

УДК 575: 639.3/.6

ГЕНЕТИЧЕСКИ МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ОРГАНИЗМЫ (ГМО): НОВЫЙ ГЛОБАЛЬНЫЙ ВЫЗОВ ДЛЯ АКВАКУЛЬТУРЫ

Е.В. Ганжа, М.А. Банникова

ВНИРО, г. Москва, kate_ganga@mail.ru

GENETICALLY MODIFIED ORGANISMS (GMO): THE NEW GLOBAL CHALLENGE FOR AQUACULTURE

E.V. Ganzha, M.A. Bannikova

VNIRO, Moscow, kate_ganga@mail.ru

Генетически модифицированные (трансгенные) организмы можно определить как организмы, генетический материал которых (ДНК) искусственно изменен путем недостижимым в естественных условиях, в ходе скрещивания или рекомбинации [Кузнецов и др., 2004; Куликов, 2004; Кузнецов, 2005; Alestgom, 1996].

ГМО — это наиболее часто употребляемое в обществе и научных публикациях название генетически измененных организмов. Исторически в литературе встречаются следующие синонимы и аббревиатуры:

- генетически модифицированные организмы (ГМО);
- генетически измененные организмы (ГИО);
- генетически модифицированные источники (ГМИ);
- первично-трансформированные особи (ПТО);
- трансгенные особи (ТО).

В популярной литературе может встретиться термин «пища Франкенштейна», обозначающий продукты с содержанием генетически модифицированных источников.

Созданием ГМО занимается «генная инженерия», или «биотехнология», или «генная технология», или «технология рекомбинантных молекул», которая ведет начало с 1972 г., когда под руководством П. Берга была впервые получена рекомбинантная ДНК *Escherichia coli* (*E. coli*). Она содержала фрагменты фага лямбда, а в качестве экспрессионного вектора — вирус обезьян SV40 [Арефьев, Лисовенко, 1995].

На рис. 1 представлена схема генной конструкции, кодирующей Bt-токсин, для введения в нативную ДНК растений [Кузнецов и др., 2004]. В приведенной схеме изображено: праймеры¹ «35S промотор» (промотор² вируса мозаики

¹ Праймер — регуляторная нуклеотидная последовательность.

² Промотор — это добавочный чужеродный ген, без которого не начнется считывание информации со встроеного нового гена.

цветной капусты), и «Nos терминатор» (терминатор¹ нопалинсинтетазы почвенной бактерии *Agrobacterium tumefaciens*), целевой (смысловой) ген, в данной ситуации это ген кодирующий Vt-токсин, и два маркерных² (репортерных) гена — Npt II (hpt) (ген кодирующий неомицинфосфотрансферазу) и gus (ген *E. coli* кодирующий β-глюкоронидазу). Таким образом, при трансгенезе в геноме оказывается не один, а пять новых генов.

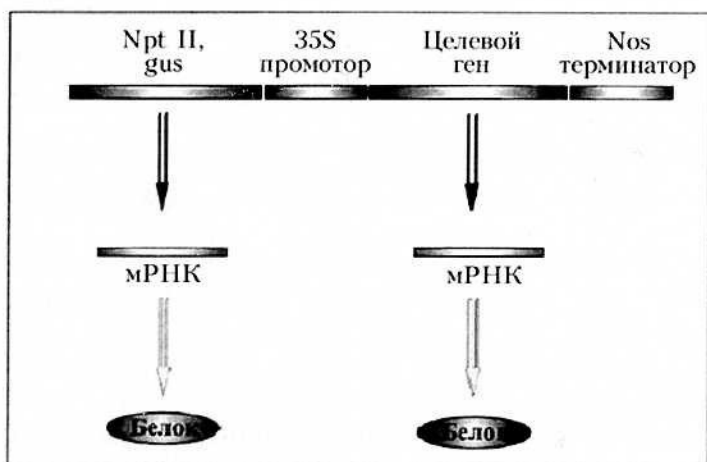


Рис. 1. Схема генной конструкции для генетической трансформации растений [по Кузнецову и др., 2004]

Другим примером генетических вставок может служить встраивание в геном карпа гена гормона роста белого толстолобика. Нормальное считывание нового гена (экспрессия и ее окончание) выполняется под контролем промотора гена металлотионеина радужной форели и NOS-терминатора, это означает, что в геном карпа введены уже четыре чужеродных гена. По экспериментальным данным, без специальной селекции трансген обычно исчезает в потомстве только третьего поколения генетически модифицированных рыб.

Гены для ГМ-конструкций получают несколькими способами: выделяют непосредственно из природных источников, химически синтезируют нужный фрагмент, копируют соответствующий гену и-РНК, а также используют библиотеки ДНК [Кузнецов и др., 2004].

Следует обратить внимание, что новая генная конструкция (векторная конструкция), при генно-инженерных манипуляциях, в организм-реципиент вводится в большом количестве. Потому что предварительно она подвергается клонированию при помощи метода полимеразной цепной реакции (ПЦР), в результате чего получают миллионы ее копий. Она приносит новые качества, которые проявляются под плейотропным³ действием нового белка, свойствами целой конструкции, ее нестабильностью и регуляторным действием на соседние гены [Кузнецов и др., 2004; Уиллет, 2008].

¹ Терминатор — это, как правило, конструкция из нескольких также инородных нуклеотидов, позволяющих завершить транскрипцию.

² Маркерные гены — гены служащие для качественного определения успешности трансгенеза. Выделяют 2-е группы: *Селективные гены*, отвечающие за устойчивость к антибиотикам и гербицидам и *Репортерные гены*, кодирующие нейтральные для клеток белки, наличие которых в тканях может быть легко тестировано.

³ Плейотропия — множественное действие гена, которое проявляется в участии кодируемого продукта в нескольких биохимических реакциях организма. При мутациях плейотропное проявление связано с тем, что вызываемое нарушение сказывается и на последующих этапах жизненных процессов.

Способы введения в геном новых генетических конструкций различны, в аквакультуре в основном используют: микроинъекции чужеродной ДНК в оплодотворенную яйцеклетку (зиготу) или «зародышевый пузырек» (ядро ооцита), электропорацию гена с помощью электрического импульса в эмбрион или спермий [Кузнецов и др., 2004; Alestrom, 1996; Pandian, 2001; Sarmasik, et all, 2001; Winn, 2001; Wu, Lu, 2002]. В биологии также используются следующие методы трансформации [Кузнецов и др., 2004; Winn, 2001; Beaumont, Hoare, 1998]:

- биологическая баллистика или генная пушка;
- перенос с помощью вектора (T_1 -плазмиды, бактериофаги или вирусы);
- введение ДНК, инкапсулированной в синтетические липидные пузырьки — липосомы;
- агробактериальная трансформация, эксплантат¹ помещают в селективную среду, где под действием гормонов прорастают только трансформированные плазмидами клетки.

Итак, рекомбинантная ДНК и трансферные технологии позволяют вводить, наследовать и проявлять специфические ДНК-последовательности гетерологичного (небольшая часть ДНК) и гомологичного («рыбной» (all-fish) ДНК конструкция) происхождения [Pandian, 2001]. Примером использования гомологичных конструкций для рыб является работа Нам с сотрудниками [2001], они успешно произвели аутогенетического выюна *Misgurnus mizolepis*. При работе использовали трансгенную конструкцию содержащую гормон роста (ГР) выюна с «родной» регуляторной последовательностью. Как результат, была выявлена большая эффективность действия «рыбной» ДНК конструкции.

