



**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ САНИТАРИЯ ҚОИДАЛАРИ,
МЕЎЁРЛАРИ ВА ГИГИЕНА НОРМАТИВЛАРИ**



ТАСДИҚЛАЙМАН»
Ўзбекистон Республикаси
Бош Давлат санитария врачлари

С.С. Сандалиев
2018 г.

**ГЕН ИНЖЕНЕРИЯ УСУЛИ БИЛАН ОЛИНГАН ОЗИҚ-ОВҚАТ
МАҲСУЛОТЛАРИНИНГ ИНСОН ХАЁТИ ВА САЛОМАТЛИГИ УЧУН
ХАВФСИЗЛИГИНИ БАҲОЛАШ**

ЎзР СанҚваМ № 0362-18

Тошкент - 2018

ИШЛАБ ЧИҚУВЧИ МУАССАСАЛАР:

Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги санитария-эпидемиология назорати бош бошқармаси (СЭНББ), Республика давлат санитария-эпидемиология назорати маркази (РесДСЭНМ), Тошкент Тиббиёт академияси (ТТА)

ТУЗУВЧИЛАР:

Н.В.Шарипова	- СЭНББ бош мутахассиси
Б.И.Алматов	- РесДСЭНМ бош врач
А.С.Худайберганов	- ССВнинг овқатланиш гигиенаси бўйича бош мутахассиси, т.ф.д., профессор
А.Н.Шукуров	- РесДСЭНМ бош врач ўринбосари, т.ф.н.
О.Л.Элинская	- РесДСЭНМ мутахассиси, т.ф.н., к.и.х.
Э.Б.Наврозов	- ТМА катта илмий ходими, т.ф.н.

ТАКРИЗЧИЛАР:

Д.А.Зарединов	- ТошВМОИ гигиена кафедраси мудири, т.ф.д., профессор
Д.М.Хаширбаева	- СГваККИТИ директори, т.ф.д.
Ш.С.Бахриддинов	- ТМА овқатланиш, болалар ва ўсмирлар гигиенаси кафедраси профессори, т.ф.д.
В.С.Камбурова	- Фанлар Академияси Геномика ва биоинформатика марказининг илмий ишлар бўйича директор ўринбосари, б.ф.н.

Мазкур санитария қоидалари, меъёрлари ва гигиена нормативлари (СанҚваМ) Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 22 январдаги ПФ-5308-сон “2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясини “Фаол тадбиркорлик, инновацион ғоялар ва технологияларни қўллаб-қувватлаш йили”да амалга оширишга оид давлат Дастури тўғрисида”ги Фармони талабларини амалга ошириш доирасида ишлаб чиқилган ҳамда Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Инсон атроф-муҳитининг потенциал салбий омилларини тартибга солиш Қўмитасининг йиғилишида қўриб чиқилган ва тасдиқланган (2018 йил 18 сентябрдаги 6-сонли баённома). Ўзбекистон Республикаси Адлия вазирлиги томонидан ҳуқуқий экспертиза ўтказилган (2018 йил 05 ноябрдаги 6-15/31-18250/6-сонли хат).

Ушбу СанҚваМнинг тадбиқ этилиши билан «Генетик модификацияланган маибалари (ГММ) мавжуд озиқ-овқат маҳсулотларининг хавфсизлигини аниқлаш талаблари» 0185-05-сонли СанҚваМ бекор қилинади.

Ушбу санитария қоидалари ва меъёрлари ген инженерия усули билан олинган маҳсулотларнинг инсон организмига салбий таъсирининг эҳтимолий хавфи ва хавфсизлигини баҳолашга бўлган ягона талабларни белгилаб беради.

СанҚваМ озиқ-овқат маҳсулотлари хавфсизлигини назорат қилиш бўйича ваколатли органларнинг мутахассислари учун мўлжалланган.

МЕЪЁРИЙ ҲАВОЛАЛАР

1. “Аҳолининг санитария-эпидемиологик осойишталиги тўғрисида”ги Қонун.
2. “Озиқ-овкат маҳсулотининг сифати ва хавфсизлиги тўғрисида”ги Қонун.
3. “Фуқаролар соғлиғини сақлаш тўғрисида”ги Қонун.
4. “Техник жихатдан тартибга солиш тўғрисида”ги Қонун.
5. “Мувофиқликни баҳолаш тўғрисида”ги Қонун.
6. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 22 январдаги ПФ-5308-сон “2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясини “Фаол тадбиркорлик, инновацион ғоялар ва технологияларни қўллаб-қувватлаш йили”да амалга оширишга оид давлат Дастури тўғрисида”ги Фармони.

1. УМУМИЙ ҚОИДАЛАР

1.1. Ушбу санитария қоидалари республикада ишлаб чиқариладиган ва олиб қилиладиган, истеъмол бозорига етиб келадиган ген инженерия усули билан олинган озиқ-овкат маҳсулотлари ва озиқ-овкат хом ашёси хавфсизлигини назорат қилишнинг самарали механизмларини жорий этилишини таъминлайди ва истеъмолчиларнинг ҳаёти ва соғлиғи учун уларнинг хавфсизлигини баҳолаш тартибини белгилайди.

1.2. Санитария қоидаларида қайд этилган талаблар республика ҳудудига олиб киришни мувофиқлаштириш босқичида ёки генинженерия усули билан олинган озиқ-овкат хом ашёси ва озиқ-овкат маҳсулотларини ишлаб чиқариш учун меъёрий ҳужжатлар (стандартлар) лойиҳаларини мувофиқлаштириш босқичларида қўлланилади.

АТАМА ВА ТАЪРИФЛАР

“Тегишли лаборатория амалиёти принциплари (Good Laboratory Practice - GLP)” Халқаро тизимида қўлланиладиган инсон саломатлиги ва атроф-муҳит хавфсизлиги соҳасида ташкил этиш, режалаштириш, синов ўтказиш ва назорат қилиш, шунингдек, ушбу синовлар натижаларини расмийлаштириш, архивлаштириш ва тақдим этиш тартиб-қоидалари жараёнларига тегишли сифатни таъминлаш тизимига кўра, мазкур санитария қоидаларида қуйидаги атамалар ва таърифлар қўлланилади:

- *синов маркази* (testing center): Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан белгиланадиган ноклиник синовлар ўтказиш жойи, синовлар ўтказилиши учун у ерда тегишли жамоавий мутахассислар, бино ва ускуналар жойлаштирилиши керак. Агар синов бир нечта синов майдончаларида амалга оширилса ва бир

жойда бўлмаса, «тест маркази» атамаси синовлар раҳбари ва бажарувчилари жойлаштириладиган марказни англатади, барча тест майдончалари алоҳида ва биргаликда синов маркази ҳисобланади;

- **ҳомий** (sponsor): тадқиқотнинг ташаббускори, буюртмани расмийлаштирувчи, ноклиник тадқиқотлар ўтказишни қўллаб-қувватловчи ва/ёки тасдиқловчи ҳамда тадқиқотнинг ташкиллаштирилиши ва молиялаштирилиши учун масъул бўлган жисмоний ёки юридик шахс;

- **тадқиқот раҳбари** (study chair): тиббий ёки экологик хавфсизликнинг бошидан охиригача ноклиник тадқиқотларни ўтказишга масъул шахс;

- **масъул тадқиқотчи** (principal investigator): бир нечта майдончаларда тадқиқотлар олиб борилганда, тадқиқот раҳбари номидан иш олиб боровчи ва раҳбарга узатиладиган тадқиқот босқичлари учун масъул шахс.

