

**Конвенция о
биологическом
разнообразии**

Distr.: General
13 March 2024

Russian
Original: English

**Вспомогательный орган по научным,
техническим и технологическим
консультациям**
Двадцать шестое совещание
Найроби, 13–18 мая 2024 года
Пункт 6 предварительной повестки дня*
Оценка и регулирование рисков

**Дополнительные добровольные руководящие указания для
содействия индивидуальной оценке риска, связанного с живыми
измененными организмами, содержащими генно-инженерный
драйв**

Записка секретариата

1. Настоящее добавление содержит проект дополнительных добровольных руководящих указаний для содействия индивидуальной оценке риска, связанного с живыми измененными организмами, содержащими генно-инженерный драйв, разработанный Специальной группой технических экспертов по оценке рисков на ее втором совещании, прошедшем с 27 февраля по 1 марта 2024 года, в соответствии с решением CP-10/10 Конференции Сторон, выступающей в качестве совещания Сторон Картахенского протокола по биобезопасности.
2. Настоящий проект выпускается без официального редактирования в связи с ограниченным временем между вторым совещанием Группы экспертов и крайним сроком представления документов для 26-го совещания Вспомогательного органа по научным, техническим и технологическим консультациям. После нынешнего совещания документ будет отредактирован и переиздан на всех официальных языках в качестве документа, который будет рассматриваться на 11-м совещании Конференции Сторон, выступающей в качестве совещания Сторон Картахенского протокола по биобезопасности.

* CBD/SBSTTA/26/1.

**Дополнительные добровольные руководящие указания для содействия
индивидуальной оценке риска, связанного с живыми измененными
организмами, содержащими генно-инженерный драйв**

Содержание

Содержание	3
Список диаграмм и таблиц	5
Список вставок.....	6
Благодарность	7
1. Цель и сфера охвата	8
1.1. Структура.....	8
2. Введение.....	10
2.1. Принцип принятия мер предосторожности.....	11
2.2. Определение контекста	12
3.1. Стратегии применения технологии генного драйва.....	18
3.2. Возможности и опасения в отношении рисков	21
3.2.1. Возможности	21
3.2.2. Опасения в отношении рисков.....	23
4. Общие соображения по оценке риска, связанного с живыми измененными организмами, содержащими генно-инженерный драйв.....	24
4.1. Формулировании проблемы	24
4.1.1. Определение и конкретизация целей защиты	25
4.1.2. Выявление возможных неблагоприятных последствий для конечных точек оценки	28
4.1.3. Выведение потенциальных вредоносных путей.....	32
4.1.4. Формулирование гипотез риска	34
4.1.5. Участие и вовлечение заинтересованных сторон.....	38
4.2. Проверка гипотез риска для определения характеристик (совокупного) риска (рисков)	39
4.2.1. Источники и качество информации	40
4.2.2. Моделирование	41
4.2.3. Компараторы.....	43
4.2.4. Многоуровневое тестирование.....	46
4.2.5. Пределы обеспокоенности	47
4.2.6. Вес доказательств	47
4.2.7. Факторы неопределенности	48
5. Рекомендации относительно приемлемости риска и определения стратегий его регулирования.....	50
6. Мониторинг	51
6.1. Соображения относительно мониторинга	52
6.1.1. Объект мониторинга.....	53
6.1.2. Методы мониторинга.....	53
6.1.3. Места проведения мониторинга	54

6.1.4. Продолжительность мониторинга	55
6.1.5. Порядок сообщения данных/выводов	55
7. Сопутствующие вопросы	57
7.1. Оценка риска и анализ выгод как элементы процесса принятия решений	57
7.2. Учет пользы для здоровья человека	57
7.3. Социально-экономические, культурные и этические соображения.....	58
7.4. Свободное, предварительное и осознанное согласие коренных народов и местных общин	59
7.5. Рассмотрение вопросов осведомленности, просвещения и участия общественности (например, полного и эффективного участия коренных народов и местных общин), а также доступа к информации, включая предупреждения о риске	60
7.6. Сравнение с новыми и альтернативными стратегиями.....	60
7.7. Трансграничные перемещения.....	61
7.8. Рассмотрение аспектов ответственности и возмещения.....	61
8. Библиография.....	63
Приложение I.....	82
Приложение II	86
Приложение III.....	91
Приложение IV	93
Приложение V.....	94
Приложение VI.....	98
Приложение VII	102
Список терминов	105

Список диаграмм и таблиц

Диаграмма 1. Этапы оценки риска, представленные в настоящих руководящих указаниях, и их связь с пунктами 8 (а)-8(f) Приложения III Протокола.....	15
Диаграмма 2. Демонстрация вредоносного пути и способов проверки гипотез риска в основе этого пути.....	35
Таблица 1. Возможные элементы для классификации стратегий применения технологии генного драйва.....	19
Таблица 2. Избранные примеры подходов применения технологии генного драйва на комарах	21
Таблица 3. Матрица оперативного анализа экологического вреда с избранными примерами ее применения.....	27
Таблица 4. Пример матрицы рисков, используемой для оценки степени риска	40

Список вставок

Комары	16
Комары: переносимые комарами болезни	17
Комары: системы генно-инженерного драйва для живых измененных комаров.....	19
Комары: определение характеристик живого измененного комара, содержащего генно-инженерные драйвы, и вероятной потенциальной принимающей среды.....	30
Комары: предполагаемые неблагоприятные последствия, связанные с живыми измененными комарами, содержащими генно-инженерные драйвы.....	31
Комары: Демонстрация вредоносного пути и способов проверки гипотез риска в основе этого пути	35
Комары: наглядные примеры некоторых возможных неблагоприятных последствий, связанных с живыми измененными комарами, содержащими генно-инженерные драйвы.....	36
Перенос генов	37
Комары: выбор компараторов для живых измененных комаров, содержащих генно-инженерные драйвы	43
Комары: поэтапное тестирование.....	46
Комары: стратегии регулирования риска	50
Комары: соображения относительно мониторинга.....	52
Комары: Специальные руководящие указания по мониторингу высвобождений живых измененных комаров, содержащих генно-инженерные драйвы.....	56

Благодарность

Работа, лежащая в основе настоящего документа, была проделана при финансовой поддержке Европейского союза и правительства Финляндии.

Секретариат также хотел бы поблагодарить членов Специальной группы технических экспертов по оценке рисков за их значительный вклад в подготовку подробного плана и проекта настоящего документа.

1. Цель и сфера охвата

В своем решении [CP-10/10](#) Конференция Сторон, выступающая в качестве совещания Сторон Картахенского протокола по биобезопасности, согласилась разработать добровольные руководящие указания для содействия индивидуальной оценке риска, связанного с живыми измененными организмами (ЖИО), содержащими генно-инженерный драйв (ГИД; ЖИО-ГИД), в соответствии с приложением III Протокола^{1,2}. Конференция Сторон постановила, что особое внимание в этих указаниях должно уделяться живым измененным комарам (ЖИК), содержащим ГИД (ЖИК-ГИД), с учетом имеющегося на данный момент опыта работы с этим организмом, типа ГИД и конкретных вопросов оценки риска, указанных в приложении I к решению [CP-9/13](#), включая существующие доклады, а также общих соображений в отношении ЖИО-ГИД и существующего национального и регионального опыта оценки риска. В решении [CP-10/10](#) Конференция Сторон также учредила Специальную группу технических экспертов (СГТЭ) по оценке рисков, отвечающую за разработку дополнительных добровольных руководящих указаний, и поручила созвать Онлайн-форум по оценке и регулированию риска в поддержку этой работы. Вспомогательный орган по научным, техническим и технологическим консультациям рассмотрит проект руководящих указаний, подготовленный СГТЭ, на своем 26-м совещании (13-18 мая 2024 года).

В соответствии с этим поручением и при финансовой поддержке правительства Финляндии и Европейского союза секретариат Конвенции о биологическом разнообразии поручил Международному центру геномной инженерии и биотехнологии (МЦГИБ) разработать подробный план для содействия подготовке дополнительных добровольных руководящих указаний по оценке риска, связанного с ЖИО-ГИД. СГТЭ изучила этот план и затем разработала подробное содержание руководящих указаний. Цель заключается в содействии процессу индивидуальной оценки риска, связанного с ЖИО-ГИД. Это предполагает дополнение приложения III и существующих руководящих указаний при учете установленной дорожной карты³.

1.1. Структура

Настоящий документ состоит из следующих разделов:

- (a) в Разделе 1, посвященном цели и сфере охвата, представлен обзор решения CP-10/10;
- (b) в Разделе 2 вводится понятие ЖИО-ГИД, излагается принцип принятия мер предосторожности и определяется контекст документа;
- (c) в Разделе 3 подробно описаны стратегии применения генно-инженерного драйва, а также рассматриваются соответствующие возможности и опасения в отношении рисков;
- (d) в Разделе 4 изложены общие соображения по оценке риска, связанного с ЖИО-ГИД, и рассматриваются этапы подхода к формулированию проблемы, проверки гипотез риска, включая источники и качество информации, моделирование, компараторы, многоуровневое тестирование, пределы обеспокоенности, вес доказательств и факторы неопределенности;
- (e) в Разделе 5 рассматриваются рекомендации относительно приемлемости риска и определения стратегий его регулирования;

¹ Решение CP-10/10: <https://www.cbd.int/doc/decisions/cp-mop-10/cp-mop-10-dec-10-ru.pdf>

² Картахенский протокол по биобезопасности 2003 года. <https://bch.cbd.int/protocol/>.

³ См. решения BS-IV/11 BS-V/12 по оценке и регулированию рисков Конференции Сторон, выступающей в качестве совещания Сторон Картахенского протокола, в которых поддерживается разработка и описываются цели руководящих указаний по оценке риска, связанного с живыми измененными организмами, и мониторинга в контексте оценки риска.

- (f) Раздел 6 посвящен вопросам мониторинга ЖИО-ГИД, включая общенаблюдательный и ситуативный мониторинг;
- (g) в Разделе 7 рассматриваются сопутствующие вопросы, связанные с оценкой риска;
- (h) в Разделе 8 приводятся библиографические ссылки;
- (i) приложения включают обзор моделирования и вопросов неопределенности, Руководящие принципы ВОЗ по тестированию генетически модифицированных комаров, таксономическую классификацию семейства комариные (Culicidae), перечень видов комаров, являющихся переносчиками болезней, существующее положение дел в области разработки живых измененных комаров, содержащих генно-инженерные драйвы, для борьбы с переносчиками болезней; и
- (j) список терминов со ссылками носит справочный характер, не содержит официальных определений и не является глоссарием терминов.

2. Введение

Достижения молекулярной и синтетической биологии открывают возможность создания живых организмов с использованием технологии генного драйва. Такие ГИД можно описать как генетические элементы, которые передаются при спаривании последующим поколениям с отклонением от менделевских закономерностей наследования, превышающим 50 % (Burt, 2003; Burt and others, 2018; Champer and others, 2021; Hay and others, 2021; Wang and others, 2022; Raban and others, 2023), тем самым изменяя процесс наследования. Такое преимущественное наследование способствует быстрому распространению систем ГИД (т.е. генно-инженерный драйв в сочетании с любыми генетически связанными карго-генами/нагрузочными генами) в популяциях, размножающихся половым путем⁴, что в свою очередь увеличивает их распространенность. Системы ГИД могут быть разработаны для уничтожения или подавления скрещивания целевых популяций, а также для модификации их генотипа. В зависимости от заложенных характеристик системы ГИД интересующие генетические изменения могут распространяться и сохраняться в целевых популяциях или видах на неограниченный срок, или быть ограниченными в своем распространении и сохранении во времени.

В связи с особенностями ГИД ЖИО-ГИД могут значительно отличаться от особей, не являющихся ЖИО-ГИД, с точки зрения своего потенциала распространения, увеличения частоты, сохранения в целевых популяциях и(или) подавления скрещивания. ЖИО-ГИД могут также отличаться от ЖИО, используемых в сельском хозяйстве, поскольку они обычно предназначены для применения на диких организмах (таких как вредители, переносчики болезней, инвазивные или исчезающие виды). Эти дикие организмы, как правило, обладают более высокой генетической изменчивостью по сравнению с одомашненными организмами и могут встречаться в принимающей среде, характеристики которой менее изучены и(или) не контролируются человеком (Legros and others, 2021). Также было отмечено, что некоторые ЖИО-ГИД могут принадлежать к видовым комплексам, в которых встречаются как переносчики, так и непереносчики заболеваний, и некоторые комбинации этих видов могут порождать способные к размножению межвидовые гибриды. Такие «полупроницаемые» или «пористые» видовые границы способствуют интрогрессии и могут привести к вертикальной передаче ГИД между родственными видами (Courtier-Orgogozo and others, 2018; Connolly and others, 2023b). В зависимости от системы ГИД предполагаемый эффект от намеренного высвобождения может распространяться на несколько поколений организма-реципиента. По сравнению с особями, не являющимися ЖИО-ГИД, дополнительное отличие может заключаться в потенциальной невозможности остановить распространение ГИД (и ЖИО-ГИД) или обратить вспять его механизм и последствия.

Несмотря на активные исследования в области технологии ГИД и ее применения на живых организмах, для ее практического применения в целях намеренного высвобождения в окружающую среду может потребоваться несколько лет технологического развития. Проведены испытания на некоторых живых измененных насекомых, содержащих ГИД (ЖИО-ГИД), в лабораторных условиях, а также в клетках (например, Raban and others, 2020; Hammond and others, 2021), однако по состоянию

⁴ Аналогичные системы генного драйва были также разработаны для размножающихся бесполом путем бактерий с целью, например, борьбы с устойчивостью к антибиотикам (Valderrama and others, 2019).

на сегодняшний день (февраль 2024 года) ни одно из них не было высвобождено в рамках полевых испытаний с ограниченным или открытым высвобождением.

Вне зависимости от предполагаемого применения существуют опасения относительно того, что намеренное высвобождение ЖИО-ГИД в окружающую среду может иметь неблагоприятные, неожиданные и(или) необратимые последствия. Такие последствия могут быть как прямые и немедленные, так и косвенные, кумулятивные и(или) долгосрочные. Поэтому на разных уровнях проводились обсуждения с участием коренных народов и местных общин, а также различных заинтересованных сторон, включая политиков, органы по оценке риска, органы по регулированию риска, разработчиков и потенциальных заявителей в целях выявления потребности в разработке новых или дополнительных руководящих указаний по оценке риска, связанного с ЖИО-ГИД, в контексте намеренного высвобождения в окружающую среду (Simon and others, 2018; Keiper and Atanassova, 2020; Devos and others, 2020, 2021).

В целом признается, что существуют определенные области, где требуются дополнительные руководящие указания по оценке риска, связанного с ЖИО-ГИД, для обеспечения надлежащего уровня безопасности. В 2016 году секретариат Конвенции о биологическом разнообразии опубликовал общее руководство по оценке рисков в отношении ЖИО⁵, в котором комары приводятся в числе примеров конкретных типов и характеристик ЖИО. Однако в этом руководстве отсутствуют конкретные указания относительно ЖИО-ГИД. Кроме того, существуют и другие руководящие указания, которые могут содержать соответствующую информацию, представляющую актуальность с точки зрения ЖИО-ГИД (NASEM, 2016; EFSA, 2020; WHO, 2021b).

2.1. Принцип принятия мер предосторожности

Принцип 15 Рио-де-Жанейрской декларации по окружающей среде и развитию 1992 года Организации Объединенных Наций гласит: «В целях защиты окружающей среды государства в соответствии со своими возможностями широко применяют принцип принятия мер предосторожности. В тех случаях, когда существует угроза серьезного или необратимого ущерба, отсутствие полной научной уверенности не используется в качестве причины для отсрочки принятия экономически эффективных мер по предупреждению ухудшения состояния окружающей среды».

В свою очередь статья 1 Нагойского протокола гласит: «В соответствии с принципом принятия мер предосторожности, содержащимся в Принципе 15 Рио-де-Жанейрской декларации по окружающей среде и развитию, цель настоящего Протокола заключается в содействии обеспечению надлежащего уровня защиты в области безопасной передачи, обработки и использования живых измененных организмов, являющихся результатом применения современной биотехнологии и способных оказать неблагоприятное воздействие на сохранение и устойчивое использование биологического разнообразия, с учетом также рисков для здоровья человека и с уделением особого внимания трансграничному перемещению».

Кроме того, в пункте 6 статьи 10 Картахенского протокола говорится, что «отсутствие научной достоверности в связи с недостаточными соответствующими научными информационными данными и знаниями, касающимися масштабов возможного неблагоприятного воздействия живого

⁵ Руководство по оценке рисков в отношении живых измененных организмов и мониторингу в контексте оценки рисков, UNEP/CBD/BS/COP-MOP/8/8/Add.1., 14 сентября 2016 года. www.cbd.int/doc/meetings/bs/mop-08/official/bs-mop-08-08-add1-en.pdf.

измененного организма на сохранение и устойчивое использование биологического разнообразия в Стране импорта, с учетом также рисков для здоровья человека, не служит препятствием для Страны импорта в принятии соответствующего решения относительно импорта такого живого измененного организма, как это оговорено в пункте 3 выше, в целях предотвращения или максимального ограничения такого возможного неблагоприятного воздействия».

2.2. Определение контекста

В большинстве стран мира намеренное высвобождение ЖИО в окружающую среду подлежит оценке риска и утверждению регулируемыми органами. В этом процессе роль органов по оценке риска заключается в оценке потенциальных рисков, которые может представлять высвобождение ЖИО для биоразнообразия, здоровья человека и животных, и предоставлении соответствующих научных рекомендаций органам по регулированию риска. Оценка риска включает анализ различных возможных неблагоприятных последствий и их вероятность с учетом вида и степени воздействия, чтобы определить риски, связанные с использованием ЖИО для определенной цели. Главная цель оценки риска заключается в выявлении и оценке потенциальных рисков, связанных с ЖИО, учитывая при этом любые соответствующие неопределенности и пробелы в знаниях. Результаты оценки риска служат основой для принятия обоснованных решений относительно использования и предполагаемого высвобождения ЖИО в окружающую среду.

Процесс оценки риска начинается с определения контекста и сферы охвата, согласованных с национальными целями защиты⁶ (т.е. компонентом ценности, подлежащим охране), конкретным уровнем защиты, которого необходимо достичь, и соответствующей политикой. Определение контекста и сферы охвата оценки риска в соответствии с национальной политикой и нормами, а также международными обязательствами может включать процесс обмена информацией и консультаций с органами по оценке риска, органами по регулированию риска, лицами, ответственными за принятие решений, коренными народами и местными общинами, а также различными заинтересованными сторонами до начала непосредственного проведения оценки риска.

В ряде публикаций подробно рассматриваются проблемы, связанные с оценкой риска ЖИО-ГИД в контексте намеренного высвобождения в окружающую среду (например NASEM, 2016; CSS–ENSSER–VDW, 2019; ANTEG, 2020⁷; Dolezel and others, 2020; Then and others, 2020a,b; EFSA, 2021; WHO, 2021b).

Сложности в оценке риска ЖИО-ГИД могут возникать из-за больших пространственных и временных масштабов, а также неоднородности ключевых факторов, таких как генотипы целевых популяций и вероятная потенциальная принимающая среда, что затрудняет оценку изменчивости. Кроме того, ограниченные знания и понимание поведения в лабораторных условиях по сравнению с реальными условиями на больших пространственных и временных промежутках могут усложнить процесс оценки. Взаимодействие генотипа и среды, а также эволюционные эффекты могут привести дополнительные трудности в оценку риска ЖИО-ГИД.

Согласованные основные принципы оценки рисков, связанных с ЖИО, изложены в пунктах 3-6 приложения III Протокола. Оценка риска:

⁶ Также называются: общие цели защиты или общие конечные точки.

⁷ CBD/CP/RA/ANTEG/2020/1/4.

- основывается на **научных** знаниях. Оценки риска, осуществляемые в соответствии с настоящим Протоколом, проводятся научно обоснованным образом в соответствии с приложением III и с учетом признанных методов оценки риска. Согласно Протоколу, такие оценки риска основаны как минимум на информации, предоставленной в соответствии со статьей 9 приложения III Протокола, и других имеющихся научных данных с целью определения и оценки возможного неблагоприятного воздействия ЖИО на сохранение и устойчивое использование биологического разнообразия, с учетом также рисков для здоровья человека;
- осуществляется на **индивидуальной** основе. Это подразумевает, что ее результаты могут варьироваться в зависимости от биологии и экологии рассматриваемого вида; введенных изменений и характеристик; предполагаемого использования ЖИО (масштаб и частота предполагаемого высвобождения); вероятной потенциальной принимающей среды (охватывающей вероятные потенциальные принимающие среды, в которых ЖИО будет высвобожден и распространен), а также взаимодействия между этими переменными. Таким образом, возможные неблагоприятные последствия, связанные с ЖИО, с точки зрения целей защиты будут варьироваться в зависимости от его характеристик, способа использования и среды, в которой он присутствует, а также в зависимости от временных параметров.
- использует **сравнительный** подход, при котором степень риска оценивается путем сопоставления с рисками, вызываемыми немодифицированными реципиентами или родительскими организмами в вероятной потенциальной принимающей среде; и
- придерживается **транспарентного и итеративного** подхода, когда предыдущие выводы пересматриваются в свете новой информации. Таким образом, оценка риска может быть пересмотрена при появлении новой информации или изменении обстоятельств, которые могут повлиять на ее заключения.

Кроме того, в практике широко используются дополнительные подходы, которые включают в себя:

- применение при необходимости принципа **поэтапности** при высвобождении ЖИО, который предусматривает итеративный процесс в несколько этапов. При этом на каждом этапе увеличивается пространственно-временной масштаб и повышается степень воздействия на человека, животных или окружающую среду и приближенности к реальным условиям. Сбор соответствующей информации в контролируемых условиях ограниченного распространения обеспечивает уверенность в том, что ЖИО можно безопасно перевести на следующий этап тестирования и высвобождения (NASEM, 2016; Hayes and others, 2018b; James and others, 2018; WHO, 2021b);
- учет **известных параметров**, поскольку они играют ключевую роль в определении контекста для оценки риска (OECD, 2023). Определенные параметры известны благодаря знаниям и опыту относительно биологии особей, не являющихся ЖИО, интродуцированной характеристики и принимающей среды (OECD, 1992);
- оценка гипотез риска благодаря **многоуровневой** системе тестирования, так как вероятность обнаружения потенциальных опасностей выше в контексте хорошо контролируемых исследований нижнего уровня, чем в более сложных полевых исследованиях (см. раздел 4.2.4; Sanvido and others, 2012). В соответствии с этим подходом сначала проводятся испытания, представляющие наихудшие сценарии с точки зрения воздействия и(или) последствий, а затем, по мере необходимости, они постепенно приближаются к реальным условиям. Таким

образом, опасность оценивается на разных уровнях, начиная с наихудших сценариев с точки зрения воздействия и(или) последствий (например, в лабораторных условиях с высокой степенью контроля) и переходя к более правдоподобным сценариям (например, в полуполевых или полевых условиях). Основное обоснование этого подхода заключается в том, что если риски приемлемы в условиях высокого воздействия, то они будут приемлемы и при более реалистичных уровнях воздействия (например, если тестирование токсичности в лаборатории с высокими дозами показывает отсутствие токсичности, то нет необходимости в дальнейшем тестировании в более крупных масштабах, где дозы будут намного ниже (EFSA, 2010));

- использование **формулирования проблемы** как способа определения формата процесса оценки риска, что достигается путем уточнения целей политики и научных критериев оценки риска и разработки гипотез риска, отвечающих этим критериям. Это позволяет органам по оценке риска определить спектр возможных неблагоприятных последствий, связанных с высвобождением ЖИО, и вывести (правдоподобный) вредоносный путь (пути), а также определить фактическую информацию, необходимую для оценки вероятности возникновения этих возможных неблагоприятных последствий и степени их серьезности.

В дополнительных добровольных руководящих указаниях формулирование проблемы является первым этапом оценки риска, который широко применяется правительствами и соответствующими международными организациями (например, NASEM, 2016; European Union, 2018; EFSA, 2020b; WHO, 2021b; CCA, 2023; OECD, 2023). Проверка гипотез о вероятных вредоносных путях осуществляется на последующих этапах оценки риска в соответствии с пунктом 8 приложения III Протокола, как показано на диаграмме 1. На каждом этапе оценки вероятных вредоносных путей предоставляется более подробная информация о вероятностях и неопределенностях. Кроме того, если это целесообразно, все этапы процесса могут предусматривать участие и вовлечение заинтересованных сторон, коренных народов и местных общин.

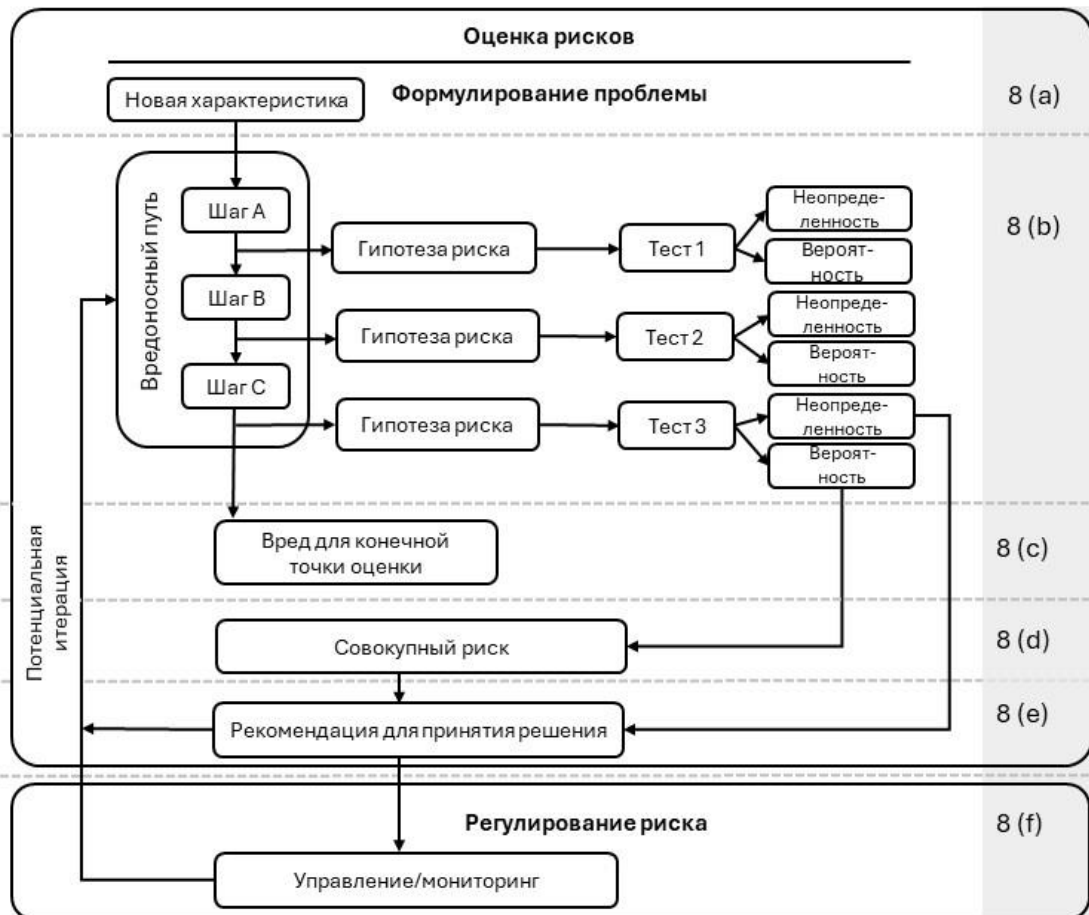


Диаграмма 1. Этапы оценки риска, представленные в настоящих руководящих указаниях, и их связь с пунктами 8(а)-8(ф) Приложения III Протокола (выделены серым цветом). Для содействия принятию решений может использоваться итеративный процесс, основанный на новой информации. Шаги А-С представляют собой один вредоносный путь.

3. Технология генного драйва

Последние достижения в области молекулярной и синтетической биологии, включая открытие коротких палиндромных повторов, регулярно расположенных группами (CRISPR) и систем CRISPR-ассоциированных белков (Cas) (далее именуемых CRISPR-Cas, в частности CRISPR-Cas9), позволили создать молекулярные инструменты, которые в сочетании с вычислительными средствами дают возможность проектировать и разрабатывать широкий спектр систем ГИД у различных организмов, в первую очередь у насекомых и грызунов (Sanz Juste and others, 2023).

Ученые работают над использованием генных драйвов, либо модифицируя, перестраивая и меняя целевую направленность существующих в природе систем драйвов, либо разрабатывая и создавая новые системы, что приводит к появлению ГИД. С помощью ЖИО-ГИД предлагается решать вопросы, связанные с переносчиками заболеваний и улучшением здоровья людей и животных (например, комары и клещи), сельскохозяйственным производством и вредителями (например, различные плодовые мухи, черви и жуки), инвазивными видами (например, грызуны) и сохранением видов, а также содействовать сохранению находящихся под угрозой исчезновения видов (Raban and others, 2020; Devos and others, 2022; Wells and Steinbrecher 2023a,b). Системы ГИД можно разделить на два основных механизма: механизмы избыточной репликации или механизмы интерференции.

Комары:

Комары относятся к семейству Culicidae в отряде Двукрылые. Семейство Culicidae насчитывает не менее 3 722 видов (Harbach, 2023) в числе 41 признанного рода (Foster and Walker, 2019). В настоящее время выделяют два подсемейства (приложение IV): Anophilineae (3 рода) и Culicinae (38 родов). Комары проходят четыре жизненные стадии, а именно: яйцо, личинка, куколка и взрослая особь. Их жизненный цикл проходит в водной (яйцо, личинка и куколка) и наземной (взрослая особь) среде.