Биотехнология интенсивно развивается и внедряется в промышленность, поскольку трансформированные организмы обладают рядом положительных качеств относительно исходных организмов, с точки зрения агротехники и фармацевтической промышленности [Куликов, 2004]. Так, у сельскохозяйственных растений² возникает устойчивость к гербицидам, насекомым-вредителям, высокая урожайность. Генетически измененные микроорганизмы продуцируют биологические молекулы с лекарственными свойствами, например гормон инсулин, жизненно необходимый для больных сахарным диабетом. Из генетически модифицированных раковых клеток (мышинной карциномы SP/0-Ag14) создана вакцина для иммунизации против нативной опухоли при болезни Ньюкасла [Рисинская и др., 2001]. В животноводстве биотехнологию используют для ускорения роста животных, качества их шерсти, устойчивости к заболеваниям. В США получены трансгенные кролики, мериносовые овцы, свиньи, характеризующиеся меньшим потреблением кормов, большей живой массой, продукцией шерсти [Hammer, 1985]. В России также получен ряд сельскохозяйственных животных, например свиньи, в геном которых интегрированы чужеродный ген рилизинг-фактора гормона роста, а также ген соматолиберина [Эрнст и др., 1999]. При этом, трансгенные по гену рилизинг-фактора гормона роста свиньи имеют повышенную иммунореактивность. Перепела, которым внедрен ген бычьего соматотропина, продуцируют яйца большей массы по сравнению с неизмененными птицами [Коршунов, 2001].

Тем не менее, известны данные об увеличении смертности и уменьшении массы в потомстве крыс, употреблявших корма, содержащие ГМИ сою линии 40-3-2. Показано, что влияние ГМО на млекопитающих и их потомство приводит к онкологическим заболеваниям, бесплодию, аллергии, высокому уровню смертности, заболеваемости и у новорожденных крыс [Ермакова, 2006; Ермакова, 2006, 2007]. Малатеста с соавторами [2002, 2003] выявил изменения

¹ Эксплантат — ткань или орган, культивируемый вне организма.

² Данные о составе генома трансгенных растений можно найти на сайте www.agbios.com

в печени, поджелудочной железе и семенниках у подопытных мышей потребляющих сою этой же линии. Имеются и другие работы подтверждающие патологические процессы в организме млекопитающих, которые потребляли ГМ кукурузу, картофель или горох [Pusztai, 1998; Prescott et al., 2005; Seralini et al., 2007].

Хронология глобального распространения ГМО

Появление в промышленности генетически модифицированных или трансгенных организмов, первыми из которых были растения, относится к 1980-м годам. Массовое использование ГМО в сельском хозяйстве началось в 1994 г., когда была создана первая пищевая трансгенная ГМ-культура — томат сортовой линии Flavr Savr, разработанный компанией «Monsanto Company» (США). В трансгенном томате ослаблен синтез белка, размягчающего плод, в итоге помидоры стали лучше переносить транспортировку и дольше храниться. Уже через 5–7 лет после начала массового внедрения в сельское хозяйство ГМО использование посевных площадей под ними возросло в 30–40 раз (рис. 2). На сегодняшний день наиболее популярны биотехнологические виды растительного происхождения, которые устойчивы к насекомым, сорнякам и гербицидам. К ним относятся: соя (57 %), кукуруза (25 %), хлопчатник (13 %), рапс (5 %) (рис. 2, 3) [Максимов и др., 2004].

По состоянию на 2005 г., в мире существуют около 135 сельскохозяйственных ГМ-культур (сортовых линий), в том числе: сои — 11, картофеля — 24, кукурузы — 32, сахарной свеклы — 3, риса — 5, томатов — 8, рапса — 32, пшеницы — 3, дыни — 2, цикория — 1, папайи — 2, кабачков — 2, льна — 1, хлопка — 9. При этом в мире выращивают 17 трансгенных культур: соя, кукуруза, хлопчатник, рапс, томаты, картофель, рис, сахарная свекла, лен, турнепс, кабачки, дыня, табак, папайя, цикорий, пшеница и люцерна.

В России официально используются 15 сортов ГМ-культур растительного происхождения (табл. 1), но зарегистрировано и разрешено к применению около 70 наименований импортных трансгенных растений [Максимов и др., 2004; Ермакова, 2005]. Так же разрешено использовать 5 видов трансгенных микроорганизмов [Сергеев и др., 2007]. Ответственность за качество производимого ГМ-организма лежит на фирме-разработке, а лекарственные и косметические

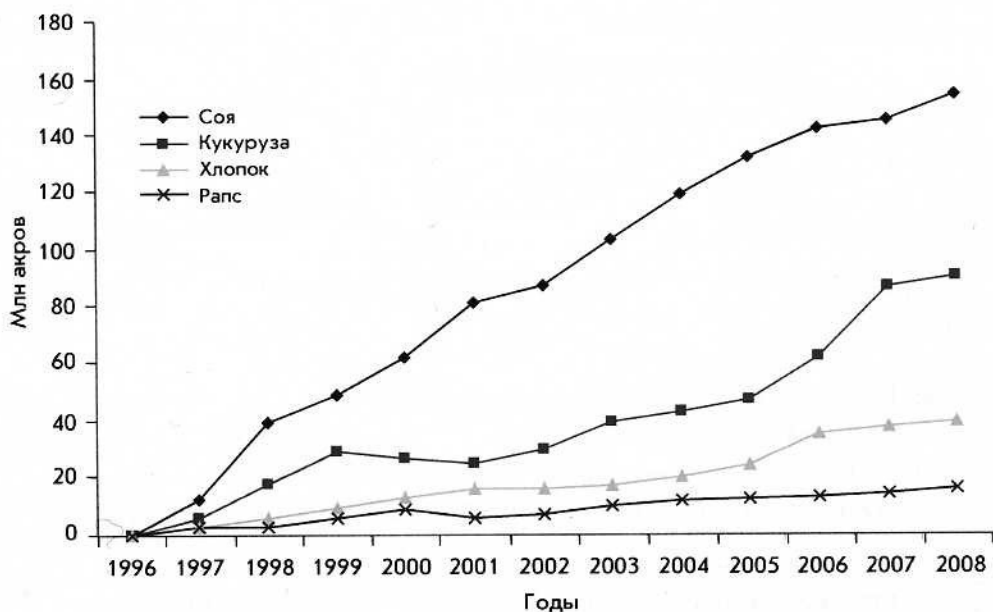


Рис. 2. Изменение посевных площадей в мире с 1996 по 2008 годы [James, 2009]

трансгенные формы не считаются опасными. При этом в пищевых продуктах ГМО применяют по официальным данным около 20 %, неофициально – 70 % [Ермакова, 2005].

По данным Международной службы наблюдения за применением агробιοтехнологией (International Service for the Acquisition of Agro-biotech Applications – ISAAA), к 2004 г. было зарегистрировано 14 стран, выращивающих биотехнологические сельскохозяйственные культуры, а в 2008 г. – 25 стран [James, 2008]. Наибольшего успеха при выращивании трансгенных растений достигли США, Канада, Аргентина, Бразилия, Индия, Китай, ЮАР и Австралия (рис. 4) [James, 2008].

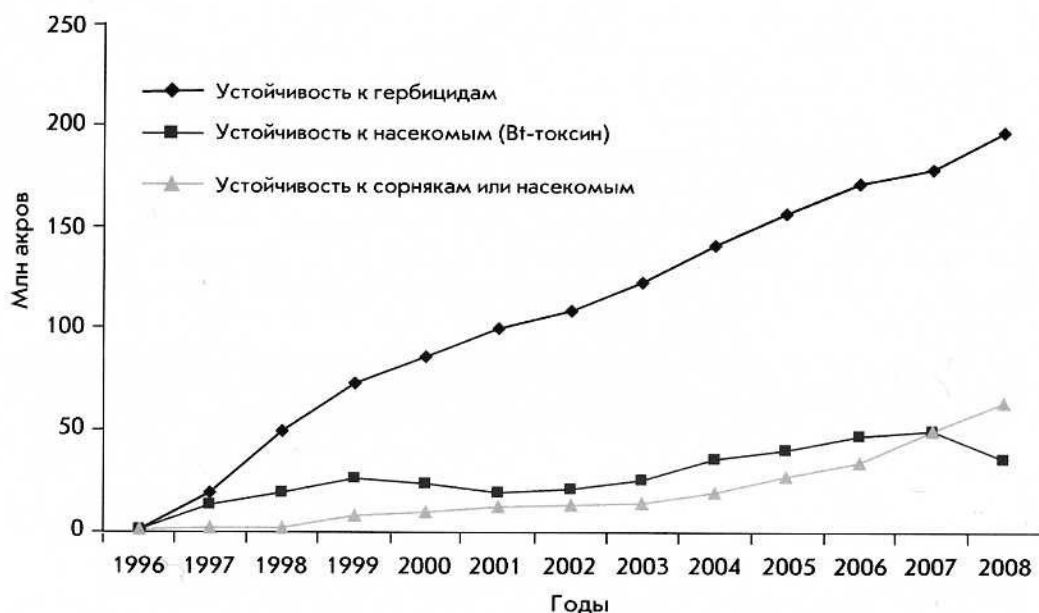


Рис. 3. Распределение посевных площадей между ГМ-культурами в соответствии с конструированными признаками в мире с 1996 по 2008 г. [James, 2009]