Эслатма. Тадқиқот раҳбарининг масъулияти тўғрисида масъул тадқиқотчига топширилиши мумкин эмас, чунки ушбу масъулият тадқиқот режасини ва ушбу режа бўйича тузатишлар тасдиқланишини, якуний ҳисобот ва барча тадқиқотлар тегишли лаборатория амалиёти принципларига мувофиқ бўлган кафолатнинг тасдиқланишини ўз ичига олади.

- **сифат таъминоти дастури** (quality assurance program): ходимларнинг тадқиқотдан мустақил равишда бажарилувчи ва синов марказининг маъмурияти тегишли лаборатория амалиёти принципларига мувофиқлигини таъминлашга қаратилган ишлар дастури;

- **стандарт операцион процедуралари**: СОП (standard operating procedures - SOPs): тадқиқот режаларида батафсил кўрсатилмаган ва муайян фаолиятни бажаришда бир хилликка эришишга мўлжалланган, синов ёки бошқа фаолият жараёнларини тавсифловчи батафсил ёзма йўриқномалар;

- **асосий режа жадвали** (master time schedule): йирик босқичлар ва муҳим ҳодисаларни, яъни синов марказида тадқиқот ўтказишни кузатиш учун қўлланиладиган иш юкламасини баҳолаш имконини берадиган маълумотларни ўз ичига олган умумлашма босқич ишларининг жадвали;

- **тиббий хавфсизлик бўйича ноклиник токсикологик тадқиқот** (nonclinical toxicological studies of the health safety): эксперимент ёки бир қатор экспериментлар, унга кўра, объектнинг хусусиятларига ва / ёки унинг хавфсизлигига оид маълумотларни олиш учун синов объекти лаборатория, иссиқхонада ёки дала шароитида тадқиқотлар ўтказилади ва уларни назорат қилувчи органларга топширилади;

- **тадқиқот режаси** (study design): тадқиқот ўтказиш учун экспериментнинг мақсадлари ва методологиясини баён этган ва унга киритилган барча ўзгаришларни ўз ичига олган ҳужжат;

- *тадқиқот режасига тузатиш киритиш* (amendment to study design): тадқиқот амалга ошириш бошланганидан кейин тадқиқот режасидаги аниқ мақсадга йўналтирилган ўзгартиш;

- *тест-система* (test system): тадқиқотларда алоҳида ёки комбинация билан қўлланиладиган биологик, кимёвий ёки жисмоний тизимлар;

- *тадқиқотнинг бирламчи маълумотлари* (raw data): кузатиш ёзувларининг асл нусхалари ёки тадқиқот давомида кузатишларнинг натижалариши акс эттирувчи органларнинг препаратланган гистоморфологик намуналари;

Эслатма. Тадқиқотнинг бирламчи маълумотлари қуйидагилар бўлиши мумкин: фотосуратлар, микрофильмлар, микротасмалар, уларнинг нусхалари, дискета ва компакт-дисклар, ишчи кайдлар, шунингдек, автоматлаштирилган ускуналар кўрсаткичи ёзувлари ва тегишли хужжат амал қилиш муддати давомида ахборотларни хавфсиз сақлаб беришни таъминлайдиган бошқа ахборот ташувчи воситалар.

- *намуна* (sample): ўрганиш, таҳлил қилиш ёки сақлаш учун тест-системадан олинган ҳар қандай маълумот;

- *экспериментнинг бошланиш санаси* (experimental starting date): биринчи экспериментал маълумотлар олинган сана;

- *эксперимент тугалланган сана* (experimental completion date): охириги экспериментал маълумотлар олинган сана;

- *тадқиқот бошланган сана* (study starting date): тадқиқот режасининг тадқиқот раҳбари томонидан имзоланган санаси;

- *тадқиқот тугаган сана* (study completion date): якуний ҳисобот тадқиқот раҳбари томонидан имзоланган сана;

- *синов объекти, синов ёки тест ўтказиладиган объект* (test item): тадқиқот предмети ифодаловчи объект;

- *стандарт объект (намуна), назорат объекти (намуна)* (reference sample, control sample): расмий (юримик) ишончли таркибга эга синов ўтказиладиган объект (намуна) билан солиштириш учун қўлланиладиган объект (намуна);

- *партия, серия* (batch, lot): муайян ишлаб чиқариш циклида ушбу объектнинг бир хил бўлганлиги натижасида олинган синов ёки стандарт объектнинг маълум миқдорини аниқлаш;

- *ташувчи восита* (vehicle): синов ёки стандарт объектни аралаштириш, парчалаш ёки буғлаш ҳамда тест-системага киритишни осонлаштириш учун фойдаланиладиган модда;

- *генетик модифицирланган (ген инженерли, трансгенли) организм (кейинги ўринларда - ГМО)* – ген инженерия усули билан олинган ва (ёки) ген инженерия материалига эга, шунингдек, генлар, уларнинг фрагментлари ёки генлар комбинацияларига эга, табиий организмлардан фарқланувчи, наслий

генетик материални узатишга лаёқатли ҳар қандай ноҳужайравий, бир хужарали ёки кўп хужайрали ҳосила, организм ёки бир неча организмлар;

- **ген инженерия** – организмдан генларини ажратиш учун рекомбинат рибонуклеин (РНК) ва дезоксирибонуклеин (ДНК) кислоталарни ишлаб чиқариш технологиялари, усуллар ва методлар жамланмаси;

- **ген инженерия фаолияти** – ген-инженерия ва ген-инженериявий-модифициялаштирилган организмлар усулларини қўллаш орқали амалга ошириладиган фаолият.

2. УМУМИЙ ҚОИДА

2.1. Мазкур санитария қоидалари ишлаб чиқариш, экспертиза, рўйхатдан ўтказиш ва мурожаат босқичларида ген-инженерия методи билан олинган инсон ҳаёти ва соғлиғи учун озик-овқат маҳсулотларининг хавфсизлигини баҳолашда ягона илмий ёндошувни таъминлаш учун ишлаб чиқилган.

3. САРАЛАШ ҚОИДАСИ

3.1. Ген инженерия усули билан олинган маҳсулотларнинг хавфсизлигини баҳолаш учун улардан намуналар олиш Ўзбекистон Республикасининг амалдаги меъёрий-техник ҳужжатлари талабларига мувофиқ амалга оширилади.

4. ХАВФСИЗЛИКНИ БАҲОЛАШ ЖАРАЁНИНИ ЎТКАЗИШ ТАРТИБИ

4.1. ДСЭНМ аккредитациядан ўтган лабораторияларида ёки Соғликни сақлаш вазирлигининг бошқа муассасаларида олиб борилган тадқиқотларнинг биринчи босқичида маҳсулотларда ГМО таркибини баҳолаш Ўзбекистонда қабул қилинган ИСО 21569: 2009, ИСО 21570: 2009, ИСО 21571: 2009 методлари билан амалга оширилади.