У некоторых видов взрослые самки комаров нуждаются в питании кровью (самцы комаров не кусаются), чтобы обеспечить необходимые питательные вещества для развития жизнеспособных яиц. В зависимости от вида они питаются кровью позвоночных животных, таких как земноводные, птицы, млекопитающие, включая человека, и рептилии (Clements, 1992). Такое поведение представляет серьезную угрозу для здоровья людей, домашнего скота и диких животных, поскольку может способствовать передаче патогенов от зараженных носителей (Foster and Walker, 2019). Неполный список видов комаров, которые, по имеющимся данным, являются переносчиками патогенов, представлен в приложении V.

Взрослые особи укрываются в растительности, щелях и безопасных местах или на участках с доступом к корму на расстоянии нескольких десятков метров от их личинок (Foster and Walker, 2019). На ареал взрослых особей влияют несколько факторов, включая опасность хищничества для личинок (Alcalay and others, 2021), свет (Wellington, 1974; Bailey and others, 1965), температуру (Reinhold and others, 2018; Marinho and others, 2016) и растительность (Dufourd and Dumont, 2013). В зависимости от вида комары могут преодолевать сотни километров, переносимые ветром (Yago and others, 2022), человеком (Eritja and others, 2017), или в результате массовой миграции (Hume and others, 2003; Talapko and others, 2019) и международной торговли (Swan and others, 2022).

Хотя большинство исследований было посвящено роли комаров как переносчиков заболеваний, в последнее время изучается их роль в экосистеме (Collins and others, 2019).

Комары:**Переносимые комарами болезни**

Малярия и лихорадка денге относятся к наиболее серьезным заболеваниям, переносимым комарами (University of Washington, 2024). Динамика распространения этих заболеваний обусловлена сложным взаимодействием различных биологических, демографических, экологических, культурных и социально-экономических факторов, таких как устойчивость к инсектицидам, землепользование, урбанизация, глобализация, изменение климата и ограниченный доступ к медицинскому обслуживанию.

Малярия

Почти половина населения Земли находится в группе риска заражения малярией. Согласно докладу ВОЗ за 2022 год из 247 миллионов новых случаев заболевания и 619 000 смертей, зарегистрированных в 2021 году, наибольшее число случаев приходится на Африку. Из всех зарегистрированных случаев смерти 77% приходится на детей: на континенте ежедневно в среднем умирает около 1000 детей в возрасте до пяти лет. В 2022 году в четырех странах африканского региона – Нигерии (26,8%), Демократической Республике Конго (12,3%), Уганде (5,1%) и Мозамбике (4,2%), – была зарегистрирована почти половина всех случаев заболевания малярией в мире (WHO, 202a).

Среди 500 описанных в мире видов *Anopheles* более 30 видов являются переносчиками пяти видов возбудителей малярии у человека (*Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* и *P. knowlesi*) (WHO, 2023a). Эти *Anopheles*, как правило, предпочитают питаться кровью людей (Jeyaprakasam and others, 2022, Piedrahita and others, 2022, Massey and others, 2016).

Лихорадка денге

По данным ВОЗ (2022b) риск заражения лихорадкой денге актуален для 3,9 миллиарда человек. С января по ноябрь 2023 года, по информации Европейского центра по профилактике и контролю заболеваний (2023 год), было зарегистрировано более 4,5 миллиона случаев заболевания денге и более 4 000 смертей, связанных с этим вирусом, в 80 странах и территориях. По меньшей мере одиннадцать видов комаров *Aedes* являются переносчиками вируса денге (приложение V).

Aedes aegypti, считающийся основным переносчиком вируса денге, в настоящее время обитает в тропиках и некоторых субтропических регионах, включая юго-восточные районы США, Ближний Восток, Юго-Восточную Азию, острова Тихого океана, Индию и север Австралии (European Centre for Disease Prevention and Control, 2023). *Aedes albopictus* считается вторичным переносчиком вируса денге и недавно был включен в список 100 инвазивных видов Группы специалистов по инвазивным видам (IUCN, 2024). Для обоих видов характерна оппортунистическая стратегия питания, но они предпочитают питаться кровью человека (Takken and Verhulst, 2013).

Контроль и снижение показателей заболеваемости болезнями, переносимыми комарами, признаны целью общественного здравоохранения, и в настоящее время разрабатывается целый ряд новых стратегий. В их числе – использование комаров *Anopheles* и *Aedes*, содержащих ГИД, с целью уменьшения числа случаев передачи заболеваний.

3.1. Стратегии применения технологии генного драйва

Стратегии в области ЖИО-ГИД можно классифицировать на основе: (1) ожидаемого результата; и (2) потенциала распространения генетической модификации в целевых популяциях путем спаривания и сохранения в окружающей среде после высвобождения (таблица 1). Стратегии, направленные на изменение популяций, предполагают, что генетические модификации сохраняются в популяции в течение длительного периода времени (James and others, 2018).

В зависимости от характеристик системы ГИД (ее элементов и механизма действия, которые могут варьироваться) интересующая генетическая модификация может распространяться через скрещивание с целевыми популяциями (нелокализованная), сохраняясь неограниченное время (самоподдерживающаяся), или быть ограниченной в распространении (локализованная) и продолжительности (самоограничивающаяся) (EFSA, 2022; WHO, 2021b; CCA, 2023) (таблица 1). Хотя разделение на локализованные и нелокализованные, а также самоподдерживающиеся и самоограничивающиеся системы ГИД предоставляет важные ориентиры, следует учитывать, что между ними и внутри каждой категории степень распространения и продолжительности сохранения могут значительно варьироваться (Alpheu, 2014) в зависимости от влияния экологических факторов (Dhole and others, 2018, 2020; Backus and Delbourne, 2019). Кроме того, некоторые виды ГИД не имеют четкого разграничения, и их можно использовать как отдельно, так и в сочетании с другими видами ГИД. По мере совершенствования методов генной инженерии подходы и спектр применения ЖИО-ГИД, вероятно, будут расширяться (NASEM, 2016; Guichard and others, 2019; Holman, 2019). Соответственно, ранние «прототипы» ГИД, описанные в научной литературе, не всегда являются репрезентативными для систем ГИД, которые в настоящее время находятся в стадии разработки или проходят полевые испытания. При этом отмечается стремление обеспечить таким системам более целевой, устойчивый и контролируемый характер (NASEM, 2016; Friedman and others, 2020; Raban and others, 2020).

В настоящее время ведутся исследования по созданию систем ГИД, которые можно ограничить (т.е. ограничить в распространении и(или) продолжительности сохранения) и обратить вспять (т.е. вывести из окружающей среды) (например, Backus and Delborne, 2019; Li and others, 2020; Maselko and others, 2020; Sánchez and others, 2020b; Webster and others, 2020; Buchman and others, 2021; Hay and others, 2021; Kandul and others, 2021; Oberhofer and others, 2021; Terradas and others, 2021; Willis and Burt, 2021). Предлагается ряд подходов, некоторые из которых уже прошли испытания в лабораторных условиях, для ограничения либо распространения ГИД в определенных целевых популяциях или географических регионах, либо их сохранения (Raban and others, 2020). В качестве примера можно привести высокопороговые системы ГИД, такие как ослабленное доминирование (недостаток гетерозигот), пространственно ограниченный ГИД с хомингом и расщепленный ГИД с антитодом (Hay and others, 2021).

Другие разрабатываемые и(или) изучаемые подходы к пространственному ограничению этой технологии включают системы ГИД, направленные на аллели, которые присутствуют только в генетически изолированных (локальных) субпопуляциях целевого вида или закреплены в таких изолированных субпопуляциях (Sudweeks and others, 2019; Willis and Burt, 2021), а также расщепленные ГИД с хомингом, в которых нуклеаза Cas9 разделена от направляющей РНК в разных локусах на хромосомах или линиях насекомых, которые затем скрещиваются (Li and others, 2020; Kandul and others, 2021; Terradas and others, 2021). Кроме того, Нэш и коллеги в публикации 2019 года рассматривают концепцию интегральных ГИД, основанных на нескольких взаимодействующих компонентах, каждый из которых может быть протестирован отдельно или в комбинации. Модульность и взаимозависимость компонентов таких интегральных генных драйвов могут

обеспечить возможность проведения полевых испытаний, варьируя от самоограничивающихся до самоподдерживающихся компонентов, и регулируя потенциал распространения в целевых популяциях (Nash and others, 2019).

Таблица 1

Возможные элементы для классификации стратегий применения технологии генного драйва

		Временная шкала	
		Самоограничивающаяся система	Самоподдерживающаяся система
Пространственная шкала	Высокий порог (ограниченное распространение)	Ограниченные в пространстве (<i>локализованные</i>) и ограниченные во времени (<i>временные</i>) драйвы	Ограниченные в пространстве (<i>локализованные</i>) и не ограниченные во времени (<i>устойчивые</i>) драйвы
	Низкий порог (распространение)	Не ограниченные в пространстве (<i>нелокализованные</i>) и ограниченные во времени (<i>временные</i>) драйвы	Не ограниченные в пространстве (<i>нелокализованные</i>) и не ограниченные во времени (<i>устойчивые</i>) драйвы

Комары:

Системы генно-инженерного драйва для живых измененных комаров

В настоящее время изучаются два различных направления использования ГИД для борьбы с комарами – переносчиками заболеваний. ГИД для использования на комарах – переносчиках заболеваний разрабатываются с целью либо подавления целевых популяций, возможно, видов, либо их генетического изменения для создания нового генотипа (см. таблицу 2).

- Стратегии подавления популяции направлены на сокращение численности целевой популяции путем значительного увеличения издержек приспособленности через инактивацию ключевых генов, контролирующих выживание (нежизнеспособное потомство) или размножение этой популяции (например, снижение фертильности потомства, смещение соотношения полов в сторону самцов), или путем введения нового гена или генов, которые сокращают продолжительность жизни или смещают соотношение полов (Galizi and others, 2014, 2016; Buchman and others, 2018b; Simoni and others, 2020; James and others, 2018; Kyrou and others, 2018; Leitschuh and others, 2018). Ожидается, что эти стратегии подавления приведут к сокращению численности популяции или даже к ее коллапсу (локальное уничтожение) в течение нескольких поколений, а в некоторых случаях могут быть направлены на (глобальное) искоренение видов, являющихся переносчиками болезней (Comité scientifique du Haut Conseil des Biotechnologies, 2017). Моделирование прогнозирует, что стратегии подавления популяций комаров – переносчиков заболеваний вряд ли смогут полностью истребить вид на местах (North and others, 2019). Стратегии, направленные на подавление популяции путем однократного высвобождения в природу ЖИО-ГИД, требуют сохранения интересующей генетической модификации, даже если численность ЖИО-ГИД уменьшится до низкого уровня по мере сокращения общей целевой популяции. В качестве альтернативы для достижения и поддержания подавления могут потребоваться многократные высвобождения в природу в течение определенного времени.
- Стратегии генетического изменения популяции используются для изменения существующего генотипа таким образом, чтобы ослабить способность организма к передаче болезни (ослабление векторной

компетентности) или увеличить устойчивость к заражению патогеном (невосприимчивость к болезни) (Franz and others, 2006; Mathur and others, 2010; Hedge and Hughes, 2017; Jupatanakul and others, 2017; Carballar-Lejarazú and James, 2017; Carballar-Lejarazú and others 2020; Buchman and others, 2019, 2021; Pham and others, 2019). Эти стратегии могут быть основаны на инактивации одного или нескольких генов, которые необходимы организму-переносчику для передачи патогена (например, склонность питаться кровью человека у комаров) или участвуют в выживании патогена в организме комара. Они также могут включать в себя введение одного или нескольких новых генов, например тех, которые производят молекулы, блокирующие развитие патогена или убивающие его в организме-переносчике (Gantz and others, 2015; Lejarazú and James, 2017; James and others, 2018; Hoermann and others, 2021). Для того, чтобы такие гены могли распространяться с помощью ГИД, они должны быть унаследованы от генетически измененного организма (то есть, быть генетически связанными с ним). Стратегии генетического изменения популяции требуют устойчивости интересующей генетической модификации (James and others, 2018).

В зависимости от характеристик системы ГИД (ее элементов и механизма действия, которые могут варьироваться) интересующая генетическая модификация может распространяться через скрещивание с целевыми популяциями (нелокализованная) и сохраняться неограниченное время (самоподдерживающаяся), или быть ограниченной в распространении (локализованная) и устойчивости (самоограничивающаяся).

- Самоподдерживающиеся системы генного драйва можно описать как системы, в которых генетическая модификация разработана для устойчивого закрепления в целевых популяциях. Они могут быть созданы для быстрого и широкого распространения интересующей генетической модификации в целевых популяциях в течение неопределенного времени или до тех пор, пока целевая популяция не будет уничтожена (Alphey, 2014). Поскольку в характеристику самоподдерживающихся систем ГИД может быть заложена невозможность их ограничения в пространстве и времени (нелокализованные и устойчивые, соответственно), они могут переноситься в любую скрещивающуюся целевую популяцию с вертикальным переносом генов, в которую высвобождены ЖИК-ГИД, в течение соответствующего периода времени (Noble and others, 2018). После внедрения такие самоподдерживающиеся механизмы должны быть относительно стабильными и требовать лишь нечастых вторичных высвобождений небольшого числа особей.
- Самоограничивающиеся системы генного драйва можно описать как системы, в которых интересующая генетическая модификация, как ожидается, будет ограничена во времени (временная) и исчезнет из целевой популяции в отсутствие дополнительных периодических высвобождений. Число поколений, в течение которых признаки интересующей генетической модификации будут сохраняться, зависит от используемой системы генетического контроля. В теории ГИД могут быть разработаны таким образом, чтобы увеличить частоту интересующей генетической модификации в популяции на ограниченное число поколений, после чего частота интересующей генетической модификации в популяции снижается и затем исчезает из нее. Интересующие генетические модификации могут либо изменять вредоносные характеристики популяции, либо подавлять плотность популяции (Gould and others, 2008; Noble and others, 2019).

Во многих системах ГИД требуется, чтобы особи высвобождались с частотой выше определенного порога, прежде чем они начнут распространять интересующую генетическую модификацию в целевой популяции (Alphey, 2014; Leftwich and others, 2018; Backus and Delborne, 2019; Dhole and others, 2020). Этот порог связан с долей особей ЖИК-ГИД относительно общей целевой популяции, которая будет эффективно инициировать распространение интересующей генетической модификации. Этот порог определяется как сочетание механизма действия системы ГИД и заложенных в ней издержек приспособленности (Alphey, 2014; Leftwich and others, 2018).

- Низкопороговые (нелокализованные) ГИД могут начать распространяться с очень низкой начальной частотой в популяции, требуя лишь ограниченного числа особей ЖИК-ГИД для начала процесса (Noble and others, 2018). Такие типы ГИД имеют более высокий потенциал распространения на соседние популяции в течение неопределенного времени (Alphey, 2014; Champet and others, 2016). Чем ниже пороговое значение, тем больше вероятность того, что даже небольшого числа особей ЖИК-ГИД может быть достаточно для начала распространения интересующей генетической модификации на соседние целевые популяции.

- Высокопороговые (локализованные) генноинженерные драйвы распространяются только при достижении высокой доли особей ЖИК-ГИД в целевой популяции, что требует большего количества (или доли) особей ЖИК-ГИД для успешного распространения по сравнению с ГИД, не зависящих от пороговых значений. Такие ГИД могут обеспечить ограничение распространения в пространстве. Простые популяционные модели предсказывают высокую частоту распространения в целевом районе (где выпускается большое число особей ЖИК-ГИД), но низкие уровни распространения будут подавлены, поскольку интересующая генетическая модификация не сможет достичь пороговой частоты, необходимой для распространения (Marshall and Hay, 2012). Однако по мере увеличения распространения на соседние популяции пространственное ограничение целевой популяцией не может быть гарантировано (например, Marshall and Hay, 2012; Dhole and others, 2018, 2020; Champer and others, 2020c).

Степень устойчивости, а также распространение конкретного ГИД в целевых популяциях комаров являются важными аспектами, которые следует учитывать при оценке риска ЖИК-ГИД в каждом конкретном случае. Эти факторы имеют прямое отношение к определению характеристик воздействия и опасности. В приложении VII представлены современные примеры ЖИК-ГИД, включая их предполагаемый уровень распространения и устойчивости.

Таблица 2.

Избранные примеры подходов применения технологии генного драйва на комарах

Потенциал распространения и устойчивости ГИД в целевых популяциях				
Предполагаемый результат	Самоограничивающаяся система (временная)		Самоподдерживающаяся система (устойчивая)	
	Высокий порог (локализованная)	Низкий порог (нелокализованная)	Высокий порог (локализованная)	Низкий порог (нелокализованная)
Подавление популяции			Драйвы ослабленного доминирования	Драйвы с хомингом и мейотический дрейф
Изменение популяции	Расщепленные драйвы с хомингом		Драйвы ослабленного доминирования	Драйвы с хомингом и драйвы с восстановлением (токсин и антидот) типа MEDEA

3.2. Возможности и опасения в отношении рисков

Способность использовать технологию генного драйва вызывает как энтузиазм, так и опасения (Esvelt and others, 2014; Brossard and others 2019; Deplazes-Zemp and others, 2020). Ниже приведены некоторые примеры возможностей и опасений в отношении рисков.

3.2.1. Возможности

Использование ГИД позволяет достичь целей, которые трудно достичь иначе, например, охватить те части целевых популяций, которые могут упускаться при применении традиционных методов, обеспечить высокую специфичность цели по сравнению с большинством традиционных методов и

добиться постоянного эффекта при относительно небольшом или даже полном отсутствии дополнительных усилий.

Применение ГИД потенциально может внести вклад в достижение целей защиты и сохранения биоразнообразия, управление сельским хозяйством и(или) улучшение состояния здоровья человека и животных (Neve, 2018; Leitschuh and others, 2018; Kelsey and others, 2020; Preston and others, 2019). Технология генного драйва может стать одним из наиболее перспективных инструментов борьбы с инвазивными видами, которые серьезно влияют на исчезновение видов (Bellard and others, 2016; Clavero and Garcia-Berthou, 2005). Например, ГИД можно использовать для ограничения репродуктивных возможностей инвазивных видов, оказывающих негативное воздействие на экосистему. Они могут предложить более устойчивое и(или) целенаправленное решение по сравнению с такими традиционными методами как химический или физический контроль.

Технологию генного драйва также можно использовать для борьбы с переносчиками заболеваний, в том числе болезней неместного происхождения, которые оказывают значительное негативное воздействие на местные виды, вплоть до их исчезновения (например, птичья малярия на Гавайях). Если говорить непосредственно о насекомых-вредителях, некоторые другие стратегии борьбы, такие как метод стерильных насекомых, часто требуют многократного высвобождения большого количества организмов для подавления целевого вредителя и достижения эффективности, что может представлять неосуществимую задачу. В отличие от этого, самоподдерживающиеся системы генного драйва позволяют выпускать в популяцию лишь небольшое количество особей. Таким образом, использование ГИД направлено на сокращение популяций насекомых – переносчиков болезней, что может благоприятно сказаться на экологии и здоровье человека.

Генно-инженерные драйвы также представляют собой целесообразный инструмент в борьбе с сельскохозяйственными вредителями, которые уничтожают более 40% мировых запасов продовольствия (Oerke and others, 1994; Pimentel, 1997). Обычно для борьбы с этими вредителями используются химические пестициды, которые могут быть токсичны для дикой природы и человека. Генно-инженерные драйвы могут предоставить уникальную возможность генетически изменить вредителей, снизив их приспособляемость или векторную компетентность, при этом требуя ограниченного количества особей (в зависимости от вида ГИД) и обладая низким уровнем нецелевой токсичности по сравнению с химическими методами (Legros and others 2021). Учитывая, что грызуны-вредители еще больше размножились в связи с недавним переходом на ресурсосберегающее сельское хозяйство, они становятся приоритетными объектами проводимых в настоящее время исследований и разработок (Ruscoe and others, 2023, 2022). Генно-инженерные драйвы также перспективны для борьбы с инвазивными сорняками и насекомыми, что может существенно снизить их разрушительное воздействие на продовольственные запасы. Например, применение ГИД может позволить эффективно бороться с тлей, являющейся вредителем и переносчиком вирусов сельскохозяйственных растений во многих странах (Legros and others, 2021; Guo and others, 2022).

Наконец, основной потенциал использования ГИД заключается в возможности борьбы с малярией и другими трансмиссивными заболеваниями. Эта технология может существенно улучшить состояние здоровья людей во многих развивающихся странах и экономиках, особенно среди детей в возрасте до 5 лет. В свете сложностей, возникших при проведении мероприятий по борьбе с переносчиками заболеваний, направленных на снижение показателей смертности, связанной с распространением таких болезней, как малярия и лихорадка денге, широко признается необходимость в дополнительных

методах борьбы с инфекциями, переносимыми комарами. В настоящее время основные методы борьбы с комарами включают использование инсектицидов, применение противомоскитных сеток, массовый выпуск стерильных самцов, улучшение жилищных условий, устранение социальных детерминант заболеваемости и ликвидацию мест размножения личинок комаров. Однако, как с оперативной, так и с экономической точек зрения, становится очевидной необходимость в новых, устойчивых и экономически эффективных средствах борьбы с переносчиками. Последние исследования показывают, что ЖИК, включая ЖИК-ГИД, могут использоваться в качестве дополнительного инструмента для предотвращения передачи патогенов (WHO, 2021b; Fouet and others, 2020).

3.2.2 Опасения в отношении рисков

В отличие от других ЖИО, ЖИО-ГИД созданы непосредственно для распространения за пределы мест их первоначального высвобождения и сохранения в целевых популяциях в течение длительных периодов и многих поколений с целью борьбы с переносчиками заболеваний, сельскохозяйственными вредителями и инвазивными видами, а также для спасения исчезающих видов.

Однако существуют опасения, что ГИД могут негативно повлиять на биоразнообразие и здоровье людей и животных, привести к нежелательным побочным эффектам и неконтролируемому распространению, а также повлечь изменения особей, популяций или видов и экосистем, которые могут оказаться нежелательными, непредвиденными и необратимыми. При этом на сегодняшний день нет возможности обратить такой процесс вспять (например, Esvelt, 2014; Simon and others, 2018; CSS–ENSSER–VDW, 2019; Cotter and others, 2020; Dolezel and others, 2020; Then and others, 2020a,b). Уникальные характеристики ГИД требуют комплексной оценки экологических рисков в более широком пространственно-временном масштабе (АНТЕГ, 2020⁸; Connolly and others, 2022).

Существует опасение, что высвобождение небольшого числа ЖИО-ГИД может привести к распространению интересующей генетической модификации на всю популяцию целевого вида в дикой природе. В результате в зависимости от характеристик ЖИО-ГИД это может повлечь далеко идущие экологические и санитарные последствия (Kuzma and others, 2019). Некоторые ГИД могут также нести в себе новые проблемы с точки зрения оценки и регулирования риска (NASEM, 2016; Hayes and others, 2018a; Simon and others, 2018; CSS-ENSSER-VDW, 2019; АНТЕГ, 2020⁹; Devos and others, 2020, 2021; Dolezel and others, 2020; Then and others, 2020a,b; Connolly and others, 2021; EFSA, 2022). Более того, имеются данные, указывающие на то, что некоторые ГИД могут действовать иначе, чем предполагалось, с точки зрения молекулярных механизмов или поведенческих реакций. Например, некоторые ГИД, предназначенные для сокращения численности популяции, могут привести к формированию гибридных популяций с непредсказуемой динамикой исчезновения¹⁰ (Champer and others, 2021a). Вместо предполагаемого процесса хоминга на основе CRISPR в некоторых созданных для этих целей системах ГИД может возникнуть непредвиденный мейотический дрейф, по крайней мере частично, а, согласно некоторым исследованиям, – исключительно механизм, который непреднамеренно уменьшает наследование

⁸ (CBD/CP/RA/АНТЕГ/2020/1/4)

⁹ (CBD/CP/RA/АНТЕГ/2020/1/4)

¹⁰ Результаты моделирования показывают, что после высвобождения ЖИО-ГИД с последующим истреблением местной популяции, дикие особи вновь начинают населять территорию (Champer and others, 2021).

немодифицированной реципиентной хромосомы (Verkuyl and others, 2022; Terradas and others, 2021; Xu and others, 2020; Li and others, 2020). Некоторые системы ГИД направлены на снижение рисков с точки зрения контролируемости за счет самоограничения или порогово-зависимого поведения. Однако в условиях дикой природы эти меры могут оказаться неэффективными в связи с особенностями экологических условий и принимающей популяции, что может привести к появлению низкопороговых или неограниченных ГИД. Поэтому необходимо разработать эффективные протоколы оценки и регулирования риска, способные учитывать эти проблемы, обеспечивая тщательную оценку возможных последствий ЖИО-ГИД.

Упомянутые опасения относительно рисков и связанной с ними неопределенности побудили некоторых ученых, научные и неправительственные организации к призыву к строгому соблюдению принципа принятия мер предосторожности в исследованиях в области генного драйва, включая полевые испытания (NASEM, 2016; CSS–ENSSER–VDW, 2019; Cotter and others, 2020). Также звучат призывы к более глубокому пониманию возможных экологических и эволюционных последствий, связанных с намеренным высвобождением ЖИО-ГИД, для укрепления информационной основы оценки рисков (например, NASEM, 2016; CSS–ENSSER–VDW, 2019; Giese and others, 2019; Rode and others, 2019; Dolezel and others, 2020). Параллельно с этим обсуждением действующее руководство по живым измененным комарам послужило основой для разработки дальнейших рекомендаций по поэтапному тестированию ЖИО-ГИД (например, WHO, 2014, 2021b; NASEM, 2016; Hayes and others, 2018a; James and others, 2018, 2020), а также рекомендаций по ответственному и устойчивому внедрению технологии (James and others, 2018, 2020; Warmbrod and others, 2020) и вовлечению всех заинтересованных Сторон, субъектов деятельности, коренных народов и местных общин (NASEM, 2016; WHO, 2021b).

Преимущественное наследование трансгенной конструкции, а также предполагаемые пространственные и временные масштабы распространения интересующей генетической модификации (модификаций) в отдельных случаях могут привести к возможным неблагоприятным последствиям в больших пространственных и(или) временных масштабах. Кроме того, ГИД могут позволить модифицировать целевые популяции в полевых условиях и расширить арсенал средств для изменения популяций (включая спектр и характер новых карго-генов или нагрузочных генов, а также разнообразие целевых организмов). В будущем в процессе оценки риска необходимо тщательно анализировать, являются ли упомянутые аспекты, а также другие возможные неблагоприятные последствия новыми и могут ли они внести дополнительные факторы в оценку риска некоторых ЖИО-ГИД. Опасный потенциал любого выявленного нового аспекта должен оцениваться на индивидуальной основе с использованием подхода, основанного на формулировании проблемы.

4. Общие соображения по оценке риска, связанного с живыми измененными организмами, содержащими генно-инженерный драйв

4.1. Формулировании проблемы

Четкое формулирование проблемы является ключевой отправной точкой для надежной оценки риска. Она представляет собой тщательный научно обоснованный анализ, который определяет общие параметры оценки риска и способствует систематическому выявлению возможных неблагоприятных последствий, а также путей воздействия или вредоносных путей при условии прозрачности

допущений, сделанных в ходе процесса (ОЕСД, 2023). При формулировании проблемы учитываются как новые характеристики, так и предполагаемое и непредвиденное поведение ЖИО-ГИД.

Проблема может быть сформулирована с использованием пятиэтапного процесса, который включает в себя:

- (a) определение целей защиты и их конкретизацию для использования при оценке риска путем определения конечных точек оценки;
- (b) выявление возможных неблагоприятных последствий для конечных точек оценки (определение опасности);
- (c) выведение потенциальных вредоносных путей¹¹, описывающих, каким образом намеренное высвобождение ЖИО-ГИД может причинить вред;
- (d) формулирование гипотез риска о вероятности и последствиях таких событий; и
- (e) участие и вовлечение заинтересованных сторон, а также коренных народов и местных общин на всех этапах процесса, по мере необходимости.

Более подробную информацию см., например, в U.S. EPA, 1998; Raybould, 2006, 2010; EFSA 2010; Wolt and others, 2010; Raybould and Macdonald, 2018; Devos and others, 2019; and OECD, 2023.

Хотя концепция формулирования проблемы кажется простой, ее перевод в практическую плоскость может представлять непростую задачу, если цели защиты и научные критерии оценки риска четко не определены. Поэтому необходимым условием для успешной оценки риска является достижение общего понимания соответствующих целей защиты и научных критериев. Дальнейший сбор и интерпретация данных должны быть направлены на оценку влияния любых наблюдаемых явлений на объекты защиты.

Крайне важна прозрачность при формулировании проблемы. Поэтому необходимо предоставлять подробную информацию о методах, данных, допущениях и неопределенностях, чтобы обеспечить прозрачность, облегчить соответствующую оценку качества формулирования проблемы и гарантировать актуальность и воспроизводимость результатов. Более того, процесс формулирования проблемы должен быть итеративным, позволяя пересматривать каждый этап по мере поступления новых данных и доказательств. Такой процесс также должен предусматривать более активное взаимодействие на соответствующих этапах с заинтересованными сторонами, такими как затронутые общины для дополнения целей защиты и учета их знаний (ССА, 2023).

