта оценка непредусмотренных последствий проводится с учетом биохимических и физиологических характеристик микроорганизма, которые обычно подвергаются селекции в целях улучшения штаммов для их использования в производстве пищевых продуктов или напитков в коммерческих целях. Эти оценки представляют собой первый этап выбраковки микроорганизмов, которые обнаруживают непредусмотренные признаки. Микроорганизмы, созданные методом рекомбинантной ДНК, которые прошли первый этап этого скрининга, подвергаются оценке на предмет их безопасности в порядке, изложенном в Разделе 4.

ПРИНЦИПЫ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

22. Оценка безопасности того или иного пищевого продукта, полученного с использованием микроорганизма, созданного методом рекомбинантной ДНК, основана на определении безопасного использования данного микроорганизма, представляющем собой поэтапный процесс анализа соответствующих факторов, которые включают:

- а) описание микроорганизма, созданного методом рекомбинантной ДНК;
- б) описание микроорганизма-реципиента и его использования в производстве пищевых продуктов;
- в) описание организма-донора или организмов-доноров;
- г) описание генетического изменения или изменений, включая вектор и матрицу;

д) определение характеристик генетического изменения или изменений;

е) оценку безопасности:

- экспрессированные вещества: оценка потенциальной токсичности и иных признаков, связанных с патогенностью;
- анализы состава ключевых компонентов;
- оценка метаболитов;
- последствия переработки пищевых продуктов;
- оценка иммунологического воздействия;
- оценка жизнеспособности и стойкости микроорганизмов в желудочно-кишечном тракте человека;
- устойчивость к антибиотикам и передача гена; и
- изменение питательных свойств.

23. В некоторых случаях характеристики данных микроорганизмов и/или пищевых продуктов, изготовленных/переработанных с использованием этих микроорганизмов, могут предполагать необходимость сбора дополнительных данных и информации для решения вопросов, которые присущи только данным микроорганизмам и/или пищевым продуктам, которые подвергаются анализу.

24. Эксперименты, имеющие целью собрать данные, необходимые для оценки безопасности, следует планировать и проводить в соответствии с научно обоснованными концепциями и принципами, а также при необходимости, в соответствии с надлежащей лабораторной практикой. Основные данные следует предоставлять в распоряжение органов нормативного регулирования по их требованию. Данные следует собирать с использованием научно обоснованных методов и анализировать с помощью соответствующих статистических приемов. Чувствительность всех аналитических методов следует отражать в соответствующей документации.

25. Цель каждой оценки безопасности — дать гарантию того, что в свете самых современных научных знаний данный продукт, в случае его приготовления или потребления в пищу в соответствии с тем видом использования, для которого он предназначен, никакого вреда не причинит, равно как и сам организм не должен причинять вреда, если такие жизнеспособные организмы остаются в пище. Оценки безопасности должны охватывать аспекты здравоохранения всего населения в целом, включая людей с нарушенной функцией иммунной системы, детей грудного возраста и престарелых. Ожидаемым конечным результатом такой оценки будет вывод о том, является ли новый пищевой продукт и/или микроорганиз-

мы столь же безопасными, что и их обычные аналоги, с учетом диетологического воздействия любых изменений питательного содержания или питательной ценности этого продукта. Если, по предположениям, микроорганизм после поглощения останется жизнеспособным, его безопасность следует сопоставить с безопасностью его обычного аналога с учетом стойкости микроорганизма, созданного методом рекомбинантной ДНК, в желудочно-кишечном тракте и, при необходимости, с учетом взаимодействия между ним и желудочно-кишечной флорой млекопитающих (в особенности людей) и воздействия данного рекомбинантного микроорганизма на иммунную систему. Поэтому результат процесса оценки безопасности состоит, в сущности, в определении рассматриваемого продукта таким образом, чтобы специалисты по регулированию рисков могли установить, нужны ли в этой связи какие-либо меры по охране здоровья потребителей, и если нужны, то принять в этой связи хорошо обоснованные и надлежащие решения.

РАЗДЕЛ 4. ОБЩИЕ СООБРАЖЕНИЯ

ОПИСАНИЕ МИКРООРГАНИЗМА, СОЗДАННОГО МЕТОДОМ РЕКОМБИНАНТНОЙ ДНК

26. Необходимо дать описание бактериального, дрожжевого или грибкового штамма и пищевого продукта, которые представлены в целях оценки безопасности. Для облегчения понимания природы организма или пищевого продукта, изготовленного с использованием данного организма, представленного в целях оценки безопасности, это описание должно быть достаточно подробным. Микроорганизмы, созданные методом рекомбинантной ДНК, которые используются в пищевой промышленности или содержатся в пищевых продуктах, должны сохраняться в качестве банка культур с соответствующей идентификацией на основе молекулярных методов и, предпочтительно, в созданных коллекциях культур. Это может облегчить анализ первоначальной оценки безопасности. Такой банк культур должен предоставляться в распоряжение органов нормативного регулирования по их требованию.

ОПИСАНИЕ МИКРООРГАНИЗМА-РЕЦИПИЕНТА И ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В ПРОИЗВОДСТВЕ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ

27. Необходимо представить полное описание микроорганизма-реципиента или микроорганизма, подвергнутого модификации. Микроорганизмы-реципиенты должны иметь предысторию безопасного использования в производстве пищевых продуктов или безопасного потребления в пищу. Организмы, которые вырабатывают токсины, антибиотики или иные вещества, которые не должны присутствовать в пищевых продуктах или

которые несут в себе генетические элементы, могущие привести к генетической нестабильности или устойчивости к антибиотикам или которые могут содержать гены, передающие функции, связанные с патогенностью (т. е. гены, известные также как векторы патогенности или факторы вирулентности) не должны использоваться в качестве реципиентов. Необходимые данные и информация должны включать следующие элементы, но не обязательно ограничиваться ими:

- а) идентификационные данные: научное название, общепринятое название или иное название (названия), используемые для каталогизации микроорганизма, обозначение штамма, информация о штамме и его источнике или номер регистрации, или иная информация из признанной коллекции культуры, из которой можно получить организм или его предшественников и, в случае применимости, информация, подтверждающая его таксономическое назначение;
- б) предыстория использования и культивирования, известная информация о развитии штамма (включая изоляцию мутаций или предшествующих штаммов, использованных для конструирования данного штамма); в частности, определяющие признаки, которые могут отрицательно воздействовать на здоровье человека;
- в) информация о генотипе и фенотипе микроорганизма-реципиента, имеющая отношение к его безопасности, включая любые известные токсины, антибиотики, факторы устойчивости к антибиотикам или иные факторы, относящиеся к его патогенности или иммунологическому воздействию, и информация о генетической стабильности микроорганизма;
- г) предыстория безопасного использования в производстве пищевых продуктов или безопасного потребления в пище; и
- д) информация о соответствующих рабочих параметрах, используемых для культивирования микроорганизма-реципиента.

28. Соответствующую информацию о фенотипе и генотипе следует представлять не только по микроорганизму-реципиенту, но и по родственным видам и любым экстрахромосомным генетическим элементам, которые усиливают функции штамма-реципиента, особенно в том случае, если родственные виды используются в пищевых продуктах или причастны к патогенным последствиям для людей или животных. Следует принять во внимание информацию о генетической стабильности микроорганизма-реципиента, включая, в надлежащих случаях, наличие мобильных элементов ДНК, т.е. последовательностей «вставок», транспозонов, плазмид и профагов.

29. Предыстория использования может включать информацию о том, каким образом микроорганизм-реципиент обычно размножается, транс-

портируется и хранится, меры гарантии качества, которые обычно применяются, включая меры по проверке идентификационных данных штамма и рабочих спецификаций микроорганизмов и пищевых продуктов, и данные о том, сохраняют ли эти организмы жизнеспособность в переработанной пище, или вследствие переработки удаляются или теряют жизнеспособность.

ОПИСАНИЕ ОРГАНИЗМА-ДОНОРА ИЛИ ОРГАНИЗМОВ-ДОНОРОВ

30. Следует представить информацию об организме-доноре (организмах-донорах) и любых промежуточных организмах, в случае применимости, и, в соответствующих случаях, о родственных организмах. Исключительно важно определить, проявляет ли донор или промежуточный организм(ы) или иные близкие родственные виды естественные характеристики патогенности или выработки токсинов и обладают ли они иными признаками, которые отрицательно сказываются на здоровье человека. Описание организма-донора или промежуточного организма (организмов) должно включать:

- а) идентификационные данные: научное название, общепринятое название или иное название (названия), используемые для каталогизации микроорганизма, обозначение штамма, информация о штамме и его источнике или номер регистрации, или иная информация из признанной коллекции культуры, из которой можно получить организм или его предшественников и, в случае применимости, информация, подтверждающая его таксономическое назначение;
- б) информация об организме или родственных организмах, которое имеет отношение к безопасности пищевых продуктов;
- в) информация о генотипе и фенотипе микроорганизма, имеющая отношение к его безопасности, включая любые известные токсины, антибиотики, факторы устойчивости к антибиотикам или иные факторы, относящиеся к его патогенности, или иммунологическому воздействию; и
- г) информация о прошлом и нынешнем использовании, если таковая имеется, в производстве пищевых продуктов и о пути или путях воздействия, помимо преднамеренного использования в пищевых продуктах (например, возможное наличие в качестве загрязнителей).

ОПИСАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИЗМЕНЕНИЯ ИЛИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ, ВКЛЮЧАЯ ВЕКТОРЫ И МАТРИЦЫ

31. Следует представить достаточную информацию о генетическом изменении или изменениях, с тем чтобы можно было идентифицировать весь генетический материал, который может быть внесен в микроорганизм-

реципиент или изменен в нем, и представить необходимую информацию для анализа данных, подтверждающих характеристики ДНК, добавленные в микробный геном, встроенные в него, измененные в нем или исключенные из него.

32. Описание процесса конструирования штамма должно включать:

- а) информацию о специфичном методе или методах, используемых для генетического изменения;
- б) информацию о ДНК, использованной для изменения микроорганизма, включая источник (например, растительный, микробный, вирусный, синтетический), идентификационные данные и ожидаемую функцию в микроорганизме, созданном методом рекомбинантной ДНК, и число копий плазмид; и
- в) промежуточные организмы-реципиенты, включая организмы (например, другие бактерии или грибки), используемые для создания или трансформации ДНК до внесения в конечный организм-реципиент.

33. Следует представить информацию о добавленной, включенной, изъятый или измененной ДНК, включая:

- а) характеристики всех генетических компонентов, в том числе маркерные гены, векторные гены, регулятивные и иные элементы, воздействующие на функцию ДНК;
- б) размер и идентификационные данные;
- в) место и ориентацию последовательности в окончательном векторе/матрице; и
- г) функцию.

ХАРАКТЕРИСТИКИ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИЗМЕНЕНИЯ ИЛИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ

34. Для обеспечения четкого понимания воздействия генетического изменения на состав и безопасность пищевых продуктов, полученных с использованием микроорганизмов, созданных методом рекомбинантной ДНК, необходимо произвести всестороннее описание молекулярных и биохимических характеристик генетического изменения. Для облегчения оценки безопасности сегмент ДНК, подлежащий включению, должен предпочтительно ограничиваться последовательностями, необходимыми для осуществления предусмотренных функций.