4.2. Маҳсулотларда ГМО мавжудлиги тасдиқланганда, Ўзбекистон Республикаси Бош Давлат санитария врачлари йўлланмасига асосан токсикологик тадқиқотлар Соғликни сақлаш вазирлигининг аккредитациядан ўтган синов лабораторияларида амалга оширилади ва улар ушбу санитария қоидаларига мувофиқ илмий тадқиқотларни ўтказиш учун зарур шароитларга эга ва белгиланган тартибда бажарилади.

4.3. Ген инженерия усули билан олинган маҳсулотларда захарли моддалар, пестицидлар, микотоксинлар, антибиотиклар, аллергенлар ва бошқа контаминат моддалар миқдори Ўзбекистон Республикаси санитария қоидалари ва меъёрларида белгиланган энг юқори даражадан ошмаслиги керак.

5. ҲАЙВОНЛАРДА ЎТКАЗИЛГАН ЭКСПЕРИМЕНТДА ИНСОН ОРГАНИЗМИГА ЭҲТИМОЛИЙ ЗАРАРЛИ ТАЪСИРНИ БАҲОЛАШ

5.1. Токсикологик тадқиқотлар Φ_0 авлодидаги каламушларнинг физиологик ва биокимёвий кўрсаткичларини (тана вазни динамикаси, ички органларларнинг мутлак ва нисбий вазни ҳақидаги маълумотлар асосида; гематологик, морфологик ва биокимёвий тадқиқотлар маълумотларини, организмни экзо ва эндоген ҳосилаларининг захарли аралашмалари таъсиридан ҳимоялашни амалга оширувчи аксиллоксидант ҳолат ва тизимнинг функционал шароитини), баҳолашни ўз ичига олади.

Эксперимент ўтказиш схемаси

Ҳайвон тури	Зотсиз каламуш (ёки Вистар насли)
Жинси	Урғочи, эркак
Ёши	40 - 50 кун
Жисмнинг дастлабки вазни	70-80 г
Эксперимент аввалида гуруҳдаги ҳайвонлар сони	Ҳар бир гуруҳда 80 тадан кам бўлмаслиги лозим: 55 та урғочи, 25 та эркак ҳайвон. Барча ҳайвонлар бир хил микдорда ва наслнинг яшовчанлиги билан танланиши керак. Агар бундай стандартлаштириш имкони бўлма-са, гуруҳдаги ҳайвонларнинг сони камида 2 марта оширилиши керак: 110 та урғочи, 50 та эркак Барча ҳайвонлар бир хил микдорда ва наслнинг яшовчанлиги билан танланиши керак.
Гуруҳлар бўйича тақсимлаш	Ҳайвонлар 2 гуруҳга ажратилади: «назорат» гуруҳи ўрганилаётган ГМОнинг анъанавий аналогини киритилиши билан рационга эга бўлади; «тажриба» гуруҳи ўрганилаётган маҳсулотнинг ГМО билан биргаликда рационга эга бўлади (якуний рациондаги ГМОларнинг умумий микдори 10% дан ошмаслиги керак)
Эксперимент давомийлиги	6 ойдаи кам бўлмаслиги керак
Рацион	Рационнинг озиқавий ва биологик қиймати

	хайвонларнинг физиологик эҳтиёжларини тўлиқ кондиради
Карантин	7 кунда кам бўлмаслиги керак
Парваришлаш шароити	Ҳайвонлар эркин равишда озикланиб, сув ичади; иссик ва вентиляцияланган хонада сақланади
Гематологик, биокимёвий, морфологик тадқиқотлар учун материал саралаш	F ₀ авлодининг эркаларида экспериментнинг 100-кунидан олдин эмас. Тадқиқот учун олинган хайвонларнинг сони гуруҳда камида 20 тадан бўлиши керак

Эксперимент давомида хайвонлар ярим синтетик базавий рационга эга бўлади. Тадқиқ қилинаётган ГМО ва унинг анъанавий аналоги асосий озика моддаларини балансини бузмайдиган ва максимал жаҳон стандарти даражасидан (10%) ошмайдиган озик таркибини ўз ичига олади. Рацион таркибидаги ингредиентларни алмаштириш киритилаётган маҳсулотдаги оксиллар, ёғлар ва углеводларнинг таркибини ҳисобга олиб, изокалория принципига риоя қилиш билан амалга оширилиши керак..

Эксперимент хайвонлари учун базавий рацион таркиби

Ингредиент	Оғирлиги, г	Оқсил, г	Ёғ, г	Углевод, г	Калорияси, ккал
дон аралашмаси (омухта см)	3,7	0,76	1,9	0,114	22,1
буғдой нони, 2-нав	4	0,34	0,05	1,83	9,32
сўк бўткаси каша (ёки ёрма аралашмаси)	2,5	0,27	0,34	1,56	10,5
ёғсиз творог	2	0,36	0,012	0,036	1,76
балик кукуни	0,5	0,23	0,027	0	1,17
гўшт, 2-кат	4	0,8	0,39	0	6,72
сабзи	8	0,104	0,008	0,67	2,4
кўкат (салат)	8	0,12	0,016	0,25	1,36
балик ёғи	0,1	0	0,099	0	0,9
хамиртуруш	0,1	0,05	0,01	0,083	
NaCl	0,15				
Жами	43,35	4,06	3,48	9,44	82,12

Гибридизация методи билан олинган ГМО тадқиқ қилинганда, лаборатория хайвонлари рационда анъанавий аналог сифатида селекция методи билан олинган маҳсулотлар қўлланилади.

Ўрганилаётган кўрсаткичлар

Интеграл кўрсаткичлар:

Ўрганилаётган кўрсаткичлар	Маълумотларни йиғиш даврийлиги
Ҳайвонларнинг умумий ҳолати (ташки кўриниши, ҳаракат фаоллиги, жунли коплама ҳолати)	Ҳар 2 кунда
Озиканинг истеъмол қилиниши	Ҳар куни
Жисм вазни	Ҳар 7 кунда
Ички органлар вазни (бош мия, юрак, талок, ўпка, тимус, гипофиз, жигар, буйрак, буйрак усти безлари, уруғдон)	Экспериментнинг 30- ва 180-куни

Гематологик кўрсаткичлар

Ўрганилаётган кўрсаткичлар	Маълумотларни йиғиш даврийлиги
- гемоглобин концентрацияси; - гематокрит; - эритроцитларнинг умумий миқдори; - эритроцитнинг ўртача ҳажми (ЭЎХ); - эритроцитдаги гемоглобиннинг ўртача таркиби (ЭГЎТ); - эритроцитдаги гемоглобиннинг ўртача концентрацияси (ЭГЎК); - тромбоцитларнинг умумий миқдори; - лейкоцитларнинг умумий миқдори; - лейкоцитларнинг дифференцияланган ҳисоби (нейтрофиллар, лимфоцитлар, эозинофиллар, моноцитлар, базофиллар)	Экспериментнинг 30- ва 180-куни

Биокимёвий кўрсаткичлар

Қоннинг умумий биокимёвий таҳлили:

Ўрганилаётган кўрсаткичлар	Маълумотларни йиғиш даврийлиги
- аланинаминотрансфераза (АЛТ); - аспартатаминотрансфераза (АСТ); - сафро кислотаси; - ишкорли фосфатаза; - умумий билирубин; - тўғри билирубин;	

- умумий оксил; - альбумин; - глобулин; - креатинин; - глюкоза; - альфа-амилаза; - липаза; - лактатдегидрогеназа; - умумий липидлар; - триглицеридлар; - холестерин; - холинэстераза; - карбамид; - хлоридлар; - натрий; - фосфор; - калий	Экспериментнинг 30- ва 180-куни
--	---------------------------------

Сийдикнинг умумий тахлили

Тадқиқот учун материал: сийдик.