4.1.1. Определение и конкретизация целей защиты

Важным этапом в формулировании проблемы является определение целей защиты и, в частности, целей, которым может быть нанесен ущерб в результате высвобождения ЖИО-ГИД. Цели защиты могут различаться в разных странах и территориях, но их общая задача заключается в уменьшении или предотвращении потенциального вреда, который может быть нанесен деятельностью человека окружающей среде, здоровью людей, животных, растений, почве и качеству воды (ОЕСД, 2023). В соответствии с национальной политикой и приложением I Конвенции о биологическом разнообразии¹² цели защиты охватывают различные аспекты, такие как биологическое разнообразие,

¹¹ Также используется термин «пути неблагоприятного исхода».

¹² Конвенция о биологическом разнообразии, 1992 год, приложение I. Выявление и мониторинг www.cbd.int/convention/articles/?a=cbd-a1.

генетическое разнообразие, здоровье человека и животных, экосистемы, их функции и услуги, качество почвы и воды, а также среда обитания. К примерам целей защиты, ориентированным на сохранение биоразнообразия, относятся виды с высокой природоохранной ценностью или культурным значением, виды из Красного списка МСОП и охраняемые места обитания и ландшафты. К целям защиты, где основное внимание уделяется экологическим функциям, относятся плодородная почва, чистая вода и достаточный уровень сохранения биологического разнообразия, способного адаптироваться к изменениям окружающей среды. Устойчивые экосистемы как цели защиты включают сохранение биоразнообразия и экологических функций.

Национальная политика и законодательная база, как правило, определяют общие цели защиты. Следовательно, для использования в оценке риска их необходимо уточнить и преобразовать в конкретные, оперативные цели (далее называемые конечными точками оценки) (Suter II, 2006; Nienstedt and others, 2012; Garcia-Alonso and Raybould, 2014; Devos and others, 2015, 2019; OECD, 2023). Этот процесс предполагает определение объекта защиты и ее пространственно-временных характеристик, а также установление максимально допустимого воздействия, известного как предел обеспокоенности. Для определения конечных точек оценки следует выполнить три последовательных шага: (1) определение соответствующих видов (единиц экосистемы), мест обитания/экосистем и экосистемных услуг, которые могут оказаться под угрозой в результате намеренного высвобождения ЖИО-ГИД; (2) определение обеспечивающих услуги единиц (популяции или сообщества) – структурных и функциональных компонентов биоразнообразия, которые обеспечивают или поддерживают эти экосистемные услуги; и (3) установление уровня защиты для мест обитания/экосистем и этих обеспечивающих услуги единиц. Уровень защиты определяется экологическим объектом обеспечивающей услуги единицы и ее характеристиками, а также максимально допустимым воздействием (EFSA, 2010a, b; Nienstedt and others, 2012; Devos and others, 2015, 2019). Предполагается, что общая цель защиты, представленная конкретными конечными точками оценки, будет достигнута путем защиты среды обитания/экосистем и единиц, обеспечивающих экосистемные услуги.

Далее для определенных конечных точек оценки формулируются гипотезы риска, подлежащие проверке, которые позволяют обозначить конечные точки измерения, определяющие соответствующие экспериментальные данные или доказательства, необходимые для проведения оценки (Sanvido and others, 2012; Devos and others, 2015). Конечные точки измерения определяют информацию, которую необходимо собрать для проверки сформулированных гипотез риска. Таким образом, конечные точки измерения используются в качестве индикаторов потенциального вреда, но не участвуют в определении вреда. Они скорее представляют собой измеряемые (количественно определяемые) биологические характеристики, которые могут быть связаны с определенными конечными точками оценки (см. таблицу 3; Sanvido and others, 2012).

Таблица 3

Матрица оперативного анализа экологического вреда с избранными примерами ее применения (на основе Sanvido and others, 2012).

1. Цели защиты		2. Конечные точки оценки					3. Конечные точки измерения			
		Критерии для оперативного определения цели защиты					Критерии типа измеряемого эффекта			
Область защиты		Экологический объект	Характеристика	Единица защиты	Пространственный масштаб защиты	Временной масштаб защиты	Определение вредоносного воздействия	Индикатор	Параметры Предыдущий уровень	Параметры Высший уровень
Сохранение биоразнообразия	Виды из Красного списка	Млекопитающие	Плотность популяции	Популяция			Соответствующее снижение численности	Избранные виды		
	Виды с высокой природоохранной / культурной ценностью	Птицы								
	Охраняемые места обитания	Земноводные	(Ценные) растения					Избранные места обитания		
Экосистемные услуги	Опыление	Насекомые-опылители	Экологическая функция	Группа организмов	Пахотные земли и несельскохозяйственные местообитания	После посевного сезона	Соответствующее нарушение экологической функции	Прямой или косвенный индикатор, способный продемонстрировать нарушения в функционировании экосистемы	Смертность	Плотность популяции
	Регулирование численности вредителей									
	Разложение органического вещества	беспозвоночные, почвенные микроорганизмы								
	Круговорот питательных веществ почвы (N, P)	Почвенные микроорганизмы								
	Структура почвы	Почвенные беспозвоночные								
	Регулирование и очистка воды	Рыба								
		Водные беспозвоночные								
		Водоросли								

Цели защиты и конечные точки оценки служат ориентиром на начальных этапах процесса оценки риска, помогая поставить соответствующие вопросы, особенно на этапе формулирования проблемы. Точное определение конечных точек оценки имеет чрезвычайно важное значение для ориентации оценки риска и последующих анализов. Выбор соответствующих целей защиты и конечных точек оценки может меняться после объективного анализа характеристик ЖИО-ГИД или в процессе оценки риска и по мере появления новой информации.

Учитывая потенциальное распространение некоторых ЖИО-ГИД за пределы границ юрисдикций, были предложены региональные подходы, которые обеспечат более эффективные механизмы надзора и управления на многостороннем или международном уровне (James and others, 2018; Rabitz, 2019; Kelsey and others, 2020). Вопрос, который, вероятно, потребует дальнейшего обсуждения, заключается в том, должна ли оценка риска основываться только на конкретных целях защиты, установленных юрисдикциями, где планируется намеренное высвобождение, или же она должна охватывать всю область потенциального распространения, учитывая таким образом возможность трансграничных перемещений.

4.1.2. Выявление возможных неблагоприятных последствий для конечных точек оценки

Этот этап включает в себя выявление любых особенностей ЖИО-ГИД, которые могут вызвать возможные неблагоприятные последствия для сохранения и устойчивого использования биологического разнообразия в вероятной потенциальной принимающей среде, принимая во внимание также риски для здоровья человека. Кроме того, он может предполагать выявление возможных неблагоприятных последствий для здоровья растений и животных. Возможные неблагоприятные последствия, связанные с намеренным высвобождением ЖИО-ГИД, будут варьироваться в зависимости от его характеристик, способа использования и среды, в которой он присутствует. На этом этапе органы по оценке риска задаются вопросом: «Какие возможны неблагоприятные последствия, почему и каковы механизмы их появления?». Этот этап очень важен в процессе оценки риска, поскольку ответы на эти вопросы определяют сценарии риска, которые будут рассматриваться на всех последующих этапах. На этом этапе органы по оценке риска предполагают и определяют научно обоснованные сценарии риска, чтобы предсказать, может ли ЖИО-ГИД вызвать неблагоприятные последствия для конечных точек оценки. Для этого изучается, могут ли какие-либо новые или измененные характеристики ЖИО-ГИД и(или) его предполагаемое использование привести к возможным неблагоприятным последствиям в вероятной потенциальной принимающей среде. К новым характеристикам ЖИО-ГИД, подлежащим рассмотрению, следует отнести любые изменения ЖИО-ГИД, например, на уровне ДНК, экспрессии генов, морфологических и поведенческих изменений. Эти изменения затем рассматриваются в контексте компараторов (например, неизмененных организмов-реципиентов или родительских организмов, см. раздел 4.2.3.) в вероятной потенциальной принимающей среде с использованием условий окружающей среды до намеренного высвобождения ЖИО-ГИД в качестве исходного параметра.

Возможные неблагоприятные последствия могут быть прямыми или косвенными, немедленными или отсроченными, кумулятивными, локальными или масштабными, а также прогнозируемыми или непрогнозируемыми. Прямое или косвенное воздействие на отдельные организмы, непосредственно оказываемое ЖИО-ГИД, может быть вызвано хищничеством, конкуренцией, изменением среды обитания, гибридизацией (переносом генов) и интродукцией новых паразитов и болезней.

Возможные неблагоприятные последствия могут быть следствием способности ЖИО-ГИД (1) воздействовать на нецелевые организмы; (2) вызывать непреднамеренное воздействие на целевые организмы; (3) развивать непреднамеренные изменения с точки зрения приспособляемости; (4) передавать гены другим организмам/популяциям, например, кроссы; (5) становиться генотипически или фенотипически неустойчивым; (6) приводить к появлению непреднамеренных фенотипов; (7) влиять на трофическую сеть.

Комары:**Определение характеристик живого измененного комара, содержащего генно-инженерные драйвы, и вероятной потенциальной принимающей среды**

Определение характеристик ЖИК-ГИД направлено на выявление любых новых генотипических и фенотипических характеристик, которые могут повлечь неблагоприятные последствия для биологического разнообразия в вероятной потенциальной принимающей среде, с учетом в том числе рисков для здоровья человека. В каждом конкретном случае при проведении оценки риска учитываются подробные соответствующие научно-технические данные, касающиеся характеристик объектов, указанных в пунктах 9 (a-h) Приложения 3 Протокола.

В случае ЖИК-ГИД они включают: неизмененного целевого комара и связанного с ним патогена(ов); ЖИК-ГИД (включая генетическую модификацию); и вероятную потенциальную принимающую среду (включая взаимодействие между ЖИК-ГИД и его вероятной потенциальной принимающей средой), где ЖИК-ГИД будет высвобожден и распространен.

Трудности в определении характеристик ЖИК-ГИД могут возникнуть из-за пробелов в знаниях о биологии родительских видов, таких как жизненный цикл, репродуктивные стратегии, динамика популяции и их потенциальные кроссы. Доступ к информации о функциональной роли целевого организма в различных экосистемах и потенциальном генетическом и поведенческом разнообразии целевых видов может быть ограничен.

Могут возникнуть проблемы с определением характеристик возможных потенциальных принимающих сред из-за их разнообразия, ограниченности экологических данных и пробелов в знаниях об экологических взаимодействиях ЖИК-ГИД.

Ниже приводятся примеры характеристик, которые могут потребовать дополнительного индивидуального изучения.

- (a) характеристики неизмененного целевого комара и связанного с ним патогена(ов)
 - (i) биология, генетическое разнообразие, видовой статус (наличие комплекса видов, видовые барьеры, анатомия, физиология) и поведение популяции целевых комаров
 - (ii) экологические ниши, занимаемые видом на разных стадиях развития
 - (iii) вклад вида в биоразнообразие, экосистемные функции и услуги и трофическую сеть
 - (iv) сезонная динамика целевых популяций комаров
 - (v) водные и наземные места обитания
 - (vi) репродуктивная биология целевых популяций комаров
 - (vii) взаимодействие с другими организмами
 - (viii) участие целевой популяции в передаче заболеваний
 - (ix) биологические (включая генотипические и фенотипические) характеристики патогена
 - (x) взаимодействие между носителем и патогеном
- (b) характеристики ЖИК-ГИД и связанного с ним патогена(ов)
 - (i) виды переносчиков и целевые заболевания
 - (ii) предполагаемая энтомологическая цель (например, подавление или изменение целевых популяций комаров)
 - (iii) степень распространения ГИД в целевых популяциях комаров, от локализованного до нелокализованного
 - (iv) степень устойчивости ГИД в целевых популяциях комаров, от самоограничивающейся до самоподдерживающейся
 - (v) пороговое соотношение подлежащих высвобождению ЖИК-ГИД по отношению к целевым популяциям диких комаров, от низкого до высокого
 - (vi) молекулярные и биологические механизмы, лежащие в основе ГИД в ЖИК, такие как
 - a. характер целевой геномной последовательности (например, в пределах консервативного домена)
 - b. ГИД и заложенные характеристики, включающие как основные механизмы, так и их компоненты
 - c. стабильность и специфичность экспрессии системы ГИД

- d. характеристика любого карго-гена или нагрузочного гена, связанного с ГИД, и его/их функции
- e. скорость хоминга и(или) передачи ГИД (например, эффективность ГИД с точки зрения соотношения негомологичного концевое соединения к гомологичному восстановлению и эффективность расщепления целевой последовательности)
- (vii) влияние генетической модификации на биологию (например, генотип, фенотип) ЖИК-ГИД
- (viii) влияние генетической модификации на патоген с точки зрения генотипа и фенотипа в ЖИК-ГИД
- (ix) влияние генетического фона на ГИД, в том числе у видов-сублингов
- (c) характеристики вероятной потенциальной принимающей среды (включая взаимодействие между ЖИК-ГИД и его вероятной потенциальной принимающей средой)
 - (i) географические, демографические, энтомологические, сезонные и климатические характеристики вероятной потенциальной принимающей среды
 - (ii) влияние вероятной потенциальной принимающей среды (например, абиотических факторов) на ЖИК-ГИД
 - (iii) влияние генетической модификации на взаимодействие с целевыми и нецелевыми патогенами

Комары:

Предполагаемые неблагоприятные последствия, связанные с живыми измененными комарами, содержащими генно-инженерные драйвы

В ряде публикаций ранее высказывались предположения о неблагоприятных последствиях для масштабных целей защиты (таких как окружающая среда, здоровье человека и животных) в связи с намеренным высвобождением ЖИК-ГИД (например, EFSA, 2013; NASEM, 2016; Roberts and others, 2017a; James and others, 2018, 2020; Collins and others, 2019; CSS–ENSSER–VDW, 2019; Rode and others, 2019; Teem and others, 2019; Dolezel and others, 2020; Smets and Rüdelsheim, 2020; Then and others, 2020a,b; EFSA, 2020; WHO, 2021b). Ниже кратко описаны некоторые прогнозируемые неблагоприятные последствия для здоровья человека и животных и окружающей среды в связи с намеренным высвобождением ЖИК-ГИД.

Выявление неблагоприятных последствий в определенной степени носит гипотетический характер, поскольку по состоянию на февраль 2024 года ни одна заявка в отношении ЖИК-ГИД не была подана на утверждение в какой-либо юрисдикции мира.

A. Предполагаемые неблагоприятные последствия для здоровья человека и животных:

- (a) рост заболеваемости;
 - (i) увеличение численности комаров, переносящих заболевания;
 - (ii) повышение потенциала передачи патогена или других трансмиссивных патогенов, что, соответственно, ведет к распространению других заболеваний, передаваемых комарами;
 - (iii) изменение поведения при спаривании, поиске носителя или питания, или расширение географического диапазона (более высокая температурная толерантность) комаров – переносчиков заболеваний;
 - (iv) снижение эффективности традиционных методов контроля над целевыми видами;
- (b) повышенный потенциал развития резистентности в целевом организме;
 - (i) снижение эффективности ЖИК-ГИД в целевой(ых) популяции(ях);
- (c) повышенная токсичность и(или) аллергенность;
 - (i) передача токсичных или аллергенных веществ (связанных с компонентами ГИД) либо непосредственно при укусе, либо опосредованно через их попадание в окружающую среду (например, при вдыхании или проглатывании); и
 - (ii) повышение вирулентности патогена в случае изменения популяции.

B. Предполагаемые неблагоприятные последствия для окружающей среды (биоразнообразие, трофические сети, экосистемы и экосистемные услуги):

- (a) повышенная устойчивость и инвазивность;
 - (i) конкурентное преимущество ЖИК-ГИД по сравнению с дикими видами, что способствует их устойчивости и инвазивности, приводя к вытеснению других видов комаров;
- (b) повышенный потенциал развития резистентности в целевом организме;
 - (i) ответная реакция в целях снижения эффективности ЖИК-ГИД;
- (c) повышенный потенциал вертикального и горизонтального переноса генов;
 - (i) распространение интересующей генетической модификации на нецелевые организмы посредством вертикального и горизонтального переноса генов, что может привести к нанесению вреда более широкой экосистеме;
- (d) повышенная токсичность;
 - (i) передача веществ (связанных с компонентами ГИД), которые являются токсичными для нецелевых организмов, потребляющих ЖИК-ГИД;
- (e) неблагоприятные последствия, связанные с уничтожением целевого организма;
 - (i) уничтожение целевого организма, который служит источником пищи (например, добычей) для нецелевых организмов (например, хищников);
 - (ii) уничтожение целевого организма может нанести вред нецелевым организмам, которые зависят от данного вида при обеспечении экосистемных услуг (например, опыление, биологический контроль, разложение);
 - (iii) вторжение других видов комаров в экологическую нишу, освободившуюся в результате уничтожения целевого организма (замещение ниши);
- (f) ухудшение качества воды;
 - (i) уничтожение целевого организма, в результате чего снижается потребление водорослей личинками, что приводит к размножению водорослей и связанных с ними токсинов, образующихся в результате цветения водорослей. Это, в свою очередь, может повлечь неблагоприятные последствия для нецелевых организмов в водной среде обитания и отрицательное влияние на качество воды;
- (g) сокращение генетического разнообразия в целевых популяциях.

Вышеупомянутые предполагаемые неблагоприятные последствия представляют собой области, вызывающие обеспокоенность и требующие дальнейшего анализа в рамках оценки риска. Любое неблагоприятное последствие должно определяться на индивидуальной основе с использованием метода формулирования проблемы и оцениваться в процессе определения характеристик риска (т. е. при проверке гипотез риска). Известно, что более широкие экологические факторы также оказывают влияние на потенциал переноса инфекции и могут учитываться в контексте сохранения и устойчивого использования биологического разнообразия, принимая во внимание способность ЖИК-ГИД к распространению и устойчивости во времени и пространстве.

4.1.3. Выведение потенциальных вредоносных путей

В процессе оценки риска важно выявить четкие взаимосвязи или пути между ЖИО-ГИД и возможными неблагоприятными последствиями, чтобы сосредоточиться на сборе актуальной с точки зрения принятия решений информации. На основе имеющихся данных о биологии и экологии рассматриваемого вида, структуры и стратегии ГИД, интродуцированных характеристик, предполагаемого использования ЖИО-ГИД (масштаб и частота намеренного высвобождения), вероятной потенциальной принимающей среды (включая вероятные потенциальные принимающие среды высвобождения и распространения ЖИО-ГИД), а также с учетом взаимодействия между этими переменными, в процессе формулирования проблемы выводятся потенциальные вредоносные пути¹³. Вредоносные пути используются в качестве

¹³ Также используется термин «путь неблагоприятного исхода». Вредоносный путь представляет собой причинно-следственную или условную последовательность событий, которые должны произойти, чтобы возникли неблагоприятные последствия.

концептуальной модели для описания того, каким образом намеренное высвобождение ЖИО-ГИД может привести к возможным неблагоприятным последствиям для конечных точек оценки.

Вредоносный путь описывает реалистичные и необходимые этапы, которые должны произойти, чтобы высвобождение ЖИО-ГИД в окружающую среду привело к неблагоприятным последствиям для конечной точки оценки (OECD, 2023). По сути, для возникновения опасности необходима причинно-следственная последовательность событий. Такой путь может быть простой линейной или сложной и многофакторной последовательностью событий. Оценка риска обычно учитывает множество путей (Connolly and others, 2021), поскольку предлагаемое высвобождение может затрагивать различные цели защиты и конечные точки оценки и приводить к различным неблагоприятным последствиям, либо потому, что конкретная опасность может проявляться через различные механизмы, либо и то, и другое. Кроме того, может существовать несколько взаимосвязанных путей, подлежащих изучению, которые могут разделять несколько общих этапов.

При планировании оценки риска для каждого возможного неблагоприятного последствия, выявленного для конечной точки оценки, можно предположить один или несколько вредоносных путей (OECD, 2023). Для выведения вредоносных путей могут использоваться различные методы (например, Wolt and others, 2010; Roberts and others, 2017a; Hayes and others, 2018b; Teem and others, 2019). Характер и установленный порядок этой работы могут зависеть от приоритетов, отраженных в политике и подходах ответственных органов, и включать в себя вовлечение заинтересованных сторон. При выведении вредоносных путей необходимо систематически исследовать потенциальные вредоносные пути в широком плане. В принципе, в анализ следует включать только правдоподобные с точки зрения имеющихся знаний, экспертных оценок и, по крайней мере, потенциально возможные вредоносные пути. Однако если достоверность или последствия того или иного вредоносного пути невозможно определить в достаточной степени, можно провести углубленный анализ существующих знаний и(или) включить этот путь в оценку. При определении потенциальных вредоносных путей следует должным образом учитывать как общие знания, так и специальные данные и опыт из различных областей.

Учитывая сложность задачи надежного выведения многочисленных и многофакторных вредоносных путей в течение длительного периода времени, на обширной территории и(или) в неоднородной среде, важную роль играет транспарентное информирование обо всех потенциальных вредоносных путях. Кроме того, необходимо транспарентно изложить обоснование того, почему определенные потенциальные вредоносные пути не считаются достаточно правдоподобными и(или) последовательными.

Этап выведения вредоносных путей призван направлять процесс оценки риска и повысить его транспарентность, обозначив эти пути, что делает их доступными для сравнения и независимого анализа. Обычно для этого используются блок-схемы с изображением вредоносных путей. Ряд авторов (например, Roberts and others, 2017a; Teem and others, 2019; Romeis and others, 2020; Alcalay and others, 2021; Connolly and others, 2021; Kormos and others, 2023) обозначили некоторые вредоносные пути, связанные с намеренным высвобождением ЖИО-ГИД (в основном насекомых), которые можно учитывать при выведении таких путей. Другие типы концептуальных моделей, такие как дерево отказов и дерево событий, также представляют целесообразность (Hayes and others, 2018 a,b; Hosack and others, 2023). Пиктографические концептуальные модели, такие как блок-схемы, демонстрирующие вредоносные пути, помимо повышения транспарентности представляют интерес с разных точек зрения. Они относительно

просты в построении, что позволяет разрабатывать множество моделей и рекомендовать подход для решения проблемы глубокой неопределенности (раздел 4.2.7. «Неопределенности») без чрезмерных затрат ресурсов. Более того, они не требуют специальных навыков для разработки или понимания и, следовательно, могут использоваться для вовлечения заинтересованных сторон с различным опытом и уровнем подготовки в процесс оценки риска благодаря учету их мнений и убеждений в отношении соответствующих конечных точек оценки и путей.

4.1.4. Формулирование гипотез риска

Каждый этап вредоносного пути позволяет сформулировать гипотезы риска, которые затем могут быть проверены для определения характеристики риска. Например, если целью защиты является сохранение биоразнообразия, гипотеза риска может оценить, каким образом конкретные характеристики ЖИО-ГИД могут повлиять на различные конечные точки оценки, связанные с биоразнообразием. Это может включать оценку последствий сокращения численности ЖИО-ГИД для хищников, конкурентов или добычи, а также потенциального замещения экологических ниш другими организмами в вероятной потенциальной принимающей среде.

На практике тщательный анализ вредоносных путей обычно помогает определить доминирующую или легко проверяемую гипотезу риска, сводя при этом к минимуму неопределенности. Такой анализ особенно целесообразен с той точки зрения, что он позволяет с достаточной степенью уверенности определить, является ли критический этап крайне маловероятным или нет. Если один из этапов вредоносного пути крайне маловероятен, то и весь вредоносный путь представляется маловероятным.

Бывают случаи, когда имеющихся доказательств может быть недостаточно, чтобы показать, что путь заблокирован на каком-либо этапе. Проверка каждого этапа вредоносного пути поможет оценить вероятность его наступления, тяжесть последствий и связанный с ним уровень неопределенности, а значит, и опасность, которую может нести в себе предполагаемый вредоносный путь. В некоторых случаях доказательства ряда гипотез риска могут в совокупности дать весомые доказательства для отклонения или принятия к рассмотрению данного пути, или неопределенность может быть настолько высокой, что не позволит сделать надежные выводы.

Некоторые вредоносные пути могут потребовать повторного индивидуального изучения, поскольку по мере расширения базы научных данных могут быть выявлены новые вредоносные пути или изменения в известных вредоносных путях. В этой связи с большой вероятностью можно утверждать, что для некоторых вредоносных путей будет периодически проводиться новый анализ и обновляться информация с учетом замечаний заинтересованных сторон и более широкого научного сообщества.

Комары:

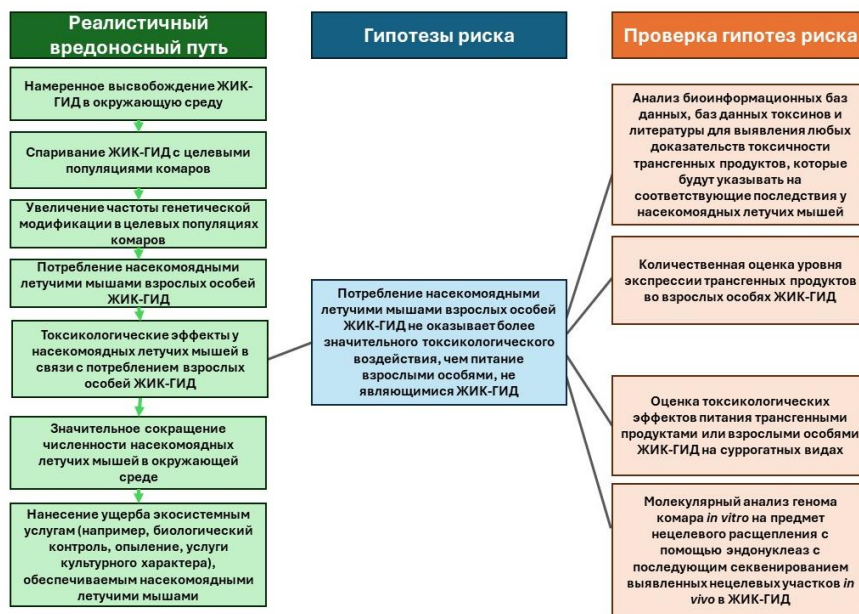


Диаграмма 2. Демонстрация вредоносного пути и способов проверки гипотез риска в основе этого пути

На диаграмме представлен вредоносный путь, при котором потребление взрослых особей ЖИК-ГИД насекомоядными летучими мышами может иметь токсические последствия для последних. В данном примере насекомоядные летучие мыши питаются взрослыми особями ЖИК-ГИД, что может вызвать острые или хронические токсикологические эффекты у летучих мышей. Это, в свою очередь, приводит к значительному сокращению их численности, негативно отражаясь на обеспечиваемых летучими мышами экосистемных услугах, таких как биологический контроль (вредители), опыление (Connolly and others, 2021; Ramírez-Francel and others, 2022), а также услугах культурного характера (например, ценность биологического разнообразия и связь с землей, водоемами и территориями для коренных народов и местных общин).

В данном примере целью защиты были выбраны экосистемные услуги (т.е. биологический контроль вредителей, опыление и услуги культурного характера), а конечной точкой оценки – численность летучих мышей. Реалистичный путь описывает этапы, на которых намеренное высвобождение ЖИК-ГИД может негативно повлиять на эту конечную точку оценки через острые или хронические токсикологические эффекты в результате потребления взрослых особей ЖИК-ГИД.

Гипотеза риска построена вокруг этого этапа пути, и изучались методы сбора данных и информации для ее проверки. Предложенные методы приводятся в качестве наглядных примеров, и в каждом конкретном случае могут рассматриваться альтернативные подходы к проверке гипотезы риска.

Комары:**Наглядные примеры некоторых возможных неблагоприятных последствий, связанных с живыми измененными комарами, содержащими генно-инженерные драйвы**

Наглядные примеры некоторых возможных неблагоприятных последствий приводятся ниже в пунктах А-С. Эти примеры не исчерпывают все возможные последствия, но отражают ключевые аспекты, которые могут быть учтены при анализе вредоносного пути.

А. Возможные неблагоприятные последствия для биоразнообразия и экосистемных услуг (замещение ниши, конкуренция, передача болезней)*Конкуренция*

В случае уничтожения популяции (которое в конечном итоге может быть частичным и привести к возникновению долгосрочных гибридных популяций дикого вида и ЖИК-ГИД), когда целевая популяция комаров конкурирует с нецелевым видом, ее ниша, в частности водная среда обитания, которая является ограничивающим фактором для популяций комаров, может быть заполнена другим нецелевым видом в процессе, известном как расширение ниши или замещение ниши (Connolly and others, 2021). Если этот нецелевой вид находится в конкуренции, является хищником или обеспечивает экосистемные услуги, это может негативно отразиться на соответствующих экосистемных услугах. Если этот нецелевой вид является другим переносчиком болезней, это может привести к увеличению числа случаев заболеваний или к передаче новых заболеваний. Замещение ниши одного вида *Anopheles* другим наблюдалось в ряде случаев, когда применялись меры по борьбе с переносчиками на основе инсектицидов (Qureshi and Connolly, 2021).

В случае замещения популяции сокращение численности в популяциях целевых комаров – носителей определенных видов патогенов может привести к расширению ниши или замещению ее нецелевыми видами патогенов. Это потенциально может привести к увеличению числа случаев заболеваний или к передаче новых заболеваний.

Взаимодействие с хищниками

При подавлении целевых популяций комаров, составляющих значительную часть рациона хищника, что влечет за собой сокращение количества доступной добычи, либо при сочетании подавления и изменения популяции, когда хищник может избегать потребления целевых популяций комаров, содержащих ГИД, рацион хищника из обычного преобладающего источника сокращается. Это может привести к компенсационному потреблению хищником других видов добычи и, как следствие, к сокращению численности нецелевых видов, обеспечивающих ценные экосистемные услуги, что негативно отразится на соответствующих экосистемных услугах (Connolly and others, 2021).