Рис. 4. Использование посевных площадей с 1996 по 2008 годы в индустриально развитых и развивающихся странах [James, 2009]

**Список ГМ-сортов, зарегистрированных в России
для использования в пищу населением**

№ п/п	Наименование генетически модифицированного источника пищи	Название фирмы разработчика	Дата выдачи санитарно-эпидемиологического заключения и номер
1	КУКУРУЗА Линия MON 810, устойчивая к насекомым вредителям (кукурузный бурый листочек)	«Monsanto», США	03.03.2004-2009 г. (на 5 лет) №77.99.02.916.Г.000013.03.04 (в настоящее время на обновлении)
2	КУКУРУЗА Линия GA 21, устойчивая к глифосату	«Monsanto», США «Syngenta», Швейцария	19.02.2007 г. №77.99.26.11.У.1085.2.07
3	КУКУРУЗА Линия T-25, устойчивая к глюфосинату аммония	«Bayer crop science», ФРГ	06.02.2007 г. №77.99.26.11.У.803.2.07 (без ограничений срока)
4	КУКУРУЗА Линия NK-603, устойчивая к глифосату	«Monsanto», США	15.02.2008 г. №77.99.26.11.У.1197.2.08 (без ограничений срока)
5	КУКУРУЗА Линия MON 88017, устойчивая к глифосату и жуку диабротика (<i>Diabrotica</i> spp.)	«Monsanto», США	08.05.2007 г. №77.99.34.11.У.3259.5.07 (без ограничений срока)
6	КУКУРУЗА Линия MON 863, устойчивая к вредителям (<i>Diabrotica</i> sp.)	«Monsanto», США	05.08.2008 г. №77.99.26.11.У.6728.8.08 (без ограничений срока)
7	КУКУРУЗА Линия MIR604, устойчивая к жуку диабротика (<i>Diabrotica</i> spp.)	«Syngenta», Франция	20.07.2007 г. №77.99.26.11.У.5763.7.07 (без ограничений срока)
8	КУКУРУЗА Линии Bt 11, устойчивая к глюфосинату аммония и кукурузному бурый листочек (<i>Ostrinia nubilalis</i>)	«Syngenta», Франция	22.09.2008 №77.99.26.11.У.8205.9.08 (без ограничений срока)
9	СОЯ Линия 40-3-2, устойчивая к глифосату	«Monsanto», США	18.12.2007 г. №77.99.26.11.У.10154.12.07 (без ограничений срока)
10	СОЯ Линия А 2704-12 устойчивая к глюфосинату аммония	«Bayer crop science», ФРГ	15.02.2008 г. (на 5 лет) № 77.99.26.11 .У.1192.2.08
11	СОЯ Линия А 5547-127 устойчивая к глюфосинату аммония	«Bayer crop science», ФРГ	15.02.2008 г. №77.99.26.11.У.1191.2.08 (без ограничений срока)
12	РИС Линия LL 62	«Bayer crop science», ФРГ	2003 г. (на 5 лет) №77.99.02.916.Г.000030.11.03 (в настоящее время на обновлении)
13	КАРТОФЕЛЬ Сорт «Елизавета 2904/1 kgs», устойчивый к колорадскому жуку	Центр «Биоинженерия РАН», Россия	14.12.2005 г. №77.99.11.11.У.14145.12.05
14	КАРТОФЕЛЬ Сорт «Луговской 1210 амк», устойчивый к колорадскому жуку	Центр «Биоинженерия РАН», Россия	07.07.2006 г. №77.99.26.11.У.6088.7.0614
15	САХАРНАЯ СВЕКЛА Линия Н7-1	«Monsanto», США	31.05.2006 г. №77.99.26.11.У4679.5.06

Начиная с 70–80-х годов прошлого столетия идет интенсивное слияние крупных фармацевтических, химических и энергических компаний с селекционно-семеноводческими фирмами, создавая транснациональные компании. Как результат, патенты на более чем 90 % всех ГМ-продуктов принадлежат международным корпорациям: «Monsanto» (США), «Syngenta» (Швейцария) и ее отделение во Франции «Syngenta feeds», «Bayer» (Германия) [Журченко, 2003]. Эти транснациональные корпорации одновременно являются крупнейшими производителями химикатов для использования в сельском хозяйстве.

Такая монополизация в области биотехнологического бизнеса, при которой основной целью является получение прибыли путем ограничения числа сортов и гибридов реализуемых во всем мире, неизбежно снижает генетическое разнообразие агроэкосистем и может иметь крайне отрицательные последствия для всего мирового сообщества.

Компания «Monsanto» — пионер генной инженерии, и имеет банк, содержащий около 700 сортов растений. Эта компания в 1993 г. получила право заниматься прямой коммерческой деятельностью с сельскохозяйственными производителями России, а с 1997 г., ведет работу по регистрации ГМ-культур. В настоящее время компания «Monsanto» в России представлена несколькими десятками филиалов. Они расположены в Москве, Краснодаре, других городах европейской части России. Имеется торговое представительство в Оренбурге, которое предлагает своим клиентам гибридные семена подсолнечника и кукурузы, а также гербициды Раундап и Харнес. При этом «Monsanto» заявляет, что не выращивает, не завозит и не продает в РФ никаких генетически модифицированных культур, поскольку ни одна из них до настоящего времени не имеет государственной регистрации для сельхозпроизводства.

К слову о монополизации в сфере биотехнологии: в марте 2006 г. латиноамериканские фермеры обратились к главе упомянутой био-ТНК «Syngenta» с просьбой отказаться от патента на ген «Terminator». Если естественный картофель будет модифицирован «терминаторным геном», то он не будет давать потомства в результате чего «Syngenta» получит монопольный контроль над продовольственным рынком Перу. Вопрос стоит о монополизации производства пищи и продовольственной диктатуре производителей трансгенных растений в закупающих их странах [Угринчук, 2008].

Риск использования ГМО

Производство, использование и потребление ГМО становится в обществе предметом широкого обсуждения, в первую очередь с точки зрения их безопасности для здоровья потребителей. По данной проблеме написано довольно большое количество статей, в которых рассматриваются как фундаментальные вопросы, так и этические. Но до сих пор не дано конкретного ответа о безопасности использования ГМО. При этом биотехнологические проекты интенсивно развиваются в области промышленно-коммерческого использования. В последние годы стоит вопрос — насколько безопасны данные технологии, насколько адекватно соблюдаются международные руководящие принципы техники безопасности ЮНЕП в области биотехнологии, принятые еще в 1995 г. В России в рамках организации контроля за ГМО создана Межведомственная Комиссия по проблемам генно-инженерной деятельности.

В 1998 г. Европейский Союз ввиду потенциальной опасности ГМО ввел 5-летний мораторий на выведение на рынок новых сортов ГМ-культур. В 2003 г. под жесточайшим прессингом Всемирной торговой организации он был снят. Это послужило хорошим поводом для лоббистов ГМ-индустрии для усиления кампании по пропаганде своей продукции в мире.

Средства массовой информации как за рубежом, так и в России все чаще поднимают вопрос о биологической потенциальной угрозе ГМО. Так, по инициативе организации «Green peace», обсуждается возможность передачи ГМИ по пищевой цепи. В России Общенациональная Ассоциация Генетической Безопасности (ОАГБ) во главе с Александром Барановым также активно решают эти вопросы.

