

УДК 57.011:573.7

ПРОБЛЕМЫ НОРМАТИВНОЙ БАЗЫ В ОБЛАСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНО-МОДИФИЦИРОВАННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ В ПРОМЫШЛЕННОСТИ И РЕГИСТРАЦИИ ПРОДУКЦИИ, ПОЛУЧЕННОЙ С ИХ ПРИМЕНЕНИЕМ. I. БИОБЕЗОПАСНОСТЬ В УСЛОВИЯХ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА

© 2022 г. К. Е. Воюшин^{1, 2, *}, С. П. Синецкий^{1, 2}

¹Биоресурсный центр Всероссийская коллекция промышленных микроорганизмов Национального исследовательского центра “Курчатовский институт”, Москва, 117545 Россия

²НИЦ “Курчатовский институт”, Москва, 123182 Россия

*e-mail: kvoiyushin@gmail.com

Поступила в редакцию 15.09.2022 г.

После доработки 05.10.2022 г.

Принята к публикации 10.10.2022 г.

Рассмотрены вопросы нормативного регулирования в РФ и промышленно-развитых странах в области обеспечения биобезопасности биотехнологических производств при использовании штаммов-продуцентов, полученных при помощи традиционных методов селекции и генетической инженерии. Обсуждены вопросы развития отечественной нормативно-правовой базы в этой области.

Ключевые слова: генно-инженерно-модифицированные микроорганизмы, биобезопасность промышленного производства, оценка риска

DOI: 10.56304/S023427582206014X

ВВЕДЕНИЕ

Развитие промышленной биотехнологии невозможно без формирования нормативной базы, позволяющей осуществлять государственное регулирование в целях обеспечения биобезопасности и в тоже время – не содержать чрезмерных ограничений, затрудняющих использование эффективных микробных продуцентов, которое определяет конкурентоспособность промышленных биотехнологий. Правительственные организации различных стран мира разрабатывают национальные правила для обеспечения биобезопасности в промышленной биотехнологии и сотрудничают в рамках ряда международных

организаций для координации и выработки общих принципов этой деятельности.

Для формирования в РФ такой нормативной базы необходимо создание четких и понятных для всех участников правил, основанных на накопленном мировом опыте. Положения, создаваемой в РФ базы, регулирующей оборот биотехнологической продукции, полученной с использованием ГММ, должны соответствовать основным положениям существующих нормативных баз ведущих промышленно-развитых стран в этой области, уже доказавших свою эффективность. Одним из важнейших условий, которым должна отвечать эта нормативная база, является то, что регистрация продукции отечественных производителей не должна быть сложнее, чем аналогичной импортной, а сроки начала промышленного использования штаммов ГММ и выведения продукции на рынок не должны превышать аналогичные сроки, например, установленные в США. Интерес представляет также опыт Китая в предоставлении государственных дотаций, позволяющих компенсировать финансовые затраты местных биотехнологических компаний, связанные с регистрацией продукции.

Список сокращений: ГММ – генно-инженерно-модифицированный микроорганизм; EFSA (European Food Safety Authority) – Европейская комиссия по безопасности продуктов питания; QPS (Qualified Presumption of Safety) – квалифицированный статус безопасности; FDA (Food and Drug Administration) – федеральное агентство по контролю продуктов питания и лекарственных веществ; GRAS (Generally Recognized As Safe) – общепризнан как безопасный (в целом, рекомендуемый, как безопасный); EPA (Environment Protection Agency) – Агентство по защите окружающей среды; GLSP (Good Large Scale Practice) – надлежащая крупномасштабная практика; NIH (National Institute of Health) – Национальный институт здоровья, BL (Biosafety Level) – уровень биобезопасности.

Нормативная база для обеспечения биобезопасности в промышленной биотехнологии включает два основных блока: вопросы обеспечения биобезопасности в условиях промышленного производства и безопасности при использовании биотехнологической продукции.

ПРОЦЕДУРА ДЛЯ ОЦЕНКИ БИОБЕЗОПАСНОСТИ ПРОМЫШЛЕННЫХ ШТАММОВ-ПРОДУЦЕНТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ТРАДИЦИОННЫМИ МЕТОДАМИ СЕЛЕКЦИИ

В РФ биобезопасность использования штамма-продуцента в условиях промышленного производства (для замкнутых промышленных систем определяется в результате проведения комплекса исследований, в соответствии с методическими указаниями [1, 2] и методами, описанными в литературе¹. В тестах на лабораторных животных для каждого штамма проверяется его соответствие существенным критериям безопасности.