Ўрганилаётган кўрсаткичлар	Маълумотларни йиғиш даврийлиги
- кунлик диурез; - ранги ва шаффофлиги; - нисбий зичлиги; - рН; - оксил; - глюкоза; - креатинин	Экспериментнинг 30- ва 180-куни

Тизимли биомаркерлар

Аксиллоксидант ҳимоя тизими:

Ўрганилаётган кўрсаткичлар	Маълумотларни йиғиш даврийлиги
Аксиллоксидант ҳимоя ферментларининг фаоллиги. Тадқиқот учун материал: эритроцитлар - глутатионредуктаза; - глутатионпероксидаза;	Экспериментнинг

- супероксиддисмутаза; - каталаза	г 30- ва 180-куни
Липит пероксидланиш маҳсулотларининг таркиби. Тадқиқот учун материал: кон, буйрак - малонли диальдегид	

Ксенобиотиклар метаболизми ферментлари тизими

Тадқиқот учун материал: буйрак.

Ўрганилаётган кўрсаткичлар	Маълумотлари и йиғиш даврийлиги
<i>Ксенобиотиклар метаболизми 1- ва 2-фазасидаги ферментлар фаоллиги</i> - цитохромнинг умумий таркиби Р-450; - 7-этоксирезоруфин-О-деэтилаза; - 7-пентоксирезоруфин-О-деэтилаза; - UDP-глюкуронозилтрансфераза; - глутатионтрансфераза	Экспериментнинг г 30- ва 180-куни

Апоптозани тартибга солиш тизими

1) Лизосли мембраналарнинг барқарорлиги.

Тадқиқот учун материал: буйрак.

Ўрганилаётган кўрсаткичлар	Маълумотларн и йиғиш даврийлиги
Лизос ферментларининг умумий ва носедиментлаштирилмаган фаоллиги - β-галактозидаза; - β-глюкуронидаза; - арилсульфатазлар А ва В	Экспериментнинг г 30- ва 180-куни

Морфологик тадқиқотлар

Ўрганилаётган органлар	Тадқиқотлар методи
- тери; - бош мия; - юрак; - аорта;	Экспериментнинг 30- ва 180-куни (режаланган девор) 1. Макроскопик тадқиқот 2. Микроскопик тадқиқот:

- талок; - ўпка; - лимфа тугунлари; - тимус; - калқонсимон без; - гипофиз; - ОИЙИ: ошқозон, ингичка ва йўғон ичак; - буйрак; - ошқозон ости бе-зи; - буйрак; - уруғдон	а) обзорли гистологик тадқиқот 3. Морфометрик таҳлил
	Эксперимент давомида халок бўлган ҳайвонларни ёриб кўриш (режадан ташқари девор) 1. Макроскопик тадқиқот 2. Микроскопик тадқиқот (ўрганилаётган органлар рўйхати ўлим сабабини аниқлаш учун зарур бўлган минимал даражага қадар камайтирилиши мумкин): а) обзорли гистологик тадқиқот
	Қўшимча тадқиқотлар 1. Микроскопик тадқиқот: а) гистокимёвий тадқиқот; б) ҳужайра популяциялари ва уларнинг ҳосиласи иммуногистокимёвий тадқиқоти. 2. Электрон-микроскопик тадқиқот

Иммунологик тадқиқотлар

ГМОнинг иммунологик тадқиқотлари сичқонлар устида олиб борилади ва тўрт тест бўйича унинг иммуномодуляция ва сезувчанлик хусусиятлари ўрганишни ўз ичига олади:

1) иммунитетнинг гумораль босқичига таъсири – мазкур тестда куй эритроцитига нисбатан гемагглютинларни сатхи аниқланади.

2) иммунитетнинг ҳужайра босқичига таъсири – мазкур реакцияда куй эритроцитга утасезучанлик тури (ГЗТ) аниқланади.

3) сенсбилизация хусусиятига эга булган агентнинг таъсири- мазкур тестда гистаминга сезучанлик ҳолати аниқланади.

4) сичқонларнинг *Salmonella typhimurium* (сичқон тифи сальмонеллари)га табиий қаршилигига таъсири.

Эксперимент ўтказиш схемаси

Ҳайвон тури	Сичқонлар
Жинси	Эркак
Ёши	Жинсий жихатдан етук
Жисмнинг дастлабки вазни	18 - 20 г
Гуруҳларга тақсимлаш	Ҳар бир линиядаги ҳайвонлар 2 гуруҳга бўлинади: «назорат» гуруҳи ўрганилаётган ГМОнинг анъанавий аналоги билан рационга эга бўлади;

	«тажриба» гуруҳи ўрганилаётган ГМОлар билан рационга эга бўлади
Рацион	Рационнинг озикавий ва биологик қиймати ҳайвонларнинг физиологик эҳтиёжларини тўлиқ кондиради (базавий ярим синтетик рацион)
Карантин	Камида 7 кун
Парваришлаш шароити	Ҳайвонлар эркин равишда озиқланиб, сув ичади; иссиқ ва вентиляцияланган хонада сақланади

Тадқиқотлар сичконларни экспериментал рационарга ўтказишганидан 21 кундан кейин бошланади. Эксперимент давомида озиқ-овқатнинг истеъмол қилиниши ва ҳайвонларнинг умумий ҳолати кузатилади.

Ўрганилаётган кўрсаткичлар

1) *ГМОнинг иммунитет гумораль босқичига таъсири.*

21-кунни экспериментал назорат остидаги сичконларда (20 тадан кам бўлмаган) ва синовдаги (20 тадан кам бўлмаган) икки гуруҳдаги ҳайвонларга қорин бўшлиғига 0,5 мл. (20 млн. хужайра/мл) қўй эритроцити юборилади.

Қўй эритроцити юборилган назорат ва синовдаги ҳайвонлардан 7-чи, 14-чи, 21-чи ва 36-чи кунларда текшириш учун қон олинади. Қон зардоби умум қабул қилинган метод билан гемагглютинация реакциясида титрланади. Олинган маълумотлар Студент t-критериясини қўллаган ҳолда вариация статистикаси методлари билан қайта ишланади. Олинган натижалар $M \pm m$ билан кўрилади, бунда M – танланган ўртача катталик ўлчови, m - стандарт хатолик.