Отношение западных ученых к вопросу о влиянии трансгенных организмов на окружающую среду по большей части совпадают. Так, 01.09.2000 г. учеными было написано открытое письмо всем правительствам мира об опасности генной инженерии «Open Letter from World Scientists to All Governments Concerning Genetically Modified Organisms (GMOs)». Это письмо подписали 828 ученых из 84 стран мира. В нем было выделено четыре основных источника опасности, связанных с ГМО: появление новых генов и «продуктов» их активности; непредвиденные эффекты технологии; взаимодействие между генами хозяина и чужеродными генами; распространение «встроенных» генов как через пыльцу, так и посредством горизонтальной трансформации.

Итак, все угрозы связанные с ГМО, можно объединить в три группы: пищевые, экологические и агротехнические [Куликов, 2004].

1. Экологические риски:

- Снижение сортового разнообразия сельскохозяйственных культур вследствие массового применения ГМО, полученных из ограниченного набора родительских сортов.

- Неконтролируемый перенос конструкций, особенно определяющих различные типы устойчивости к пестицидам, вредителям и болезням растений, вследствие переопыления с дикорастущими родственными и предковыми видами. В связи с этим снижение биоразнообразия дикорастущих предковых форм культурных растений и формирование «суперсорняков».

- Риски неконтролируемого горизонтального переноса конструкций в ризосферную микрофлору.

- Негативное влияние на биоразнообразие через поражение токсичными трансгенными белками нецелевых насекомых и почвенной микрофлоры и нарушении трофических цепей.

- Риски быстрого появления устойчивости к используемым трансгенным токсинам у насекомых-фитофагов, бактерий, грибов и других вредителей, под действием отбора на признак устойчивости, высокоэффективного для этих организмов.

- Риски появления новых, более патогенных штаммов фитовирусов, при взаимодействии фитовирусов с трансгенными конструкциями, проявляющими локальную нестабильность в геноме растения-хозяина и тем самым являющимися наиболее вероятной мишенью для рекомбинации с вирусной ДНК.

2. Пищевые риски:

- Непосредственное действие токсичных и аллергенных трансгенных белков ГМО.

- Риски, опосредованные плейотропным действием трансгенных белков на метаболизм растений.

- Риски, опосредованные накоплением гербицидов и их метаболитов в устойчивых сортах и видах сельскохозяйственных растений.

- Риски горизонтального переноса трансгенных конструкций, в первую очередь в геном симбионтов для человека и животных бактерий (*E. coli*, *Lactobacillus (acidophilus, bifidus, bulgaricus, caucasicus)*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium* и др.).

3. Агротехнические риски:

- Риски непредсказуемых изменений нецелевых свойств и признаков модифицированных сортов, связанные с плейотропным действием введенного гена. Например снижение устойчивости к патогенам при хранении и устойчивости к критическим температурам при вегетации у сортов, устойчивых к насекомым-вредителям.

- Риски отсроченного изменения свойств, через несколько поколений, связанные с адаптацией нового гена генома и с проявлением как новых плейотропных свойств, так и изменением уже декларированных.

- Неэффективность трансгенной устойчивости к вредителям через несколько лет массового использования данного сорта.

- Возможность использования производителями терминальных технологий для монополизации производства семенного материала.

Следует также иметь в виду потенциальное эволюционное влияние генной инженерии на биосферу планеты. Можно предположить, что при широком использовании трансгеноза информационно закрытые системы, каковыми исторически являются культурные виды и дикие сородичи растений, окажутся открытыми для прямого обмена генетической информацией практически со всеми живыми организмами. При этом непредсказуемые сукцессии в биосфере могут происходить в результате реализации средообразующих возможностей самих трансгенных организмов. Заметим, что большинство вариантов биоценотических отношений эволюционно апробировано [Журченко, 2001, 2003]. Таким образом интенсивное и неконтролируемое использование ГМО могут привести не только к изменению физиологического статуса организма, но и к уменьшению численности, исчезновению многих видов животных и растений. Если продолжать развивать биотехнологию, то необходимо усовершенствовать способы встраивания генов, чтобы вновь созданные организмы были бы безопасны для человека и окружающей среды. [Ермакова, 2006; Ermakova, 2007].

Ряд ученых считают, что страхи относительно ГМО преувеличены. Так Пандиан [2001] приводит пример: если теляпия, трансформированная по антифризному белку, попадает из искусственных водоемов в водоемы с естественным температурным режимом, тогда появляется возможность пагубного влияния на окружающую среду, но, если попадает трансгенная теляпия по белку роста, то угроза минимальна, поскольку такие особи не могут выжить в холодной воде.

Тем не менее, ученые сходятся во мнении, что для регулирования использования ГМО, в частности трансгенных рыб, и предупреждения утраты генетического разнообразия, необходимо разработать физический и биологический уровни защиты.

Физический уровень используется в качестве первой линии защиты. Это ограничение убления ГМ-особей, в частности рыб, и попадания, их способных к оплодотворению гамет, в естественные водоемы.

Биологический метод защиты, выбранный для сдерживания трансгенных организмов в аквакультуре, должен быть эффективным, простым и дешевым в использовании. Разработано несколько методов [Pandian, 2001]:

1. Хирургическое извлечение гонад. Метод сложен в применении и не может быть применен для видов рыб небольшого размера. Для цихлид и анабантид он бесполезен, поскольку они обладают регенерацией половой системы.

2. Гормонально индуцированная стерильность, достигается погружением эмбрионов в растворе 17 α -метил тестостерона. Метод успешен для большинства видов лососевых и карповых рыб.

3. Создание стерильного триплоидного или однополого потомства. Данный метод дает полную стерильность у самок и частичную у самцов. Тем не менее,

выживаемость особей низкая (около 2 %), поскольку организм испытывает двойной стресс — термический шок (для инициации триплоидности) и микроинъекцию (ввод ГМ-конструкции).

4. Гибридная стерильность, как известно, применяется в селекции для скрещивания близкородственных видов лососевых и карповых, получаемое потомство является стерильным.

Использование биотехнологий в мировой аквакультуре

Во всем мире аквакультура все интенсивнее развивается и увеличивает производство. В индустриальных условиях выращиваются много видов рыб, при этом имеет значение такие показатели как жизнестойкость, скорость роста, эффективная усвояемость и стоимость кормов, развитие и состояние репродуктивной системы, болезнеустойчивость. Для достижения данных качеств в рыбоводстве применялись различные методы селекции. Однако подобные качества медленно проявляются и непредсказуемы, и часто в промежуточном варианте геном рыб может не содержать нужных генов. Биоинженерия в отличие от традиционных методов селекции потенциально обладает наибольшей возможностью технологизировать достижения в области фундаментальных знаний, а так же является качественно новым инструментом для непосредственного изучения структурно-функциональной организации генетического материала. Трансгенные рыбы обладают новыми качествами, позволяющими развитие научного знания при помощи модельных видов, и в дальнейшем значительное экономическое улучшение в товарном производстве [Журченко, 2003; Pandian, 2001; Wu, Lu, 2002; Smith, 2007].

Первыми ГМ-рыбами стали радужная форель *Oncorhynchus mykiss* в 1985 г. и серебряный карась *Carassius auratus gibelio* [Maclean, 1998; Beardmore, Porter, 2003]. Сейчас этот список включает более 30 видов рыб [Исаева, Морозов-Леонов, 2005; Микодина, 2008], являющихся как традиционными модельными объектами, так и предметом разведения и товарного выращивания. К ним относятся — семга *Salmo salar*, кижуч *Oncorhynchus kisutch*, чавыча *O. tshawytscha*, радужная форель, лосось Кларка *O. clarkii clarkii*, тилапии — нильская *Oreochromis niloticus* и мозамбикская *O. mossambicus*, медака (рисовая рыбка) *Oryzias latipes*, карп *Cyprinus carpio*, канальный сомик *Ictalurus punctatus*, африканский сомик *Clarias gariepinus*, караси серебряный (золотая рыбка) и его подвид *Carassius auratus grandoculis*, золотой *C. carassius*, светлопёрый (жёлтый) судак *Sander vitreus*, обыкновенная щука *Esox lucius*, амурский сом *Parasilurus asotus*, выюны обыкновенный *Misgurnus fossilis* и амурский *M. anguillicaudatus*, дорада *Sparus aurata*, красный пагр (красный морской карась) *Pagrus major*, лещ чёрный *Melanobrama amblycephala*, данио (дамский чулочек) *Brachydanio rerio*.