На первом этапе определяется инфекционность (инвазивность) и патогенность штамма-продуцента. Если в экспериментальных исследованиях не обнаружены какие-либо клинические симптомы и отклонения в общем состоянии лабораторных животных, штамм не инвазивный (т.е. не способен проникать в клетки организма) и не инфекционный, то его следует считать не патогенным. При этом допускается, что исследованный штамм может относиться к таксономическому виду, включенному в списки патогенных в соответствии с СанПиН 3.3686-21 [3]. В случае, если на основании результатов экспериментальных проверок устанавливается, что микроорганизм является патогенным – дальнейшие исследования не проводятся. Следует отметить, что несмотря на то, что в перечисленных в этом СанПиН таксономических группах могут быть выявлены относящиеся к патогенам, это не исключает что среди некоторых видов могут быть биобезопасные линии штаммов. Подобные виды иногда относят к “условно-патогенным”, хотя этот термин нормативно не закреплен.

На втором этапе проводятся исследования общетоксического (в острых и субхронических экспериментах), иммунотоксического, антимикробного (дисбиотического), сенсибилизирующего действий и аллергенности, раздражающего действия на кожу и слизистые.

На основании результатов экспериментальных проверок определяются ПДК (предельно допустимая концентрация) исследованного штамма для воздуха рабочей зоны и атмосферного воздуха,

окружающего предприятие, которые представляются в виде отчета по обоснованию ПДК штамма и разрабатываются методы контроля содержания штамма².

Комплект документов (отчет по обоснованию ПДК и методы контроля штамма) направляются в Роспотребнадзор в Отдел Госсанэпиднадзора³. После проведения экспертизы комплекта документов независимыми экспертами и доработки методик, на основании их замечаний и рекомендаций, комплект документов поступает для рассмотрения на бюро комиссии по гигиеническому нормированию. Утверждение методик и внесение дополнений в гигиенические нормативы обычно осуществляется одновременно для нескольких штаммов (то есть комиссия собирается по мере формирования пакета отчетов по нескольким штаммам). Внесение в СанПиН гигиенического норматива для штамма-продуцента означает безопасность его использования в условиях промышленного производства при соблюдении соответствующих уровней ПДК в воздухе и разрешение на использование этого штамма-продуцента в промышленности. Кроме этого, для каждого штамма отдельными документами утверждаются методы контроля его содержания в окружающей среде.

В настоящее время действует СанПиН 1.2.3685-21 [4], который был разработан в рамках “регуляторной гильотины” [5, 6]. В этом документе приведены обновленные⁴ перечни ПДК микроорганизмов-продуцентов и компонентов бактериальных препаратов в атмосферном воздухе городских и сельских поселений (Раздел I. Гигиенические нормативы содержания загрязняющих веществ в атмосферном воздухе городских и сельских поселений. Таблица 1.7) и в воздухе рабочей зоны (Раздел II. Химические и биологические факторы производственной среды, Таблица 2.4).

Поскольку существующий порядок получения разрешения на использование штамма в промышленности предусматривает полный комплекс исследований для каждого штамма без учета опыта безопасного использования других штаммов этой линии и не устанавливает предельные сроки рассмотрения результатов проверок в Роспотребнадзоре, процесс получения разрешения может затягиваться на несколько лет. Эффективным подходом для ускорения получения разрешений на промышленное использование штаммов в миро-

¹ В настоящее время Роспотребнадзором готовятся обновленные методические указания, объединяющие в одном документе все методы, необходимые для проведения оценки безопасности штамма-продуцента и обоснования его ПДК.

² Проведение экспериментальной проверки безопасности и разработка методов контроля исследованных штаммов в воздухе рабочей зоны и окружающих населенных мест осуществляется организациями, аккредитованными в национальной системе аккредитации, с областью аккредитации соответствующей проводимым исследованиям.

³ После сдачи документов в Роспотребнадзор можно начинать опытно-промышленные испытания.

⁴ Предыдущее обновление перечней было в 2018 г.