В случае подавления популяции сокращение численности целевых популяций комаров может также оказать косвенное влияние на численность или плотность нецелевых видов в экосистеме, с которыми они имеют общего хищника, вследствие «явной конкуренции» (Holt and Bonsall, 2017). В этом случае хищник питается комарами как целевой популяции, так и другого нецелевого вида, что негативно сказывается на биоразнообразии. Уменьшение численности целевой популяции комаров приводит к уменьшению численности хищника из-за сокращения его пищевых ресурсов. Сокращение популяций хищников также сопровождается увеличением плотности нецелевого вида наряду с усугублением негативного воздействия на биоразнообразие.

Хищники могут подвергнуться воздействию драйвов, направленных на подавление популяций, если такие драйвы окажутся неэффективными, например, если возникнет динамика преследования, при которой локальное уничтожение приведет к разрывам в популяциях, и дикие виды будут восстанавливаться, чтобы заполнить локальные пустые ниши (Champer and others, 2021).

В. Возможное неблагоприятное токсическое воздействие, отражающееся на качестве воды или здоровье людей

Экспрессирующиеся компоненты ГИД или новые экспрессирующиеся эндогенные продукты в ЖИК-ГИД могут вызывать острые или хронические токсикологические эффекты у нецелевых популяций. Например, хищник может питаться ЖИК-ГИД, которые вызывают острые или хронические токсикологические эффекты у данного вида, что в свою очередь снижает его численность, нанося ущерб

экосистемным услугам, обеспечиваемым этим хищником. В качестве другого варианта накопление экспрессирующихся продуктов ГИД может вызывать токсикологические эффекты у детритофагов, которые питаются детритом в водных местах обитания комаров, что негативно отразится на качестве воды для водной флоры и фауны. Избыточная смертность личинок или куколок ЖИК-ГИД в водной среде обитания может привести к накоплению детрита и ухудшению качества воды для других видов, включая человека и других животных (Connolly and others, 2021).

Помимо непосредственной потенциальной токсичности, непреднамеренные изменения генома могут привести к производству абберантных форм белков (Tuladhar and others, 2019). Более того, поскольку непреднамеренные последствия применения технологий редактирования генома зависят от генетического контекста, они могут меняться во времени и пространстве (Cancellieri and others, 2023), что подчеркивает необходимость учета воздействия на следующие поколения.

С. Потенциальное повышение риска передачи заболеваний человеку и животным либо в результате повышения векторного потенциала, либо за счет конкурентного распространения других видов комаров – переносчиков заболеваний

ГИД может непосредственно влиять на векторный потенциал ЖИК-ГИД путем (а) воздействия на их векторную компетентность относительно конкретных патогенов, (b) увеличения числа укусов ЖИК-ГИД млекопитающих-носителей, (с) увеличения продолжительности жизни самок ЖИК-ГИД или (d) сокращения продолжительности внеутробного инкубационного периода ЖИК-ГИД.

Предполагаемое воздействие ГИД на целевые популяции комаров может также вызвать возможные неблагоприятные последствия в виде увеличения числа случаев заболеваний или передачи новых заболеваний. Например, в случае подавления популяции ЖИК-ГИД могут привести к конкурентному распространению нецелевого вида. Если этот нецелевой вид окажется другим переносчиком заболеваний, это может привести к увеличению числа случаев заболеваний или передаче новых заболеваний. Замещение ниши одного вида *Anopheles* другим наблюдалось в ряде случаев, когда применялись меры по борьбе с переносчиками на основе инсектицидов (Qureshi and Connolly, 2021).

В случае замещения популяции сокращение численности в популяциях целевых комаров – носителей определенных видов патогенов может привести к расширению ниши или замещению ее нецелевыми видами патогенов. Это потенциально может привести к увеличению числа случаев заболеваний или к передаче новых заболеваний.

Перенос генов

Существует два основных механизма переноса генов, которые подробно описаны ниже. Другие механизмы могут включать, например, хищничество, конкуренцию и изменение среды обитания.

Вертикальный перенос генов

Вертикальный перенос генов (ВПГ) представляет собой передачу генетического материала между генетически различными популяциями через половое размножение, включая перемещение генов из одной популяции в другие популяции того же вида или других видов, совместимых для спаривания. Некоторые виды комаров (например, большинство переносчиков малярии) принадлежат к видовым комплексам, в которых встречаются как переносчики, так и непереносчики. Некоторые комбинации этих видов могут порождать способные к размножению межвидовые гибриды, что делает ВПГ между родственными видами биологически возможным (Connolly and others, 2023b).

Вертикальный перенос генов – это естественный процесс, опосредованный половым размножением, через которое (транс)гены могут передаваться от родителей к потомству. Хотя ВПГ сам по себе не является негативным явлением, он может выступать «путем воздействия», способным вызвать возможные неблагоприятные последствия. Поэтому при оценке риска ЖИК-ГИД следует учитывать возможность передачи трансгенов через ВПГ сексуально совместимым комарам, что может повлечь возможные неблагоприятные последствия для человека, животных и окружающей среды по сравнению с компаратором.

Вероятным следствием использования некоторых ЖИК-ГИД в видовых комплексах является передача трансгенов как переносчикам, так и непереносчикам. В зависимости от определения целевого организма и целей защиты возможные неблагоприятные последствия, связанные с ВПГ, могут различаться по всему спектру такого комплекса. Этот аспект требует дополнительного изучения при оценке риска (Connolly and others, 2023b).

Горизонтальный перенос генов

Помимо вертикального переноса генов генетический материал может естественным образом передаваться от одного вида к другому (Houck and others, 1991) посредством явления, известного как горизонтальный перенос генов. Следовательно, его изучение представляется актуальным в контексте ЖИО-ГИД (Courtier-Orgogozo and others, 2018).

4.1.5. Участие и вовлечение заинтересованных сторон

Новые технологии, такие как ГИД, могут вызвать новые вопросы, ожидания и опасения у заинтересованных сторон, коренных народов и местных общин, чьи традиционные знания, инновации, практика, источники жизнеобеспечения, а также земельные и водные ресурсы могут быть затронуты соответствующей технологией. В этой связи органы по оценке риска должны предусматривать и планировать активное участие заинтересованных сторон в процессе оценки риска, чтобы обеспечить их надлежащий охват и широкий вклад¹⁴.

Индивидуальное восприятие риска от намеренного высвобождения ЖИО-ГИД может также зависеть от личных и культурных отношений заинтересованной стороны с окружающей средой, например, является ли окружающая среда для нее ресурсом, который можно использовать или которым нужно управлять (Hartley and others, 2023).

Активное участие заинтересованных сторон, включая консультации и вовлечение, на этапе формулирования проблемы (в том числе при определении целей защиты, актуальных для конкретного случая, и конечных точек оценки) может повысить ценность оценки риска, способствуя принятию осмысленных и обоснованных решений, касающихся окружающей среды, которые затрагивают интересы всех сторон (NASEM, 2016).

Опыт проведения консультаций при участии разработчиков и потенциальных пользователей технологии ГИД, а также органов, ответственных за оценку рисков, показывает, что такой диалог может значительно помочь в формулировании проблемы путем уточнения целей политики (включая цели защиты), критериев принятия решений и требований к информации, определении плана исследования и ориентации в нормативном процессе. Поскольку оценка риска связана с развивающейся технологией, на ранних этапах взаимодействия необходимо разработать и распространить информационные материалы, чтобы заинтересованные стороны, коренные народы и местные общины имели достаточное представление о технологии, ее потенциальных рисках и влиянии на окружающую среду.

Регулирующие органы и(или) другие государственные органы должны использовать разнообразные методы взаимодействия и средства информации, чтобы обеспечить предоставление заинтересованным сторонам, коренным народам и местным общинам и другим

¹⁴ Руководство по оценке рисков в отношении живых измененных организмов и мониторингу в контексте оценки рисков, UNEP/CBD/BS/COP-MOP/8/8/Add.1., 14 сентября 2016 года. www.cbd.int/doc/meetings/bs/mop-08/official/bs-mop-08-08-add1-ru.pdf.

группам в достаточной и точной информации в понятной, доступной и культурно приемлемой форме (Kokotovich and others, 2022).

4.2. Проверка гипотез риска для определения характеристик (совокупного) риска (рисков)

При проверке гипотез риска оценка риска переходит от формулирования проблемы к этапу определения характеристик риска, чтобы оценить совокупный риск, связанный с ЖИО-ГИД, на основе оценки вероятности наступления и влияния выявленных неблагоприятных последствий. Для этого проверяются гипотезы вероятных вредоносных путей, поскольку они позволяют определить характеристики риска и проанализировать возможные неблагоприятные последствия, вероятность их наступления и влияние, а также объединить их для оценки совокупного риска, учитывая любую неопределенность, выявленную на каждом этапе вероятных вредоносных путей и ее потенциальное влияние на оценку совокупного риска, связанного с ЖИО-ГИД. Для этой цели обычно используются матрицы рисков, индексы риска или модели (см. таблицу 4 ниже).

Вероятность должна быть представлена в количественном выражении, например, в процентах, или, если это невозможно, в качественном выражении. Например, могут использоваться такие качественные термины, как «весьма вероятно», «вероятно», «маловероятно» и «крайне маловероятно». Оценка степени влияния возможных неблагоприятных последствий может быть выражена качественно или количественно. Например, могут использоваться такие качественные термины, как «значительное», «среднее», «незначительное» или «минимальное».

Характеристика риска также может быть выражена количественно или, если это невозможно, качественно. Могут использоваться такие качественные термины, как «высокий», «умеренный», «низкий», «незначительный», если они четко определены с учетом неопределенностей, связанных с конкретной оценкой риска (Mastrandrea and others, 2011; Spiegelhalter and Hauke, 2011). Описание характеристик риска должно включать не только числовое или порядковое значение, которое используется для характеристики совокупного риска, связанного с ЖИО-ГИД, но и предполагаемые сценарии или диапазон оценок.

Таблица 4

Пример матрицы рисков, используемой для оценки степени риска

		ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ			
		Минимальное	Незначительное	Среднее	Значительное
ОЦЕНКА ВЕРоятНОСТИ	Весьма вероятно	Низкая	Умеренная	Высокая	Высокая
	Вероятно	Низкая	Низкая	Умеренная	Высокая
	Маловероятно	Незначительная	Низкая	Умеренная	Умеренная
	Крайне маловероятно	Незначительная	Незначительная	Низкая	Умеренная
		СТЕПЕНЬ РИСКА			

Несмотря на то, что некоторые гипотезы риска соответствуют определенным целям защиты и конечным точкам оценки, их трудно проверить, либо же проверка с использованием имеющейся информации может не позволять достоверно оценить вероятность определенного этапа вредоносного пути. В процессе оценки риска степень неопределенности может быть уменьшена с помощью итеративного и многоуровневого подхода к проверке, который предполагает анализ нескольких наборов доказательств (включая перспективное моделирование) и основан на принципе веса доказательств. Кроме того, можно рассмотреть возможность проведения новых исследований (NASEM, 2016; Hayes and others, 2018b; James and others, 2018; EFSA, 2020; Romeis and others, 2020; WHO, 2021b). В целом органы по регулированию риска, а также лица, принимающие решения, могут столкнуться с необходимостью учитывать некую степень неопределенности.

4.2.1. Источники и качество информации

Для проверки гипотез риска используется множество источников информации, включая, в частности, имеющуюся информацию, результаты предыдущей оценки риска, данные, представленные разработчиками в заявках, рецензируемые научные публикации, моделирование, результаты новых эмпирических исследований, мнение экспертов, коренных народов и местных общин, традиционные знания, инновации и практики коренных народов и местных общин или любые их сочетания. Информация, необходимая для проверки гипотез риска, вероятно, будет зависеть от конкретных видов, характеристик и(или) среды, а также от гипотезы риска и конечных точек измерения.

Достоверность данных определяется методами, с помощью которых была получена информация, особенно целесообразностью экспериментальных методов для получения четких и убедительных выводов. Получение достоверной информации обеспечивает использование международных стандартов и руководящих принципов испытаний. Источником достоверной информации также могут быть рецензируемые научные публикации. При этом важно также учитывать возможный риск системной ошибки, под которым понимается вероятность того, что характеристики алгоритма или процесс проведения исследования приведут к недостоверным

результатам. Системные ошибки в исследованиях могут быть обусловлены пробелами в методологии, которые не позволяют избежать влияния различных интересов финансовых, академических, промышленных и других групп, или другими ошибками, связанными с получением данных.

Актуальность данных определяет их применимость для проверки гипотез риска и, соответственно, степень в которой информация и(или) тесты подходят для определения конкретной опасности или характеристики риска. Информация представляет актуальность, если она целесообразна с точки зрения целей защиты, конечных точек оценки, а также выявления и оценки возможных неблагоприятных последствий ЖИО-ГИД. Информация, представляющая актуальность для оценки риска, варьируется в каждом конкретном случае в зависимости от изменяемого организма, характеристики, характера изменения ЖИО-ГИД, его предполагаемого использования, предполагаемой принимающей среды и(или) масштаба и продолжительности интродукции в окружающую среду.

В некоторых нормативно-правовых системах в политике, разрабатываемой компетентными органами, устанавливаются критерии для оценки качества научной информации. Кроме того, специалисты по оценке риска используют свои экспертные знания для оценки качества и актуальности информации, опираясь на свой личный опыт и(или) опыт признанных научных экспертов, в соответствии с национальной политикой.

Если для проверки гипотез риска имеется достаточно актуальных и достоверных данных, орган по оценке риска может заключить, что для проведения оценки риска данных достаточно. Объем данных считается приемлемым, если технически возможно включить его в анализ, и он позволяет проверить гипотезы с желаемой степенью достоверности. Если требуются дополнительные данные, поскольку существующие данные либо недостаточно подтверждают гипотезы о выявленном риске, либо опровергают их, то для разработки новых исследований могут использоваться те же критерии, что и для оценки существующих данных (Raybould, 2020).

Данные экспериментальных исследований, не поддающиеся непосредственному применению, не позволяющие сделать окончательные выводы или имеющие низкую степень надежности, иногда могут быть полезными для подкрепления доказательств в рамках принципа веса доказательств, что может способствовать пониманию риска.

Необходимым условием для оценки доказательств является достаточно подробное и прозрачное представление информации.

4.2.2. Моделирование

Модели, вероятно, будут играть важную роль в оценке связанного с ЖИО-ГИД риска, поскольку они позволяют предсказывать воздействие конкретных ЖИО-ГИД как в лабораторных условиях, так и в естественной среде, а также в больших пространственно-временных масштабах, которые недоступны для эмпирических исследований до намеренного высвобождения (Golnar and others, 2021). Информация, собранная на одном этапе в рамках стратегии поэтапного высвобождения, может быть использована специалистами по моделированию для прогнозирования результатов на следующем этапе. Это помогает ориентировать экспериментальные исследования и стратегии мониторинга, создавая итеративный процесс сбора данных на основе модели и прогнозирования на основе данных (Restif and others, 2012). Однако использование наблюдаемых на одном этапе результатов

(например, в лабораторных условиях) для прогнозирования результатов на следующем этапе (например, в рамках мелкомасштабного полевого испытания) неизбежно вносит неопределенность, которую необходимо признать и по возможности учесть (Iskowitz and others, 2021).

При оценке риска ЖИО-ГИД моделирование может помочь решить проблемы, связанные с долгосрочными эволюционными изменениями и их возможными последствиями для целевого организма с различным генетическим фоном, а также прогнозированием нецелевых последствий в диких популяциях.

Модели могут помочь устранить неопределенность, анализируя влияние различных структур и параметров модели на прогнозы риска. Таким образом они позволяют определить факторы (не)приемлемых результатов для конкретных конечных точек оценки. Модели могут использоваться для: (1) определения параметров, оказывающих наибольшее влияние на сохранение, распространение и последствия ГИД; (2) проверки и уточнения гипотезы риска; (3) моделирования результатов при различных сценариях для содействия прогнозированию долгосрочных эволюционных и экосистемных последствий. Таким образом, модели могут использоваться для потенциального прогнозирования поведения и рисков, связанных с ЖИО-ГИД, направления усилий по мониторингу окружающей среды после высвобождения и укрепления веса доказательств при оценке риска (EFSA, 2020; Golnar and others, 2021; WHO, 2021b).

Важным вкладом моделирования является его способность предсказывать динамику популяций ЖИО-ГИД в полевых условиях (Eckhoff and others, 2017; North and others, 2019; North and others, 2020; Sanchez and others, 2020b; Beeton and others, 2022). Моделирование также может помочь в решении проблем, связанных с потенциальными эволюционными эффектами в целевых организмах (Morozov, 2013). Благодаря учету таких параметров, как темпы размножения, особенности распространения и генетические взаимодействия, модели могут дать представление о распространении и устойчивости ЖИО-ГИД в целевых популяциях и окружающей среде. Кроме того, моделирование может позволить оценить возможные экологические и эволюционные последствия. Моделирование взаимодействий между ЖИО-ГИД и нецелевыми видами, а также потенциального ущерба экосистемам позволяет количественно оценить риски и неопределенности, связанные с этими возможными последствиями (Golnar and others, 2021). Кроме того, моделирование с учетом различных подходов к вмешательству, например, различные механизмы ГИД или изменение параметров, помогает определить оптимальные стратегии для сведения к минимуму рисков при сохранении эффективности системы ГИД (Connolly and others, 2021; Zapletal and others, 2020; Devos and others, 2022b). Эта информация может учитываться в процессе принятия решений и разработки планов регулирования риска.

При моделировании распространения ЖИО-ГИД важно учитывать все соответствующие экологические процессы в каждом конкретном случае. Для получения реалистичных прогнозов на основе моделей может потребоваться учет целого ряда экологических факторов, таких как ограничение распространения за счет взаимодействия с другими видами, миграция на большие расстояния, неоднородность среды обитания в пространстве, особенности спаривания, эстивация и локальная структура популяции (Frieß and others, 2023; Combs and others, 2023; Kim and others, 2023; Olejarz and Nowack, 2024; Verma and others, 2023). Кроме того, большинство существующих моделей сосредоточены на распространении различных ГИД для оценки и

прогнозирования эффективности ГИД, а не на влиянии ЖИО-ГИД на окружающую среду. В этой связи для прогнозирования динамики популяций биоразнообразия, на которое может повлиять ЖИО-ГИД, возможно, потребуется дополнительное моделирование (Frieß and others, 2023). См. дополнительную информацию в приложении I.

При построении моделей используются допущения, упрощающие реальные системы, чтобы помочь понять и предсказать результаты в ситуациях, которые в противном случае были бы чрезмерно сложными. Однако эти допущения, а также использование неправильных значений параметров могут ограничить способность модели точно предсказывать результаты или воссоздавать полные модели поведения отдельных компонентов системы. Для проверки точности прогнозов на основе модели можно сравнить их результаты с независимыми данными, то есть с наблюдаемыми результатами, которые не использовались для построения или параметризации модели. Важно, чтобы допущения, используемые для построения модели, и значения ее параметров были четко задокументированы, чтобы пользователи могли оценить ее ограничения и применимость в тех или иных обстоятельствах. Однако для полного понимания ограничений и целесообразности модели может потребоваться междисциплинарный подход, а также знания в области математики или статистики. Пользователи также должны осознавать, что некоторые типы моделей могут требовать значительных вычислительных ресурсов, что ограничивает их применение в определенных ситуациях, например, для принятия решений в режиме реального времени.

4.2.3. Компараторы

При проверке гипотезы риска зачастую используется сравнительный подход, когда уровень риска оценивается путем сравнения, чаще всего с аналогом, не содержащим ЖИО, или с родительским организмом, который уже (с подтвержденной безопасностью) использовался в отношении людей и(или) животных и(или) является присущим данной окружающей среде. Сравнительный подход направлен на определение фенотипических и генотипических изменений, которые могут привести к возможным неблагоприятным последствиям, а также изменению характера и уровней риска, связанного с ЖИО. Различия, выявленные между конкретным ЖИО и компаратором, служат отправной точкой для определения того, может ли преднамеренное высвобождение ЖИО привести к возможным неблагоприятным последствиям для окружающей среды. Когда между ЖИО и компаратором выявляется значимая разница, ее оценивают на предмет того, является ли она существенной и имеющей биологическую значимость, связанную с целями защиты.

Комары:

Выбор компараторов для живых измененных комаров, содержащих генно-инженерные драйвы

В качестве компаратора для оценки риска ГИД у малярийных комаров может выступать линия, используемая при модификации в качестве организма-реципиента. Если для создания линии ЖИК-ГИД используются последовательные пассажи, в качестве дополнительного компаратора можно использовать родительскую линию ЖК (Connolly and others, 2021).

Поскольку технологии генетической модификации продолжают совершенствоваться и число организмов, используемых для генетической модификации, растет, специалистам по оценке риска следует задуматься о расширении своего понимания того, что представляет собой полезный компаратор для оценки риска. На сегодняшний день основное внимание уделяется компараторам-организмам, но также может возникнуть потребность в компараторах по принципу действия. Например, ЖИК-ГИД, разработанные для борьбы с малярией, обладают механизмами действия, которые

Выбор компараторов может иметь значительные последствия с точки зрения актуальности, интерпретации и выводов, сделанных в результате процесса оценки риска. Таким образом, компараторы следует выбирать исходя из того, в какой степени они способны генерировать информацию, которая является применимой и актуальной для оценки риска. Обычно ЖИО сравнивают с генетически неизменным организмом, генотип которого максимально приближен к генотипу ЖИО. При этом не существует единой концепции подбора подходящего компаратора, согласованной на международном уровне (OECD, 2023). В некоторых случаях, если это предусмотрено в нормативно-правовой базе, подходящим компаратором может быть другой ЖИО. Кроме того, при оценке риска можно использовать более одного компаратора. Для отдельного преднамеренного высвобождения ЖИО-ГИД может существовать целый ряд соответствующих компараторов (например, организмы того же вида, не являющиеся ЖИО-ГИД, генетическое окружение которых максимально приближено и подходит к таковому у ЖИО-ГИД, целевого организма или других систем борьбы с переносчиками болезней/вредителями), обеспечивающих информационную основу для оценки и контекстуализации риска.

Различные компонентные характеристики ЖИО-ГИД могут нуждаться в разных компараторах. Таким образом, не исключено, что при выборе соответствующих компараторов большее внимание следует уделять целям исследований и сравнений, проводимых для оценки риска. В свете того, что некоторые ЖИО-ГИД будут действовать на экосистемном уровне, определение компаратора, возможно, потребует расширения за пределы конечных точек, в которых учитываются исключительно генетические и фенотипические изменения, включив в него те точки, которые могут указывать на возможные вредные последствия для экосистемы. Несколько компараторов могут потребоваться для обеспечения достоверности сравнения на уровне популяции и системы по ряду факторов, которые не могут быть в полной мере

не имеют точных аналогов за пределами сферы генетического модифицирования; эти механизмы включают подавление или замену видов.

Вместе с тем, компараторы по принципу действия, такие как широкомасштабное применение инсектицидов, высвобождение зараженных вольбахией комаров с самоограничивающимся распространением или высвобождение хищника, способны генерировать информацию, которая является применимой и актуальной для процесса оценки риска ЖИК-ГИД и может учитываться специалистами по оценке риска. Такие компараторы могут обеспечить информацию о последствиях, которые могут наступить в случае достижения поставленных целей по подавлению или модификации популяции. При этом в использовании таких компараторов существуют ограничения, связанные с учетом непреднамеренных последствий. Например, при применении пестицидов можно получить информацию о последствиях сокращения численности популяции, но не о риске воздействия факторов подавления на нецелевые организмы. Аналогичным образом определенную информацию можно извлечь из опыта применения вольбахии, но релевантность этой информации будет ограничена, учитывая, что применение вольбахии относится к высокопороговым подходам. Более того, она не позволяет дать оценку по таким вопросам, как потенциальный риск эволюции патогенов в ответ на модификацию популяции под воздействием драйва. Кроме того, такие компараторы неприменимы к оценке последствий использования технологий генного драйва для последующего поколения и потенциала эволюционных реакций на этапе после высвобождения.

В зависимости от предполагаемого результата применения ЖИК-ГИД и цели сравнения соответствующие компараторы могут включать: (1) ЖИК (без ГИД) того же вида с генетическим окружением, максимально приближенным к генетическому окружению ЖИК-ГИД; (2) целевой (неизмененный) организм; (3) другие системы борьбы с переносчиками болезней/вредителями (например, методы генетической борьбы с конкретными видами, включающие высвобождение насекомых, инсектициды и обработанные

охвачены только одним компаратором (EFSA, 2022).

Выбор компараторов будет зависеть от проверяемой гипотезы риска и других факторов, таких как наличие подходящих компараторов и конкретные нормативные требования (OECD, 2023). Что касается ЖИО-ГИД, целью которых являются неодомашенные или дикие виды, то информация о потенциальных компараторах может быть ограниченной. Кроме того, десятилетия опыта и исследований инвазивных видов и агентов биологического контроля позволили понять сложности, динамику и последствия, с которыми может быть сопряжено появление таких новых организмов в экосистеме, а также зачастую низкая предсказуемость этих последствий.

Важно учитывать, что при рассмотрении ЖИО-ГИД, не имеющих соответствующих компараторов, может возникнуть необходимость найти альтернативу сравнительному подходу. В таких ситуациях определение характеристик ЖИО-ГИД может быть аналогично определению характеристик для чужеродных видов, где новым генотипом в принимающей среде считается весь организм.

инсектицидами надкроватные сетки), чтобы обеспечить возможность сравнения как на уровне организма, так и на системном уровне (на уровне регулирования).

При выборе компараторов, возможно, потребуется учитывать вопросы, относящиеся к потомству ЖИК-ГИД, и при необходимости включать сравнения с гетерозиготами и гомозиготами ЖИК-ГИД.

Комары:**Поэтапное тестирование**

В рамках подхода, предполагающего поэтапное тестирование, некоторая неопределенность может сохраняться вплоть до этапа проведения испытаний или внедрения некоторых ЖИО, включая некоторые ЖИК-ГИД, в полевых условиях, поскольку из экспериментальных систем может быть сложно набрать данные, которые были бы полностью применимы к полевым условиям. Этот пробел в данных может быть восполнен с помощью математического моделирования. Более того, может возникнуть потребность в более широком использовании моделей для решения проблем длительного временного и широкого пространственного масштабов конкретных применений ЖИК-ГИД, а также их мониторинга.

Согласно руководящим принципам ВОЗ (WHO, 2021b, section 1.5; см. также приложение III к настоящему документу) при тестировании ЖИК рекомендуется использовать следующий поэтапный подход:

- (a) Этап 1: ограниченные по масштабу лабораторные исследования эффективности и безопасности с последующим тестированием более крупных популяций в садах, установленных в закрытых помещениях;
- (b) Этап 2: полевые испытания с физическими, экологическими или генетическими ограничениями или небольшие изолированные высвобождения;
- (c) Этап 3: контролируемые высвобождения в окружающую среду;
- (d) Этап 4: наблюдение после внедрения.

ВОЗ признает, что характеристики персистенции и распространения самоподдерживающихся, нелокализуемых, низкопороговых ЖИК-ГИД могут затруднить определение конкретного момента перехода между этапами 2-4 (WHO 2021b, section 1.5.1). Более того, для самоподдерживающихся, нелокализуемых, низкопороговых ЖИК-ГИД ВОЗ не считает испытания второго этапа в полуполевым условиям обязательным элементом процесса разработки (WHO, 2021b, section 3.8.2). Это означает, что основным фактором принятия решения о проведении полевых испытаний или высвобождении становятся данные, полученные на этапе 1 или 2 (WHO, 2021b, section 3). ВОЗ рекомендует, чтобы при первоначальных небольших высвобождениях ЖИК-ГИД основное внимание уделялось оценке их биологических функций и активности, включая потенциальное воздействие ЖИК-ГИД на эндемичных комаров и местную экосистему. Отмечая невозможность гарантировать абсолютный экологический контейнмент в отношении ЖИК-ГИД, ВОЗ рекомендует, чтобы при первоначальных небольших высвобождениях одной из целей было достижение определенного уровня изолированности (WHO, 2021b, section 1.5.1).

Сбор соответствующих данных для самоподдерживающихся и низкопороговых (независимых) ГИД в исследованиях с открытым высвобождением может быть затруднен из-за неограниченных пространственно-временных характеристик их распространения и невозможности обратного изъятия. Поскольку самоподдерживающиеся ГИД создаются в целях широкомасштабного и длительного действия, пространственное и(или) временное ограничение их распространения не обязательно будет соответствовать намеченному результату их преднамеренного высвобождения. Таким образом, проведение предварительного испытания родственной самоограничивающейся линии в полевых условиях можно рассматривать как полезный промежуточный шаг для сокращения числа факторов неопределенности в оценке риска (см., напр., Benedict and Robinson, 2003; James and others, 2018). Самоограничивающиеся системы ГИД могут обеспечить локализованное и временное распространение интересующей генетической модификации, что соответствует другим самоограничивающимся подходам к борьбе с переносчиками болезней/вредителями.