35. Следует представить информацию об изменениях ДНК в микроорганизме, созданном методом рекомбинантной ДНК; она должна включать:

- а) описание характеристик, а также добавленных, включенных, изъятых или иным образом измененных генетических материалов, включая плазмиды или иные носители ДНК, используемые для передачи желаемых генетических последовательностей. Эта информация должна включать анализ потенциала мобилизации любых плазмид или иных использованных генетических элементов, место расположения добавленных, включенных, изъятых или иным образом измененных генетических материалов (локализация на хромосомном или экстрахромосомном участке); если они расположены на многократной копии плазмиды, — число копий плазмиды;
 - б) число сайтов вставок;
 - в) организацию измененного генетического материала в каждом сайте вставки, включая число копий и данные о последовательности встроенного, измененного или изъятых материала, плазмид или носителя ДНК, использованных для передачи желаемых генетических последовательностей, и окружающие последовательности. Это даст возможность идентифицировать любые экспрессированные вещества в качестве последовательности встроенного, измененного или изъятых материала;
 - г) идентификационные данные о любых раскрытых рамках считывания во встроенной ДНК или созданной путем изменения смежной ДНК в хромосоме или плазмиде, включая те, которые могут привести к синтезу слитых белков; и
 - д) конкретную ссылку на любые последовательности, которые, как известно, кодируют или воздействуют на экспрессию потенциально вредных функций.
36. Следует представить информацию о любых экспрессированных веществах в микроорганизме, созданном методом рекомбинантной ДНК; она должна включать:
- а) информацию о геномном продукте (продуктах) (например, о белке или нетранслируемой РНК) или иную информацию, например, данные анализа транскрипции или экспрессии продуктов, позволяющие идентифицировать любые новые вещества, которые могут присутствовать в пищевом продукте;
 - б) функцию геномного продукта;
 - в) описание фенотипа нового признака (признаков);
 - г) уровень и сайт экспрессии (межклеточный, периплазматический — для грамотрицательных бактерий, на уровне органеллы — для эукариотических микроорганизмов, продукт секреции) в микроорганизме;

ме экспрессированного генного продукта (продуктов) и, в случае применимости, уровни его метаболитов в организме;

- д) количество встроенного генного продукта или продуктов, если функция экспрессированных последовательностей/генов состоит в изменении специфической эндогенной мРНК или белка; и
- е) отсутствие генного продукта или изменений в метаболитах, связанных с генными продуктами, если это применимо к преднамеренной функции или функциям генетического изменения или изменений.

37. Кроме того, следует представить информацию с целью:

- а) показать, сохранилось ли то же расположение измененного генетического материала⁷, или существенно ли изменилось его расположение после его встраивания в клетку и размножения рекомбинантного штамма до масштабов, необходимых для его использования в производстве пищевых продуктов, включая изменения, которые могут возникнуть в ходе его хранения в соответствии с нынешними методами;
- б) показать, привела ли преднамеренная модификация, которой была подвергнута последовательность аминокислоты экспрессированного белка, к изменениям в его посттрансляционной модификации, или воздействует ли она на сайты, которые имеют исключительно важное значение для его структуры или функции;
- в) показать, было ли достигнуто преднамеренное последствие модификации, и что все экспрессированные признаки выражены и унаследованы таким образом, что они будут носить стабильный характер в масштабах размножения, необходимого для её использования в производстве пищевых продуктов и в соответствии с законами наследственности. Если характеристики фенотипа невозможно измерить непосредственно, то в этом случае может оказаться необходимым изучить наследственность встроенной или модифицированной ДНК или экспрессию соответствующей РНК⁸;
- г) показать, выражены ли новые экспрессированные признаки, как и ожидалось, и попали ли они в соответствующий сайт клетки-мише-

⁷ Микробные геномы более подвижны, чем геномы высших эукариотов; это означает, что организмы размножаются быстрее, адаптируются к изменяющимся окружающим условиям и более подвержены изменениям. Хромосомные реаранжировки носят обычный характер. Общая генетическая пластичность микроорганизмов может воздействовать на рекомбинантную ДНК в микроорганизмах и должна быть рассмотрена в целях оценки стабильности микроорганизмов, созданных методом рекомбинантной ДНК.

⁸ Измененные штаммы должны поддерживаться таким образом, чтобы их можно было проверить на генетическую стабильность.

ни или они выражены таким образом и на таких уровнях, которые соответствуют связанным с ними регуляторным последовательностям, вызывающим экспрессию соответствующего гена;

- д) указать наличие любого факта, позволяющего предположить, что один или несколько генов в микроорганизме-реципиенте были подвержены процессу изменений или генетического обмена; и
- е) подтвердить идентификационные данные и характер экспрессии любых новых слитых белков.

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ

38. Оценку безопасности измененного микроорганизма следует производить в каждом конкретном случае в зависимости от характера и масштабов внесенных изменений. Обычные токсикологические исследования можно, как считается, не проводить в тех случаях, когда данное вещество или близкое родственное вещество не представляет опасности при его приеме в пищу с учетом его функции и воздействия. В других случаях может потребоваться проведение обычных токсикологических или других соответствующих исследований на этом новом веществе. Кроме того, необходимо изучить последствия микроорганизма, созданного методом рекомбинантной ДНК, на пищевую матрицу. Если характеристики пищевого продукта указывают на то, что имеющихся данных для тщательной оценки безопасности недостаточно, может быть сочтено необходимым провести надлежащим образом спланированные исследования на животных или *in vitro* с микроорганизмом, созданным методом рекомбинантной ДНК, и/или с пищевым продуктом, изготовленным с его использованием.

ЭКСПРЕССИРОВАННЫЕ ВЕЩЕСТВА: ОЦЕНКА ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ТОКСИЧНОСТИ И ДРУГИХ ПРИЗНАКОВ, СВЯЗАННЫХ С ПАТОГЕННОСТЬЮ

39. Когда вещество является для данных пищевых продуктов или процесса их переработки новым, необходимо использовать обычные токсикологические исследования или иные применимые исследования на новом веществе. Это может потребовать изоляции нового вещества из микроорганизма, созданного методом рекомбинантной ДНК, пищевого продукта, если данное вещество является продуктом секреции, или, при необходимости, синтеза или производства вещества из какого-либо альтернативного источника, в каком-либо случае необходимо показать, что со структурной, функциональной и биохимической точек зрения этот материал эквивалентен тому материалу, который вырабатывается микроорганизмом, созданным методом рекомбинантной ДНК. Следует представить информацию об ожидаемом воздействии этого вещества на потребителей, потенциальном приеме и диетологическом воздействии.