вой практике является применение группового нормирования для хорошо изученных биобезопасных линий штаммов.

Следует заметить, что в СССР при оценке биобезопасности промышленных штаммов-продуцентов групповое нормирование применялось [7]. Этими методическими указаниями допускалось формирование группы штаммов, имеющих таксономическое родство и обладающих сходными показателями вирулентности. Групповые репрезентативные штаммы (типичные представители данной группы микроорганизмов) необходимо было исследовать по полной схеме, а остальных представителей группы – только в остром опыте (общетоксическое действие). Из более поздних МУ 5789/1-91 [2] данное положение было удалено.

Создание в нормативной базе Российской Федерации механизмов группового нормирования промышленных штаммов-продуцентов позволит существенно сократить расходы и время на внедрение в производство улучшенных производных штаммов, безопасность которых подтверждена экспериментально (внесенных в СанПиН 1.2.3685-21 [4]). Кроме того, это будет стимулировать разработчиков использовать штаммы, отнесенные к хорошо изученным и биобезопасным группам штаммов, которые не различаются по генетическим факторам, способным влиять на их биобезопасность.

ИСПОЛЬЗУЕМЫЙ В МИРОВОЙ ПРАКТИКЕ ПОДХОД ДЛЯ ОЦЕНКИ БИОБЕЗОПАСНОСТИ ПРОМЫШЛЕННЫХ ШТАММОВ-ПРОДУЦЕНТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ТРАДИЦИОННЫМИ МЕТОДАМИ СЕЛЕКЦИИ

В мировой практике обеспечение биобезопасности при проведении любых видов работ зависит от группы риска, к которой относятся штаммы микроорганизмов. Отнесение к одной из четырех групп риска (от 1 до 4, по возрастанию степени потенциальной опасности) осуществляется на основании имеющихся научных данных, в т.ч. с учетом принадлежности штамма к хорошо изученным линиям таксономически сходных штаммов. В периодически обновляемых нормативных базах промышленно развитых стран в том или ином виде приводятся списки микроорганизмов с указанием их групп риска. Общим для этих списков является то, что для промышленного использования штаммов, относящихся к линиям, включенным в перечень биобезопасных, предусматривается использование минимальных мер физической защиты и применяется упрощенный порядок получения разрешений на промышленное производство, не требующий дополнительного проведения экспериментальных проверок.

В Руководстве НИИ [8] обеспечению биобезопасности при проведении крупномасштабных исследований (объем культуры превышает 10 литров) посвящен отдельный раздел GLSP, которым также предусмотрены четыре уровня физической защиты: GLSP, BL1 крупномасштабный, BL2 крупномасштабный и BL3 крупномасштабный⁵. Уровень GLSP применяется, в частности, для штаммов, имеющих статус GRAS⁶, что стимулирует их использование в биотехнологической промышленности, так как себестоимость конечной продукции зависит от уровня мер физической защиты, обеспечивающих безопасность производства.

В мировой практике накоплен значительный опыт безопасного использования штаммов в промышленной биотехнологии, позволяющий осуществлять групповое нормирование штаммов-продуцентов по аналогии, то есть без проведения экспериментальных проверок их биобезопасности. Считается, что в случае отсутствия в геноме этих штаммов факторов патогенности любые внутренние перестройки генома при помощи традиционных методов селекции никак не сказываются на биобезопасности новых штаммов. При этом штамм, для которого были проведены экспериментальные проверки биобезопасности, становится родоначальником линии, а все полученные на его основе штаммы относят к группе общего нормативного регулирования (к линии штаммов).

В США это, уже упоминавшийся выше, статус GRAS (присваивается FDA) [9], а в ЕС – статус QPS (присваивается EFSA) [10], причем последний предоставляется не только отдельным линиям штаммов, но и видам, хотя содержит одно существенное ограничение. При наличии статуса QPS может быть разрешено использование только в определенных целях, например, для *Corynebacterium glutamicum* только в случае производства аминокислот, а для *Komagataella pastoris* – ферментов⁷. Создание промышленных штаммов-продуцентов на основе штаммов, получивших статус GRAS или QPS позволяет существенно сократить

⁵ При масштабировании процесса применяется следующий уровень мер физической защиты (т.е. если для штамма при проведении лабораторных исследований применяется уровень BL1, то для крупномасштабных исследований необходимо применять BL1 крупномасштабный, основные критерии которого соответствуют уровню BL2). Следует отметить, что эти уровни физической защиты также применяются для обеспечения биобезопасности при использовании штаммов в промышленном производстве.