4.2.4. Многоуровневое тестирование

Многоуровневое тестирование начинается с проверки консервативной гипотезы риска (при которой вероятность обнаружения потенциальных факторов опасности является высокой), после которой, в случае превышения триггерных значений, проводятся испытания с более реалистичными условиями (Romeis and others, 2008; Sanvido and others, 2012). В соответствии с многоуровневым подходом информация, собранная на более низких уровнях, определяет масштаб и характер любых экспериментов, проводимых на более высоких уровнях: факторы опасности подлежат оценке на разных уровнях, начиная с условий сценария наихудшего

воздействия, воспроизведенных в строго контролируемых лабораторных условиях, и заканчивая более реалистичными сценариями в полуполевых или полевых условиях. Переход к более масштабным экспериментам на более высоких уровнях осуществляется в целях получения все более точных оценок воздействия. На каждом уровне должна быть собрана вся соответствующая информация, позволяющая определить достаточность оснований для завершения оценки риска на данном уровне. Заключение выносится только в случае установления границ остаточной неопределенности; в противном случае на более высоком(их) уровне(ях) проводятся дальнейшие исследования для сбора дополнительной информации. Если в ходе испытаний на более низком уровне будут обнаружены потенциальные факторы опасности или если в отношении возможных факторов опасности будет сохраняться неприемлемый уровень неопределенности, возникнет необходимость в дополнительной информации, чтобы установить, может ли наблюдаемый эффект также быть обнаружен при более реалистичных темпах и путях воздействия (Devos and others, 2019).

4.2.5. Пределы обеспокоенности

Для осуществления полноценного и последовательного перехода между уровнями необходимо определить пределы обеспокоенности, достижение которых является основанием для проведения дополнительных исследований (если первоначальная оценка свидетельствует о потенциальном вреде) либо для принятия решения о прекращении дальнейших испытаний (Raybould, 2011). Установленные на ранних этапах оценки риска пределы обеспокоенности могут быть консервативными и категоричными («больше», «меньше», «не более», «не менее» и т. д.). Они определяются в точных (количественных) значениях только в том случае, если консервативная оценка свидетельствует о потенциальном вреде. Пределы обеспокоенности напрямую зависят от того, проводятся ли исследования в лабораторных или полевых условиях. Для лабораторных исследований пределами обеспокоенности являются консервативные пороговые (т.е. низкие) значения, превышение которых свидетельствует о потенциальном вреде и необходимости проведения оценки воздействия и определения последствий в полевом масштабе (Raybould, 2011). В случае с полевыми исследованиями нижний предел обычно определяется пороговым воздействием, т.е. наименьшим воздействием, в результате которого окружающей среде наносится вред (Perry and others, 2009). Важнейшую роль играет возможность заранее знать масштаб определяемого воздействия, поскольку эта информация позволит оценить потенциал исследования по обнаружению факторов вреда. Пределы обеспокоенности рассчитываются на основе данных из источников, моделирования и имеющихся знаний (Perry and others, 2009; Dolezel and others, 2017, 2018).

4.2.6. Вес доказательств

Подход на основе веса доказательств можно представить как процесс интеграции информации для определения относительной аргументации в пользу возможных ответов на заданный вопрос (EFSA, 2017). Предметно это означает использование сочетания данных, полученных из нескольких независимых источников, для предоставления достаточных доказательств в целях удовлетворения информационной потребности. Данный подход оказывается полезным в случаях, когда: (1) информации, полученной из одного источника сведений, недостаточно для удовлетворения информационной потребности; (2) отдельные исследования с использованием схожих методологий приводят к различным или противоречивым выводам. Вес, которым наделяются имеющиеся доказательства, зависит от таких факторов, как качество данных, последовательность результатов, гносеологическая неопределенность и вариативность, характер и тяжесть последствий, а также актуальность информации. Для использования

подхода, основанного на весе доказательств, необходимо прибегать к научным суждениям и, следовательно, важно предоставлять подходящую и достоверную документацию.

4.2.7. Факторы неопределенности

Неопределенность является неотъемлемым элементом научного анализа и оценки рисков и особенно важна при оценке рисков, связанных с такими технологиями, как применения ЖИО-ГИД. Вместе с предлагаемым преднамеренным высвобождением ЖИО-ГИД, вероятно, будут вставать вопросы неопределенности и непредсказуемости, в том числе относительно их потенциальных непреднамеренных последствий для биоразнообразия. Следовательно, для проведения эффективной оценки риска ЖИО-ГИД необходимо действовать осмотрительно и оценивать факторы неопределенности (Devos and others, 2021b; Connolly and others, 2022; Rabitz and others, 2022).

Неопределенность в оценке риска возникает в формулировках, исходных данных, моделях и параметрах оценки. Кроме того, она может возникнуть в контексте проблемы, а также в ценностях, намерениях и поведении людей. Специалисты по оценке риска могут столкнуться с тремя типами неопределенности:

- (a) лингвистическая неопределенность, создаваемая формулировками, которые намеренно или случайно носят расплывчатый характер;
- (b) гносеологическая неопределенность, создаваемая несовершенством знаний о чем-то, что в принципе познаваемо, и, следовательно, которую в принципе можно уменьшить с помощью дополнительных исследований и наблюдений;
- (c) изменчивость как неопределенность, обусловленная случайностью и зачастую связанная с присущим популяции разнообразием или гетерогенностью в пространстве и времени.

Каждый выявленный фактор неопределенности следует классифицировать в зависимости от его характера, включая: (1) отсутствие информации или неполноту знаний; и(или) (2) биологическую или экспериментальную вариативность. Неопределенность, возникающая из-за отсутствия информации или неполноты знаний, включает, например, неполное понимание нецелевых последствий, долгосрочного экологического воздействия, способности ГИД к развитию и формированию устойчивости к мерам противодействия или же ограниченные знания о персистенции ГИД в природных популяциях (Frieß and others, 2019; Cisnetto and others, 2020; Kuzma, 2019; Frieß and others, 2023). Наконец, факторы неопределенности, возникающие в результате биологической или экспериментальной вариативности, могут включать различия в эффективности и стабильности ГИД, а также расхождения в экологических или межпоколенческих реакциях (Then and others, 2020b; Rabitz, 2022).

Различные формы неопределенности следует рассматривать и описывать по каждому выявленному фактору риска и при оценке всего риска в целом. Кроме того, при представлении результатов оценки риска важно описать, количественно или качественно, те факторы неопределенности, которые могут оказать влияние на общий риск, а также на выводы и рекомендации по итогам оценки риска, причем значимым для принятия решений образом.

Факторы неопределенности, возникающие из-за отсутствия информации, можно уменьшить или устранить с помощью повышения количества или качества данных, получаемых в результате дальнейшего тестирования или путем запроса дополнительной информации у разработчиков ЖИО-ГИД. Однако в случаях, связанных с неполнотой знаний или естественной вариативностью, предоставление дополнительной информации не обязательно приведет к

уменьшению неопределенности. Больше информации не всегда означает лучшее понимание возможных неблагоприятных последствий.

В случаях, когда неопределенность не может быть устранена путем предоставления дополнительной информации, можно использовать соответствующие меры по регулированию риска и экологическому мониторингу ЖИО-ГИД после его коммерческого высвобождения в среде, которая с высокой вероятностью будет потенциально принимающей, как указано в подпунктах (e) и (f) пункта 8 приложения III к Протоколу. Кроме того, факторы неопределенности, связанные с конкретными неблагоприятными последствиями, могут препятствовать оценке общего риска и, таким образом, затруднить вынесение окончательной рекомендации относительно его приемлемости.

Анализ факторов неопределенности и предоставление информации о них могут способствовать лучшему пониманию результатов оценки риска, повышению научной обоснованности оценки и обеспечению прозрачности процесса принятия решений. Соответствующий анализ касается источника и характера факторов неопределенности, причем особое внимание уделяется тем факторам, которые могут оказать существенное влияние на выводы по результатам оценки риска.

Дополнительную информацию см. в приложении II.

5. Рекомендации относительно приемлемости риска и определения стратегий его регулирования

После определения характеристик риска специалисты по оценке риска готовят доклад, кратко представляющий процесс оценки риска, выявленные индивидуальные факторы риска и связанные с ними факторы неопределенности, а также предполагаемый общий риск. Кроме того, они предоставляют (а) рекомендацию(и) относительно того, являются ли риски приемлемыми или регулируемы, и, при необходимости, определяют варианты регулирования риска, которые могут быть реализованы в отношении факторов риска, связанных с ЖИК-ГИД. Эти рекомендации выносятся на основе общего риска, выявленного в контексте научных критериев факторов риска, которые были определены при формулировке проблемы оценки риска, с учетом поставленных целей защиты, конечных точек оценки и пороговых значений риска, а также той неопределенности, которая остается после завершения процесса потенциального регулирования риска.

При вынесении рекомендаций относительно общего риска ЖИК-ГИД в них важно включать, при необходимости, определение стратегий регулирования этого риска и информацию о неопределенности в отношении его уровня. Эти меры применяются при наличии потребности. Необходимость, осуществимость и эффективность вариантов регулирования, включая возможность их практической реализации, следует рассматривать по каждому случаю отдельно. Если необходимость в таких мерах будет установлена, то, возможно, потребуется пересмотреть предыдущие этапы оценки риска, чтобы оценить то, как применение предлагаемых мер по регулированию риска изменит итоговые результаты этих действий, включая способность их осуществлять.

Комары:

Стратегии регулирования риска

В случае выявления риска, требующего реагирования путем применения в отношении ЖИК-ГИД мер по смягчению последствий, специалисты по оценке риска могут принять решение о рекомендации таких стратегий, как мониторинг ЖИК-ГИД, с тем чтобы убедиться, что технология работает должным образом, и выявить непреднамеренные неблагоприятные последствия. Прежде чем осуществить какое-либо неограниченное высвобождение, следует проанализировать осуществимость любой стратегии по предотвращению дополнительных высвобождений или уничтожению высвобожденных ЖИК-ГИД, а также методы смягчения непредвиденных неблагоприятных последствий в случае их возникновения.

Кроме того, можно предусмотреть планирование мер по смягчению последствий (например, альтернативный комплекс мер контроля, которые можно было бы задействовать) и интеграцию других методов контроля популяции. Кроме того, можно предусмотреть мониторинг во время и после высвобождения ЖИК-ГИД в окружающую среду, с целью оценить действенность мер по смягчению последствий в части снижения выявленных рисков (см. раздел 6).

Помимо мониторинга в процессе регулирования риска может понадобиться рассмотреть вопрос об изъятии или подавлении драйва. Вопрос о мерах противодействия обсуждался Роде и др. (Rode and others (2020)).

Кроме того, хотя рекомендации относительно того, являются ли риски приемлемыми или регулируемы, выносятся специалистом по оценке риска, окончательное решение о том, выдавать ли разрешение на высвобождение ЖИО-ГИД или нет, остается за принимающими решения лицами (см. также раздел 7).

6. Мониторинг

Важным фактором при оценке риска современных биотехнологий, таких как применение ЖИО-ГИД, является неопределенность, которая может принимать различные формы. В соответствии с подпунктом (f) пункта 8 приложения III Картахенского протокола по биобезопасности, «в тех случаях, когда нет ясности относительно уровня риска, ситуация может быть разрешена путем запроса дополнительной информации по конкретным волнующим вопросам или за счет реализации соответствующих стратегий регулирования рисков и/или мониторинга живого измененного организма в принимающей среде». Кроме того, к вопросам регулирования риска относится статья 16 Протокола и, в частности, ее пункт 2 (о регулировании рисков) и пункт 4 (о требованиях к наблюдению). Кроме того, согласно статье 7 («Определение и мониторинг») Конвенции о биологическом разнообразии Стороны, насколько это возможно и целесообразно, определяют компоненты биологического разнообразия, имеющие важное значение для его сохранения и устойчивого использования, и определяют процессы и категории деятельности, которые оказывают или могут оказывать значительное неблагоприятное воздействие на сохранение и устойчивое использование биологического разнообразия, и осуществляют мониторинг их последствий посредством отбора образцов и других методов.

С помощью мониторинга может быть решена проблема остающихся факторов неопределенности в оценке риска, связанных с долгосрочными эволюционными изменениями, их потенциальными последствиями для целевого организма, в том числе с разным генетическим окружением, а также прогнозированием нецелевых последствий в диких популяциях.

Мониторинг ЖИО включает систематическое наблюдение, сбор и анализ данных во время и после преднамеренного высвобождения ЖИО в окружающую среду в соответствии с целями Протокола. Следует отметить, что усилия по осуществлению мониторинга следует предпринимать в той мере, в какой это необходимо для предотвращения неблагоприятных последствий. Кроме того, если существует неопределенность относительно уровня риска, ее можно устранить путем осуществления соответствующего мониторинга ЖИО-ГИД в принимающей среде.

Мониторинг можно разделить на ситуативный и общенаблюдательный. Ситуативный мониторинг строится на гипотезе и должен быть ориентирован на конечные точки оценки и цели защиты, которые в выводах по оценке риска представлены как находящиеся под угрозой, или на те случаи, когда были определены уровни неразрешенной неопределенности в отношении потенциальных рисков, связанных с ЖИО-ГИД. В то время как ситуативный мониторинг может проводиться в целях устранения неопределенности в отношении уровня риска последствий, ожидаемых при оценке риска, общенаблюдательный мониторинг используется для учета последствий, в первую очередь остаточных или неустраненных, а также непредвиденных факторов риска, и обычно составляет основу плана по мониторингу. Общенаблюдательный мониторинг проводится без какой-либо заранее сформулированной гипотезы для выявления последствий, которые не были предусмотрены при оценке риска. В случае выявления таких последствий они подлежат более подробному изучению на предмет определения того, являются ли такие последствия неблагоприятными и связаны ли они с внедрением ЖИО-ГИД.

В определенных случаях для моделирования результатов предлагаемого плана выборки и, соответственно, расчета его статистической мощности могут использоваться статистические или процессуальные модели (Arnold and others, 2011). В этой связи для конкретных результатов/событий мониторинга можно предусмотреть, основываясь на результатах моделирования, четкие пороговые значения, сигнализирующие о необходимости осуществления действий по управлению.

Меры по мониторингу могут осуществляться в целях отслеживания и выявления любых прямых или косвенных, непосредственных, отсроченных или непредвиденных неблагоприятных последствий, которые могут возникнуть для окружающей среды, в том числе для здоровья человека, после преднамеренного открытого высвобождения ЖИО в качестве продукта или его части. Кроме того, сюда также могут входить возможные неблагоприятные последствия для здоровья растений и животных. Полученные данные мониторинга могут затем использоваться в процессе оценки рисков.

Экологический мониторинг может быть средством:

- (a) устранения/уменьшения неопределенности;
- (b) подтверждения предположений, сделанных в ходе оценки риска, в том числе об эффективности и безопасности для здоровья человека, животных и растений, а также окружающей среды;
- (c) подтверждения выводов оценки на более широком пространственно-временном уровне применения;
- (d) определения причинно-следственной связи между наблюдаемым изменением окружающей среды и конкретным использованием ЖИО-ГИД;
- (e) оценки эффективности стратегий регулирования риска и их реализации;
- (f) обнаружения последствий, которые не были предусмотрены при оценке риска, включая кумулятивные и долгосрочные неблагоприятные последствия;
- (g) установления причинно-следственной связи между ЖИО-ГИД и любыми наблюдаемыми неблагоприятными последствиями.

Кроме того, мониторинг можно рассматривать как систему раннего предупреждения, которая может привести к активизации дополнительных мер по регулированию рискам. Таким образом, результаты мониторинга обеспечивают информационную базу для принятия решений о продолжении тестирования и внедрения ЖИО-ГИД, а также о его текущем использовании и регулировании.

6.1. Соображения относительно мониторинга

План мониторинга разрабатывается компетентными национальными органами на основе соответствующих национальных законов, правил, политики и рекомендаций в области биобезопасности либо разработчиком/заявителем и оценивается и согласовывается национальными органами. Этот план должен соотноситься с факторами неопределенности,

Комары:

Соображения относительно мониторинга

Был накоплен значительный опыт высвобождения насекомых в качестве генетических и биологических средств борьбы с переносчиками заболеваний/вредителями, включая их мониторинг. Возможно, целесообразно/уместно было бы воспользоваться опытом существующих стратегий борьбы с переносчиками заболеваний /вредителями, в которые входит высвобождение насекомых, а также изыскивать примеры прецедентов в схожих ситуациях и использовать этот опыт для подготовки информационной базы для мониторинга ЖИО-ГИД. Однако следует проявлять осторожность, поскольку сравниваемые системы различаются по ряду аспектов.

выявленными при оценке риска, и уровнем риска, создаваемый конкретным ЖИО-ГИД. План должен соответствовать контексту и сфере охвата оценки риска и может опираться на соответствующие данные и меры в области мониторинга, в том числе из других стран/регионов, в зависимости от обстоятельств.

6.1.1. Объект мониторинга

Индикаторы (например, биологический вид, почва, вода, непреднамеренная персистенция) и параметры (компоненты определенного индикатора, такие как видовая плотность) должны быть способны служить надежными сигналами об изменении, максимально приближенном к возникающему неблагоприятному последствию. Приоритизация параметров может осуществляться по принципу простоты отбора проб и сбора необходимого материала, а также анализа параметра. Следует принимать во внимание взаимосвязь индикатора с вредоносным путем, т.е. индикатор должен служить сигналом о неблагоприятном последствии, имеющем отношение к этапу(ам) причинного механизма, рассматриваемого при оценке риска, и, таким образом, увязанного с конечными точками оценки и целями защиты. Для выбранных индикаторов и параметров исходные данные и контрольные точки могут быть доступны или собраны на этапе до воздействия.

Другие рассматриваемые факторы могут включать период времени до развития сигнала, временную и пространственную изменчивость индикаторов (например, сезонность возникновения), чувствительность сигнала (т. е. соотношение сигнал/шум, подходящее для ранней и эффективной верификации и определения неблагоприятного последствия), пропускную способность, стоимость и последствия природных и антропогенных изменений окружающей среды. В зависимости от стратегии в отношении ГИД, возможно, потребуется, чтобы оценка генетической и фенотипической стабильности проходила в замкнутых условиях на протяжении нескольких поколений и проводилась в рамках оценки риска, а также в полевых условиях в рамках мониторинга.

Можно рассмотреть методы, с помощью которых для определения источников сигнала анализируются существующие данные наблюдения, собранные для других целей, таких как комплексная борьба с переносчиками инфекции, управление экосистемами или дикой природой.

В частности, в том что касается вредоносных путей, связанных со здоровьем человека, в плане мониторинга можно при необходимости учитывать развитие устойчивости к механизму драйва и устойчивость к патогенам.

6.1.2. Методы мониторинга

Методы мониторинга зависят от выбранных индикаторов и параметров конкретного случая (см. предыдущий раздел «Объект мониторинга»), присущей им изменчивости, специфичности, чувствительности и способности служить сигналом об изменениях, приводящих к неблагоприятному последствию, и напрямую применимы к ним. В методике мониторинга должны быть представлены достаточная информация об отборе, сборе и анализе образцов, а также данные, полученные в результате применения метода. Данные мониторинга могут собираться из различных источников, включая, помимо прочего, опросы, анкеты, полевые наблюдения, текущий/имеющийся мониторинг, проводимый по другим направлениям, таким как общественное здравоохранение, инвазивные виды, биологический контроль, наблюдение за болезнями, комплексная борьба с переносчиками, устойчивость к пестицидам и т. д. Методики сбора и анализа данных для территорий за пределами ожидаемого ареала распространения и

рассеяния и в пределах ожидаемой среды высвобождения могут различаться. Кроме того, в методологии мониторинга следует также учитывать необходимость эффективной идентификации и обнаружения ЖИО-ГИД в вероятной потенциальной принимающей среде.

Подлежащие учету факторы могут включать:

- (a) характер измеряемого эффекта (напр., острый/краткосрочный, хронический/долгосрочный, непосредственный или отсроченный, прямой или косвенный);
- (b) диапазон или амплитуду изменений, необходимых для того, чтобы сигнализировать о неблагоприятном явлении;
- (c) аналитическую методологию (т.е. молекулярные методы, методы захвата/отбора проб/сбора, адаптивные методы);
- (d) статистическую методологию (напр., размер выборки, мощность и т. д.);
- (e) вес доказательств типа данных;
- (f) воспроизводимость и стандартизацию исследований, анкет, методов;
- (g) простоту использования в различных средах и(или) странах (включая соображения, связанные с ресурсами, такие как пропускная способность, обучение персонала, оборудование, логистика, доступность и доставка образцов и реагентов);
- (h) возможность масштабирования и использования высокопроизводительных методов;
- (i) стоимость и продолжительность проведения мероприятий по мониторингу, включая определение того, из какого источника будут покрываться расходы;
- (j) потенциал для усовершенствования метода, возможность добавления новых технологий или методов с течением времени;
- (k) возможность осуществляемой в режиме реального времени корректировки моделей, будущих оценок риска и(или) процесса принятия решений о прекращении мониторинга или изменении плана мониторинга;
- (l) базовые уровни на этапе до воздействия, создающие информационную основу мониторинга.

6.1.3. Места проведения мониторинга

Места проведения мониторинга должны выбираться на основе характеристик конкретного случая, отбираемых и измеряемых индикаторов и параметров, а также особенностей предполагаемой принимающей среды и актуальных методов землепользования и землеустройства. В первую очередь места для проведения мониторинга должны отбираться таким образом, чтобы индикаторы могли подвергаться воздействию или изменяться в результате присутствия ЖИО-ГИД и были релевантными по отношению к вредоносным путям. Расположение мест мониторинга, а также его масштаб, плотность/распределение и сроки должны определяться на этапе до высвобождения на основе биологии и жизненного цикла ЖИО-ГИД, его потенциального распространения, рассеяния и освоения среды; вероятной потенциальной принимающей среды, включая географию, землепользование, а также размера, плотности и распространения местной дикой популяции; сезонности (миграция, влияние дождя или температуры) и т. д.

В тех случаях, когда в качестве индикаторов используются конкретные виды, следует учитывать их биологию, жизненный цикл, численность, сезонность, взаимодействие с другими элементами экосистемы, включая ЖИО-ГИД и другие организмы. Кроме того, в репрезентативных районах, где осуществляется намеренное высвобождение ЖИО-ГИД, может потребоваться специальный мониторинг воздействия на окружающую среду. Пространственно-временной масштаб

конкретного процесса мониторинга необходимо адаптировать в соответствии с пространственно-временным распределением ЖИО-ГИД в окружающей среде.

Следует уделить внимание охраняемым территориям, наиболее важным с точки зрения биоразнообразия районам, заповедникам и центрам генетического происхождения, а также учесть вопросы доступа и доступности в течение всего периода мониторинга, т.е. в разное время года и на протяжении всех требуемых лет (в долгосрочной перспективе).

Другие соображения могут включать в себя возможность изменения методов управления или землепользования и их влияние на показатель/параметр в течение периода мониторинга; статистическую мощность, основанную на количестве и плотности расположения мест измерения; источники исходных данных или контрольные/эталонные участки по сравнению с обработанными местами; а также влияние подходов к моделированию на выбор мест измерения, плотности их расположения и продолжительности мониторинга.

6.1.4. Продолжительность мониторинга

Продолжительность мониторинга будет зависеть от таких факторов, как частота, количество и периодичность наблюдений или измерений, необходимых для достоверного обнаружения изменения параметра (время до наблюдения сигнала); тип изменений, которые подлежат измерению (например, краткосрочное или долгосрочное, с немедленным или отложенным наступлением, т. е. время до генерации сигнала); жизненный цикл; время генерации; а также биология ЖИО-ГИД и индикатора (вида), продолжительность высвобождения и эффект от освобождения в окружающую среду, проявляющийся с течением времени. Продолжительность мониторинга должна быть достаточной для сбора данных, которые лежат в основе принятия решений (т. е. необходимых для дальнейшей оценки выявленной неопределенности и уровня риска). Дополнительным рассматриваемым параметром является ожидаемый временной масштаб эффекта ЖИО-ГИД. Условия остановки или продления действия мониторинга, а также изменения его плана, включая продолжительность, должны быть прописаны заранее.

6.1.5. Порядок сообщения данных/выводов

Данные и результаты мониторинга следует сообщать согласованным сторонам с оговоренной периодичностью и в соответствующем формате, описанном в плане мониторинга. Связанные с передачей данных цели обычно включают сообщение о потенциальных неблагоприятных последствиях, проверку предыдущих наблюдений и выводов, подтверждение безопасности и эффективности продукта, устранение любой остающейся неопределенности в отношении вредоносных путей, предоставление данных для переоценки моделей или оценок риска, рассмотрение любой необходимости изменения, расширения или прекращения действия существующих процедур по снижению риска, а также содействие в принятии решений в любой из этих областей, включая необходимость принятия чрезвычайных мер.

Требования о порядке передачи информации описываются компетентными национальными органами на основе действующего законодательства и должны предусматривать частоту и формат предоставления информации, а также используемые меры по смягчению последствий.

Для обеспечения прозрачности результаты и данные могут быть переданы другим заинтересованным сторонам в подходящих для них форматах. Конфиденциальность данных и информации должна соблюдаться в соответствии с национальными и международными законами и соглашениями.

Комары:**Специальные руководящие указания по мониторингу высвобождений живых измененных комаров, содержащих генно-инженерные драйвы**

Мониторинг ЖИК-ГИД начинается на этапе до высвобождения и продолжается во время и после него. Следует рассматривать несколько уровней мониторинга: в целях определения наличия высвобожденных ЖИК-ГИД и трансгенной конструкции в местной популяции целевых видов комаров и в целях установления экологических эффектов, в том числе для здоровья человека, поскольку они связаны с конечными точками оценки, целями защиты и вредоносными путями, определенными в ходе оценки риска. Определенный мониторинг необходим для любых используемых видов комаров и генетической модификации; однако механизм, лежащий в основе ГИД, и конкретные генетические модификации, задействованные в этом механизме, могут обусловить потребность в дополнительных видах мониторинга. В плане мониторинга должны быть учтены как эти общие, так и специфические информационные потребности (Rasic and others, 2022).

Четкое описание порядка проведения специального мониторинга даже более важно для ЖИК-ГИД, чем для не являющихся ЖИК-ГИД организмов, поскольку потенциальные неблагоприятные последствия преднамеренных высвобождений могут быть неограниченными в пространстве и времени, а любые изменения в трансгенной конструкции могут повлечь за собой необходимость в принятии оперативных управленческих решений. Пространственно-временные масштабы в большинстве применений ЖИК-ГИД превышают таковые в применениях, где не используются ЖИК-ГИД, а обратимость может зависеть от характера ГИД. Крупномасштабное и долгосрочное воздействие особенно актуально для самоподдерживающихся ГИД в силу больших временных/пространственных масштабов. Следовательно, ГИД обуславливает необходимость в проведении динамичного и четко обозначенного в пространстве мониторинга, который бы позволял отслеживать распространение и устойчивость в пространстве и времени, включая районы за пределами ожидаемого ареала высвобождения и, возможно, за пределами границ юрисдикций.

Мониторинг во время и после высвобождения

Во время высвобождения ЖИК-ГИД целью мониторинга или проверки является обеспечение соблюдения условий высвобождения, изложенных в официальном разрешении. Кроме того, целью мониторинга является предоставление данных об эффективности системы ГИД, а также о вредоносных путях, выявленных при оценке риска, и соблюдении любых других требований, определенных надзорными органами в отношении высвобождения. Данные, полученные после высвобождения, также можно использовать в качестве информационной базы для сбора отправных данных для мониторинга на этапе после высвобождения.

С помощью мониторинга популяций комаров и предполагаемых фенотипических изменений в пределах установленной зоны высвобождения и рассеяния можно подтвердить первичные свидетельства о том, что продукт (например, ЖИК-ГИД) ассимилировался в районе высвобождения, а размер эндемичной целевой популяции комаров-переносчиков уменьшается (для применений в целях подавления популяции) или что конструкция распространяется среди целевой популяции (для применений в целях модификации популяции). Мониторинг ЖИК-ГИД за пределами установленного района высвобождения может способствовать определению масштабов рассеяния ЖИК-ГИД (временных и пространственных). Эти данные могут послужить в качестве руководства для потенциальных мер по смягчению последствий, а также полезных сведений для проверки и обновления моделей, используемых в качестве информационной основы для оценки рисков.

Ожидается, что после завершения запланированного(ых) высвобождения(й) ЖИК-ГИД план мониторинга будет включать данные, подтверждающие информацию о распространении и рассеивании, описанную в оценке риска, а также о безопасности и эффективности продукта, исходя из его предполагаемого использования (включая дефект продукта, такой как утрата драйва, разобщение с элементом драйва или дефект эффектора). Кроме того, в нем будут представлены данные о любых нерешенных проблемах, связанных с рисками, обозначенными компетентными органами в плане первоначального мониторинга. Следует провести оценку результатов первоначального мониторинга после высвобождения, с тем чтобы определить регулярность и продолжительность любого

дополнительного периода мониторинга и отчетности в случае его продления, а также необходимость обновления плана мониторинга и смягчения рисков.

7. Сопутствующие вопросы

7.1. Оценка риска и анализ выгод как элементы процесса принятия решений

Критически важным элементом при завершении оценки риска является вынесение рекомендации относительно того, являются ли факторы риска (включая стратегии его уменьшения) приемлемыми или регулируемыми, как указано в подпункте (е) пункта 8 приложения III к Картахенскому протоколу по биобезопасности. В пунктах 3–6 представлены общие принципы оценки риска, но не содержится конкретных указаний о том, на основе чего принимается решение о приемлемости риска и оцениваются потенциальные выгоды.

При соответствующей оценке риска и анализе выгод также следует учитывать потенциальные выгоды и риски, связанные с другими имеющимися альтернативными видами борьбы с комарами-переносчиками, основанными на использовании инсектицидов и ликвидации мест размножения личинок комаров. Рассматривая потенциал новых технологий, необходимо оценивать их возможные риски и выгоды в контексте текущей ситуации. Поэтому при проведении проверки новых стратегий их следует сопоставлять с рисками для здоровья человека и окружающей среды при сохранении статуса-кво, который включает как сохранение болезни, так и применение инсектицидов. Сюда входят используемые в настоящее время методы и привычки пользователей, такие как применение пестицидов и комплексная борьба с вредителями, а также другие аспекты, которые могут напрямую не влиять на размер популяции целевых организмов. Такие меры борьбы включают, среди прочего, организацию кампаний по вакцинации, распространение противомоскитных сеток, обработанных инсектицидами, проведение информационных кампаний об угрозе стоячей воды как места размножения комаров, а также об использовании репеллентов.