2) *ГМОнинг иммунитет хужайрасидаги занжирига таъсири.*

36 кунни экспериментал назорат остидаги сичконларда (15 тадан кам бўлмаган) ва синовдаги (15 тадан кам бўлмаган) икки гуруҳдаги ҳайвонларнинг кураклар оралиғидаги тери остига 0,5 мл. (2 млн хужайра/мл) қўй эритроцити юборилади. Беш кундан сўнг ҳамма ҳайвонларнинг битта орқа оёқ ёнбошига рухсат этилган синов қўй эритроцит дозаси юборилади. Синовдаги сичконларга 0,02 мл. (1 млрд. хужайра/сичкон), назоратдаги сичконларнинг оёғига 0,02 мл. 0,95 %- натрий хлорид эритмаси юборилади.

Маҳаллий яллиғланиш ҳолати 18-20 кундан сўнг назорат ва синовдаги сичконларни орқа оёқ вазни орқали аниқланди. Маҳаллий интенсив таъсири (реакцияси) ИР –индекс таъсири орқали аниқланади.

3) *Гистаминга сенсibiliзация хусусиятига эга бўлган ГМО агентнинг таъсири.*

21 куни экспериментал назорат остидаги сичконларда (15 тадан кам бўлмаган) ва синовдаги (15 тадан кам бўлмаган) икки гуруҳдаги хайвонларнинг корин бўшлиғига гистамин гипохлорид (2,5 мг/ сичкон дозасида 0,5 мл физиологик эритма) юборилади. Таъсир этиш ҳолати 24 соатдан сўнг сичконларни ўлим фойизи бўйича аниқланади.

1) *S. Typhimurium*ни ГМО таъсирда сичконларнинг табиий резистентлик ҳолатини аниқлаш учун, сичконларни корин бўшлиғига 10 баробар дозадаги *S. typhimurium* штамм 415 билан юктириш.

21 куни экспериментал назорат остидаги сичконларда (30 тадан кам бўлмаган) ва синовдаги (30 тадан кам бўлмаган) икки гуруҳдаги хайвонларга 1000, 100, 10 културадаги микроб хужайра/сичкон учта дозаси юборилади, корин бўшлиғига 0,5 мл. (20 млн хужайра/мл) қўй эритроцити юборилади.

Мазкур доза билан юктирилган хайвонлар 21 кун давомида назорат остида бўлади. Ҳисоблаш, ЛД₅₀ ҳолатини ҳар бир гуруҳдаги хайвонларнинг ҳар бир дозадан ўлим фойизи бўйича ҳамда олинган натижаларни таққослаш йўли билан аниқланади.

Аллергологик ҳолатини (хусусиятини) текшириш

ГМОнинг аллергиялогик ҳолатини текшириш лаборатория хайвонларида олиб борилади.

Потенциаль аллергиялогик ҳолатини баҳолаш, анафилаксия ҳолатини оғирлашиш даражаси ва субкласс IgG₁ + IgG₄ туридаги сенсibiliлаштирувчи антителларни тажрибадаги каламушларда циркуляция сатҳи, синовдаги ва назоратдаги хайвонларни овқатланиш рационига қўшилган ГМО миқдори бўйича аниқланади.

Мазкур услуб орқали олинган натижаларга асосида миқдорий таққослаш йўли билан баҳоланади. Яъни тажриба хайвонларига корин бўшлиғи орқали юборилган модда натижасида анафилаксия ҳолатини оғирлашиш даражаси ҳамда овқатланиш рационини орқали каламушларда сенсibiliзация - товук тухумида овальбумин (ОВА) – кон томири орқали сенсibiliзация хусусиятига эга бўлган хайвонларга руҳсат этилган оксил дозасини юбориш услубидир.

Эксперимент ўтказиш схемаси

Хайвон тури	Каламушлар
Жинси	Эркак
Ёши	Жинсий жихатдан етук
Жисмнинг дастлабки вазни	150 - 180 г
Эксперимент аввалида гуруҳдаги хайвонлар миқдори	Ҳар бир гуруҳда камида 25 та
Гуруҳларга тақсимлаш	Хайвонлар 2 гуруҳга ажратилади:

	«назорат» гурухи ўрганилаётган ГМО-нинг анъанавий аналоги билан рационга эга бўлади; «тажриба» гурухи ўрганилаётган ГМОлар билан рационга эга бўлади
Рацион (базавий)	Рационнинг озиқавий ва биологик қиймати ҳайвонларнинг физиологик эҳтиёжларини тўлиқ қондиради. Рационда тухум оксиди бўлмади
Карантин	Қамада 7 кун
Парваришлаш шароити	Ҳайвонлар эркин равишда озиқланиб, сув ичади; иссиқ ва вентилицияланган хонада сақланади
Эксперимент давомийлиги	29 кун
Тадқиқот учун материал йиғиш	Экспериментнинг 29-куни

Тажриба кўрсаткичлари

Тажриба қаламушларига 1, 3 ва 5-кунлари қорин бўшлиғи орқали ОВА сенсибилизатори юборилади. Тажрибанинг биринчи куни юборилган дозадан 10 баробар камайтирилган («бустер») ангитен дозаси 21-куни қўшимча равишда юборилади.

Тажриба ҳайвонларини озиқлантириш 29-кунга қадар олиб борилади ва ўша куни ОВА эритмаси қон томири орқали берилади. Бунинг натижаси 24 соат давомида қузатиб борилади. Ўтказилаётган қузатув давомида тажриба ҳайвонларида анафилаксия таъсирини оғирлашиш натижасида ўлган, томир тортиш ва анафилаксия индекси кўрсаткичларига эътибор берилади.

Қаламушларга рухсат этилган дозани юборишдан олдин қаламушнинг дум қисмидан 0,1 - 0,2 мл. қон олиниб, специфик аксилтана (антитело) сатҳи аниқланади.

Циркуляция қилинаётган специфик аксилтанани ОВА нисбатан иммунофермент ҳолатини аниқлаш [3] кўрсатилган. Олинган натижаларни статистикаси Фишер U-критерия берилган ўлим кўрсаткичда, параметр критериялари бўлмаган хи-квадрат ва Мана-Уитни Excel и SPSS 11.5. дастур пакети қўлланилади.

Ген токсикологик текширув

ГМОнинг ген токсикологик текшируви лаборатория усулида экспериментал ҳайвонларда олиб борилади. ГМОнинг потенциал ген токсиклигини баҳолаш

куйидаги йўл билан аникланади, яъни бузилган ёки таъсирланган ДНК ва эксперимент *in vivo* да мутагенлик фаоллиги аникланади.

Мутагенлик фаоллигини аниклаш усули пролиферланувчи тўқиманинг метафаза хужайрасида хромосомаларни аберрайияси ҳисобига асосланади.

Бузилган ёки таъсирланган ДНКни рўйхатга олиш учун ДНК структурасини бутунлиги бўйича баҳоланади. Бунинг учун изоляцияланган хужайраларнинг ишкорли гель-электрофорезлаш (ДНК-комет) усулидан фойдаланилади.