⁶ Статус GRAS присваивают штаммам микроорганизмов, безопасность работы с которыми подтверждается научными исследованиями и заключениями квалифицированных экспертов и для которых накоплен длительный опыт безопасного использования (проведение работ с такими штаммами не требует специальных мер предосторожностей).

⁷ более подробно различия между правилами отнесения микроорганизмов к категориям GRAS и QPS рассмотрен в статье Т.А. Воейковой с соавторами [11].

сроки и упростить процедуру их внедрения в промышленное производство.

ПРОБЛЕМЫ НОРМАТИВНОЙ БАЗЫ РФ В ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ШТАММОВ ГММ В БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Оценка безопасности для человека условий использования в промышленном производстве штаммов ГММ осуществляется также, как и для штаммов, выделенных из природных источников или полученных традиционными методами селекции. Никаких дополнительных исследований биобезопасности для штаммов ГММ, предназначенных для использования в промышленном производстве, законодательством РФ не предусмотрено.

Применение ГММ в промышленности попадает в область регулирования еще одного разработанного в рамках “регуляторной гильотины” [5, 6] СанПиН 3.3686-21 “Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней” [3], который приравнивает ГММ к патогенным биологическим агентам (ПБА). Этот документ содержит требование наличия у организации лицензии на деятельность, связанную с использованием генно-инженерно-модифицированных организмов, осуществляемую в замкнутых системах (пункт 134). Это положение противоречит Статье 6 ФЗ № 86 “О государственном регулировании в области генно-инженерной деятельности” [12], которая определяет, что **только** “генно-инженерная деятельность III и IV уровней риска, осуществляемая в замкнутых системах, подлежит лицензированию в соответствии с законодательством Российской Федерации”.

Таким образом, несмотря на это несоответствие, оба документа приравнивают штаммы ГММ, предназначенные для использования в биотехнологической промышленности (при промышленных объемах ферментаций), к возбудителям инфекционных заболеваний. Безопасность использования в промышленности ПБА обеспечивается мерами физической защиты (чем выше опасность, тем больше мер физической защиты применяется), что вводит существенные ограничения на использование в отечественной промышленной биотехнологии высокоэффективных и безопасных микробных продуцентов промышленно-ценных веществ. Подобная практика не учитывает современный мировой опыт безопасного использования ГММ в промышленности и препятствует использованию конкурентоспособных промышленных биотехнологий основанных, преимущественно, на использовании ГММ штаммов продуцентов.

Причина несоответствия ряда положений ФЗ-86 современной мировой практике как уже неодно-

кратно отмечалось [13], связана с тем, что используемый в нем подход к государственному регулированию генно-инженерной деятельности, отвечал реалиям конца прошлого века и не учитывает технологический и научный прорыв в этой области произошедший за последние десятилетия. За это время нормативная база США в области регулирования промышленного использования ГММ штаммов-продуцентов динамично развивалась и ее принципы теперь применяются в большинстве промышленно развитых стран мира. Например, в Канаде нормативная база в этой области практически полностью соответствует американской, в то время как в ЕС, используются только основные принципы и положения.

МИРОВАЯ ПРАКТИКА ОЦЕНКИ БИОБЕЗОПАСНОСТИ ПРОМЫШЛЕННЫХ ШТАММОВ-ПРОДУЦЕНТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОЛОГИИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИНЖЕНЕРИИ

В середине 80 годов прошлого века для обеспечения биобезопасности при использовании штаммов ГММ в промышленной биотехнологии в США были заложены основы нормативной базы, действующей и в настоящее время и соответствующей принципам “группового нормирования”. В законодательстве США были нормативно закреплены правила безопасного конструирования ГММ, включающие одобренные списки безопасных штаммов-реципиентов и требования к клонируемой ДНК, а также алгоритм действий (с указанием предельных сроков) при экспертизе возможности применения штаммов ГММ, на основе оценки потенциальных рисков их использования в промышленной биотехнологии. С течением времени, в списки рекомендованных реципиентов добавлялись новые линии штаммов, корректировались формы и способы подачи информации, но основные принципы оставались неизменными.