7.2. Учет пользы для здоровья человека

Согласно руководящим принципам тестирования генетически модифицированных комаров, опубликованным ВОЗ (2021b), в процессе проверки на предмет соблюдения нормативных условий новый продукт должен оцениваться на основе как преимуществ, так и рисков (см. также приложение III). Основной потенциальной пользой от генетически измененных комаров (ГИК)/живых измененных комаров (ЖИК) будет улучшение здоровья человека. В связи с этим, чтобы обеспечить измеримое снижение частоты заболеваемости или распространенности инфекции по сравнению с традиционными мерами борьбы, неотъемлемой частью принятия решений относительно преимуществ будут данные об эффективности.

Принимающие решения лица также могут постановить, что во внимание следует принимать другие контекстуальные факторы, такие как степень серьезности проблемы в области здравоохранения, решаемой с помощью новой технологии, а также наличие и эффективность альтернативных методов/мер борьбы с болезнью. Некоторые из этих факторов подробно рассматриваются в рекомендациях ВОЗ 2021 года по тестированию генетически модифицированных комаров.

По мнению ВОЗ, риск, связанный с применением новых технологий, таких как ГИК, может рассматриваться в контексте соответствующих альтернативных вариантов, включая риск бездействия или риск, связанный с использованием традиционных методов борьбы. В качестве приемлемого критерия для принятия решений в отношении систем борьбы с переносчиками инфекций на основе ГИК была предложена формулировка, указывающая на то, является ли предложенный метод «более вредоносным», чем метод, используемый в настоящий момент. Кроме того, другие соображения могут включать проведение «анализа экономической эффективности», при котором польза выражается как значение конкретного показателя улучшения здоровья.

Учитывая то, какой нагрузкой малярия и лихорадка денге ложатся на общественное здравоохранение, использование ГИК в борьбе с этими заболеваниями может иметь потенциальные преимущества. Число смертей от малярии, особенно в странах Африки к югу от Сахары, свидетельствует о том, что использование имеющихся подходов (пестицидов, пропитанных инсектицидами противомоскитных сеток и т. д.) не в состоянии полностью решить эту проблему. Во Всемирном докладе ВОЗ о малярии за 2022 год утверждается, что число подтвержденных случаев малярии в Западной Африке составило 67,1 миллиона человек, из которых 28 200 были летальными, причем 20 600 летальных случаев приходились на детей в возрасте до пяти лет. В 2023 году ВОЗ сообщила о более чем 4,5 миллионах случаев заболевания лихорадкой денге, из которых свыше 4000 были летальными.

7.3. Социально-экономические, культурные и этические соображения

Использование живых измененных организмов, содержащих генно-инженерные драйвы, может быть сопряжено с социально-экономическими, культурными, религиозно-этическими, а также связанными с традициями аспектами, которые могут учитываться в процессе принятия решений. В пункте 1 статьи 26 Картахенского протокола, посвященном социально-экономическим соображениям, утверждается, что «[п]ри выработке решения об импорте в рамках настоящего Протокола или внутренних мер, направленных на осуществление Протокола, Стороны в соответствии со своими международными обязательствами могут учитывать социально-экономические соображения, обусловленные неблагоприятным воздействием живых измененных организмов на сохранение и устойчивое использование биологического разнообразия, прежде всего в отношении ценности биологического разнообразия для коренных и местных общин». В этом отношении при определении потенциальных выгод и неблагоприятных последствий ЖИО-ГИД с точки зрения сохранения и устойчивого использования биоразнообразия Стороны могут принимать во внимание свои собственные национальные меры, при этом делая упор на ценности биоразнообразия для коренных народов и местных общин. В руководящих указаниях по оценке социально-экономических соображений в контексте статьи 26 Картахенского протокола по биобезопасности, принятых в приложении I к документу [CBD/CP/MOP/9/10](#), содержатся добровольные руководящие указания для поддержки принятия решений. Эти соображения могут включать экономические (напр., последствия для дохода); социальные (напр., последствия для продовольственной безопасности); экологические (напр., последствия для функций экосистемы); культурные/традиционные/религиозные/этические вопросы (напр., влияние на методы сохранения и обмена семями); а также вопросы, связанные со здоровьем человека (напр., последствия для нутритивного статуса).

В решении [VII/16](#) Сторонами Конвенции были приняты добровольные руководящие принципы (например, Руководящие принципы Агуэй-гу) по проведению оценки культурных,

экологических и социальных последствий изменений, которые предлагается осуществить в отношении традиционно занимаемых или используемых коренными народами и местными общинами священных мест, земель и вод, или которые могут с высокой вероятностью оказать на них воздействие; эти принципы служат полезными руководящими указаниями. В частности, во внимание следует принимать потенциальные неблагоприятные последствия ЖИО-ГИД для земель, вод и территорий, священных мест, диких видов фауны и флоры, а также для отношений коренных народов и местных общин с Матерью-природой и взаимности между ними. Оценка таких вопросов могла бы опираться на протоколы биокультурных сообществ и обычное право коренных народов и местных общин, в которых, в зависимости от национальных обстоятельств, учитываются их самобытность, история, территориальный статус, традиционные или коренные знания, методы, инновации и традиционные технологии. Знания и системы ценностей коренных народов и местных общин полезны при учете поведения соответствующих видов и их взаимодействия с другими видами.

Использование живых измененных организмов, содержащих генно-инженерный драйв, может привести к повышению зависимости от технологий, изменить биологические компоненты и отрицательно повлиять на биоразнообразие, вступить в противоречие с культурно-этическими ценностями коренных народов и местных общин, сказаться на их социально-экономическом положении дел и – в долгосрочной перспективе – на взаимных отношениях с Матерью-природой. Перед высвобождением ЖИО-ГИД в окружающую среду следует оценить возможность возникновения конфликтов между ними и нецелевыми видами, включая дикие виды, представляющие ценность для коренных народов и местных общин.

7.4. Свободное, предварительное и осознанное согласие коренных народов и местных общин

В решении [14/19](#) Стороны Конвенции приняли к сведению выводы СГТЭ по синтетической биологии, согласно которым «[,] учитывая текущую неопределенность в отношении технологии генного драйва, возможно, потребуется добровольное, предварительное и обоснованное согласие коренных народов и местных общин при рассмотрении возможного высвобождения организмов, созданных по технологии генного драйва, которые могут оказать воздействие на их традиционные знания, нововведения, практику, источники существования и использование земельных и водных ресурсов». Таким образом, прежде чем рассматривать вопрос о внедрении ЖИО-ГИД в окружающую среду, в том числе для экспериментальных высвобождений, а также исследований и разработок, настоятельно рекомендуется запрашивать у потенциально затронутых коренных народов и местных общин предварительное и осознанное согласие или его национальный эквивалент. В решении [XIII/18](#) в качестве добровольного руководства Mo'otz Kuxta Сторонами Конвенции были приняты применимые руководящие указания по разработке механизмов, законодательства или других соответствующих инициатив для обеспечения «предварительного и осознанного согласия», «свободного, предварительного и осознанного согласия» или «одобрения и участия» коренных народов и местных общин при получении доступа к их знаниям, инновациям и методам, для справедливого и равноправного распределения выгод, возникающих в результате использования их знаний, инноваций и методов, а также для подготовки отчетности и предотвращения незаконного присвоения традиционных знаний.

Таким образом, при рассмотрении вопроса о возможном высвобождении ЖИО-ГИД в соответствии с национальным законодательством и международными обязательствами важно обеспечить полное и эффективное участие потенциально затрагиваемых коренных народов и

местных общин, а также получение свободного, предварительного и осознанного согласия, в соответствующих случаях.

7.5. Рассмотрение вопросов осведомленности, просвещения и участия общественности (например, полного и эффективного участия коренных народов и местных общин), а также доступа к информации, включая предупреждения о риске

Большое значение для обеспечения эффективного участия коренных народов и местных общин имеют осведомленность, просвещение и участие общественности, а также доступ к информации об оценке риска ЖИО-ГИД и их потенциальных неблагоприятных последствиях или действиях; эта информация включает также предупреждения, связанные с биобезопасностью.

В процессе регулирования ЖИО-ГИД для ученых и принимающих решения лиц полезными с точки зрения передачи информации о риске могут оказаться знания, инновации и методы коренных народов в совокупности с доступной и понятной научной информацией, обеспечивающей эффективную коммуникацию, в том числе на местных языках и языках коренных народов. Кроме того, следует добавить, что коммуникация должна осуществляться на основе принципа прозрачности, чтобы избежать создания коммуникативного разрыва, например, между учеными и общественностью (концепция на основе модели информационного дефицита).

Важными элементами являются информирование и обеспечение широкого участия общественности в процессе оценки риска, включая полное и эффективное участие коренных народов и местных общин, при котором учитываются их знания и система ценностей. Кроме того, чтобы упростить независимый анализ оценки риска, важно рассмотреть соответствующие способы предоставления данных. Подпункт (а) пункта 1 статьи 14 Конвенции гласит: «Каждая Договаривающаяся Сторона, насколько это возможно и целесообразно, внедряет соответствующие процедуры, требующие проведения экологической экспертизы своих предлагаемых проектов, которые могут оказывать существенное неблагоприятное воздействие на биологическое разнообразие, в целях предупреждения или сведения к минимуму таких последствий, и, когда это целесообразно, обеспечивает возможности для участия общественности в таких процедурах». Вопросы информирования, просвещения и участия общественности рассматриваются в статье 23 Протокола.

7.6. Сравнение с новыми и альтернативными стратегиями

Для борьбы с болезнями человека, передающимися переносчиками заболеваний, инвазивными видами и (сельскохозяйственными) вредителями необходима разработка широкого спектра дополнительных стратегий, некоторые из которых в настоящее время уже используются или находятся в стадии разработки. Эти стратегии могут служить информационной основой для оценки рисков, анализа выгод и соотношения рисков и выгод, а также принятия решений в отношении ЖИО-ГИД. При проведении такого сравнения в нем следует учитывать все существующие альтернативные практики и обычаи (см. раздел 7.1).

В дополнение к перечисленным выше альтернативным вариантам, при этичном управлении геномным драйвом можно также учитывать ряд альтернативных способов формулирования и постановки проблем, решаемых с помощью технологии геномного драйва. Такая альтернативная постановка проблем (например, борьба с болезнями или инвазивными видами) будет стимулировать дискуссии в отношении ряда альтернативных подходов. Эти альтернативные

подходы могут влечь за собой меньше потенциальных факторов риска, быть проще реализуемыми в краткосрочной перспективе и в большей степени отражать местные потребности и ресурсы.

При проведении сравнения также можно учитывать дополнительные долгосрочные последствия для здоровья человека, включая непреднамеренную эволюцию патогенов, снижение возможностей по борьбе с целевыми организмами традиционными методами, рост масштабов передачи зоонозных заболеваний и совместимость с другими методами борьбы с переносчиками.

При сравнении новых стратегий с альтернативными и существующими мерами необходимо учитывать источники и характер факторов неопределенности в отношении потенциальных рисков и преимуществ. Источники и характер неопределенности, которые не удалось устранить на ранних этапах оценки риска, можно описать в контексте того, как они могут повлиять на выводы по итогам оценки риска.

В случае, если при оценке риска были выявлены факторы неопределенности, они должны быть прозрачным образом доведены до сведения лиц, принимающих решения. В таких ситуациях в целях содействия принимающим решения лицам также может быть полезно провести анализ альтернативных вариантов. Результаты оценки риска следует анализировать с учетом широкого круга компараторов, применимых к процессу принятия решений.

7.7. Трансграничные перемещения

Если ЖИК-ГИД высвобождаются в окружающую среду без какой-либо изоляции, логично ожидать, что они будут распространяться на целевые популяции комаров далеко от места высвобождения. Скорость распространения ЖИК-ГИД зависит от (1) рассеяния целевой популяции комаров, (2) пороговой частоты, с которой ГИД должен встречаться среди отдаленных целевых популяций комаров, (3) издержек приспособленности к ГИД, возникших у ЖИК-ГИД, (4) репродуктивной способности и (5) мест высвобождения.

Для некоторых ЖИК-ГИД обеспечение достаточной изоляции может быть невозможно из-за рассеяния, вызванного ветровой миграцией на большие расстояния (Huestis and others, 2019), или перемещения по автомобильным или водным путям при участии человека. Генные драйвы могут в конечном итоге распространиться за пределы мест высвобождения и начать пересекать национальные границы, в связи с чем может встать вопрос трансграничного перемещения и международного управления. Были предложены региональные подходы, упрощающие порядок осуществления межстранового/международного нормативного надзора и управления (James and others, 2018; Rabitz, 2019; Kelsey and others, 2020).

7.8. Рассмотрение аспектов ответственности и возмещения

В случае наступления неблагоприятных последствий соответствующие издержки могут включать расходы на потенциальные меры реагирования, которые могут быть приняты в соответствии с положениями Нагойско-Куала-Лумпурского дополнительного протокола об ответственности и возмещении к Картахенскому протоколу по биобезопасности, в зависимости от того, что является целесообразным для некоторых Сторон. Дополнительный протокол применяется в отношении ущерба, причиненного живыми измененными организмами, который возник в результате трансграничного перемещения, а также в отношении ущерба в пределах национальной юрисдикции. Ущерб определяется как значительное неблагоприятное

последствие для сохранения и устойчивого использования биологического разнообразия, в том числе сопряженное с риском для здоровья человека, которое поддается измерению или иным наблюдениям, с учетом, где это возможно, научно установленных исходных показателей, признанных уполномоченным органом, в которых включены любые другие антропогенные и природные вариации.

8. Библиография

- Adolfi, Adriana, and others. Efficient population modification gene-drive rescue system in the malaria mosquito *Anopheles stephensi*. *Nature communications*, vol. 11, No. 5553 (November 2020).
- Alcalay, Yehnoatan, and others. The potential for a released autosomal X-shredder becoming a driving-Y chromosome and invasively suppressing wild populations of malaria mosquitoes. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, vol. 9, No. 752253 (December 2021).
- Alphey, Luke. Genetic Control of Mosquitoes. *Annual Review of Entomology*, vol. 59 (January 2014), pp. 205 – 224.
- Alphey, Luke, S., and others. Standardizing the definition of gene drive. *PNAS*, vol. 117, No. 49 (November 2020), pp. 30864—30867.
- Anderson, Michelle A. E., and others. Closing the gap to effective gene drive in *Aedes aegypti* by exploiting germline regulatory elements. *Nature Communications*, vol. 14, No. 338 (January 2023).
- Armstrong, Philip M., and Theodore G. Andreadis. Eastern equine encephalitis virus in mosquitoes and their role as bridge vectors. *Emerg Infect Dis.*, vol. 16, No. 12 (December 2010), pp. 1869 – 1874.
- Arnold, Benjamin F., and others. Simulation methods to estimate design power: An overview for applied research. *BMC Med Res Methodol*, vol. 11, No. 94 (June 2011).
- Augusiak, Jacqueline, and others. Merging validation and evaluation of ecological models to ‘evaluation’: A review of terminology and a practical approach. *Ecological Modelling*, vol. 280 (May 2014), pp. 117—128.
- Australian academy of science. Discussion paper synthetic gene drives in Australia: Implications of emerging technologies (May 2017).
- Backus, Gregory, A., and Jason A. Delborne. Threshold-dependent gene drives in the wild: Spread, controllability, and ecological uncertainty. *Bioscience*, vol. 69, No. 11 (November 2019), pp. 900—907.
- Bailey, S. F., D. A. Eliason, and B. L. Hoffman. Flight and dispersal of the mosquito *Culex tarsalis* Coquillett in the Sacramento Valley of California. *Hilgardia*, vol. 37, No. 3 (December 1965).
- Bedford, Tim, and Roger Cooke. *Probabilistic Risk Analysis foundation and methods*. Netherlands: Cambridge University Press, 2001.
- Beeckman, Delphine S. A., and Patrick Rüdelsheim. Biosafety and biosecurity in containment: A regulatory overview. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, vol. 8 (June 2020).
- Beeton, Nicholas J., and others. Spatial modelling for population replacement of mosquito vectors at continental scale. *PLOS Computation Biology*, vol. 18, No. 6 (June 2022).
- Bellard, Celine, Phillip Cassey, and Tim M. Blackburn. Alien species as a driver of recent extinctions. *Biology Letters*, vol. 12, No. 2 (February 2012).

Benedict, Mark Q., and others. Guidance for evaluating the safety of experimental releases of mosquitoes, emphasizing mark-release-recapture techniques. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, vol. 18, No. 1 (January 2018), pp. 39 – 48.

Benedict, Mark Q., and Alan S. Robinson. The first releases of transgenic mosquitoes: An argument for the sterile insect technique. *Trends in Parasitology*, vol. 19, No (August 2003).

Bolker, Benjamin B. *Ecological Models and Data in R*. Princeton, New Jersey: Princeton University Press, 2008.

Braddick, Darren, and Rina Fanny Ramarohetra. Chapter 21— Emergent challenges for CRISPR: biosafety, biosecurity, patenting, and regulatory issues. *In Genome engineering via CRISPR-Cas9 System*, Vijai Singh, Pawan K. Dhar, eds. Cambridge, Massachusetts: Academic Press, 2020.

Brossard, Dominique, and others. Promises and perils of gene drives: navigating the communication of complex, post-normal science. *PNAS*, vol. 116, No. 16 (January 2019). pp. 7692—7697.

Buchman, Anna, and others. Engineered reciprocal chromosome translocations drive high threshold, reversible population replacement in *Drosophila*. *ACS publications*, vol. 7, No. 5 (April 2018a), pp. 1359—1370.

Buchman, Anna, and others. Engineered reproductively isolated species drive reversible population replacement. *Nature Communications*, vol. 12, No. 3281 (June 2021).

Buchman, Anna, and others. Synthetically engineered *Medea* gene drive system in the worldwide crop pest *Drosophila suzukii*. *PNAS*, vol. 116, No. 18 (April 2018b), pp. 4724—4730.

Burgman, M. A., D. B. Lindenmayer, J. Elith. Managing landscapes for conservation under uncertainty. *Ecological Society of America*, vol. 86, No. 8 (August 2005), pp. 2007 – 2017.

Burt, Austin, and others. Gene drive to reduce malaria transmission in sub-Saharan Africa. *Journal of responsible innovation*, vol. 5, No.1 (January 2018), pp. S66—S80.

Burt, Austin. Site-specific selfish genes as tools for the control and genetic engineering of natural populations. *Proceedings of the royal society B*, vol. 270, No. 1518 (May 2003).

Cai, Tong, and others. Vector competence evaluation of mosquitoes for Tahyna virus PJ01 strain, a new Orthobunyavirus in China. *Front. Microbiol.*, vol. 14 (April 2023).

Calder, Muffy, and others. Computational modelling for decision-making: Where, why, what, who and how. *The Royal Society Open Science*, vol. 5, No. 6 (June 2018).

Calzolari, Mattia, and others. Arbovirus screening in mosquitoes in Emilia-Romagna (Italy, 2021) and Isolation of Tahyna Virus. *Microbiology Spectrum*, vol. 10, No. 5 (September 2022).

Cancellieri, Samuele, and others. Human genetic diversity alters off-target outcomes of therapeutic gene editing. *Nature Genetics*, vol. 55 (2023), pp. 34—43.

Carballar-Lejarazú, Rebeca, and others. Dual effector population modification gene-drive strains of the African malaria mosquitoes, *Anopheles gambiae* and *Anopheles coluzzii*. *PNAS*, vol. 120, No. 29 (July 2023).

_____. Next-generation gene drive for population modification of the malaria vector mosquito, *Anopheles gambiae*. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*, vol. 117, No. 37 (September 2020), pp. 22805 – 22814.

_____. Carballar-Lejarazú R., and Anthony A. James. Population modification of Anopheline species to control malaria transmission. *Pathog. Glob. Health*, vol. 111 (2017), pp. 424–435.

Carey, Janet M., and Mark A. Burgman. Linguistic uncertainty in qualitative risk analysis and how to minimize it. *The New York academy of sciences*, vol. 1128, No. 1 (April 2008), pp. 13—17.

Celone, Michael, and others. A systematic review and meta-analysis of the potential non-human animal reservoirs and arthropod vectors of the mayaro virus. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, vol. 15, No. 12 (December 2021).

Celone, Michael, and others. An ecological niche model to predict the geographic distribution of *haemagogus janthinomys*, Dyar, 1921 a yellow fever and mayaro virus vector, in South America. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, vol. 16, No. 7 (July 2022).

Champer, Jackson, and others. A CRISPR homing gene drive targeting a haplolethal gene removes resistance alleles and successfully spreads through a cage population. *PNAS*, vol. 117, No. 39 (September 2020a), pp. 24377—24383.

_____. A toxin-antidote CRISPR gene drive system for regional population modification. *Nature communications*, vol. 11, No. 1082 (February 2020b).

Champer, Jackson, and others. CRISPR gene drive efficiency and resistance rate is highly heritable with no common genetic loci of large effect. *Genetics*, vol. 212, No. 1 (May 2019a), pp. 333—341.

Champer, Jackson, and others. Design and analysis of CRISPR-based underdominance toxin-antidote gene drives. *Evolutionary applications*, vol. 14, No. 4 (December 2020c), pp. 1052—1069.

Champer, Jackson, and others. Molecular safeguarding of CRISPR gene drive experiments. *Elife*, vol. 8, No. 41439 (January 2019b).

Champer, Jackson, and others. Suppression gene drive in continuous space can result in unstable persistence of both drive and wild-type alleles. *Molecular Ecology*, vol. 30 (January 2021), pp. 1086—1101.

Champer, Jackson, Anna Buchman, and Omar S. Akbari. Cheating evolution: Engineering gene drives to manipulate the fate of wild populations. *Nature Review Genetics*, vol. 17 (February 2016), pp. 146—159.

Chen, Chun-Hong, and others. A Synthetic maternal-effect selfish genetic element drives population replacement in *drosophila*. *Science*, vol. 316, No. 5824 (April 2007), pp. 587—600.

Cisnetto, Valentina, and James Barlow. The development of complex and controversial innovations. Genetically modified mosquitoes for malaria eradication. *Research Policy*, vol. 49, No. 103917 (April 2020).

Clark, James S. *Models for Ecological Data: An Introduction*. Princeton, New Jersey: Princeton University Press, 2007.

Clavero, Miguel, and Emili Garcia-Berthou. Invasive species are a leading cause of animal extinctions. *Trends in Ecology & Evolution*, vol. 20, No. 3 (March 2005).

Clements, A. N. *Biology of Mosquitoes: Development Nutrition and Reproduction*. Springer Netherlands, 1992.

Collins, C. M., and others. Effects of the removal or reduction in density of the malaria mosquito, *Anopheles gambiae s.l.*, on interacting predators and competitors in local ecosystems. *Medical and Veterinary Entomology*, vol. 33, No. 1 (2019), pp. 1—15.

- Colpitts, Tonya, M., and others. West Nile Virus: Biology, transmission, and human infection. *Clin Microbiol Rev*, vol. 25, No. 4 (October 2012), pp. 635—648.
- Combs, Matthew, A., and others. Leveraging eco-evolutionary models for gene drive risk assessment. *Trends in Genetics*, vol. 39, No. 8 (August 2023), pp. 609—623.
- Comité scientifique du Haut Conseil des Biotechnologies, *Avis en réponse à la saisine du 12 octobre 2015 concernant l'utilisation de moustiques génétiquement modifiés dans le cadre de la lutte antivectorielle*, Advisory opinion, 31 May 2017.
- Connolly, John, B. *Defining Transformation Events for Gene Drive In Species Complexes*. Imperial College, London, 2023a.
- Connolly, John, B., and others. Gene drive in species complexes: Defining target organisms. *Trends Biotechnol*, vol. 41, No. 2 (February 2023b), pp. 154—164.
- Connolly, John, B., and others. Recommendations for environmental risk assessment of gene drive applications for malaria vector control. *Malaria journal*, vol. 152, No. 152 (May 2022).
- Connolly, John, B., and others. Systematic identification of plausible pathways to potential harm via problem formulation for investigational releases of a population suppression gene drive to control the human malaria vector *Anopheles gambiae* in West Africa. *Malaria Journal*, vol. 20, No. 170 (March 2021).
- Cornel, A., J., P. G. Jupp, and N. K Blackburn. Environmental temperature on the vector competence of *Culex univittatus* (Diptera: Culicidae) for West Nile virus. *J Med Entomol*, vol. 30, No. 2 (March 1993), pp. 449—456.
- Cotter, Janet, Katharina Kawall, and Christoph Then. *New Genetic Engineering Technologies*. Testbiotech, Munich, Germany, 2020.
- Council of Canadian academies, expert panel on regulating gene-edited organisms for pest control. “*Framing Challenges and Opportunities for Canada*”. Ottawa: Council of Canadian Academies, 2023.
- Courtier-Orgogozo, Virginie, and others. Evaluating the probability of CRISPR-based gene drive contaminating another species. *Evol Appl*, vol. 13, No. 8 (April 2018), pp. 1888—1905.
- Cox Jr., Louis Anthony (Tony). Confronting deep uncertainties in risk analysis. *Risk analysis*, vol. 32, No. 10 (October 2012), pp. 1607 – 1629.
- Critical Scientists Switzerland, Vereinigung Deutscher Wissenschaftler, and European Network of Scientists for Social and Environmental Responsibility. *Gene drives: A report on their science, applications, social aspects, ethics and regulations*. May 2019. Available at <https://genedrives.ch/report>.
- Cullen, Alison, C., and H. Christopher Frey. *Probabilistic techniques in exposure assessment: a handbook for dealing with variability and uncertainty in models and inputs*. Kluwer Boston incorporated, 1994.
- Curren, Emily, J., and others. St. Louis encephalitis virus disease in the United States, 2003-2017. *Am J Trop Med Hyg*, vol. 99, No. 4 (October 2018), pp. 1074—1079.
- Dambacher, Jeffrey, M., Hiram W. Li, and Philippe A. Rossignol. Qualitative predictions in model ecosystems. *Ecological modelling*, vol. 161 (March 2003), pp. 79—93.

- Da Silva, Ramon Wilk, and others. Influence of landscape composition and configuration on the richness and abundance of potential sylvatic yellow fever vectors in a remnant of Atlantic Forest in the city of São Paulo, Brazil. *Acta Tropica*, vol. 204 (April 2020).
- David, Aaron S., and others. Release of genetically engineered insects: A framework to identify potential ecological effects. *Ecology and Evolution*, vol. 3, No. 11 (October 2013), pp. 4000—4015.
- Deplazes-Zemp, Anna, and others. Gene drives: benefits, risks, and possible applications. *Swiss Academies Factsheet*, vol. 15, No. 4 (2020).
- Deredec, Anne, and others. Requirements for effective malaria control with homing endonuclease genes. *PNAS*, vol. 108, No. 43 (October 2011).
- Devos, Yann, and others. Gene Drive-Modified Organisms: Developing Practical Risk Assessment Guidance. *Trends Biotechnol*, vol. 39, No. 9 (September 2021a), pp. 853—956.
- Devos, Yann, and others. Optimising environmental risk assessments: Accounting for ecosystem services helps to translate broad policy protection goals into specific operational ones for environmental risk assessments. *EMBO rep*, vol. 16, No. 9 (September 2015), pp. 1060—1063.
- Devos, Yann, and others. Potential use of gene drive modified insects against disease vectors, agricultural pests and invasive species poses new challenges for risk assessment. *Critical reviews in Biotechnology*, vol. 42, No. 2 (June 2021b), pp. 254—270.
- Devos, Yann, and others. Risk management recommendations for environmental releases of gene drive modified insects. *Biotechnology Advances*, vol. 54, No. 107807 (January—February 2022).
- Devos, Yann, and others. Using problem formulation for fit-for-purpose pre-market environmental risk assessments of regulated stressors. *EFSA Journal*, vol. 17, No. S1 (July 2019).
- Dhole, Sumit, Alun L. Lloyd, and Fred Gould. Gene drive dynamics in natural populations: The importance of density dependence, space, and sex. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, vol. 51 (August 2020), pp. 505—531.
- Dhole, Sumit, Alun L. Lloyd, Fred Gould. Tethered homing gene drives: A new design for spatially restricted population replacement and suppression. *Evolutionary Applications*, vol. 12, No. 8 (September 2019), pp. 1688 – 1702.
- Dhole, Sumit, and others. Invasion and migration of spatially self-limiting gene drives: A comparative analysis. *Evolutionary Applications*, vol. 11, No. 12583 (December 2018), pp. 794—808.
- Djihinto, Oswald Y., and others. Malaria-transmitting vectors microbiota: overview and interactions with *Anopheles* mosquito biology. *Frontiers in Microbiology*, vol. 13, No. 891573 (May 2022).
- Dolezel, Marion, and others. Are Limits of Concern a useful concept to improve the environmental risk assessment of GM plants? *Environmental Sciences Europe*, vol. 29, No. 7 (February 2017).
- Dolezel, Marion, Christoph Lüthi, and Helmut Gaugitsch. Beyond limits – the pitfalls of global gene drives for environmental risk assessment in the European Union. *BioRisk*, vol. 15 (May 2020), pp. 1—29.
- Dolezel, Marion, and others. Limits of Concern: suggestions for the operationalisation of a concept to determine the relevance of adverse effects in the ERA of GMOs. *Environmental Sciences Europe*, vol. 30, No. 39 (October 2018).
- Duffy, Mark R., and others. Zika virus outbreak on yap island, federated states of Micronesia. *The New England Journal of Medicine*, vol. 360 (June 2009), pp. 2535—2543.