40. Оценка безопасности экспрессированного вещества должна производиться с учетом его функции и концентрации в пищевом продукте. Кроме того, необходимо определить число жизнеспособных микроорганизмов, оставшихся в пищевом продукте, и сопоставить его с обычным аналогом. Все количественные измерения должны анализироваться с использованием соответствующих статистических приемов. Следует также рассмотреть диетологическое воздействие и возможные последствия для соответствующих подгрупп населения.

- В случае белков оценка потенциальной токсичности должна проводиться с учетом структуры и функции белка и должна ограничиваться определением сходных характеристик последовательностей аминокислот между белком и известными белковыми токсинами и антипитательными веществами (например, ингибиторами протеазы, сидерофорами), а также устойчивости к нагреванию или к переработке и расщеплению в соответствующих репрезентативных системах, имитирующих желудочно-кишечные условия. В тех случаях, когда белок присутствует в пищевом продукте, однако не обнаруживает тесного сходства с белками, которые ранее без всякой опасности употреблялись в пищу, и с учетом его биологической функции в микроорганизмах, если она известна, может потребоваться проведение соответствующих исследований на пероральную токсичность⁹.
- Потенциальная токсичность небелковых веществ, которые не употреблялись в пищу безопасным образом, должна оцениваться в каждом конкретном случае в зависимости от идентификационных данных, концентрации и биологической функции вещества и его диетологического воздействия. Типы исследований, которые необходимо провести, могут включать исследования, касающиеся метаболизма, токсикокинетики, хронической токсичности/канцерогенности, воздействия на репродуктивную функцию и тератогенности.

41. Следует показать, что экспрессированные новые или измененные свойства не связаны ни с одной характеристикой организмов-доноров, которые могут быть вредны для здоровья человека. Необходимо представить информацию с целью убедиться в том, что гены, кодирующие известные токсины или антипитательные вещества, присутствующие в организмах-донорах, не передаются микроорганизмам, созданным методом рекомбинантной ДНК, которые обычно не экспрессируют эти токсические или антипитательные характеристики.

⁹ Руководящие принципы проведения исследований на пероральную токсичность были разработаны на международных форумах, например, Руководящие принципы проверки химических веществ ОЭСР.

- Для оценки токсичности экспрессированных веществ могут потребоваться дополнительные исследования *in vivo* или *in vitro* в каждом конкретном случае с учетом потенциального накопления любых веществ, токсичных метаболитов или антибиотиков, которые могут проявиться в результате генетического изменения.

АНАЛИЗ СОСТАВА КЛЮЧЕВЫХ КОМПОНЕНТОВ

42. Анализ концентрации ключевых компонентов¹⁰ пищевых продуктов, полученных с использованием микроорганизмов, созданных методом рекомбинантной ДНК, следует сопоставлять с результатами эквивалентного анализа обычного аналога, полученного в тех же условиях. Статистическую значимость любого наблюдаемого различия следует оценивать с учетом диапазона естественных колебаний этого параметра с целью определить его биологическое значение. В идеальном случае компаратор или компараторы, используемые в процессе этой оценки, должны быть пищевым продуктом, полученным с использованием близкого изогенного исходного штамма. Это сопоставление в сочетании, при необходимости, с оценкой воздействия имеет целью установить, что вещества, которые могут отрицательно сказаться на безопасности данного пищевого продукта, не были изменены таким образом, что это может оказать неблагоприятное воздействие на здоровье человека.

ВОЗДЕЙСТВИЕ МЕТАБОЛИТОВ

43. Некоторые микроорганизмы, созданные методом рекомбинантной ДНК, возможно, изменились таким образом, что это привело к появлению новых различных метаболитов в пищевых продуктах, полученных с помощью этих организмов, или к изменению их уровней. Если установлено, что уровни метаболитов в пищевых продуктах изменились, то следует изучить их потенциальное воздействие на здоровье человека с использованием обычных процедур определения безопасности таких метаболитов (например, с помощью процедур оценки безопасности химических веществ в пищевых продуктах для здоровья человека).

¹⁰ Ключевые питательные вещества или ключевые антипитательные вещества — это те компоненты, содержащиеся в конкретном продукте, которые могут оказать существенное воздействие на рацион питания в целом. Ими могут быть важнейшие составляющие (жиры, белки, углеводы), ингибиторы ферментов в качестве антипитательных веществ или второстепенные соединения (минеральные соли, витамины). Ключевыми токсическими веществами являются те значимые с токсикологической точки зрения соединения, которые, как известно, вырабатываются данным микроорганизмом, например, те соединения, у которых уровень и эффективность токсических свойств могут иметь существенное значение для здоровья человека. В принципе, данных о том, что микроорганизмы, традиционно используемые в процессе переработки пищевых продуктов, вырабатывают такие соединения в производственных условиях, не существует.

44. Новые или измененные уровни метаболитов, выработанных микроорганизмом, созданным методом рекомбинантной ДНК, могут изменить популяцию микроорганизмов в смешанной культуре, потенциально повышая тем самым риск размножения вредных организмов или накопления вредных веществ. Если для переработки пищевых продуктов, например, для производства натурального сыра, «мизо», соевого соуса и т. п., используется смешанная культура микроорганизмов, следует оценить возможные последствия генетического изменения данного микроорганизма для других микроорганизмов.

ПОСЛЕДСТВИЯ ПЕРЕРАБОТКИ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

45. Следует также изучить потенциальное воздействие переработки пищевых продуктов, в том числе приготовление в домашних условиях, на пищевые продукты, полученные с помощью микроорганизмов, созданных методом рекомбинантной ДНК. Например, в результате переработки могут произойти изменения параметров термостойкости эндогенных токсических веществ или биодоступности какого-либо важного питательного вещества. В этой связи необходимо представить информацию с описанием условий обработки, используемых в процессе производства данного пищевого продукта. Например, в случае йогурта, необходимо представить информацию о размножении организма и условиях культивирования.