В России в качестве экспериментальных объектов используют 5 видов из числа перечисленных, а также сибирского осетра *Acipenser baerii* и декоративную породу карпа — кои.

Следует отметить, что большая часть ГМ-рыб (65 %), используемых в качестве экспериментальных объектов, являются ценными объектами пресноводной (радужная форель, тилапия, карп и др.) и морской (семга, чавыча, красный пагр) аквакультуры [Микодина, 2008].

Существует более 50 генетических конструкций непарных генов рыбного происхождения, которые были сконструированы западными учеными [Pandian, 2001; Beaumont, Hoare, 2003]. Пандиан [2001] сообщает, что азиатскими учеными так же было разработано большое количество генных конструкций

для местных видов рыб. В России, во ВНИИПРХ с целью маркирования пород рыб создана и клонирована новая рекомбинантная конструкция, обеспечивающая сайт-специфическую интеграцию в геном рыб гена зелёного флюоресцирующего белка (egfp). Общая численность коллекции различных трансгенных рыб во ВНИИПРХ составляет 9250 экз. [Доклад ..., 2008].

Интеграция генной конструкции в зародышевый период у рыб обычно проявляется в мозаичном эффекте [Winn, 2001]. Но, когда ГМ-вставка производится в эмбриональном периоде, то как результат ДНК-конструкция находится практически в каждой клетке. Это позволяет корректно оценить экспрессию и биологический эффект встроенного гена. Большинство интегрированных в рыб генов экспрессируется, но имеются данные об изменении действия генов после встраивания. Проблемы могут возрастать на этапе интеграции или экспрессии трансгена, если у животного-донора слабо развита репродуктивная система или оно обладает нежелательными фенотипическими качествами. В связи с этим целесообразно использовать множественные клеточные поколения (от яйцеклетки до дифференцированной ткани) [Dunham, Devlin, 1998; Pandian, 2001; Winn, 2001]. В последующее поколение трансген обычно не передается или передается в очень малом количестве. Описано множество проблем связанных с экспрессией генов в трансгенных поколениях, в основном — ослабление экспрессии или непредсказуемость результата. [Pandian, 2001; Winn, 2001]. По устному сообщению В.А. Барминцева, без специальной селекции трансген обычно исчезает в потомстве только 3-го поколения генетически модифицированных рыб.

В экспериментальной аквакультуре наиболее популярны конструкции с двумя генами — ген гормона роста (ускоряет рост в 10–30 раз) и ген антифризного белка — устойчивость к ледяной воде (табл. 2). Так Девлин с сотрудниками [1995] и Нам с сотрудниками [2001] зарегистрировали 11 и 30-кратное увеличение роста у трансгенного лосося *Salmo* и вьюна *Misgurnus mizolepis* соответственно. В мире более 10 лабораторий к 2002 г. заявили об успешном создании быстро растущих рыб нескольких видов [Wu, Lu, 2002].

В условиях аквакультуры, под воздействием таких факторов как высокая плотность посадки, усиливается воздействие стресса на организм. Это отражается на физиологии рыб, что может приводить к развитию болезней, что в свою очередь, отражается на управлении процессами и доходах хозяйств. Трансгенные технологии предлагают возможности принципиально новых методов лечения таких болезней как инфекционный гематопозитический некроз лососевых (ИГНЛ). Так, Андерсон с сотрудниками [1996] выполнил работу по резистентности ИГНЛ путем генетической иммунизации радужной форели.

Таблица 2

Встроенные гены и промоторы трансгенных лососей [по Beaumont, Hoare, 2003]

Ген		Промотор	
Аббревиатура	Русское название	Аббревиатура	Русское название
hGH	Гормон роста человека	mMT-1	Ген
bGH	Гормон роста быка		белка
rGH	Гормон роста крысы		металлотнионина
csGH	Гормон роста чавычи	opAFP	мышы
sbGH	Гормон роста морского окуня <i>seabream Pagrus major</i>	wfAFP	Ген антифризного белка <i>Zoarces americanus</i> (pout)
colIGF	Инсулиноподобный фактор роста кижуча	csMT-1	Ген антифризного белка камбалы <i>Pseudopleuronectes americanus</i>
			Ген белка металлотнионина чавычи

Тем не менее, выявлено изменения в метаболизме у рыб под воздействием новых ГМ-конструкций. Краснов с сотрудниками [1999] исследовал утилизацию белков и липидов при ускоренном росте у CMVOnGH1-трансгенного гольца *Salvelinus alpinus* и их потомства. Они изучали мышцы, состав плазмы, метаболиты в плазме, и интенсивность газообмена. Результаты показали, что различий в составе мышц и метаболитов плазмы выявлено не было. Детектированный низкий уровень аммония предполагает уменьшение траты белков при метаболизме. Высокий уровень общего CO_2 в плазме, является индикатором повышенного окисления не белковых веществ. Уменьшение триглицеридов в плазме и низкий уровень триглицеридов относительно холестерина указывает на интенсивную утилизацию липидов. Однако в мышечных клетках это не сопровождалось уменьшением содержания липидов или изменением составом жирных кислот у триглицеридов и фосфолипидов. Работа Краснова подтверждает ранее выполненное исследование Чатаконди [Chatakondi et. al., 1995].

Лишь недавно появились первые данные о неблагоприятном влиянии ГМИ на состояние здоровья рыб, их физиологию, биохимию, систему репродукции. Так, у семги на фоне поступления в организм ГМИ выявлено развитие стресса, снижение адаптационного потенциала, ухудшение иммунологического статуса [Sagstad, 2007]. Пандиан с соавторами [2001] выявил, что у трансгенной дании *Danio rerio*, по rMGH-конструкции, соматический рост происходил быстрее, в то время как развитие половой системы замедленно. Также было зарегистрировано снижение продуцирования спермы у трансгенных по гормон роста нильской тилляпии и обыкновенного мешкожаберного сома *Heteropneustes fossilis*. Экстремально быстро растущие трансгенные рыбы семейства Salmonidae характеризуются слабой физической формой и коротким жизненным циклом.

Исторически рыбы играли важную роль в мониторинге и оценке риска воздействия различных токсичных веществ. Анализировалось как воздействие сложных химических веществ высокой концентрации, так и хроническое воздействие низких доз на рыб, как общепризнанных тест-организмов, с четко протекающими процессами патологии. Успехи моделей, построенных на трансгенных грызунах предполагают дальнейшее интенсивное развитие трансгенных рыб [Winn, 2001]. Концепция заключается в том, что модельным рыбам будут репортированы гены управляемые промоторами, чувствительными к химическому воздействию. Затем ГМ-рыбы будут помещаться в воду содержащую химикаты для тестирования. Последующее потребление, распределение и аккумуляция веществ в тканях рыб будет провоцировать ответ генома, активируя встроенные гены. Активность нового гена будет пропорциональна концентрации исследуемых веществ. Наиболее чувствительные тест-объекты, это оплодотворенные ГМ-рыбы или особи на ранних этапах развития [Gibbs et al., 1994; Maclean, 1998; Carvan et al. 2000; Winn, 2001]. Так Леглер с сотрудниками [2000] представил эстроген-связывающую последовательность, сцепливающий ТАТА-бокс¹ и репортированный ген люциферазы у данио. Химические вещества связываются с эндогенными рецепторами эстрогена, возбужденные рецепторы, в свою очередь, стимулируют ген люциферазы. Вырабатываемый фермент используется для измерения интенсивности люминесценции, чем больше лизата в ткани, тем интенсивнее она светится. Исследование показало, что наиболее чувствительны к воздействию были ювинильные особи в период дифференциации гонад и семенники взрослых самцов.