В настоящее время в США выбор варианта прохождения экспертизы осуществляется на основании предварительной проверки (анализ пакета документов) и зависит от того насколько полно были выполнены требования, предъявляемые к внесённому генетическому материалу, и рекомендации при конструировании ГММ и заявляемые условия его промышленного применения. При этом предусматривается несколько вариантов действий после проведения проверки: уведомление, проведение упрощенной или полной экспертизы.

Если в ходе предварительной проверки установлено, что все требования и рекомендации для биобезопасного конструирования ГММ выполнены и меры обеспечения биобезопасности производства соответствуют требуемому стандарту GLSP, заявитель направляет уведомление и мо-

жет начинать производство через 10 дней после поступления этого документа в ЕРА.

Упрощенная экспертиза проводится в случае, если:

– заявитель выполнил все требования и рекомендации для биобезопасного конструирования ГММ и намерен обеспечивать безопасность производства с незначительными отклонениями от стандартов GLSP;

– при конструировании ГММ использовался штамм-реципиент, имеющий длительную историю безопасного применения, но не включенный в список рекомендованных реципиентов.

ЕРА может одобрить запрос, если сочтет достаточными меры по обеспечению биобезопасности производства, предлагаемые заявителем. В случае, если предложенные меры, по мнению экспертов являются недостаточными, ЕРА может одобрить запрос, введя регулирующие меры, касающиеся снижения объемов производства, условий использования конкретного штамма и т.д.

Во всех остальных случаях проводится полная экспертиза. Наличие возможности получения разрешения на промышленное применение штамма ГММ в уведомительном порядке формирует так называемый “зеленый коридор”, стимулирующий разработчиков промышленных штаммов-продуцентов использовать при конструировании штаммов ГММ рекомендованные реципиенты.

Штаммы ГММ могут быть объединены в группу общего нормативного регулирования. Также, как и для селекционных штаммов, условиями отнесения к этой группе (линии штаммов ГММ) является наличие общего предшественника. Для формирования линии штаммов ГММ необходимо наличие изученного репрезентативного штамма. Отнесение к линии штаммов ГММ, подлежащих групповому нормированию, может применяться в случае, если:

– внесенный генетический материал имеет функциональное сходство (например, замена регуляторных последовательностей или генов замене на аналогичные гены из других организмов);

– внесенный генетический материал не влияет на токсигенность и патогенность штамма (например, внесение генов, кодирующих шапероны).

В США принцип “группового нормирования” для штаммов ГММ реализован в виде уведомительного порядка получения разрешения на промышленное применение, который применяется в случае использования рекомендованных штаммов-реципиентов при конструировании штамма ГММ. В ЕС – в виде упрощенного порядка проведения экспертизы если реципиентом является штамм, имеющий статус QPS.

Одним из основополагающих моментов нормативного регулирования использования ГММ яв-

ляется определение объекта, на которое оно распространяется. В нормативной базе США не все микроорганизмы, генетический материал которых был изменен в результате генно-инженерных манипуляций, относят к категории ГММ. Для выделения категории микроорганизмов, на которые распространяются нормы регулирования для ГММ, было введено понятие “intergeneric microorganisms”, то есть микроорганизмы, содержащие генетический материал из таксономически неродственных видов. К этой категории относят микроорганизмы, генетический материал которых был изменен в результате генно-инженерных манипуляций за исключением следующих случаев:

1. не происходит внесение чужеродного генетического материала:

– ослабление или усиление активности генов происходит вследствие различных мутаций и, соответственно, уменьшается или увеличивается синтез веществ, продуцируемых в данном микроорганизме;

– мутагенез осуществляется с использованием любых мутагенов и генетических конструкций, не связанный с внесением чужеродной ДНК

2. *in vitro* воспроизводятся известные естественные процессы, происходящие *in vivo*:

– перенос ДНК между микроорганизмами одного таксономического вида или таксономически близких видов.

– генетические изменения, получены путем конъюгации клеток, трансформации ДНК, трансдукции или слияния протопластов, эффективное осуществление которых возможно в природе;

3. в микроорганизм-реципиент переносится чужеродная ДНК, содержащая только охарактеризованные некодирующие регуляторные области, включающие операторы, промоторы, терминаторы, точки начала репликации.