ОЦЕНКА ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

46. Когда белок или белки, синтезированные в результате встроения гена, присутствуют в пищевом продукте, его необходимо во всех случаях оценить на предмет потенциальной аллергенности. Следует рассмотреть вероятность того, что отдельные лица, возможно, уже чувствительны к данному белку, а также вопрос о том, вызовет ли данный белок, который является новым в данном пищевом продукте, аллергическую реакцию. Детальное изложение вопросов, подлежащих рассмотрению, содержится в приложении к настоящим Руководящим положениям.

47. Следует допускать, что гены, полученные из известных аллергенных источников, кодируют соответствующий аллерген, и в этой связи их следует избегать, если только научные данные не свидетельствуют об обратном. Передачу генов от организмов, известных тем, что они вызывают энтеропатию, чувствительную к растительным белкам, в людях с чувствительной реакцией, следует избегать, если только документально не подтверждено, что переданный ген не кодирует аллерген или белок, причастный к энтеропатии, чувствительной к растительным белкам.

48. Микроорганизмы, созданные методом рекомбинантной ДНК, которые сохраняют жизнеспособность в пищевых продуктах, могут взаимодействовать с иммунной системой в желудочно-кишечном тракте. Более

пристальное изучение этих взаимодействий будет зависеть от вида различий между микроорганизмом, полученным методом рекомбинантной ДНК, и его обычным аналогом.

ОЦЕНКА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ И СТОЙКОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ ЧЕЛОВЕКА

49. В некоторых пищевых продуктах, полученных с использованием микроорганизмов, выведенных методом рекомбинантной ДНК, поглощение этих микроорганизмов и их стойкость¹¹ могут оказывать воздействие на желудочно-кишечный тракт человека. При решении вопроса о необходимости дальнейшей проверки таких микроорганизмов следует исходить из наличия их обычного аналога в пищевых продуктах и характера предусмотренных и непредусмотренных последствий генетических изменений. Если в результате переработки конечного пищевого продукта происходит уничтожение жизнеспособных микроорганизмов (в результате тепловой обработки, например, при выпечке хлеба) или если накопление конечных продуктов, токсичных для данного микроорганизма (таких, как спирты или кислоты) лишает их жизнеспособности, то тогда проверять жизнеспособность и стойкость микроорганизмов в системе пищеварения нет необходимости.

50. Для тех видов применения, когда используемые в производстве микроорганизмы, созданные методом рекомбинантной ДНК, сохраняют жизнеспособность в конечном пищевом продукте (например, организмы в некоторых молочных продуктах), может оказаться целесообразным показать жизнеспособность (или время обитания) микроорганизма самого по себе и в соответствующей пищевой матрице в пищеварительном тракте и его воздействие на кишечную микрофлору в соответствующих системах. Масштабы такой проверки будут определяться характером предусмотренных и непредусмотренных последствий и степенью его отличия от обычного аналога.

УСТОЙЧИВОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ И ПЕРЕДАЧА ГЕНОВ

51. Как правило, традиционные штаммы микроорганизмов, созданные для использования в процессах переработки пищевых продуктов, на ус-

¹¹ Постоянная колонизация поглощенными микроорганизмами в течение всей жизни — явление редкое. Некоторые микроорганизмы, поглощенные пероральным путем, были обнаружены в фекальных веществах или в слизистой ободочной кишки через несколько недель после прекращения приема данного продукта в пищу. Независимо от того сохраняется генетически измененный микроорганизм в желудочно-кишечном тракте или нет, возможность того, что он может воздействовать на микрофлору или на млекопитающее-хозяина, остается (Совместная консультация экспертов ФАО/ВОЗ по пищевым продуктам, полученным методом биотехнологии — «Безопасная оценка пищевых продуктов, полученных с использованием генетически измененных микроорганизмов», 24–28 сентября 2001 года, Женева, Швейцария).

тойчивость к антибиотикам не оцениваются. Многие микроорганизмы, используемые в производстве пищевых продуктов, обладают присущей им устойчивостью к конкретным антибиотикам. Такие свойства не должны являться поводом для исключения таких штаммов в качестве реципиентов при конструировании микроорганизмов методом рекомбинантной ДНК. Однако штаммы, устойчивость которых к антибиотикам кодируется передаваемыми генетическими элементами, — в тех случаях, когда такие штаммы или эти генетические элементы присутствуют в конечном пищевом продукте, — использоваться не должны. Любой факт, указывающий на присутствие плазмид, транспозонов и интегронов, содержащих такие гены, необходимо изучать отдельно.

52. В целях селекции микроорганизмов, созданных методом рекомбинантной ДНК, следует использовать альтернативные технологии, которые подтвердили свою безопасность на практике и не используют маркерные гены устойчивости к антибиотикам в жизнеспособных микроорганизмах, содержащихся в пищевых продуктах. Как правило, использование маркеров, устойчивых к антибиотикам, для конструирования промежуточных штаммов не должно создавать никакой серьезной опасности, которая исключала бы возможность использования конечных штаммов в производстве пищевых продуктов, при условии, что маркерные гены, устойчивые к антибиотикам, из конечного сконструированного штамма удаляются.

53. Поскольку между местной кишечной микрофлорой и поглощенными микроорганизмами, созданными методом рекомбинантной ДНК, может происходить передача плазмид и генов, следует также рассмотреть возможность и последствия такой передачи генов от микроорганизмов, созданных методом рекомбинантной ДНК, и пищевыми продуктами, полученными с помощью таких микроорганизмов, микроорганизмам желудочно-кишечного тракта или клеткам человека. В условиях отсутствия селективного давления переданная ДНК вряд ли сохранится. Тем не менее, полностью сбрасывать со счетов возможность таких явлений нельзя.

54. Для того чтобы свести возможность передачи генов к минимуму, необходимо рассмотреть следующие шаги:

- а) хромосомная интеграция встроеного генетического материала может оказаться предпочтительнее локализации на плазмиде;
- б) если микроорганизм, созданный методом рекомбинантной ДНК, сохраняет в желудочно-кишечном тракте жизнеспособность, то в генетической конструкции следует избегать использования генов, которые могли бы дать преимущество с точки зрения селекции организмам-реципиентам, которым был непреднамеренно передан генетический материал; и

- в) при конструировании встраиваемого генетического материала следует избегать последовательностей, через которые может произойти интеграция в другие геномы.