Dufourd, Claire, and others. Impact of environmental factors on mosquito dispersal in the prospect of sterile insect technique control. *Computers and Mathematics with Applications*, vol. 66, No. 9 (November 2013), pp. 1695—1715.

Eckhoff, Philip A., and others. Impact of mosquito gene drive on malaria elimination in a computational model with explicit spatial and temporal dynamics. *PNAS*, vol. 114, No. 2 (2017).

Edgington, Matthew P., and Luke S. Alphey. Conditions for success of engineered underdominance gene drive systems. *Journal of Theoretical Biology*, vol. 430 (October 2017), pp. 128—140.

Eldridge, Bruce F., and others. Arbovirus diseases. *Medical entomology*, In: Eldridge, B.F., Edman, J.D. (eds). Springer, Dordrecht, 2004.

Ellis, David A., and others. Testing non-autonomous antimalarial gene drive effectors using self-eliminating drivers in the African mosquito vector *Anopheles gambiae*. *PLOS Genetics*, vol. 18, No. 6 (June 2022).

Epelboin, Yanouk, and others. Zika virus: An updated review of competent or naturally infected mosquitoes. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, vol. 11, No. 1371 (November 2017).

Epopa, Patric Stephane, and others. Seasonal malaria vector and transmission dynamics in western Burkina Faso. *Malaria Journal*, vol. 18, No. 113 (April 2019).

Eritja, Roger, and others. Direct evidence of adult *Aedes albopictus* dispersal by car. *Scientific reports*, vol. 7, No. 14399 (October 2017).

Esvelt, Kevin, M., and others. Emerging technology: concerning RNA-guided gene drives for the alteration of wild populations. *Elife*, No. 03401 (July 2014).

European centre for disease prevention and control. *Aedes aegypti*— Factsheet for experts. Available at <https://www.ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/facts/mosquito-factsheets/aedes-aegypti#Geographical>

European centre for disease prevention and control. Increasing risk of mosquito-borne diseases in EU/EEA following spread of *Aedes* species, 22 June 2023.

European food safety authority panel on genetically modified organisms. Guidance on the environmental risk assessment of genetically modified animals. *EFSA Journal*, vol. 11, No. 3200 (May 2013).

European food safety authority panel on genetically modified organisms, and others. Evaluation of existing guidelines for their adequacy for the food and feed risk assessment of genetically modified plants obtained through synthetic biology. *EFSA Journal*, vol. 20, No. 7 (July 2022).

European food safety authority scientific community, and others. Guidance on the use of the weight of evidence approach in scientific assessments. *EFSA Journal*, vol.15. No. 4971 (August 2017).

European food safety authority, *Using problem formulation for fit- for- purpose pre- market environmental risk assessments of regulated stressors*. April 2019.

_____. Adequacy and sufficiency evaluation of existing EFSA guidelines for the molecular characterisation, environmental risk assessment and post-market environmental monitoring of genetically modified insects containing engineered gene drives. *EFSA Journal*, vol. 18, No .1 (November 2020).

_____. Guidance on the environmental risk assessment of genetically modified plants. *EFSA Journal*, vol. 8, No. 11 (November 2010).

_____. Glossary, taxonomy terms. November 2016a. Available at <https://www.efsa.europa.eu/en/glossary-taxonomy-terms>.

_____. Hazard vs. risk. November 2016b. Available at <https://www.efsa.europa.eu/en/discover/infographics/hazard-vs-risk>.

European food safety scientific community, and others. Guidance on uncertainty analysis in scientific assessments. *EFSA Journal*, vol. 16, no. 5123 (January 2018).

European union. Commission Directive (EU) 2018/350 of 8 March 2018 amending directive 2001/18/EC of the European Parliament and of the council as regards the environmental risk assessment of genetically modified organisms. *Official Journal of the European Union* (2018).

Europe. ISO 14971 Basic concepts – hazard, hazardous situation and harm. Available at <https://exeedqm.com/new-blog/iso-14971-basic-concepts-hazard-hazardous-situation-and-harm>.

Facchinelli, Luca, and others. Large-cage assessment of a transgenic sex-ratio distortion strain on populations of an African malaria vector. *Parasites & Vectors*, vol. 12, No. 70 (February 2019).

Food and agriculture organization. Integrated pest management. Available at <https://www.fao.org/pest-and-pesticide-management/ipm/integrated-pest-management/en/>. (FAO, 2024)

Foster, Woodbridge A., and Edward D. Walker. Chapter 15— Mosquitoes (*Culicidae*). In *Medical and Veterinary Entomology*, Mullen, Gary R., and Lance A., eds. Third edition, Durden Academic Press, 2019.

Foundation for the National Institutes of Health, Hayes, Keith, R., and others. Identifying and detecting potentially adverse ecological outcomes associated with the release of gene-drive modified organisms. *Journal of Responsible Innovation*, vol. 5, No. 1 (January 2018).

Franz, Alexander W. E., and others. Engineering RNA interference-based resistance to dengue virus type 2 in genetically modified *Aedes aegypti*. *PNAS*, vol. 103, No. 11 (March 2006), pp. 4198 – 4203.

Friedman, Robert, M., John M. Marshall, Omar S. Akbari. Gene drives: New and improved. *Issues in Science and Technology*, vol. 36, No. 2 (2020), pp. 72—78.

Frieß, Johannes L, Arnim von Gleich, and Bernd Giese. Gene drives as a new quality in GMO releases—a comparative technology characterization. *PeerJ*, (May 2019).

Frieß, Johannes L., and others. Review of gene drive modelling and implications for risk assessment of gene drive organisms. *Ecological Modelling*, vol. 478, No. 110285 (April 2023).

Galizi, Roberto, and others. A CRISPR-Cas9 sex-ratio distortion system for genetic control. *Nature*, vol. 6, No. 31139 (August 2016).

Galizi, Roberto, and others. A synthetic sex ratio distortion system for the control of the human malaria mosquito. *Nature*, vol. 5, No. 3977 (June 2014).

Fulton, Elizabeth A. Approaches to end-to-end ecosystem models. *Journal of Marine Systems*, vol. 81, No. 1-2 (April 2010), pp. 171 – 183.

Gantz, Valentino M., and others. Highly efficient Cas9-mediated gene drive for population modification of the malaria vector mosquito *Anopheles stephensi*. *PNAS*, vol. 112, No. 49 (November 2015).

Garcia-Alonso, Monica, and Alan Raybould. Protection goals in environmental risk assessment: A practical approach. *Transgenic research*. Vol. 23 (December 2014), pp. 945—956.

Geci, René, Katie Willis, and Austin Burt. Gene drive designs for efficient and localisable population suppression using Y-linked editors. *PLOS genetics*, vol. 18, No. 12 (December 2022).

Giese, Bernd, and others. Gene drives: Dynamics and regulatory matters—a report from the workshop “evaluation of spatial and temporal control of gene drives,” April 4–5, 2019, Vienna. *BioEssays*, vol. 41, No. 11 (October 2019).

Girardin, Léo, Vincent Calvez, and Florence Débarre. Catch me if you can: A spatial model for a brake-driven gene drive reversal. *Bulletin of Mathematical Biology*, vol. 81 (October 2019), pp. 5054 – 5088.

Giunti, Giulia, and others. What do we know about the invasive mosquitoes *Aedes atropalpus* and *Aedes triseriatus*? *Current Tropical Medicine Reports*, vol. 10, (February 2023), pp. 41—46.

Golnar, Andrew, J., and others. Embracing dynamic models for gene drive management. *Trends in Biotechnology*, vol. 39, No. 3 (March 2021), pp. 211—214.

Gould, Fred, and others. A killer–rescue system for self-limiting gene drive of anti-pathogen constructs. *Proceedings of the Royal Society B*, vol. 275, No. 1653, (December 2008).

Gregor, K.M., and others. Rift Valley fever virus detection in susceptible hosts with special emphasis in insects. *Scientific reports*, vol. 11, No. 9822 (May 2021).

Guichard, Annabel, and others. Efficient allelic-drive in *Drosophila*. *Nat. Commun.*, vol. 10, No. 1640 (April 2019).

Guo, Ya, and others. Aphid viruses: A brief view of a long history. *Front. Insect Sci.*, vol. 2 (February 2022).

Haddow, A. J., and others. Twelve isolations of Zika virus from *Aedes (Stegomyia) africanus (Theobald)* taken in and above a Uganda forest. *Bull World Health Organ*, vol. 31, No. 1 (1964), pp. 57—69.

Hamel, Rodolphe, and others. Identification of the Tembusu virus in mosquitoes in Northern Thailand. *Viruses*, vol. 16, No. 7 (June 2023).

Hammond, Andrew, and others. A CRISPR-Cas9 gene drive system targeting female reproduction in the malaria mosquito vector *Anopheles gambiae*. *Nature Biotechnology*, vol. 34 (January 2016), pp. 78—83.

Hammond, Andrew, and others. Gene-drive suppression of mosquito populations in large cages as a bridge between lab and field. *Nature Communications*, vol. 12, No. 4589 (July 2021).

Harbach, Ralph E., and Richard C Wilkerson. The insupportable validity of mosquito subspecies (*Diptera: Culicidae*) and their exclusion from culicid classification. *Zootaxa*, vol. 5303, No. 1 (June 2023).

Hartley, Sarah, and others. Engagement on risk assessment for gene drive mosquitoes by EFSA and target malaria. *Environmental Science and Policy*, vol. 142 (April 2023), pp. 183—193.

Harvey-Samuel, Tim, and others. CRISPR-based gene drives generate super-mendelian inheritance in the disease vector *Culex quinquefasciatus*. *BioRxiv*, (June 2023).

Hay, Bruce A., Georg Oberhofer, and Ming Guo. Engineering the composition and fate of wild populations with gene drive. *Annual Review of Entomology*, vol. 66 (2021), pp. 407—434.

Hayes, Keith R., and others. Meeting the challenge of quantitative risk assessment for genetic control techniques: A framework and some methods applied to the common Carp (*Cyprinus carpio*) in Australia. *Biological Invasions*, vol. 16, (2014), pp. 1273—1288.

Hayes, Keith, R., and others. “*Risk assessment for controlling mosquito vectors with engineered nucleases: controlled field release for sterile male construct*”. Hobart, Tasmania, May 2018a.

Hayes, Keith, R., and others. Identifying and detecting potentially adverse ecological outcomes associated with the release of gene-drive modified organisms. *Journal of responsible innovation*, vol. 5 (January 2018b), pp. S139—S158.

Hayes, Keith, H. M. Regan, and M. A. Burgman. *Introduction to the concepts and methods of uncertainty analysis*. In: Environmental risk assessment of genetically modified organisms, Volume 3. Methodologies for transgenic fish, 2007.

Hegde, Shivanand, and Grant L. Hughes. Population modification of *Anopheles* mosquitoes for malaria control: Pathways to implementation. *Pathogens and Global Health*, vol. 111, No. 8 (2017).

Hilborn, Ray, and Marc Mangel. *The Ecological Detective: Confronting Models with Data (MPB-28)*. Princeton University Press, 1997.

Hoch, A. L., and others. An outbreak of Mayaro virus disease in Belterra, Brazil. III. Entomological and ecological studies. *Am J Trop Med Hyg*, vol. 30, No. 3 (May 1981), pp. 689—698.

Hoermann, Astrid, and others. Converting endogenous genes of the malaria mosquito into simple non-autonomous gene drives for population replacement. *Elife*, vol. 10, No. 58791 (April 2021).

Hoermann, Astrid, and others. Gene drive mosquitoes can aid malaria elimination by retarding *Plasmodium* sporogonic development. *Science Advances*, vol. 8, No. 38 (September 2022).

Holman, Luke. Evolutionary simulations of Z-linked suppression gene drives. *Proceedings of the Royal Society B*, vol. 286, No. 1912 (October 2019).

Holt, Robert D., and Michael B. Bonsall. Apparent Competition. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, vol. 48, No. 1146 (November 2017), pp. 447—471.

Hosack, Geoffrey R., Adrien Ickowicz, and Keith R. Hayes. Quantifying the risk of vector-borne disease transmission attributable to genetically modified vectors. *Royal Society Open Science*, vol. 8, No. 3 (March 2021).

Hosack, Geoffrey R., and others. *Risk assessment for controlling mosquito vectors with engineered nucleases: paternal male bias construct*. Report No. EP2022-4945. Hobart, Australia: CSIRO, 2023. Available at <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/lymphatic-filariasis>.

Hume, C.C., Emily J. Lyons, and Karen P. Day. Human migration, mosquitoes and the evolution of *Plasmodium falciparum*. *Trends in Parasitology*, vol. 19, No. 3 (March 2003), pp. 144—149.

Huestis, Diana L., and others. Windborne long-distance migration of malaria mosquitoes in the Sahel. *Nature*, vol. 574, (October 2019), pp. 404—408.

Ickowicz, Adrien, and others. Predicting the spread and persistence of genetically modified dominant sterile male mosquitoes. *Parasite and Vectors*, vol. 14, No. 480 (September 2021).

Institute of Medicine, Board on Population Health and Public Health Practice, and Committee on Decision Making Under Uncertainty. *Environmental decisions in the face of uncertainty*. The National Academies Press, Washington DC, 2013.

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2013. *Environmental Decisions in the Face of Uncertainty*. Washington, DC: The National Academies Press.
<https://doi.org/10.17226/12568>.

International union for conservation of nature, the invasive species specialist group. Global invasive species database. 2024. Available at https://www.iucngisd.org/gisd/100_worst.php.

ISO 14971:2019 content from: ExceedTM “ISO 14971 Basic Concepts – Hazard, Hazardous Situation and Harm”. Available at: <https://exceedqm.com/new-blog/iso-14971-basic-concepts-hazard-hazardous-situation-and-harm> (accessed 9 Jan 2024)

James, Stephanie L., and others. Pathway to deployment of gene drive mosquitoes as a potential biocontrol tool for elimination of malaria in Sub-Saharan Africa: Recommendations of a scientific working group. *Am J Trop Med Hyg*, vol. 98, No. 6 (June 2018), pp. 18—0083.

James, Stephanie L., and others. Toward the definition of efficacy and safety criteria for advancing gene drive-modified mosquitoes to field testing. *Vector Borne Zoonotic Diseases*, vol. 20, No. 4 (April 2020).

Jeyaprakasam, Nantha Kumar, and others. Blood meal analysis of *Anopheles* vectors of simian malaria based on laboratory and field studies. *Scientific Reports*, vol. 12, No. 354 (January 2022).

Jupatanakul, Natapong, and others. Engineered *Aedes aegypti* JAK/STAT Pathway-Mediated Immunity to Dengue Virus. *PLOS Neglected Tropical Diseases* (January 2017).

Kandul, Nikolay P., and others. A confinable home-and-rescue gene drive for population modification. *Elife*, vol. 10 (March 2021).

Kauffman, and Elizabeth B., Laura D. Kramer. Zika virus mosquito vectors: competence, biology, and vector control. *J Infect Dis*, vol. 216, No. 1093 (December 2017), pp. S976—S990.

Keiper, Felicity, and Ana Atanassova. Regulation of synthetic biology: Developments under the convention on biological diversity and its protocols. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, vol. 8 (April 2020).

Kelsey, Adam, and others. Global governing bodies: a pathway for gene drive governance for vector mosquito control. *Am J trop Med Hyg*, vol. 103, No. 3 (September 2020), pp. 976—985.

Kim, Jaehee, and others. Incorporating ecology into gene drive modelling. *Ecology Letters*, vol. 26, No. 1 (September 2023), pp. S62—S80.

Kokotovitch, Adam E., and others. Stakeholder engagement to inform the risk assessment and governance of gene drive technology to manage spotted-wing drosophila. *Journal of Environmental Management*, vol. 307 (April 2022).

Kormos, Ana, and others. Conceptual risk assessment of mosquito population modification gene-drive systems to control malaria transmission: Preliminary hazards list workshops. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, vol. 11 (October 2023).

Kuzma, Jennifer. Procedurally robust risk assessment framework for novel genetically engineered organisms and gene drives. *Regulation & Governance* (March 2019).

Kyrou, Kryos, and others. A CRISPR–Cas9 gene drive targeting doublesex causes complete population suppression in caged *Anopheles gambiae* mosquitoes. *Nature Biotechnology*, vol. 36, No. 4245 (September 2018), pp. 1062—1066.

- Leftwich, Philip T., and others. Recent advances in threshold-dependent gene drives for mosquitoes. *Biochem Soc Trans*, vol. 46, No. 5 (2018), pp. 1203 – 1212.
- Legros, Mathieu, and others. Gene drive strategies of pest control in agricultural systems: Challenges and opportunities. *Evolutionary Applications*, vol. 14, No. 9 (July 2021), pp. 2162 —2178.
- Legros, Mathieu, and others. Modeling the dynamics of a non-limited and a self-limited gene drive system in structured *Aedes aegypti* populations. *pLoS ONE*, vol. 8, No. 12 (December 2013).
- Leitschuh, Caroline M., and others. Developing gene drive technologies to eradicate invasive rodents from islands. *Journal of Responsible Innovation*, vol. 5, No. Suppl. 1 (2018), pp. S121 – S138.
- Lessard, Bryan D., and others. Detection of the Japanese encephalitis vector mosquito *Culex tritaeniorhynchus* in Australia using molecular diagnostics and morphology. *Parasites & Vectors*, vol. 14, No. 411 (August 2021).
- Levins, Richard, and others. Qualitative mathematics for understanding, prediction, and intervention in complex ecosystems. *Ecosyst. Health*, (1998), pp. 178—204.
- Li, Ming, and others. Development of a confinable gene drive system in the human disease vector *Aedes aegypti*. *eLife*, vol. 9, No. e51701 (January 2020), pp. 1 – 22.
- Li, Ming, Omar S. Akbari, and Bradley J. White. Highly efficient site-specific mutagenesis in malaria mosquitoes using CRISPR. *G3 Genes, Genomes, Genetics*, vol. 8, No. 2 (February 2018).
- Little, Eliza A. H., and others. Host interactions of *Aedes albopictus*, an invasive vector of arboviruses. *pLoS Negl Trop Dis.*, vol. 15, No. 2 (February 2021).
- Lopez Del Amo, Victor, and others. A transcomplementing gene drive provides a flexible platform for laboratory investigation and potential field deployment. *Nature Communications*, vol. 11, No. 352 (January 2020).
- MacFarlane, Gus R., Simon Lillico, and Bruce Whitelaw. Gene drive: Past, present and future roads to vertebrate biocontrol. *Applied Biosciences*, vol. 2 (February 2023), pp. 52 – 70. 0
- MacIntyre, Caitlin, and others. Survey of West Nile and Banzai Viruses in mosquitoes, South Africa, 2011–2018. *Emerging Infectious Diseases*, vol. 29, No. 1 (January 2023), pp. 164 – 169.
- Maquart, Pierre-Olivier, Leakena Chann, and Sebastien Boyer. *Culex vishnui* (Diptera: Culicidae): An overlooked vector of arboviruses in South-East Asia. *Journal of Medical Entomology*, vol. 59, No. 4 (July 2022), pp. 1144 – 1153.
- Marinho, Rafael A., and others. Effects of temperature on the life cycle, expansion, and dispersion of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in three cities in Paraiba, Brazil. *J Vector Ecol.*, vol. 41, No. 1 (June 2016), pp. 1 – 10.
- Marshall, John M., and Bruce A. Hay. Confinement of gene drive systems to local populations: A comparative analysis. *J. Theor Biol.*, vol. 294 (February 2012), pp. 153 – 171.
- Massey, N. Claire, and others. A global bionomic database for the dominant vectors of human malaria. *Sci Data*, vol. 3, No. 160014 (March 2016).
- Mastrandrea, Michael D., and others. The IPCC AR5 guidance note on consistent treatment of uncertainties: A common approach across the working groups. *Climatic Change*, vol. 108, No. 675 (August 2011).

Mathur, G., and others. Transgene-mediated suppression of dengue viruses in the salivary glands of the yellow fever mosquito, *Aedes aegypti*. *Insect Molecular Biology*, vol. 19, No. 6 (December 2010), pp. 753 – 763.

Metchanun, Nawaphan, and others. Modeling impact and cost-effectiveness of driving-Y gene drives for malaria elimination in the Democratic Republic of the Congo. *Evolutionary Applications*, vol. 15, No. 1 (January 2012), pp. 132 – 148.

Morchon, Rodrigo, and others. Heartworm Disease (*Dirofilaria immitis*) and their vectors in Europe – new distribution trends. *Frontiers in Physiology*, vol. 3, No. 196 (June 2012).

Morgan, M. Granger. Use (and abuse) of expert elicitation in support of decision making for public policy. *PNAS*, vol. 111, No. 20 (May 2014), pp. 7176 – 7184.

Morgan, Millet Granger, and Max Henrion. *Uncertainty: A Guide to Dealing with Uncertainty in Quantitative Risk and Policy Analysis*. Cambridge University Press, 1992.

Morozov, Andrew. Modelling biological evolution: Recent progress, current challenges and future direction. *Interface Focus*, vol. 3, No. 6 (December 2013).

Mravcova, Kristina, and others. Ľahyňa virus—A widespread, but neglected mosquito-borne virus in Europe. *Zoonoses and Public Health*, vol. 70, No. 5 (May 2023), pp. 371 – 382.

Nash, Alexander, and others. Integral gene drives for population replacement. *Biol Open*, vol. 8, No. 1 (January 2019).

National academies of sciences, engineering, and medicine (NASEM). *Gene drives on the Horizon: Advancing Science, Navigating Uncertainty, and Aligning Research with Public Values*. Washington, DC: The National Academies Press, 2016.

Neve, Paul. Gene drive systems: Do they have a place in agricultural weed management? *Pest Management Science*, vol. 74, No. 12 (December 2018), pp. 2671 – 2679.

Nienstedt, Karin M., and others. Development of a framework based on an ecosystem services approach for deriving specific protection goals for environmental risk assessment of pesticides. *Science of the Total Environment*, vol. 415 (January 2012), pp. 31—38.

Noble, Charleston, and others. Current CRISPR gene drive systems are likely to be highly invasive in wild populations. *Genetics and Genomics, Evolutionary Biology*, vol. 7 (June 2018).

Noble, Charleston, and others. Daisy-chain gene drives for the alteration of local populations. *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 116, No. 17 (April 2019), pp. 8275 – 8282.

North, Ace R., Austin Burt, H. Charles J. Godfray. Modelling the potential of genetic control of malaria mosquitoes at national scale. *BMC Biology*, vol. 17, No. 26 (March 2019).

_____. Modelling the suppression of a malaria vector using a CRISPR-Cas9 gene drive to reduce female fertility. *BMC Biology*, vol. 18, No. 98 (August 2020).

Oberhofer, Georg, Tobin Ivy, and Bruce A. Hay (2020a). 2-Locus *Cleave and Rescue* selfish elements harness a recombination rate-dependent generational clock for self-limiting gene drive.

_____. *Cleave and Rescue*, a novel selfish genetic element and general strategy for gene drive. *PNAS*, vol. 116, No. 13 (February 2019), pp. 6250 – 6250.

_____. Gene drive and resilience through renewal with next generation *Cleave and Rescue* selfish genetic elements. *PNAS*, vol. 117, No. 16 (April 2020b), pp. 9013 – 9021.

_____. Split versions of *Cleave and Rescue* selfish genetic elements for measured self-limiting gene drive. *pLoS genetics*, vol. 17, No. 2 (February 2021).

Oerke, E. C., H-W Dehne, F. Schonbeck, and A. Weber. *Crop Production and Crop Protection: Estimated Losses in Major Food and Cash Crops*. Amsterdam: Cambridge University Press, 1994.

Office of the Gene Technology Regulatory (OGTR) Risk analysis framework, 2005. Available at: https://www.ogtr.gov.au/sites/default/files/files/2021-07/risk_analysis_framework_january_2005.pdf

O'Hagan, Anthony, and others. *Uncertain Judgements: Eliciting Experts' Probabilities*. John Wiley & Sons, Ltd (TJ International, Padstow, Cornwall, 2006).

Olejarz, Jason W., and Martin A. Nowak. Gene drives for the extinction of wild metapopulations. *J Theor Biol.*, vol. 577 (January 2024).

Organisation for economic co-operation and development. *Chemicals and biotechnology committee, consensus document on environmental considerations for risk/safety assessment for the release of transgenic plants*. Paris, 27 July 2023.

_____. Consensus document on the biology of mosquito *Aedes aegypti*. Paris, 9 July 2018.

_____. *Frascati Manual 2015, Guidelines for collecting and reporting data on research and experimental development*. Paris: OECD Publishing, 2015.

_____. *Safety Assessment of Transgenic Organisms in the Environment, Volume 10: OECD Consensus Document on Environmental Considerations for the Release of Transgenic Plants, Harmonisation of Regulatory Oversight in Biotechnology*. Paris, OECD Publishing, 2015.

_____. *Safety Considerations for Biotechnology*. Paris: OECD Publishing, 1992.

Otto, Sarah P, and Troy Day. *A Biologist's Guide to Mathematical Modeling in Ecology and Evolution*. Princeton, New Jersey: Princeton University Press, 2007.

Paupy, C., and others. *Aedes albopictus*, an arbovirus vector: From the darkness to the light. *Microbes infect.*, vol. 11, No. 14 – 15 (December 2009), pp. 1177 – 85.

Pereira, Thiago Nunes, and others. Emergent arboviruses: A review about *Mayaro virus* and *Oropouche orthobunyavirus*. *Front. Trop. Dis.*, vol. 2, No. 737436 (November 2021).

Perry, Joe N., and others. Commentary: Statistical aspects of environmental risk assessment of GM plants for effects on non-target organisms. *Environmental Biosafety Research*, vol. 8, No. 2 (April – June 2009), pp. 65 – 78.

Peterson, Jeannine, Paul S. Mead, and Martin E. Schriefer. *Francisella tularensis*: An arthropod-borne pathogen. *Vet res.*, vol. 40, No. 2 (March – April 2009).

Pham, Thai Binh, and others. Experimental population modification of the malaria vector mosquito, *Anopheles stephensi*. *pLoS genetics*, vol. 15, No. 12 (December 2019).

Piedrahita, Stefani, and others. *Anopheles* blood meal sources and entomological indicators related to plasmodium transmission in malaria endemic areas of Colombia. *Acta Trop.*, vol. 233 (September 2022).

Pimentel, David. *Techniques for Reducing Pesticide Use: Economic and Environmental Benefits*. Wiley, 1997.

Preston, G. R., and others. South Africa works towards eradicating introduced house mice from sub-Antarctic Marion Island: the largest island yet attempted for mice. *International Conference on island invasives* (March 2019).

Puccia, Charles J., and Richard Levins. *Qualitative Modeling of Complex Systems: An Introduction to Loop Analysis and Time Averaging*. Boston, Massachusetts: Harvard University Press, 1986.

Quinn, Charlotte, and others. CRISPR-mediated knock-in of transgenes into the malaria vector *Anopheles funestus*. *G3 Genes Genomes Genetics*, vol. 11, No. 8 (August 2021).

Qureshi, Alima, and John B. Connolly. A systematic review assessing the potential for release of vector species from competition following insecticide-based population suppression of *Anopheles* species in Africa. *Parasites and Vectors*, vol. 14, No. 1 (September 2021).

Raban, Robyn. Manipulating the destiny of wild populations using CRISPR. *Annual Review of Genetics*, vol. 57 (November 2023), pp. 361 – 390.

Raban, Robyn R., John M. Marshall, and Omar S. Akbari. Progress towards engineering gene drives for population control. *J Exp Biol.*, vol. 223, No. Suppl 1 (February 2020).

Rabitz, Florian. Gene drives and the international biodiversity regime. *Special issue: New frontiers in Ocean Environmental Governance*, vol. 28, No. 3 (November 2019), pp. 339 – 348.

_____. The international governance of gene drive organisms. *Environmental Politics*, vol. 31, No. 6 (2022), pp. 949 – 968.

Ramirez-Francel, Leidy Azucena, and others. Bats and their vital ecosystem services: A global review.

Rašić, Gordana, and others. Monitoring needs for gene drive mosquito projects: Lessons from vector control field trials and invasive species. *Frontiers in Genetics*, vol. 12, (January 2022).

Raybould, Alan. Hypothesis-led ecological risk assessment of GM crops to support decision-making about product use. In *GMOs Topics in Biodiversity and Conservation*, A. Chaurasia, D. L. Hawksworth, M. Pessoa de Miranda, eds. Springer, Cham, 2020.

Raybould, Alan. Problem formulation and hypothesis testing for environmental risk assessments of genetically modified crops. *Environ. Biosafety Res.*, vol. 5 (2006), pp. 119 – 125.

Raybould, Alan. The bucket and the searchlight: formulating and testing risk hypotheses about the weediness and invasiveness potential of transgenic crops. *Environ Biosafety Res.*, vol. 9, No. 3 (July-September 2010), pp. 123 – 133.

Raybould, Alan, and Phil Macdonald. Policy-Led comparative environmental risk assessment of genetically modified crops: Testing for increased risk rather than profiling phenotypes leads to predictable and transparent decision-making. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, vol. 10 (April 2018).

Reeves, R. Guy, and others. First steps towards underdominant genetic transformation of insect populations. *PLOS ONE*, vol. 9, No. 5 (May 2014).

Regan, Helen M., Mark Colyvan, and Mark A. Burgman. A taxonomy and treatment of uncertainty for ecology and conservation biology. *Ecological Applications*, vol. 12, No. 2 (April 2002).