На микроорганизмы, генетический материал которых был изменен в результате перечисленных выше генно-инженерных манипуляций и которые не относятся к категории “intergeneric”, распространяются нормы регулирования как для микроорганизмов, выделенных из природных источников или полученных традиционными методами селекции.

В Нормативной базе ЕС используется аналогичный подход: в Директиве 2009/41 ЕС [14] в Приложении I часть А описаны условия создания ГММ, а в части В перечислены методы, не приводящие, в случае их использования, к получению ГММ. Единственным отличием является иная формулировка положения, касающегося чужеродной ДНК, содержащей некодирующие регуляторные элементы – требуется наличие длительной истории их безопасного применения.

ФОРМИРОВАНИЕ НОРМАТИВНОЙ БАЗЫ РФ В ОБЛАСТИ ПРОМЫШЛЕННОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГММ

В отличие от определений, применяющихся в нормативных базах США и ЕС, в Российском законодательстве согласно ФЗ № 86 [12] ГММ является **любой** микроорганизм, генетический материал которого изменен с использованием методологии генетической инженерии. То есть отечественная нормативная база основана на **процесс-ориентированное** определение ГММ, т.е к категории ГММ относят любой микроорганизм, подвергшийся генно-инженерным манипуляциям. В то время как в промышленно-развитых странах применяется **продукт-ориентированное** определение и к категории ГММ относят только те микроорганизмы, в которые внесен генетический материал из таксономически неродственных видов.

Следует отметить, что 31.05.2022 на рассмотрение Государственной Думы был внесен Законопроект № 134176-8 О внесении изменений в Федеральный закон “О государственном регулировании в области генно-инженерной деятельности” [15], в котором предлагается изменить понятийный аппарат (статья 2). Это позволит перейти от процесс-ориентированного определения ГММ к продукт-ориентированному определению, что полностью соответствует современной мировой практике.

Еще одним важным предложением в данном законопроекте является отмена части 4 Статьи 7, которая относит к III или IV уровню риска работы, проводимые с микроорганизмами в замкнутых системах в масштабе, превышающем лабораторные исследования. Это позволит снять устаревшие ограничения на использование в промышленной биотехнологии высокоэффективных штаммов ГММ.

Следует отметить что в случае принятия предлагаемых поправок к ФЗ-86 потребуется разработка дополнительных нормативных документов, регламентирующих использование ГММ в промышленности, и корректировка ряда устаревших и противоречивых нормативных документов Роспотребнадзора, необоснованно затрудняющих использование ГММ в промышленности.

К актуальным требующим решения задачам в области формирования в РФ современной нормативной базы использования ГММ в промышленной биотехнологии можно отнести необходимость введения в нормативную практику ряда дополнительных положений, в частности:

– требования и рекомендации по безопасному конструированию штаммов ГММ, предназначенных для использования в промышленности (одобренные списки безопасных экспрессионных систем, требование биобезопасности клонированной ДНК и т.д.), включая порядок внесения изменений и дополнений в эти рекомендации/требования;

– правила группового нормирования для штаммов, предназначенных для использования в промышленности, в том числе штаммов ГММ (для этого необходимо введение понятия линии ГММ штаммов и критериев отнесения к ней);

– порядок контроля выполнения требований и рекомендаций по безопасному конструированию штаммов ГММ и возможность упрощенного порядка проверок при строгом соблюдении всех требований и рекомендаций;

– введение обоснованных предельных сроков для рассмотрения Роспотребнадзором материалов на внесение ПДК для штаммов, предназначенных для использования в промышленности.