ИЗМЕНЕНИЕ ПИТАТЕЛЬНЫХ СВОЙСТВ

55. Оценка возможных изменений в составе ключевых питательных веществ, которая должна проводиться для всех пищевых продуктов, полученных с помощью микроорганизмов, созданных методом рекомбинантной ДНК, уже рассматривалось в разделе «Анализ состава ключевых компонентов». Если такие изменения питательного состава были произведены, то такие пищевые продукты должны подвергаться дополнительной оценке на определение питательных свойств с целью оценить последствия изменений и выяснить вопрос о том, может ли измениться количество приема питательных веществ в результате включения таких пищевых продуктов в рацион питания.

56. Для оценки возможного приема в пищу продуктов, полученных с использованием микроорганизма, созданного методом рекомбинантной ДНК, следует использовать информацию об известной структуре использования и потребления такого продукта и его производных. Для оценки диетологических последствий изменения структуры питательных веществ как на обычном, так и на максимальном уровнях потребления необходимо использовать величину ожидаемого приема такого пищевого продукта. Оценка, основанная на максимально возможном уровне потребления, дает гарантию того, что потенциал любых нежелательных диетологических последствий будет обнаружен. При этом необходимо обращать внимание на конкретные физиологические характеристики и потребности с точки зрения обмена веществ конкретных групп населения, таких как младенцы, дети, беременные и кормящие грудью женщины, пожилые и все те, кто страдает хроническими болезнями или у кого нарушена иммунная система. Результаты анализа диетологических последствий и потребностей конкретных подгрупп населения могут свидетельствовать о необходимости проведения дополнительных оценок питательных свойств. Важно также выяснить, в какой степени измененный питательный элемент биологически доступен и сохраняет стабильность в течение времени и в процессе переработки и хранения.

57. Использование методов современной биотехнологии для изменения уровня питательных свойств в пищевых продуктах, получаемых с использованием микроорганизмов, может привести к существенному изменению характера питательных свойств. Преднамеренное видоизменение микроорганизма может привести к изменению общего характера питательных свойств данного продукта, которое, в свою очередь, может сказаться на диетологическом статусе отдельных лиц, потребляющих этот продукт.

Воздействие изменений, которые могут сказаться на общем характере питательных свойств, подлежит определению.

58. Если результатом изменения, является какой-либо пищевой продукт, состав которого существенно отличается от его обычного аналога, то в качестве компараторов, позволяющих оценить диетологическое воздействие данного продукта, может быть целесообразным использовать другие обычные продукты питания или их компоненты (например, продукты, у которых состав питательных веществ ближе к составу продукта, полученного с использованием микроорганизма, созданного методом рекомбинантной ДНК).

59. Некоторые пищевые продукты могут нуждаться в дополнительной проверке. Например, в случае пищевых продуктов, полученных с использованием микроорганизмов, созданных методом рекомбинантной ДНК, могут быть оправданы исследования на животных, если ожидается что биодоступность питательных веществ изменится или их состав будет несопоставим с обычными пищевыми продуктами. Кроме того, в случае пищевых продуктов, предназначенных для укрепления здоровья, могут понадобиться конкретные диетологические, токсикологические и другие соответствующие исследования. Если характеристики данного пищевого продукта указывают на то, что имеющихся данных для проведения тщательной оценки безопасности недостаточно, то в этом случае можно потребовать проведения должным образом разработанных исследований на животных с использованием данных продуктов в целом.

ПЕРЕСМОТР ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ

60. Оценка безопасности имеет целью сделать вывод о том, является ли пищевой продукт, полученный с использованием микроорганизма, созданного методом рекомбинантной ДНК, столь же безопасным что и его обычный аналог с учетом диетологического воздействия любых изменений на содержание и ценность питательных свойств. Тем не менее, оценку безопасности следует пересматривать с учетом новой научной информации, которая ставит под сомнения выводы, сделанные по результатам первоначальной оценки безопасности.

ПРИЛОЖЕНИЕ: ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОЙ АЛЛЕРГЕННОСТИ

РАЗДЕЛ 1. ВВЕДЕНИЕ

1. Все новые экспрессированные белки¹², выработанные микроорганизмами, созданными методом рекомбинантной ДНК, которые могут присутствовать в конечном продукте, должны оцениваться на предмет их потенциала вызывать аллергические реакции. Эта оценка имеет целью выяснить следующие вопросы: является ли новый экспрессированный белок именно тем белком, к которому уже могут быть чувствительны некоторые люди, и может ли какой-либо новый белок в пищевом рационе вызвать аллергическую реакцию у определенной группы людей.
2. В настоящее время какого-либо окончательного теста, на который можно было бы положиться в плане предсказания аллергической реакции у людей на новый экспрессированный белок, не существует, поэтому в оценке возможной аллергенности новых экспрессированных белков рекомендуется использовать комплексный, поэтапный и индивидуальный подход, описанный ниже. В соответствии с этим подходом в расчет принимаются факты, выведенные из различных видов информации и данных, поскольку ни один критерий сам по себе не позволяет сделать достаточно точный прогноз.
3. Конечным результатом оценки является определение вероятности того, что данный белок является пищевым аллергеном.

РАЗДЕЛ 2. КОНЦЕПЦИЯ ОЦЕНКИ

4. На начальных этапах оценки возможной аллергенности любых новых экспрессированных белков определяются следующие моменты: источник привнесенного белка; любое существенное сходство между последовательностью аминокислот белка и последовательностью известных аллергенов; и его структурные свойства, включая подверженность расщеплению под действием ферментов и стойкость к теплу и/или обработке в кислотной и ферментной среде, но не ограничиваясь ими.
5. Поскольку какого-либо одного теста, который позволял бы предсказать возможность ответной реакции иммуноглобулина Е человека на пе-

¹² Эта концепция оценки не применяется к выяснению вопроса о том, могут ли новые экспрессированные белки вызвать энтеропатию к растительным белкам или другим веществам. Вопрос энтеропатии уже рассматривается в оценке возможной аллергенности (белков), пункт 47 Руководящих положений по проведению оценки безопасности пищевых продуктов, полученных с использованием микроорганизмов, созданных методом рекомбинантной ДНК. Кроме того, эта концепция не применяется к оценке пищевых продуктов, в случае которых для целей подавления аллергической реакции активность генов продуктов снижена.