Эксперимент ўтказиш схемаси

Хайвон тури	
Жинси	Эркак
Ёши	Жинсий жихатдан етук
Жисмнинг дастлабки вазни	18 - 20 г
Эксперимент аввалида гуруҳдаги хайвонлар сони	Ҳар бир гуруҳда камида 15 та
Гуруҳларга тақсимлаш	Хайвонлар 2 гуруҳга ажратилади: «назорат» гуруҳи ўрганилаётган ГМОнинг анъанавий аналоги билан рационга эга бўлади; «тажриба» гуруҳи ўрганилаётган ГМОлар билан рационга эга бўлади
Рацион (базавий)	Рационнинг озикавий ва биологик қиймати хайвонларнинг физиологик эҳтиёжларини тўлиқ қондиради
Карантин	Камида 7 кун
Парваришлаш шароити	Хайвонлар эркин равишда озикланиб, сув ичади; иссик ва вентилицияланган хонада сакланади
Эксперимент давомийлиги	180 кун
Тадқиқот учун материал олиш	Экспериментнинг 30- ва 180-куни

Тажриба кўрсаткичи

1) Мутагенлик фаоллиги аниклаш усули илик (костный мозг) хужайрасида метафаза даврида хромосома структурасини ўзгариши асосида рўйхатга олинади. Ҳар бир хайвоннинг 100 та метафаза жараёни таҳлил қилинади.

Таҳлил қилиш вақтида якка ва жуфт фрагментлар, хроматид ва хромосома алмашишуви, ахроматик пробеллар ва центромерлар бўйича узилиши, кўп таъсирланган (бузилган) хужайралар сони ва хужайраларда тўлиқ

деструкцияланган хромосомалар ҳисобга олинади. Цитогенетика натижаларини таҳлил қилиш ва баҳолаш, назорат ва синовдаги гуруҳларда хромосома абберрацияланган хужайра ўлиши таққослаш йўли билан баҳоланади.

2) Таъсирланган (бузилган) ДНКларнинг рўйхати изоляцияланган хужайраларнинг ишқорли гель-электрофорезлаш (ДНК-комет) усулида ДНК структурасини бутунлиги асосида амалга оширилади. Мазкур услуб таъсирланган (бузилган) ДНКларни рўйхатга олиш ва ДНК фрагментларни доимий электр майдонида лизисланган хужайралар, агароз гель ҳолати бўйича аниқланади. Бунда анодга миграция қилаётган ДНК худди «комета думига ўхшаб» электрофоретика изини ҳосил қилади. Унинг параметрлари тажрибадаги таъсирланган (бузилган) ДНК даражасига боғлиқ бўлади. Усулнинг умумий схемаси гель-слайдлар, микропрепаратлар, лизис, ишқорли денатурация, электрофорез, нейтрализация/фиксация, бўйаш ва микроскопик анализни ўз ичига олади.

Микроскопик анализни эпифлуоресцент микроскопда бўёқларга тегишли аниқ филтрлар ёрдамида $200\times - 400\times$ катталаштирилган ҳолда ўтказилади. Ҳар бир микропрепаратда 100 дан кам бўлмаган «ДНК-комет» анализлар ўтказилади. «ДНК-комет»лар анализи визуаль ёки дастурий-аппарат мажмуаси ёрдамида ўтказилади.

Репродуктив токсинлик тадқиқотлари

ГМОнинг репродуктив токсинлигига оид тадқиқотлар лаборатория ҳайвонлари тажрибасида ўтказилади ва қуйидагиларни ўз ичига олади:

- 1) генератив функцияга таъсирни ўрганиш;
- 2) пренатал ва постнатал ривожланиш давларида қайд этилган эмбриотоксин ва тератоген таъсирларни ўрганиш.

Эксперимент ўтказиш схемаси

Ҳайвон тури	Қаламуш
Жинси	Урғочи ва эркак қаламуш
Ёши	40 - 50 кунлик
Жисмнинг дастлабки вазни	70 - 80 г
Эксперимент аввалида гуруҳдаги ҳайвонлар сони	Ҳар бир гуруҳда қаида 50 тадан: 30 та урғочи, 20 та эркак
Гуруҳларга тақсимлаш	Ҳайвонлар 2 гуруҳга ажратилади: «назорат» гуруҳи ўрганилаётган ГМОнинг анъанавий аналоғи билан рационга эга бўлади; «тажриба» гуруҳи ўрганилаётган ГМОлар билан рационга эга бўлади

Рацион (базавий)	Рационнинг озиқавий ва биологик киймати ҳайвонларнинг физиологик эҳтиёжларини тўлиқ кондирати
Карантин	Камида 7 кун
Тажрибавий озиқлантиришни бошланиши	Илк қовушувдан 45-50 кун аввал
Парваришлаш шароити	Ҳайвонлар эркин равишда озиқланиб, сув ичади; иссиқ ва вентилицияланган хонада сақланади

Ўрганилаётган кўрсаткичлар

Интеграл кўрсаткичлар:

Ўрганилаётган кўрсаткичлар	Маълумот йиғиш даврийлиги
Ҳайвонларнинг умумий ҳолати (ташки кўриниши, ҳаракат фаоллиги, жунли қоплама ҳолати)	Ҳар 2 кунда
Озиқанинг истеъмол қилиниши	Ҳар куни
Жисм вазни	Ҳар 7 кунда

Генератив функцияларни тавсифловчи кўрсаткичлар

Ўрганилаётган кўрсаткичлар	Маълумотларни йиғиш муддати
Уруғдоннинг морфологик тадқиқоти (сперматогенез индексини белгилайди, ҳар бир каналчадаги нормал сперматогонийнинг ўртача миқдори, мейознинг 12-босқичида бўлган каналчаларнинг нисбий миқдори)	Жинсий жиҳатдан етук ҳайвонлар
Тухумдоннинг морфологик тадқиқоти (примордиаль фолликуллар, икк ёки ундан ортиқ қаватли фолликул хужайрали фолликуллар, учламчи фолликуллар, атретик тана, сарик тана, генератив формаларнинг умумий миқдори)	

Наслнинг пренатал ривожланишини тавсифловчи кўрсаткичлар

Ўрганилаётган кўрсаткичлар	Маълумотларни йиғиш муддати
1. Гуруҳдаги камида 7 та ҳомиладор ургочини ёриб кўриш	Ҳомиладорликнинг 19-20-куни
2. Бачадон, йўлдош, хомилани визуаль тадқиқ қилиш: тирик ва ўлик хомилани аниқлаш, сарик таналар сонини ҳисоблаш, сарик таналар сони, имплантациялар жойини, бачадоннинг ўнг ва чап шохчалари бўйича резорбциялар сонини ҳисоблаш (имплантациядан олдинги ва кейинги хомиланинг ўлишини кетма-кет ҳисоблаш)	
3. Эмбрионал материални таҳлил қилиш (ҳар бир каламушдан камида 5 тадан хомила)	