Динамичное развитие промышленной биотехнологии, быстрое расширение масштабов применения, полученных с использованием методологии генетической инженерии штаммов-продуцентов, связано с постоянным их совершенствованием и необходимостью быстрого внедрения в производство с обеспечением норм биобезопасности. Подобная задача может решаться только на основе группового нормирования, с выделением хорошо охарактеризованных групп штаммов-продуцентов, разработка которых проводилась с учетом правил безопасного генетического конструирования, для начала промышленного использования которых не требуется проведение дополнительных экспериментальных проверок. Нормативная база должна постоянно совершенствоваться на профессиональной основе с учетом накапливаемого мирового опыта безопасного использования ГММ. Решение этой задачи в РФ имеет большое значение для обеспечения конкурентоспособности отечественной биотехнологии.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при финансовой поддержке государства в лице Минобрнауки России, Соглашение № 075-15-2021-1053.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Методические рекомендации. Критерии оценки патогенных свойств штаммов-продуцентов, предлагаемых для использования в промышленности микробиологического синтеза. – М., 1992, 23 с.
2. МУ 5789/1-91 “Методические указания по экспериментальному обоснованию ПДК микроорганизмов-продуцентов и содержащих их готовых форм препаратов в объектах производственной и окружающей среды” (утв. Минздравом СССР 11.06.1991).
3. Постановление Главного Государственного Санитарного Врача РФ № 4 от 28 января 2021 года “Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 “Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекцион-

- ных болезней””. <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202102180019>.
4. Постановление Главного Государственного Санитарного Врача РФ № 2 от 28.01.2021 “Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 1.2.3685-21 “Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания» (зарегистрировано Минюстом России 29.01.2021, регистрационный № 62296). <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202102030022>.
 5. Перечень поручений Президента Российской Федерации № Пр-294 от 26 февраля 2019 г. <https://base.garant.ru/72184756/>.
 6. Послание Президента Российской Федерации Федеральному Собранию Российской Федерации от 20 февраля 2019 г. <http://www.kremlin.ru/acts/bank/44032>.
 7. МУ 2955-83 “Постановка исследований для обоснования предельно допустимых концентраций производственных штаммов микроорганизмов и на их основе готовых форм препаратов в воздухе рабочей зоны. Методические указания” (утв. Минздравом СССР 23.12.1983).
 8. NIH Guidelines for research involving recombinant or synthetic nucleic acid molecules https://osp.od.nih.gov/wp-content/uploads/NIH_Guidelines.pdf.
 9. Generally Recognized as Safe (GRAS) <https://www.fda.gov/food/food-ingredients-packaging/generally-recognized-safe-gras>.
 10. Qualified Presumption of Safety [https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/toc/10.1002/\(ISSN\)1831-4732.QPS](https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/toc/10.1002/(ISSN)1831-4732.QPS).
 11. *Воейкова Т.А., Журавлева О.А., Дебабов В.Г.* “Сравнительный анализ правового регулирования промышленного использования генно-инженерно-модифицированных микроорганизмов в США, Евросоюзе и Российской Федерации”. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*, 2020, 38(2), 19–27. <https://doi.org/10.17116/molgen20203802119>
 12. Федеральный закон № 86 от 5.06.1996 “О государственном регулировании в области генно-инженерной деятельности”. Собрание законодательства Российской Федерации. – 1996, № 28, ст. 3348. <http://www.kremlin.ru/acts/bank/9692>.
 13. *Кирпичников М.П., Кудрявцев А.М.* “Безопасное использование генетических технологий”, *Вестник РАН*, 2022, 92(5), 3–8. <http://www.ras.ru/FStorage/Download.aspx?id=5a56408f-5ba6-4137-b705-87453cf100b7>.
 14. Директива 2009/41/EC <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:125:0075:0097:EN:PDF>.
 15. Законопроект № 134176-8 О внесении изменений в Федеральный закон “О государственном регулировании в области генно-инженерной деятельности” <https://sozd.duma.gov.ru/bill/134176-8>.

Problems of the Regulatory Framework in the Field of Application of Genetically Modified Microorganisms in Industry and the Registration of Products Obtained with Their Help. I. Biosafety in Industrial Processes

K. E. Voyushin^{a, b, #} and S. P. Sineokya, b

^a*Russian State Collection of Industrial Microorganisms National Bio-Resource Center (BRC VKPM), “Kurchatov Institute”—GOSNIIGENETIKA National Research Center, Moscow, 117545 Russia*

^b*NRC “Kurchatov Institute” National Research Center, Moscow, 123182 Russia*

[#]*e-mail: kvoyushin@gmail.com*

Abstract—The main issues of regulation in the Russian Federation and industrialized countries in the field of ensuring the biosafety of biotechnological processes when using producer strains obtained by traditional selection and genetic engineering are considered. The problems of development of the domestic regulatory framework in this area are discussed.

Keywords: genetically modified microorganisms, biosafety of industrial production, risk assessment