роральное воздействие, не существует, первым шагом по определению характеристик новых экспрессированных белков должно быть сопоставление последовательности аминокислот и некоторых физико-химических характеристик нового экспрессированного белка с характеристиками уже установленных аллергенов на основе имеющихся фактических данных. Это предполагает необходимость изоляции любых новых экспрессированных белков из микроорганизмов, созданных методом рекомбинантной ДНК, либо синтеза или получения вещества из альтернативного источника, в каком-либо случае необходимо показать, что материал по своей структуре, функциям и биохимическим свойствам эквивалентен материалу, выработанному рекомбинантными организмами. Особое внимание следует уделять выбору хозяина экспрессии, поскольку на аллергенный потенциал белка могут оказать воздействие пострансляционные модификации, которые допускаются различными хозяевами (т.е. эукариотические системы против прокариотических систем).

6. Кроме того, важно выяснить следующий вопрос: известно ли, что данный источник может вызвать аллергические реакции. В любом случае следует допускать, что гены, полученные из известных аллергенных источников, кодируют соответствующий аллерген, если только научные данные не свидетельствуют об обратном.

РАЗДЕЛ 3. ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ОЦЕНКА

3.1. ИСТОЧНИК БЕЛКА

7. В качестве части данных, подтверждающих безопасность пищевых продуктов, полученных с использованием микроорганизмов, созданных методом рекомбинантной ДНК, информация должна включать любые сообщения об аллергенности, связанной с организмом-донором. В качестве аллергенных источников генов будут определяться те организмы, по которым имеются разумные фактические данные, свидетельствующие об аллергии, вызванной реакцией иммуноглобулина Е на пероральное, респираторное или контактное воздействие. Знание источника привнесенного белка позволяет идентифицировать средства и соответствующие данные, которые следует рассмотреть в ходе оценки аллергенности. Они включают наличие сывороток для целей скрининга; документально подтвержденные данные о типе, серьезности и частоте аллергических реакций; структурные характеристики и последовательность аминокислот; физико-химические и иммунологические свойства (если они имеются) известных аллергенных белков из данного источника.

3.2. ГОМОЛОГИЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ АМИНОКИСЛОТ

8. Сопоставление гомологии последовательностей имеет целью оценить степень, в которой новый экспрессированный белок схож по своей струк-

туре с известным аллергеном. Эта информация дает возможность сделать вывод о наличии у этого белка аллергенного потенциала. Необходимо произвести поиск гомологии последовательностей в целях сопоставления структуры всех новых экспрессированных белков со всеми известными аллергенами. Для предсказания общих структурных сходств необходимо провести поиск с использованием различных алгоритмов, таких как FASTA или BLASTP. Для определения последовательностей, которые могут представлять собой линейные эпитопы, необходимо также использовать такую методику, как поэтапный поиск смежных идентичных сегментов аминокислот. Для того чтобы свести к минимуму возможность неправильных негативных или неправильных позитивных результатов, объем поиска смежных сегментов аминокислот следует определять исходя из научно обоснованных предпосылок¹³. Для того чтобы получить биологически значимые результаты, необходимо использовать утвержденные процедуры поиска и оценки.

9. Между экспрессированным новым белком и известным аллергеном может, как считается, существовать перекрестная реактивность с иммуноглобулином E в том случае, если в сегменте насчитывается 80 или более аминокислот (FAO/WHO 2001) или если на этот счет есть другие научно обоснованные критерии. Вся информация, полученная в результате сопоставления гомологии последовательностей между экспрессированным новым белком и известными аллергенами, должна отражаться в отчете, с тем чтобы в каждом конкретном случае можно было провести научно обоснованную оценку.

10. Поиски гомологии последовательностей страдают определенными недостатками. В частности, такие сопоставления ограничиваются последовательностями известных аллергенов в имеющихся базах данных общего пользования и в научной литературе. Кроме того, они не всегда способны обнаружить прерывистые эпитопы, которые могут соединяться со специфичными антителами иммуноглобулина E.

11. Отрицательный результат поиска гомологии последовательностей указывает на то, что экспрессированный новый белок не является известным аллергеном и вряд ли обладает перекрестной реактивностью с известными аллергенами. Результат, указывающий на отсутствие существенной гомологии последовательностей, следует рассматривать в процессе оценки

¹³ Консультация FAO/ВОЗ, состоявшаяся в 2001 году, пришла к выводу о целесообразности перейти от поиска 8 идентичных сегментов аминокислот до 6. Чем меньше последовательность пептидов, используемая в поэтапном сопоставлении, тем больше вероятность неправильных позитивных результатов, и напротив, чем больше используемая последовательность пептидов, тем выше вероятность получения неправильных негативных результатов, что тем самым снижает полезность такого сопоставления.

аллергенного потенциала экспрессированных новых белков вместе с другими данными, указанными в настоящей концепции. В соответствующих случаях необходимо проводить дополнительные исследования (см. также разделы 4 и 5). Положительный результат поиска гомологии последовательностей указывает на то, что экспрессированный новый белок, вероятно, является аллергенным. Если этот продукт следует подвергнуть более глубокому изучению, то его необходимо исследовать с помощью сыворотки от людей, чувствительных к идентифицированному аллергенному источнику.