Наслнинг постнатал ривожланишини тавсифловчи кўрсаткичлар

Ўрганилаётган кўрсаткичлар	Маълумотларни йиғиш муддати
1. Насл туғилишини назорат қилиш	Ҳомиладорликнинг 20-22-куни
2. Туғруқ кунидаги ахлат миқдорини ҳисобга олиш, тирик ва ўлик каламушчаларнинг миқдорини ҳисоблаш, қандай жинсда эканлигини ҳисоблаш, ташқи мажруҳликни аниқлаш, тана вазнини ўлчаш, краниокаудал ўлчамларни аниқлаш	Туғилганининг 1-куни
3. Каламушчаларнинг физиологик ривожланишини ҳисобга олиш: қулоқ супрасининг ажралиб чиқиши, бошланғич тукли қопламаларнинг пайдо бўлиши, кўзларнинг очилиши, мойқларнинг пайдо бўлиши, киннинг очилиш даври; наслнинг яшовчанлиги	Туғилганининг 1-30-кунлари
4. Каламушчаларнинг тана вазни ва бўйи ўлчамлари	Туғилганининг 1, 4, 7, 14, 21 ва 25-кунлари

11. ПАТОМОРФОЛОГИК ТАДҚИҚОТЛАР

11.1. Барча ўлик ҳайвонлар, шунингдек, тадқиқ қилинаётган маҳсулот намуналари киритилганидан сўнг унутиб кодирилган ҳайвонлар морфолог ва гистолог мутахассислар томонидан патологик ва гистологик текширувлар учун ёриб кўрилади.

11.2. Зарурий макроскопик, микроскопик, гематологик ва биокимёвий тадқиқотлар барча гуруҳлардаги ҳайвонлар устида махсус қўлланмаларда ёзилган методика бўйича ёриб қўриш билан олиб борилади.

11.3. 5 йил давомида токсикологик тадқиқотлар олиб бориладиган лабораторияларда ички органларнинг микроскопик бўлинмаларида гистологик препаратларни сақлаш мажбурийдир.

14. ВИВАРИЙГА БЎЛГАН АСОСИЙ ТАЛАБЛАР

14.1. Виварий лаборатория ҳайвонларининг нормал ҳаёт кечиришини таъминлаши керак.

14.2. Лаборатория ҳайвонлари билан юкори даражада иш олиб борилиши биноларни қуйидагича ориентирли режалаштиришни амалга ошириш билан таъминланиши мумкин: маъмурий бинолар, ҳайвонларни қабул қилиш ҳудуди, техник, хизмат кўрсатиш ва зарарсизлантирилган ҳудудлар.

14.3. Лаборатория ҳайвонларини парвариш қилиш уларнинг физиологик ҳолатини максимал даражада таъминлаши ва микроиклимнинг параметрлари, ёруғлик режими, қафас ва хоналарнинг жойлаштириш ва конструкция майдонларига бўлган замонавий талабларни ҳисобга олишни назарда тутиши керак.

Эслатма. Ҳайвонларни сақлаш учун бинолар ёруғ, «қиш-ёз» тизими билан кондиционерлашган яхши тортувчи-пурковчи вентиляцияга, доимий ҳароратга ва ҳаво намлигига эга бўлиши керак. Ҳайвонларни сақлашга мўлжалланган хоналарда ҳаво ҳарорати қуйидагича бўлиши лозим: 20-26°C – каламуш ва денгиз чўчкаси учун, 16-22°C – қуёнлар учун; ҳавонинг нисбий намлиги 30-70% бўлиши керак.

14.5. Ҳайвонларнинг соғлигига салбий таъсир кўрсатадиган санитар ҳолати ва ходимларнинг ичидан беморларни истисно қилиш керак.

14.6. Ҳайвонлар сақланаётган биноларда ҳайвонлар устида манипуляция ўтказиш, тозалаш воситалари, инсекцитидлар ва лаборатория ҳайвонлари соғлигига таъсир кўрсатадиган бошқа кимёвий моддаларни қўллаш тақиқланади.

14.7. Ҳайвонларни сақлаш учун мўлжалланган қафаслар қулай бўлиши, эркин ҳаракатланиш учун кераклича бўшлиққа эга бўлиши, озиқа ва сувни беришга осон бўлиши, ҳайвонларни сақлаш учун қуруқ ва тоза бўлиши, осон тозаланиши, стериллашга чидамли бўлиши керак. Мунтазам санитария назорати таъминланиши керак.

Эслатма. Кемирувчи ҳайвонлар учун тўшамалар ҳафтада 1-3 марта, йирик ҳайвонлар учун эса ҳар куни алмаштирилиши керак. Қафас ва бошқа жихозлар ҳайвонларни жойлаштиришидан аввал стерилизация қилиниши керак. Қафаслар

жиҳозлари билан бирга ҳафтада 1-2 марта, стеллажлар 1 марта алмаштирилиши керак. Тўшама гигроскопик бўлиши, зарарли моддаларга эга бўлмаслиги керак.

14.8. Ҳашаротлар ва ёввойи кемирувчилар билан курашишда кейинги экспериментга таъсир кўрсатмайдиган режали чора-тадбирларни қўллаш зарур.

14.10. Қафас ичидаги сувдонлар O'zDSt 950: 2011 «Ичимлик суви» талабларига жавоб берадиган сув билан доимий таъминланиши керак.

14.11. Эксперимент ҳайвонлари устида токсикологик тадқиқотлар ўтказишда биоэтика қоидаларига риоя қилиш керак.

15. ЯКУНИЙ ҲИСОБОТНИ ТУЗИШ

15.1. Якуний ҳисобот тузилиши қуйидаги бўлимларни ўз ичига олади: кириш, материаллар ва методлар, натижалар ва уларнинг муҳокамаси, хулоса.

15.2. Якуний ҳисоботда қуйидаги бандлар акс эттирилган бўлиши керак:

- ишлаб чиқарувчи муассасанинг номи ва манзили;
- тадқиқотнинг бошланиши ва якунланиши санаси;
- тадқиқотнинг мақсади;
- маълумотларни қайта ишлашнинг статистик методлари;
- геноинженерия методи орқали олинган маҳсулотнинг синов намунаси хусусиятлари;
- ҳайвонларга тадбиқ этиш шароитида синов намунасининг хусусиятлари;
- қўлланилган лаборатория ҳайвонларининг тўлиқ тавсифи (тур, насл, келиб чиқиши, ёши, умумий сони, ҳайвонни идентификация қилиш тартиби);
- микдорнинг ўрганилиши, тадбиқ этиш частотаси, давомийлиги ва тадбиқ этиш йўли;
- атроф-муҳит омиллари ва ҳайвонларни боқиш шароити;
- тадқиқот олинган натижалари, уларнинг муҳокамаси ва хулосаси;
- раҳбар ва ижрочиларнинг фамилияси, исми, отасининг исми ва имзоси.

15.3. Якуний ҳисобот саводли ва рисоладагидек ёзилган бўлиши керак. Хулоса токсикологик тадқиқотлар олиб борилган муассасанинг раҳбари томонидан тасдиқланиши керак.

15.4. ГМОларнинг токсинлик ва аллергиявийлигига оид тадқиқотлар натижалари бўйича ҳисобот ГОСТ 7.32-2001 Давлатлараро талаблари бўйича ҳисобот шаклида тузилган ва ўрганилаётган ГМОларнинг тирик организмларга салбий таъсири мавжудлигини ёки йўқлигини баҳолаш учун зарур бўлган асосий маълумотларни ўз ичига олган жадваллар шаклида рақамли маълумотларни ўз ичига олиши керак.