¹ ТАТА-бокс — специфическая последовательность нуклеотидов, присутствующая в промоторных областях генов эукариот, участвует в инициации транскрипции, обеспечивая ориентацию РНК-полимеразы относительно промотора [Арефьев, Лисовенко, 1995].

В индустриальном рыбоводстве широко применяются искусственные комбикорма. При этом выявлено, что в их состав зачастую добавляется ГМ-соя сортовой линии 40-3-2 [Микодина, Ганжа, 2008]. В литературе этот сорт сои часто обозначают как «Roundup-Ready», или «RR-soya». Она была разработана в 1995 г. компанией «Monsanto Co» (США) с целью повышения ее устойчивости к гербициду глифосату. Следовательно, при выращивании этой линии сои используется большее количество гербицидов. Показано, что гербициды могут вызывать сдвиги в обменных процессах растений и приводить к изменению количества белка, соотношений между его фракциями, отдельными аминокислотами [Щербина, Гамыгин, 2006]. Соевые продукты содержат фитоэстрогены, основным компонентом которых являются изофлавоны — вещества очень похожие на половые гормоны млекопитающих. Изофлавоны конкурируют с естественными эстрогенами за рецепторы в клетках мозга. По данным, приведенным С.А. Владовской [2002], наличие в кормах сои, и содержащимся в ней термоустойчивого фитоэстрогена генистина, приводит к задержке размножения и ухудшению репродуктивной функции радужной форели. Было отмечено замедление роста рыб во втором поколении. Темпы этого замедления зависели от количества генистина в кормах рыб первого поколения. Поэтому в рыбоводстве не рекомендуется добавление сои в корма, использующиеся для подкормки личинок и кормления молоди лососевых, выращиваемых в индустриальных условиях [Владовская, 2002; Щербина, Гамыгин, 2006].

Для встраивания (транспортировки) чужеродного гена в геном сои этого сорта в качестве трансгена был использован транспозон CP4 EPSPS (5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate syntase) из *Agrobacterium sp.*, strain CP4. Здесь следует указать, что транспозон — это такая последовательность ДНК, которая может перемещаться внутри генома посредством процесса, называемого транспозицией. Встраиваясь в инородный геном, транспозоны могут вызывать мутации и хромосомные перестройки. Установлено, что транспозоны играют важную роль в процессе переноса лекарственной устойчивости между микроорганизмами, рекомбинациях и обмене генетическим материалом между различными видами как в природе (горизонтальный перенос), так и при генно-инженерных манипуляциях [Diao, Freeling, Lisch, 2006]. Добавление такого сырья в комбикорма может негативно влиять на физиологическое состояние не только на рыб, но и на потребляющего эту рыбу человека. Негативное влияние определяется степенью присутствия модифицированной ДНК в рыбе или изменениями, которые произошли в этом организме [Траавик, 2004]. Тем не менее, экспериментальных исследований в этой области до сих пор не проводилось.

В отличие от производителей пищевой продукции, которые в настоящее время маркируют (или обязаны маркировать) товар с точки зрения наличия или отсутствия ГМО, искусственные корма для рыб таких маркировок пока не имеют, хотя в некоторых из них ГМИ идентифицируются [Микодина, Ганжа, 2008].

Учитывая приведенные выше материалы, очевидно, что необходима проверка безопасности на трансгены используемых в пищу объектов рыбоводства, комбикормов для рыб и рыбной продукции. Такой подход отвечает задачам по безопасности продовольствия целого ряда организаций, созданных при ООН, таких как Комиссия по «Продовольственному кодексу» (Codex Alimentarius Commission, САС), Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Организация по продовольствию и сельскому хозяйству (ФАО), а также глобальная система «Прослеживаемость» (Traceability).

Законодательные аспекты применения ГМО

Осознав возможные риски, мировое сообщество предприняло шаги, ограничивающие использование ГМО и ГМИ в продуктах питания человека. За-

ключены международные Конвенции (Картахенский протокол по биобезопасности к Конвенции о биологическом разнообразии, 29.01.2000 г.), многими странами приняты национальные законы. Наиболее либеральное законодательство в отношении ГМ-растений существует в США, однако в отношении рыб законы и билли разных штатов несут крайне много ограничений. В Российской Федерации в 1996 г. также вступил в действие Федеральный закон о государственном регулировании в области генно-инженерной деятельности (№ 96-ФЗ с изменениями, 12.07.2000 г.), который относится к сфере природопользования, охраны окружающей среды и обеспечения экологической безопасности. В нем, в частности, прописан порядок проведения работ в генной инженерии с рыбами и другими гидробионтами. Для организации контроля за распространением ГМО в России создана Межведомственная Комиссия по проблемам генно-инженерной деятельности.

Многие страны мира (Австрия, Франция, Люксембург, Греция, Швейцария, Новая Зеландия, большинство стран Африки) запретили выращивание на своей территории ГМ-растений, другие ввели ограничения. Тем не менее, половина населения планеты Земля сегодня живет в странах, где возделывание ГМО разрешено.

В странах ЕС, ограничивших использование ГМО, в связи с вступлением в действие Директивы № 1829/2003 Европейского парламента и совета с 1 июня 2004 г. установлен допустимый предел содержания ГМИ в пищевой продукции, равный 0,9%, и обязательность ее маркировки по этому показателю. Аналогичные требования к продуктам питания включены в Федеральный закон № 171-ФЗ «О внесении изменений в Закон Российской Федерации «О защите прав потребителей» [2004] и утверждены Минздравсоцразвития России [СанПиН 2.3.2.107801 с дополнениями и изменениями, 01.06.2004 г.]. Мониторинг за оборотом ГМ-продуктов на территории России ведет сеть региональных центров Роспотребнадзора и сертифицированные лаборатории. В Правительстве Москвы при Департаменте продовольственных ресурсов в 2005 г. создан Координационный совет по вопросам безопасности пищевой продукции, полученной из ГМИ.

Для определения наличия трансгенной ДНК в пищевых продуктах разработан и используется государственный стандарт [ГОСТ Р 52173-2003]. Сырье и продукты пищевые. Метод идентификации генетически модифицированных источников (ГМИ) растительного происхождения).

Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора подготовил и издал в 2006 г. Методические рекомендации №10-5ФЦ/2557 «Качественное и количественное определение генетически модифицированных источников (ГМИ) растительного происхождения в продуктах питания и пищевом сырье с использованием «сухих» наборов реагентов серии RT-ПЦР-ядро».

Законодательство РФ в отношении ГМО одно из самых сильных. Нормативная правовая база РФ в области генно-инженерной деятельности обобщена в ряде обзоров [Максимов и др., 2004]. Кроме основных законов и постановлений, среди поименованных ниже документов отсылки к другим законам и правовым документам.

1. Федеральный закон о государственном регулировании в области генно-инженерной деятельности от 5 июня 1996 г. № 86-ФЗ. Принят Государственной думой 5 июня 1996 г.

2. Постановление о порядке гигиенической оценки и регистрации пищевой продукции, полученной из генетически модифицированных источников от 6 апреля 1999 г. № 7. Принят Министерством здравоохранения Российской Федерации и Главным государственным врачом Российской Федерации.