3.3. УСТОЙЧИВОСТЬ К ПЕПСИНАМ

12. У некоторых пищевых аллергенов наблюдается устойчивость к расщеплению пепсином; таким образом, между устойчивостью к расщеплению пепсином и аллергенным потенциалом существует определенная связь¹⁴. Поэтому устойчивость белка к разрушению в присутствии пепсина в соответствующих условиях указывает на необходимость дальнейшего анализа в целях установления вероятности того, что экспрессированный новый белок обладает свойством аллергена. Полезность этого метода можно повысить путем разработки последовательного и хорошо обоснованного протокола определения устойчивости к пепсину. Однако следует учитывать, что отсутствие устойчивости к пепсину не исключает того, что экспрессированный новый белок может быть соответствующим аллергеном.

13. Хотя протокол определения устойчивости к пепсину рекомендуется использовать самым настоятельным образом, все же следует признать, что в настоящее время существуют и другие протоколы определения устойчивости к ферментам. В случае представления надлежащего обоснования можно использовать альтернативные протоколы¹⁵.

РАЗДЕЛ 4. СКРИНИНГ НА СПЕЦИФИЧНУЮ СЫВОРОТКУ

14. Для тех белков, которые происходят из источника, который, как известно, является аллергенным, или гомология последовательностей которого совпадает с известным аллергеном, и в тех случаях, когда имеются соответствующие сыворотки, необходимо проводить иммунологическое испытание. Для проверки специфического связывания белка с антителами класса иммуноглобулина Е в ходе испытания *in vitro* можно использовать сыворотку от людей, у которых аллергия на данный источник белка подтверждена клиническими методами. Исключительно важным вопросом такого испытания является наличие сыворотки человека от достаточного числа

¹⁴ Для установления этой связи был использован метод, изложенный в фармакопее США (1995 год) (Astwood et al. 1996).

¹⁵ Ссылка на Совместную консультацию экспертов ФАО/ВОЗ (2001 год).

людей¹⁶. Кроме того, для получения объективного результата испытания, качество сывороток и процедура испытаний должны быть стандартизованы. В случае белков из источников, о которых не известно, являются они аллергенными или нет, и которые не обнаруживают гомологии последовательностей при сопоставлении с известным аллергеном, можно рассмотреть вопрос о проведении адресного скрининга сыворотки в тех случаях, когда такие проверки, как описано в п. 17, являются доступными.

15. В случае экспрессированного нового белка, полученного из известного аллергенного источника, негативный результат иммунологического испытания *in vitro* нельзя считать достаточным. Его следует рассматривать как подтверждение необходимости проведения дополнительного испытания, например возможного использования теста на коже и протоколов *ex vivo*¹⁷. Положительный результат таких испытаний будет указывать на потенциальный аллерген.

РАЗДЕЛ 5. ПРОЧИЕ СООБРАЖЕНИЯ

16. Абсолютная подверженность воздействию экспрессированного нового белка и последствия соответствующей обработки пищевых продуктов будут, в общем и целом, подтверждать вывод о том, что он обладает потенциальным риском для здоровья человека. В этой связи при определении видов обработки, которые будут применяться, и их воздействия на присутствие белка в конечном пищевом продукте следует учитывать характер данного пищевого продукта, который предназначен для потребления.

17. По мере накопления научных знаний и развития технического прогресса для оценки потенциала аллергенности экспрессированных новых белков можно использовать, в качестве одного из компонентов методики оценки, другие методы и средства. Эти методы должны быть научно обоснованы и могут включать адресный скрининг сыворотки (т.е. оценку связывания с иммуноглобулином Е в сыворотке людей, которые обнаруживают подтвержденную клиническими методами аллергическую реакцию на в целом родственные категории пищевых продуктов); создание международных банков сыворотки; использование животных моделей; и изучение экспрессированных новых белков применительно к Т-клеточным эпитопам и структурным фрагментам, связанным с аллергиями.

¹⁶ В соответствии с докладом Совместной консультации экспертов ФАО/ВОЗ по аллергенности пищевых продуктов, полученных методом биотехнологии (22–25 января 2001 год, Рим, Италия), для обеспечения 99-процентной уверенности в том, что новый белок не является аллергеном (в случае, если речь идет о важнейшем аллерегене), требуется не менее 8 соответствующих сывороток. Аналогичным образом в случае второстепенного аллерегена для достижения такого же уровня уверенности требуется не менее 24 соответствующих сывороток. Такое количество сывороток для целей испытаний, как признается, может быть недоступным.

¹⁷ Ссылка на Совместную консультацию экспертов ФАО/ВОЗ (2001 год) по описанию *ex vivo*.

К 57 Кодекс Алиментариус. Пищевые продукты, полученные методом современной биотехнологии / Пер. с англ. — М.: Издательство «Весь Мир», 2006. — 70 с.

ISBN 5-7777-0368-2

Codex Alimentarius (лат. «Продовольственный кодекс») - свод принятых международным сообществом стандартов на пищевые продукты. Данное издание содержит принципы анализа рисков, связанных с пищевыми продуктами, полученными методом современной биотехнологии, и руководящие положения по оценке безопасности пищевых продуктов на основе растений и микроорганизмов, полученных с использованием метода рекомбинантной ДНК, принятые Комиссией Кодекс Алиментариус в 2003 году.

Издание адресовано широкому кругу специалистов, а также всем заинтересованным лицам.

УДК 614.3.006.73
ББК 51.23ц

«Кодекс Алиментарийс»

Пищевые продукты полученные методом современной биотехнологии

Ведущий редактор: Т.В. Кирсанова

Верстка: А.С. Афанасьев

Подписано в печать 08.08.2006. Печать офсетная.

Формат 60x90/16. Печ. л. 4,5. Тираж экз.

Заказ №

Изд. № 45/05-5

ООО Издательство «Весь Мир»

101000, Россия, Москва, Колпачный пер., 9а

Тел.: (495) 623-68-39, 623-85-68; факс: (495) 625-4269

E-mail: orders@vesmirbooks.ru; <http://www.vesmirbooks.ru>

Отпечатано в полном соответствии с качеством
предоставленных диапозитивов в ООО типография "ПОЛИМАГ"
127247, Москва, Дмитровское ш., 107