Фойдаланилган адабиётлар

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство. М.: Медицина, 1990. 384 б.
2. Ведомости Фармакологического комитета. 1999. № 1. Б. 31 - 36.
3. Гмошинский И.В., Кржечковская В.В., Пятницкий Н.Н. // Вопросы питания. 1994. № 1 - 2. Б. 30 - 33.
4. Гурова Н.В., Попело И.А., Сучков В.В. // Мясная индустрия. 1999. Т. 1. Б. 23 - 25.
5. Гурова Н.В., Токаев Э.С., Гуров А.Н. Метод определения эмульсионных свойств белков. М.: Сб. АгроНИИТЭИ Мясомолпром, 1994.
6. Дингл Дж. Лизосомы. Методы исследования. М.: Мир, 1980. 344 б.
7. Западнюк И.П. и др. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. 3-е изд. Киев: Высш. школа, 1983. 384 б.
8. Иммуномодулирование. Сборник трудов. М., 1987. Б. 3 - 25.
9. Киселева А.Ф. и др. Морфофункциональные методы исследования в норме и при патологии. К.: Здоровья, 1983. 164 б.
10. Костюк В.А., Потапович АЛ // Вопр. мед. химии. 1987. № 3. Б. 115 - 118.
11. Лабораторная иммунология. Лабораторные методы исследования в неинфекционной иммунологии. М.: Медицина, 1967. 356 б.
12. Лакин Г.Ф. Биометрия: Учеб. пособие для биол. спец. вузов 4-е изд., перераб. и доп. М.: Высш. шк., 1990. 352 б.
13. Лойда З., Госсрау Р., Шиблер Т. Гистохимия ферментов. Лабораторные методы. М.: Мир, 1982. 272 б.
14. Луппа Х. Основы гистохимии. М.: Мир, 1980. 343 б.
15. Мальцев Г.Ю., Васильев А.В. // Вопр. мед. химии. 1994. № 2. Б. 56 - 58.
16. Мальцев Г.Ю., Орлова Л.А // Вопр. мед. химии. 1994. № 2. Б. 59 - 61.
17. Меньшиков В.В. (Ред.) Лабораторные методы исследования в клинике. М.: Медицина, 1987. 368 б.
18. Метод определения критической концентрации термотропного гелеобразования. В кн.: Материалы III Международной научно-технической конференции «Пища. Экология. Человек». М., 1999. Т. 1. Б. 40.
19. Микроскопическая техника: Руководство / Под ред. Саркисова Д.С., Перова Ю.Л. М.: Медицина, 1996. 544 б.
20. Ноздрачёв А.Д., Поляков Е.Л. Анатомия крысы. С.-Пб.: «Лань», 2001. 464 б.
21. Пальцев М.А., Аничков Н.М. Патологическая анатомия. В 2-х т. М.: Медицина, 2000. 1944 б.
22. Полак Д., Норден С.В. Введение в иммуноцитохимию: современные методы и проблемы. М.: Мир, 1987. 74 б.

23. Применение метода щелочного гель-электрофореза изолированных клеток для оценки генотоксических свойств природных и синтетических соединений: Методические рекомендации. М., 2006. 27 б.

24. Руководство по методам исследования, химико-технологическому контролю и учету производства в масло-жировой промышленности / Под ред. Ржехина В.П., Сергеева А.Г. Л.: ВНИИЖ, 1967. Т. 1. 1050 б.

25. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ /Под редакцией Хабриева Р.У. 2-е изд., перераб. и доп. М.: «Медицина», 2005. 832 б.

26. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. М.: Медицина, 1993. 688 б.

27. Burchell B., Weatherill P. // *Methods Enzymol.* 1981. Vol. 77. Б. 169 - 176.

28. Burke M.D., Mayer R.T. // *Chem.-Biol. Interact.* 1983. Vol. 45. Б. 243 - 258.

29. Codex Alimentarius. Foods derived from biotechnology. Rome: FAO/WHO, 2004. 51 б.

30. Codex Alimentarius. Food hygiene basic texts. Third edition. Rome: FAO/WHO, 2003. 68 б.

31. Ernster L., Nordenbrandt K. // in *Methods in Enzymology*. Oxidation and phosphorylation. Estabrook R.W., Pullman M.E., eds., Ac. Press N.Y., 1967. Vol. 10. Б. 574 - 580.

32. Habig W.H., Pabst M.J., Jacoby W.B. // *J. Biol. Chem.* 1974. Vol. 249. Б. 7130 - 7139.

33. Michara M., Uchiyama M., Fukuzawa K. // *Biochem. Med.* 1980. Vol. 23. Б. 302 - 311.

34. Mills G.C. // *J. Biol. Chem.* 1959. Vol. 234. № 3. Б. 502 - 506.

35. Niashikimi M., Rao N., Jagi K. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1972. Vol. 46. Б. 849 - 854.

36. OECD (Organisation for Economic Cooperation and Development). Report of the Task Force for the Safety of Novel Foods and Feeds for the G8 Summit (Okinawa). Paris: OECD, 2000. C(2000)86/ADD1.

37. Omura T., Sato R. // *Biol. Chem.* 1964. Vol. 239. Б. 2370 - 2378.

38. Oshino N., Chance B. // *Arch, of Biochem. and Biophys.* 1973. Vol. 154. № 1. Б. 117 - 131.

39. Preston N.W. // *Path. Bact.* 1959. Vol. 78. № 1. Б. 217 - 224.

40. Stokes C.R., Miller B.G., Bourne F.J. Animal models of food sensitivity // *Food allergy and intolerance*. London et. al., 1987. Б. 286 - 300.

41. Tillotson J.A., Sauberlich H.E. // *J. Nutrition.* 1971. Vol. 101. Б. 1459 - 1466.

42. Umegaki K., Saito K., Kubota Y. et al. // *Jpn.J. Pharmacol.* 2002. Vol. 90. Б. 345 - 351.

43. Weigle W., Cochrane C., Dixon F. // J. Immunology. 1960. Vol. 85. Б. 469 - 477.

44. Weingand K., Brown G., Hall R., et al. // Fundamental and applied toxicology. 1996. Vol. 29. Б. 198 - 201.

45. WHO/FAO. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on foods derived from biotechnology: Safety aspects of genetically modified foods of plant origin. WHO: 2000. 35 б.

46. WHO/FAO. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Allergenicity of foods derived from biotechnology: Evaluation of Allergenicity of genetically modified foods. WHO: 2001. 28 б.

47. Методические указания МУК 2.3.2.970-00. Медико-биологическая оценка пищевой продукции, полученной из генетически модифицированных источников. Москва, 2000. – 96 б.

48. Методические указания МУ 2.3.2.2306-07. Медико-биологическая оценка генно-инженерно-модифицированных организмов растительного происхождения. Москва, 2007. – 18 б.

49. Методические указания МУ 2.3.2.3388-16. Медико-биологическая оценка генно-инженерно-модифицированных организмов растительного происхождения с комбинированными признаками. Москва, 2016. – 34 б.