3. Закон Российской Федерации о санитарно-эпидемиологическом благополучии населения от 30.03.1999 г. № 52-ФЗ.
4. Закон о защите прав потребителя (в редакции Федерального закона) о внесении изменений и дополнений в закон Российской Федерации о защите прав потребителей.
5. Министерства здравоохранения Российской Федерации № 217 от 20.07.1998 г. о гигиенической оценке производства, поставки и реализации продукции и товаров.
6. Рекомендации Межведомственной Комиссии по проблемам генно-инженерной деятельности.
7. Положение о проведении гигиенической экспертизы и регистрации пищевой продукции, полученной из генетически модифицированных источников. Приложение утверждено Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 6 апреля 1999 г. № 7.
8. Федеральный закон Российской Федерации о качестве и безопасности пищевых продуктов от 2 января 2000 г. № 29-ФЗ. Принят Государственной Думой 1 декабря 1999 г., одобрен Советом Федерации 23 декабря 1999 г.
9. Федеральный закон Российской Федерации о внесении изменений и дополнений в Федеральный закон «О государственном регулировании в области генно-инженерной деятельности» от 12 июля 2000 г. № 96-ФЗ. Принят Государственной Думой 21 июня 2000 года, одобрен Советом Федерации 28 июня 2000 г.
10. Постановление Правительства Российской Федерации об утверждении положения о лицензировании деятельности по производству дезинфекционных, дезинсекционных и дератизационных средств, положения о лицензировании деятельности по проведению дезинфекционных, дезинсекционных и дератизационных работ и положение о лицензировании деятельности, связанной с использованием возбудителей инфекционных заболеваний от 20 июня 2001 г. № 474.
11. Федеральный закон о лицензировании отдельных видов деятельности.
12. Положение о лицензировании деятельности, связанной с использованием возбудителей инфекционных заболеваний, утверждено Постановлением Правительства Российской Федерации от 20 июня 2001 г.
13. Постановление Правительства РФ от 26 сентября 1994 г. № 1098 об утверждении Положения о порядке контроля за экспортом из Российской Федерации возбудителей заболеваний (патогенов) человека, животных и растений, их генетически измененных форм, фрагментов генетического материала и оборудования, которые могут быть применены при создании бактериологического (биологического) и токсического оружия (собрание законодательства РФ, 1994, № 23, ст. 2573; 1997, № 51, ст. 5807; 1999, № 15, ст. 1824).
14. Указ президента Российской Федерации об утверждении списка возбудителей заболеваний (патогенов) человека, животных и растений, генетически измененных микроорганизмов, токсинов, оборудования и технологий, подлежащих экспортному контролю от 8 августа 2001 г. № 1004.
15. Приказ о санитарно-эпидемиологической экспертизе продукции утвержден Министерством здравоохранения Российской Федерации от 15 августа 2001 г. № 325 (в ред. Приказа Минздрава Российской Федерации от 18.03.2002 № 84).
16. Постановление Правительства Российской Федерации от 24.07.2000 г. № 554 об утверждении Положения о государственной санитарно-эпидемиологической службе Российской Федерации и Положения о государственном санитарно-эпидемиологическом нормировании (собрание законодательства Российской Федерации, 2000, № 31, ст. 3295).

17. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 августа 2001 г. № 325. Приложение 1. Порядок проведения санитарно-эпидемиологической экспертизы продукции (в ред. Приказа Минздрава РФ от 18.03.2002 г. № 84).

18. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 августа 2001 г. № 325. Приложение 2. Продукция, подлежащая санитарно-эпидемиологической экспертизе (в ред. Приказа Минздрава РФ от 18.03.2002 г. № 84).

19. Постановление Правительства Российской Федерации об утверждении положения об осуществлении контроля за внешнеэкономической деятельностью в отношении возбудителей заболеваний (патогенов) человека, животных и растений, генетически измененных микроорганизмов, токсинов, оборудования и технологий от 29 августа 2001 г. № 634 (в ред. Постановления Правительства РФ от 03.10.2002 г. № 731).

20. Федеральный закон об экспортном контроле.

21. Постановление Правительством Российской Федерации от 29 августа 2001 г. № 634 Положение об осуществлении контроля за внешнеэкономической деятельностью в отношении возбудителей заболеваний (патогенов) человека, животных и растений, генетически измененных микроорганизмов, токсинов, оборудования и технологий.

22. Федеральный закон Российской Федерации о временном запрете на клонирование человека от 20 мая 2002 г. №54-ФЗ. Принят Государственной Думой от 19 апреля 2002 г.

Таким образом, мировое сообщество, а также российские власти на федеральном и региональном уровнях признали, что поскольку современные генно-инженерные технологии открывают огромные возможности для повышения благосостояния людей, их необходимо развивать и использовать, соблюдая соответствующие меры безопасности в отношении окружающей среды и здоровья человека.

Список ГМ-сортов, зарегистрированных в России для использования в пищу населением (по данным сайта biosafety.ru, Центра «Биоинженерия» РАН, сайта МСХ РФ, сайта Госсортокомиссии РФ) представлен в табл. 1.

Заключение

Отметим, что ГМ-рыб, в качестве модельных животных, в больших международных программах не используют. Это препятствует созданию и изучению новых видов ГМ-рыб и ограничивает возможности изучить трансгенные поколения животных созданных другими учеными. Для проведения фундаментальных научных исследований по биологической безопасности продукции аквакультуры в отношении ГМО можно выделить следующие задачи:

- определение наличия чужеродных генов в видах рыб используемых в аквакультуре;
- определение наличия ГМИ в искусственных рыбных кормах;
- проблема горизонтального переноса генов по пищевой цепи [Diao et al., 2006];
- оценка влияние ГМИ на физиолого-биохимические характеристики и репродуктивную функцию объектов рыбоводства [Микодина, 2008].

Существующие риски вызывают необходимость регламентирования применения ГМО и ГМИ в рыбной отрасли в целом, в т.ч. рыбоводстве, искусственном воспроизводстве и пастбищной аквакультуре.

ЛИТЕРАТУРА

- Арефьев В.А. Лисовенко Л.А.* 1995. Англо-русский толковый словарь генетических терминов. — 410 с.
- Владовская С.А.* 2002. Некоторые проблемы производства кормов, используемых в аквакультуре // Рыбное хозяйство. Сер. Аквакультура. Информационный пакет «Корма и кормление в аквакультуре». М.: Изд-во ВНИЭРХ. Вып. №3. — С. 7–1.,
- Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов.* 2008. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. СанПиН 2.3.2.1078-01. 2-е изд., испр. — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. — 143 с.
- Доклад об основных результатах научных рыбохозяйственных исследований в 2007 году.* 2008. — М.: Изд-во ВНИРО. — С. 347–351.
- Ермакова И.В.* 2005. Об опасности использования генетически модифицированных организмов в продуктах питания // Аграрная Россия. № 4. — С. 21–23.
- Ермакова И.В.* 2006. Генетически модифицированная соя приводит к снижению веса и увеличению смертности крысят первого поколения. Предварительные исследования // ЭкоИнформ. Федеральный вестник экологического права. № 1. — С. 4–9.
- Журченко А.А.* 2001. Адаптивная система селекции растений (экологические системы). — 30 с.
- Журченко А.А.* 2003. Роль генетической инженерии в адаптивной системе селекции растений (мифы и реальность) // Сельскохозяйственная биология. № 1. — 29 с.
- Исаева Н.М., Морозов-Леонов С.Ю.* 2005. Генетически модифицированные рыбы: цели и методы получения // Актуальные проблемы аквакультуры та рационального використання водних біоресурсів. Київ. — С. 97–99.
- Коршунов К.Р.* 2001. Продуктивные и биологические особенности перепелов, трансгенных по гену бычьего соматотропина. Автореф. дисс. канд. с.-х. наук. — Сергиев Посад. — 24 с.
- Кузнецов В.В. Куликов А.М., Митрохин И.А., Цыдендамбаев В.Д.* 2004. Генетически модифицированные организмы и биологическая безопасность // Федеральный вестник экологического права. — М.: Экоинформ. Вып. 10. — 70 с.
- Кузнецов В.В.* 2005. Возможные биологические риски при использовании генетически модифицированных сельскохозяйственных культур // Вестник ДВО РАН. № 3. — С. 40–54.
- Куликов А.М.* 2004. ГМО и риски их использования // ГМО — скрытая угроза России. Материалы к Докладу Президенту Российской Федерации «По анализу эффективности государственного контроля за оборотом генетически модифицированных продуктов питания» (п. 3 Протокола № 4 совместного заседания Совета Безопасности и Президиума Госсовета РФ от 13.11.2003 г.). Москва. — С. 47–73.
- Максимов Г.В., Василенко В.Н., Максимов В.Г., Максимов А.Г.* 2004. Теоретические и практические аспекты использования биотехнологии и геной инженерии. — М. — 208 с.
- Микодина Е.В.* 2008. Генетически модифицированные организмы (ГМО) и биологическая безопасность рыб в аквакультуре // Повышение эффективности использования водных биологических ресурсов. Мат-лы Второй Международной научно-практической конференции. — М.: Изд-во ВНИРО. — С. 167–170.
- Микодина Е.В., Ганжа Е.В.* 2008. Генетически модифицированные источники в комбикормах для рыб // Рыбное хоз-во. № 2. — С. 84–87.
- Рисинская Н.В., Василенко О.В., Фегединг К.В., Сударинов А.Б.* 2001. Трансфекция гена гемоглобина-нейраминидазы вируса болезни Ньюкасла в клетки мышечной миеломы для получения вакцины против нативной опухоли // Доклады академии наук. Т. 378. № 6. — С. 827–831.
- Сергеев Н.С., Вертель Ю.М., Костюкова Е.А.* 2007. Контроль генетически модифицированных источников в рыбной муке и кормах для сельскохозяйственных животных // Рыбная промышленность. № 4. — С. 44–46.
- Угринчук И.* 2008. Генетически модифицированные организмы — угроза жизни на Земле. www.pravda.rv.ua/food.
- Уиллет Э.* 2008. Генетика без тайн. — М.: Эксмо. — 224 с.
- Щербина М.А., Гамыгин Е.А.* 2006. Кормление рыб в пресноводной аквакультуре. — М.: Изд-во ВНИРО. — 360 с.
- Эрст Л.К., Лисицын А.Б., Татулов Ю.В.* 1999. Генно-инженерная селекция свиней // Мясная индустрия. № 3. — С. 11–14.
- Alestrom P.* 1996. Genetically modified fish in future aquaculture: technical, environmental and management // ISNAR Biotechnology Seminar paper. — 7 p.

- Anderson E.D., Mourich D.V., Leong J.C., 1996. Development of DNA Vaccines for Salmonoid fish // *Mol. Mar. Biol. Biotechnol.* N. 5. — P. 114–122.
- Beaumont A.R. and Hoare K. 1998. *Biotechnology and Genetics in Fisheries and Aquaculture* // Blackwell Science. — 158 p.
- Carvan M.J., Dalton T.P., Stuart G.W. 2000. Transgenic zebrafish for aquatic pollution // *Ann. NY Academy Science.* N. 919. — P. 133–137.
- Chatakondi N., Nichols A., Powers D.A., Dunham R.A. 1995. Effects of Rainbow trout growth hormone complementary DNA on body shape, carcass yield, and carcass composition of F1 and F2 transgenic common carp // *Aquaculture.* N. 138. — P. 99–109.
- Devlin R.H., Yesaki T.Y., Donaldson E.M., Du S., Hew C.L. 1995. Production of germline transgenic pacific salmonids with dramatically increased growth performance // *Can. J. Fish. Aquat. Sci.* N. 52. — P. 1376–1384.
- Dunham R.A., Devlin R.H. 1998. Transgen animals in aquaculture (eds Muray J.D. et.al.) // *CAB International, Wallingford, UK.* N. 15. — P. 91–98.
- Diao X., Freeling M., Lisch D. 2006. Horizontal Transfer of Plant Transposons // *PLoS Biol.* V. 4. N. 1. — P. 5.
- Ermakova I. V. 2006. Influence of genetically modified soya on the birth-weight and survival of rat pups // *Proceedings «Epigenetics, Transgenic Plants and Risk Assessment».* — P. 1–48.
- Ermakova I.V. 2007. GM soybeans revisiting a controversial format // *Nature Biotechnology.* T. 25. N. 12. — P. 1351–1354.
- Hammer R.E., Pursel V.G., Rexroad C.E. 1985. Production of transgenic rabbits, sheep and pigs by microinjection // *Nature.* V. 315. — P. 680–683.
- Gibbs P.D.L., Peek A., Thorgaard G. 1994. A in vivo screen for transgene in zebrafish // *Mol. Mar. Biol. Biotech.* N. 3. — P. 307–316.
- James C. 2008. Global Status of Commercialized Biotech // *GM Crops: 2008.* ISAAA Briefs. N. 39. www.ISAAA.org.
- James C. 2009. 2008 ISAAA report on global status of biotech // *GM crops international service for the acquisition of agri-biotech applications (ISAAA).*
- Krasnov A., Agren J.J., Pitkanen T.I., Molsa H. 1999. Changes in Tissue Cellularity Are Associated with Growth Enhancement in Genetically Modified Arctic Char (*Salvelinus alpinus* L.) Carrying Recombinant Growth Hormone Gene // *Genet. Anal. Biomol. Eng.* N. 15. — P. 99–105.
- Legler J., Broekhof J.L.M., Brouwer A., Lanser P.H., Murk A.J., van der Saag P.T., Vethaak A.D., Wester P., Zivcovic D., van der Burg B. 2000. A novel in vivo assay for (Xeno-) estrogens using transgenic zebrafish // *Environ. Sci. Technol.* N. 34. — P. 4439–4444.
- Maclean N. 1998. Regulation and exploitation of transgenes in fish // *Mutat. Res.* N. 399. — P. 255–256.
- Malatesta M., Biggiogera M., Manuali E., Rocchi M.B.L., Baldelli B., Gazzanelli G. 2003. Fine structural analyses of pancreatic acinar cell nuclei from mice fed on GM soybean // *Eur. J. Histochem.* N. 47. — P. 385–388.
- Malatesta M., Caporalony C., Gavaudan S., Rocchi M.B.L., Tiberi C., Gazzanelli G. 2002. Ultrastructural, morphometrical and immunocytochemical analysis of hepatocyte nuclei from mice fed on genetically modified soybean // *Cell Struct. Funct.* N. 27. — P. 173–180.
- Nam Y.K., Noh J.K., Cho Y.S., Cho H.J., Kim C.G., Kim D.S. 2001. Dramatically accelerated growth and extraordinary gigantism of transgenic mud loach *Misgurnus mizolepis* // *Transgenic Research.* V. 10. N. 4. August 2001. — P. 353–362.
- Pandian T.J. 2001. Guidelines for research and utilization of genetically modified fish // *Current sciens.* V. 81. N. 9. — P. 1172–1178.
- Prescott V.E., Campbell P.M., Moore A., Mattes J., Rothenberg M.E., Foster P.S., Higgins T.J.V., Hogan S.P. 2005. Transgenic expression of bean alpha-amylase inhibitor in peas results in altered structure and immunogenicity // *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* N. 53. — P. 9023–9030.
- Pusztai A. 1998. Report of Project Coordinator on data produced at the Rowett Research Institute // *SOAEFD flexible Fund Project RO 818.* 22 October 1998.
- Seralini G.E., Cellier D., Vandomois JS. 2007. New Analysis of a Rat Feeding Study with a Genetically Modified Maize Reveals Signs of Hepatorenal Toxicity // *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* N. 52(4). — P. 596–602.
- Sagstaad A. 2007. Evaluation of stress- and immune-responses biomarkers in Atlantic salmon, *Salmo salar* L., fed different levels of genetically modified maize (BT maize), compared with its near-isogenic parental line and commercial suprex maize // *J. Fish Dis.* V. 30 (4). N. 201. — P. 12.

- Sarmasik A., Chun C.Z., Jang I.-K., Lu J.-K., Chen T.T.* 2001. Production of transgenic live-bearing fish and crustacean with pantropic retroviral vectors // *Marine Biotechnology*. N. 3. – P. 177–184.
- Smith T.* 2007. Transgenic fish stay in the pound // *Research Quality of life Genetically modified organisms A review of results.* – 4 p. www.ec.europa.eu/research/quality-of-life/gmo/07-fish/07-intro.htm
- Traavik T., Verhaag B., Krober G.* 2004. Life Running out of Control // www.biosafety.ru/index.php?idp=23&idn=197&idnt=4
- Winn R.N.* 2001. Transgenic fish as models in enviromntal toxicology // *ILAR Journal*. V. 42. N. 3. P. 322–329.
- Wu J.-L., Lu J.-K.* 2002. Transgenic fish for aquaculture // *Marine Biotechnology*. N. 4. – P. 328–337.