Reid, Walter V. *Millennium Ecosystem Assessment Ecosystems and Human Well-being: Synthesis*. Island Press, Washington, DC, 2005.

- Reinhold, Joanna M., Claudio R. Lazzari, and Chloe Lahondere. Effects of the environmental temperature on *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* mosquitoes: A review. *Insects*, vol. 9, No. 4 (November 2018).
- Restif, Olivier, and others. Model-guided fieldwork: Practical guidelines for multidisciplinary research on wildlife ecological and epidemiological dynamics. *Ecology Letter*, vol. 15, No. 10 (October 2012), pp. 1083–1094.
- Richard, Vaea, Tuterarii Paoaafaite, and Van-Mai Cao-Lormeau. Vector competence of *Aedes aegypti* and *Aedes polynesiensis* populations from French Polynesia for chikungunya virus. *pLoS Negl Trop Dis.*, vol. 10, No. 5 (May 2016).
- Roberts, Andrew, and others. Perspective piece: Results from the workshop “problem formulation for the use of gene drive in mosquitoes”. *Am J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 96, No. 3 (March 2017a), pp. 530 – 533.
- Roberts, David R., and others. Cross-validation strategies for data with temporal, spatial, hierarchical, or phylogenetic structure. *Ecography*, vol. 40, No. (August 2017b), pp. 913 – 929.
- Rode, Nicolas O., and others. Population management using gene drive: Molecular design, models of spread dynamics and assessment of ecological risks. *Conservation genetics*, vol. 20 (April 2019), pp. 671 – 690.
- Rode, Nicolas O., Virginie Courtier-Orgogozo, Debarre, Florence. Can a population targeted by a CRISPR-based homing gene drive be rescued? *G3 Genes genomes genetics*, vol. 10, No. 9 (September 2020), pp. 3403 – 3415.
- Romeis, Jorg, and others. Assessment of risk of insect-resistant transgenic crops to nontarget arthropods. *Nat Biotechnol.*, vol. 26, No. 2 (February 2008), pp. 203 – 208.
- Romeis, Jorg, and others. The value of existing regulatory frameworks for the environmental risk assessment of agricultural pest control using gene drives. *Environmental science & policy*, vol. 108 (June 2020), pp. 19 – 36.
- Ruscoe, Wendy A., and others. Effects of harvesting and stubble management on abundance of pest rodents (*Mus Musculus*) in a conservation agriculture system. *Pest Management Science*, vol. 79, No. 12 (December 2023), pp. 4757–64.
- Ruscoe, Wendy A., and others. Conservation agriculture practices have changed habitat use by rodent pests: Implications for management of feral house mice. *Journal of Pest Science*, vol. 95, No. 1 (April 2021), pp. 493–503.
- Sanchez C., Hector M., and others. “MGDrive: A modular simulation framework for the spread of gene drives through spatially explicit mosquito populations”. *Methods in ecology and evolution*, vol. 11, No. 2 (February 2020a), pp. 193 – 345.
- Sanchez C., Hector M., and others. Modeling confinement and reversibility of threshold-dependent gene drive systems in spatially-explicit *Aedes aegypti* populations, *BMC Biol.*, vol. 18, No. 50 (May 2020b).
- Sanz Juste, Sara, and others. Next-generation CRISPR gene-drive systems using Cas12a nuclease. *Nat Commun*, vol. 14, No. 6388 (October 2023).
- Sanvido, O., and others. Evaluating environmental risks of genetically modified crops: Ecological harm criteria for regulatory decision-making. *Environmental science & policy*, vol. 15 (January 2012), pp. 82 – 91.

- Shinde, Divya P., and others. Yellow Fever: Roles of animal models and arthropod vector studies in understanding epidemic emergence. *Microorganisms*, vol. 10, No. 8, 1578 (August 2022).
- Silva Da Silva, Fábio, and others. Mitochondrial genome sequencing and phylogeny of *Haemagogus albomaculatus*, *Haemagogus leucocelaenus*, *Haemagogus spegazzinii*, and *Haemagogus tropicalis* (Diptera: Culicidae). *Scientific reports*, vol. 10, No. 16948, (October 2020)
- Simon, Samson, Matthias Otto, and Magaret Engelhard. Synthetic gene drive: Between continuity and novelty. *EMBO Rep.*, vol. 19, No. 5 (May 2018).
- Simoni, Alekos, and others. A male-biased sex-distorter gene drive for the human malaria vector *Anopheles gambiae*. *Nature biotechnology*, vol. 38 (May 2020), pp. 1054 – 1060.
- Spiegelhalter, David J., and Hauke Riesch. Don't know, can't know: Embracing deeper uncertainties when analysing risks. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, vol. 369, No. 1956 (December 2011).
- Sudeep, A. B., and P. Shil. *Aedes vittatus* (Bigot) mosquito: An emerging threat to public health, *J vector borne dis.*, vol. 54, No. 4 (October – December 2017), pp. 295 – 300.
- Sudweeks, Jaye, and others. Locally Fixed Alleles: A method to localize gene drive to island populations. *Scientific reports*, vol. 9, No. 15821 (November 2019).
- Suter II, Glen W. *Ecological Risk Assessment*, second edition. CRC press 2006.
- Swan, Tom, and others. A literature review of dispersal pathways of *Aedes albopictus* across different spatial scales: Implications for vector surveillance. *Parasites & vectors*, vol. 15, No. 303 (August 2022).
- Takken Willem, and Niels O. Verhulst. Host preferences of blood-feeding mosquitoes. *Annu Rev Entomol*, vol. 58 (January 2013), pp. 433 – 53.
- Talapko, Jasminka, and others. Malaria: The past and the present. *Microorganisms*, vol. 7, No. 179 (June 2019).
- Tantely, Luciano M., Sebastien Boyer, and Dider Fontenille. A review of mosquitoes associated with rift valley fever virus in Madagascar. *Am J Trop Med Hyg.*, vol. 92, No. 4 (April 2015), pp. 722 – 9.
- Teem, John L., and others. Problem formulation for gene drive mosquitoes designed to reduce malaria transmission in Africa: Results from four regional consultations 2016–2018. *Malaria Journal*, vol. 18, No. 347 (October 2019).
- Terradas, Gerard, and others. Genetic conversion of a split-drive into a full-drive element. *Nature Communications*, vol. 14, No. 191 (January 2023).
- Terradas, Gerard, and others. Inherently confinable split-drive systems in *Drosophila*. *Nature communications*, vol. 12, No. 1480 (March 2021).
- Then, Christoph (2020a). Limits of knowledge and tipping points in the risk assessment of gene drive organisms. In *Gene Drives at Tipping Points*, A. von Gleich, and W. Schröder, eds. Springer, Cham.
- Then, Christoph, Katharina Kawall, and Nina Valenzuela. Spatiotemporal controllability and environmental risk assessment of genetically engineered gene drive organisms from the perspective of European union genetically modified organism regulation. *Integr Environ Assess Manag.*, vol. 16, No. 5 (September 2020b), pp. 555 – 568.
- Tofelde, Stefanie, and others. Times associated with source-to-sink propagation of environmental signals during landscape transience. *Front. Earth Sci.*, vol. 9 (April 2021).

Torres, Rolando, and others. Enzootic mosquito vector species at equine encephalitis transmission foci in the República de Panamá. *pLoS ONE*, vol. 12, No. 9 (September 2017).

Tuladhar, Rubina, and others. CRISPR-Cas9-based mutagenesis frequently provokes on-target mRNA misregulation. *Nature Communications*, vol. 10, No. 4056 (September 2019).

Turelli, Michael, and Nicolas H. Barton. Deploying dengue-suppressing Wolbachia: robust models predict slow but effective spatial spread in *Aedes aegypti*. *Theor Popul Biol*, vol. 115 (June 2017), pp. 45 – 60.

United Nations, Convention on Biological Diversity (CBD), Treaty Series, vol. 1760, No. 30619.

Secretariat of the Convention on Biological Diversity (2000) Cartagena Protocol on Biosafety to the Convention on Biological Diversity: text and annexes. Available at:

<https://www.cbd.int/doc/legal/cartagena-protocol-en.pdf>

_____. Liability and Redress, Article 14.2. May 2007. Available at <https://www.cbd.int/liability>.

_____. Report of the Ad Hoc Technical Expert Group on Risk Assessment, Montreal, Canada, 30 March – 3 April 2020. CBD/CP/RA/AHTEG/2020/1/5.

_____. Convention on Biological Diversity. 1992. <https://www.cbd.int/doc/legal/cbd-en.pdf>

United Nations. Report of the United Nations conference on environment and development. Rio de Janeiro, August 1992. A/CONF.151/26 (Vol. I). Available at

https://www.un.org/en/development/desa/population/migration/generalassembly/docs/globalcompact/A_CONF.151_26_Vol.I_Declaration.pdf.

University of Washington Institute for Health Metrics and Evaluation “Global Health Data Exchange” Available at <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/> (Date accessed 13 March 2023).

U.S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA). *Guidelines for Ecological Risk* (April 1998). Available at https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-11/documents/eco_risk_assessment1998.pdf

Valderrama, J. Andrés, and others. A bacterial gene-drive system efficiently edits and inactivates a high copy number antibiotic resistance locus. *Nat Commun*, vol. 10, No. 5726 (December 2019).

Verkuijl, Sebald A. N., and others. A CRISPR endonuclease gene drive reveals distinct mechanisms of inheritance bias. *Nature Communications*, vol. 13, No. 7145 (November 2022).

Verma, Prateek, and others. The Effect of Mating Complexity on Gene Drive Dynamics. *Am Nat.*, vol. 201, No. 1 (January 2023).

Waddell, Lisa, and others. Cache Valley virus: A scoping review of the global evidence. *Zoonoses public health*, vol. 66, No. 7 (November 2019), pp. 739 – 758.

Wang, Guan-Hong, and others. Symbionts and gene drive: Two strategies to combat vector-borne disease. *Trends in genetics*, vol. 38, No. 7 (July 2022).

Warmbrod, K. L., and others. Gene drives: Pursuing opportunities, minimizing risk. *Center for Health Security*, Baltimore: John Hopkins Center for Health Security (2020).

Webster, Sophia H., Michael R. Vella, and Maxwell J, Scott. Development and testing of a novel killer–rescue self-limiting gene drive system in *Drosophila melanogaster*. *Proceedings of the Royal Society B*, vol. 287, No. 1925 (April 2020).

Wellington, W. G. Changes in mosquito flight associated with natural changes in polarized light. *Cambridge University Press* (May 2012).

Wells, Mark, and Ricarda A. Steinbrecher. *Current and proposed insect targets for gene drive development*. A horizon scanning survey, EcoNexus, October 2023.

_____. *Gene Drive Development: Current and proposed non-insect targets, including vertebrates, snails, fungi and plants*. A horizon scanning survey, EcoNexus, November 2023.

Wilkman, Lukas, and others. Mosquito-borne viruses causing human disease in Fennoscandia—Past, current, and future perspectives. *Frontiers in medicine*, vol. 10 (March 2023).

Willis, Katie, and Austin Burt. Double drives and private alleles for localised population genetic control. *pLoS genetics*, vol. 17, No. 3 (March 2021).

Wolt, Jeffrey D., and others. Problem formulation in the environmental risk assessment for genetically modified plants. *Transgenic Research*, vol. 19, No. 3 (2010), pp. 425-436.

World health organization, global malaria programme. “*World Malaria Report 2023*”. Geneva, 2023a. Available at <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2023>.

_____. WHO malaria terminology. Geneva, 2021a. Available at <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/349442/9789240038400-eng.pdf?sequence=1>.

_____. Guidance framework for testing genetically modified mosquitoes, first edition (2014). Available at <https://tdr.who.int/publications/i/item/2014-06-26-the-guidance-framework-for-testing-genetically-modified-mosquitoes>

_____. Guidance framework for testing genetically modified mosquitoes, second edition (2021b). Available at <https://www.who.int/publications/i/item/9789240025233>

_____. Chikungunya. Fact sheets, 8 December 2022a. Available at <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chikungunya>.

_____. Dengue and severe dengue. Fact sheet, 17 March 2023b. Available at <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>.

_____. Integrated risk assessment, Report prepared for the WHO/UNEP/ILO International Programme on Chemical Safety. 2001. Available at https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/67358/WHO_IPCS_IRA_01_12.pdf?sequence=1.

_____. Lymphatic filariasis. Fact sheet, 1 June 2023c.

_____. Report on insecticide resistance in *Aedes mosquitoes* (*Aedes aegypti*, *Ae. Albopictus*, *Ae. Vittatus*) in WHO South-East Asia Region countries. Regional Office for South-East Asia, eds. Meeting report, 4 April 2023d.

_____. Vector-borne diseases. Fact sheets, 2 March 2020. Available at <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/vector-borne-diseases>.

_____. WHO scales up response to worldwide surge in dengue. 14 November 2019. Available at <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-scales-up-response-to-worldwide-surge-in-dengue>.

_____. Yellow fever. Fact sheet. 31 May 2023e. Available at <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/yellow-fever>.

_____. Zika virus. Fact sheet. 8 December 2022b. Available at <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/zika-virus>.

Xu, Xiang-Ru Shannon, and others. Active genetic neutralizing elements for halting or deleting gene drives. *Molecular Cell*, vol. 80, No. 2 (October 2020), pp. 246 – 262.

Xu, Chonggang, and others. Understanding uncertainties in model-based predictions of *Aedes aegypti* population dynamics. *PLOS Neglected Tropical Diseases* (September 2010).

Yaro, Alpha Seydou, and others. Diversity, composition, altitude, and seasonality of high-altitude windborne migrating mosquitoes in the Sahel: Implications for disease transmission. *Frontiers in Epidemiology*, vol. 2 (October 2022).

Zapletal, Josef, and others. Making gene drives biodegradable. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, vol. 376, No. 1818 (December 2020).

Приложение I

Дополнительная информация о моделировании

При проведении почти любой оценки риска используется как минимум один из следующих четырех типов моделей:

- концептуальные модели: формы представления качественных характеристик компонентов системы и взаимосвязей между этими компонентами, которые считаются наиболее актуальными для проблематики оценки риска (см. раздел 4.1.3 «Выведение потенциальных вредоносных путей»);
- математические модели с качественными характеристиками: особый тип концептуальной модели, с помощью которой можно прогнозировать то, каким образом будут меняться соответствующие компоненты системы, когда один из них или несколько подвергаются устойчивому изменению, т. е. будут ли они увеличиваться, уменьшаться или оставаться неизменными, без указания конкретных значений;
- процессуально-ориентированные модели: в них используются математические описания системы, чтобы спрогнозировать то, как и насколько величины соответствующих системных переменных изменятся во времени и(или) пространстве;
- статистические модели: в них используются специальные типы математических описаний для передачи свойств и особенностей поведения компонентов системы, которые по своей природе являются переменными, с особым упором на описание наблюдаемых закономерностей в данных.

Концептуальные модели

Любая оценка риска начинается с построения умозрительных моделей рассматриваемой проблемы. Основная цель концептуального моделирования – повысить прозрачность оценки рисков, сделав эти умозрительные модели эксплицитными и тем самым поддающимися сравнению и независимому анализу. На этапе формулировки проблемы эта цель обычно достигается путем использования блок-схем, демонстрирующих возможные вредоносные пути. Применимые к ЖИО-ГИД примеры концептуальной модели данного типа можно найти в работах Alcalay and others (2021), Connolly and others (2021) и Kormos and others (2023). Другие типы концептуальных моделей, которые также могут быть полезны на первом и втором этапах оценки риска, включают «дерево ошибок» и «дерево событий» (Hayes and others, 2018a; 2018b; Nosack and others, 2023).

Во многих методах концептуального моделирования, включая «дерево ошибок» и блок-схемы, используются линейные формы представления системы, и поэтому они не очень хорошо подходят для ситуаций, когда значительное влияние на то, как система реагирует на изменения, оказывает обратная связь. В таких ситуациях полезным дополнением становятся математические модели с качественными характеристиками.

Математические модели с качественными характеристиками

Математические модели с качественными характеристиками обладают теми же полезными свойствами, что и графически представляемые концептуальные модели: они наглядны, относительно просты в построении и, следовательно, являются экономически эффективным способом изучения эффектов различных модельных структур (что представляет собой важный

тип гносеологической неопределенности) и хорошим способом установления взаимодействия с различными группами заинтересованных сторон, а также коренными народами и местными общинами. Кроме того, они предоставляют информацию, которая может быть полезна в системах, где важной особенностью является отрицательная (положительная) обратная связь – процесс, в котором первоначальное изменение системной переменной заставляет ее вернуться к исходному значению (или отклониться от него) (Levins, 1998).

В математическом моделировании с качественными характеристиками описание систем осуществляется с использованием знаковых орграфов, посредством которых система представляется как серия вершин (системных переменных), связанных дугами, которые обозначают взаимодействия между системными переменными, оказывающим либо положительное, либо отрицательное влияние на вершины, с которыми они соединены. Законченный знаковый орграф позволяет специалисту по анализу изучить свойства стабильности модели, предсказать направление изменений после устойчивого изменения одной или нескольких переменных системы и оценить детерминированность знака, что является индикатором доверия к результатам качественного моделирования (см., напр., Dambacher and others, 2003).

Для полного понимания теории, допущений и пользы разработки математических моделей с качественными характеристиками необходимо иметь подготовку в области количественных математических методов. Полезную общую информацию по теме можно найти в статье Левинса (Levins (1998)), а всестороннее описание метода и лежащих в его основе математических принципов содержится у Пуччи и Левинса (Puccia and Levins (1986)). Примеры использования метода, имеющие отношение к оценке риска ЖИК-ГИД, представлены в следующих работах: Hayes and others (2014) и Nosack and others (2023).

Процессно-ориентированные модели

Процессно-ориентированные модели представляют собой системы, в которых используется один из трех типов математических уравнений: (i) рекурсивное уравнение, где значение переменных в последующую единицу времени представлено функцией от их значения в текущую единицу времени; (ii) разностное уравнение, определяющее, насколько переменные изменяются за отрезок времени; (iii) дифференциальное уравнение, описывающее скорость изменения переменных во времени (Otto and Day, 2007).

Процессно-ориентированные модели позволяют специалистам по анализу определять равновесные свойства системы и прогнозировать то, как ее переменные изменятся как по направлению, так и по величине, если система придет в возмущение. Для описания систем, подходящих для оценки риска ЖИО-ГИД, используется большое количество процессно-ориентированных моделей, начиная от относительно простых моделей популяций, находящихся в условиях пространственного ограничения (напр., Facchinelli and others, 2019), до более сложных моделей, с помощью которых прогнозируется то, в какой степени несколько популяций, представленных в дикой природе, будут различаться по временно-пространственным характеристикам (напр., Veeton and others, 2022). Вместе с тем, ни одна из используемых в настоящее время процессно-ориентированных моделей ЖИО-ГИД по сложности не может сравниться с большими общеэкосистемными моделям, которые используются в других областях (Fulton, 2010).

При построении процессно-ориентированных моделей специалист по анализу должен принять важные решения относительно: (i) того, какие реальные процессы и компоненты включить в

модель, а какие исключить из нее; (ii) того, каким образом математически описать выбранные процессы; (iii) значений или моделей вероятностного распределения параметров; (iv) пространственно-временной шкалы модели (например, делать ли прогнозы с шагом в день, месяц или год); (v) исходных значений параметра; (vi) правилах, определяющих происходящее на границах модели. Среди этих решений наибольшее влияние на прогноз в отношении риска обычно оказывает первый пункт, и поэтому к нему следует подходить с особым вниманием.

В руководящих материалах по данному вопросу обычно рекомендуется использовать не расширенные, а более простые (с наименьшим количеством неопределенных параметров) модели, особенно если конечной целью является прогностическая точность. Кроме того, более простые модели легче понимать и интерпретировать. При этом, как предупреждают Хилборн и Мангель (Hilborn and Mangel (1997)), более простые модели, возможно, будут в недостаточной степени отражать истинную неопределенность, а биологическая теория может навязывать в качестве предпочтительного выбора усложненную модель с более реалистичными характеристиками, поскольку в ней предусматривается более широкий диапазон биологически вероятных результатов. При оценке риска ЖИО-ГИД данные о наблюдаемых результатах могут быть недоступны до (или даже вскоре после) завершения оценки. Таким образом, на момент принятия решений относительно высвобождения в окружающую среду точность прогнозирования на основе процессуальных моделей, используемых в оценке, может быть неизвестна. В данных обстоятельствах уровень сложности процессуальных моделей должен диктоваться диапазоном вероятных результатов, определяемых вероятными вредоносными путями и экологическими процессами, которые обуславливают эти результаты. В ряде недавних обзоров (Comb and others, 2023; Frieß and others, 2023) рассматриваются генетические, демографические и экологические явления, которые становятся все более актуальными по мере прохождения ЖИО-ГИД стадий протоколов поэтапного высвобождения, а также примеры того, как эти явления учитываются (или пока что не учитываются) в моделях ЖИО-ГИД.

Статистические модели

Основная цель статистической модели заключается в точном воспроизведении вариативности, присущую явлениям реального мира. Статистические модели позволяют специалисту по анализу сделать вывод о вариативности более крупной популяции на основе вариативности, наблюдаемой в (обычно значительно) меньшей выборке, и тем самым точно спрогнозировать вероятность всех возможных результатов, включая те результаты, которые не наблюдались в выборке, но которые в реальности представлены среди более широкой популяции. В данном контексте следует различать вариативность в выборке, обусловленную несовершенством нашего наблюдения и измерения (ошибка измерения), и вариативность, создаваемую сочетанием внешних сил, влияющих на предмет наблюдения, и присущей ему изменчивости (ошибка процесса). Для обеспечения точности выводов о вариативности параметров на уровне популяции – таких как параметры процессуально-ориентированной модели – необходимо, чтобы эти два источника вариативности были разделены с помощью так называемых «иерархических моделей» (Clark, 2007; Bolker, 2008). Применимые к ЖИО-ГИД примеры этого подхода можно найти у Иковича и др. (Ickowicz and others (2021)), а также у Хосака и др. (Hosack and others (2023)).

Для применения современных методов моделирования при проведении оценки риска ЖИО-ГИД необходим высокий уровень подготовки в области процессно-ориентированных моделей, используемых для представления экологических и биологических систем; вероятностной теории, используемой для присвоения моделей вероятностного распределения параметрами

этих моделей; а также вычислительных методов, которые позволяют сделать вывод о вариативности на уровне популяции в условиях наличия ошибки измерения. Более того, надзорные органы по обеспечению биобезопасности, не прошедшие подготовку в данной области, могут испытывать сложности с вынесением суждений о научном качестве и обоснованности любого конкретного подхода к моделированию, при том что в настоящее время уже имеются рекомендации по этим вопросам (Augusiak and others, 2014; Calder and others, 2018).

Приложение II

Дополнительная информация о неопределенности

Существует целый ряд источников, содержащих руководящий материал по определению и устранению различных типов неопределенности: в публикации Хейс и др. (Hayes and others (2007a)) представлена изложенная нетехническим языком вводная информация с примерами, относящимися к живой измененной рыбе. Группа экспертов ЕВБПП по ГМО (2013) освещает подобного рода вводные данные в контексте живых измененных животных. ЕВБПП (2018) рекомендует ряд процедур для анализа неопределенности при проведении научной оценки. К числу полезных учебных материалов по тому, как учитывать неопределенность в количественной (вероятностной) оценке риска, относятся: Morgan and Henrion (1992), Cullen and Frey (1999) и Bedford and Cooke (2001).

Лингвистическая неопределенность

Существует множество причин лингвистической неопределенности, но в первую очередь она обусловлена тем, что слова могут иметь расплывчатое и двусмысленное значение, а наша интерпретация качественного предложения зависит от контекста, в котором оно сделано (Regan and others, 2002). По этим причинам одно и то же слово или фраза могут означать для разных людей нечто разное (EFSA, 2018). При качественной оценке риска проблема лингвистической неопределенности встает особенно остро, поскольку такие словосочетания, как «малый эффект», «низкая вероятность» или «незначительный риск» подразумевают свободную интерпретацию; в связи с этим в действующих руководящих указаниях (см., например, EFSA GMO Panel, 2013) почти всегда рекомендуется тщательно определять эти термины и по возможности сводить к минимуму вероятность разночтения путем осторожного использования разъяснений, предоставленных экспертами (Carey and Burgman, 2008).

Качественные выражения неопределенности могут вызывать проблемы по двум причинам. Во-первых, последствия неопределенности для оценки риска усугубляются языковой неопределенностью. Ввиду этого лицам, принимающим решения, сложно оценить точность прогноза риска или то, насколько он может отдалиться от истинного значения. Во-вторых, не существует теоретически обоснованного способа свести качественные выражения неопределенности в связи с отдельными компонентами расчета риска в одно общее выражение. По этим причинам, согласно актуальным рекомендациям, везде, где это возможно, выражения гносеологической неопределенности или изменчивости должны передаваться в количественных значениях настолько, насколько это научно реализуемо (EFSA, 2018).

Количественная оценка неопределенности для ЖИО-ГИД может оказаться более сложной, чем оценка риска для других ЖИО, поскольку их потенциально больший пространственно-временной охват может привести к контакту с более изменчивыми, гетерогенными средами, а также ввиду соответствующей нехватки эмпирических данных об их поведении в дикой природе. Однако было бы ошибкой полагать, что для количественной оценки неопределенности необходимы обширные данные. Для любого четко определенного вопроса или количественного параметра неопределенность может быть выражена в количественном значении с помощью полученной от экспертов информации (путем формального сбора данных) при наличии хотя бы некоторых соответствующих доказательств (EFSA, 2018).

Руководящие указания о выражении неопределенности в количественных значениях посредством полученной от экспертов информации содержатся в нескольких источниках. Например, Бургман (Burgman (2005)) представляет полезную вводную информацию, Морган (Morgan (2014)) – замечательный обзор ключевых аспектов, а О'Хэган и др. (O'Hagan and others (2006)) – комплексное рассмотрение вопроса. В ЕВБПП (2014) изложены руководящие указания по трем подходам в контексте оценки рисков безопасности пищевых продуктов, но обсуждаемые методы применимы и к другим областям. Хейс и др. (Hayes and others (2018b)), а также Хосак и др. (Hosack and others (2023)) приводят примеры того, как техника сбора данных может быть использована для проведения вероятностной оценки риска для живых измененных комаров.

Гносеологическая неопределенность

При проведении оценки риска ЖИО-ГИД гносеологическая неопределенность впервые возникает на этапе формулирования проблемы: при выявлении возможных неблагоприятных последствий (раздел 4.1.2.) и выведении потенциальных вредоносных путей (раздел 4.1.3.). Оба этапа опираются на концептуальные модели, необходимые для определения того, что может пойти не так, если ЖИО-ГИД будут высвобождены в окружающую среду, и эти модели (как и любые другие) будут испытывать на себе влияние структурной неопределенности (см. приложение I).

В данном контексте структурная неопределенность модели проявляется двумя способами: (i) степенью завершенности концептуального моделирования, т. е. были ли в ходе оценки риска выявлены все потенциальные вредоносные пути; (ii) степенью адекватности концептуальных моделей, т.е. тем, насколько точно выявленные потенциальные вредоносные пути отражают все критические процессы и промежуточные события между высвобождением ЖИО-ГИД и наступлением вредных последствий. Эти источники неопределенности характерны для всех видов оценки риска. Но опять же при проведении оценки риска ЖИО-ГИД они могут быть более выраженными вследствие нехватки опыта и потенциально большого пространственно-временного охвата.

Проблема структурной неопределенности в концептуальных моделях, лежащих в основе подхода к формулированию проблемы, может быть решена процедурно и методологически. Рекомендуемой процедурой при выявлении и описании потенциальных вредоносных путей является проведение консультаций с соответствующими заинтересованными сторонами, коренными народами и местными общинами и экспертами. Кроме того, еще одним способом обеспечить учет важных потенциальных вредоносных путей является тщательное сравнение неблагоприятных последствий, выявленных на этапе формулировки проблемы в связи с ЖИО-ГИД, с теми, которые описаны в (а) нормативно-правовых положениях в области биобезопасности соответствующих органов, (б) соответствующих руководящих указаниях, разработанных авторитетными международными структурами, такими как ЕВБПП (2013, 2020) и Национальная академия наук, инженерии и медицины (NASSEM, 2016); (с) материалах, подготовленных научным сообществом: Benedict and others (2018), David and others, (2013), Hayes and others (2018b), James and others (2020), Rode and others (2019), Teem and others (2019), and Connolly and others (2021).

В дополнение к этим рекомендуемым процедурам Хейс и др. (Hayes and others (2007b, 2014)) описывают различные методы определения опасности, которые могут быть использованы специалистами по анализу риска, чтобы гарантировать всестороннюю оценку и описание всех

потенциальных вредоносных путей. Эти методы способствуют специалистам по анализу рисков в том, чтобы мыслить нестандартно, и обеспечивают основу, с помощью которой они могут систематически применять свой опыт и изобретательность для определения потенциальных вредоносных путей.

Оценить то, является ли проблема структурной неопределенности в концептуальных моделях, лежащих в основе формулировки проблемы, полностью решенной, бывает непросто. Так, в частности, количество потенциальных вредоносных путей, определенных на этапе формулировки проблемы, само по себе не является безошибочным показателем того, насколько эта часть оценки риска является завершенной. Тем не менее, если при формулировке проблемы для сложной новой технологии, такой как ЖИО-ГИД, будут определены лишь очень немногие или очень простые вредоносные пути, то эта формулировка, вероятно, будет восприниматься с некоторым скептицизмом. В конечном итоге, при вынесении заключения о том, является ли на этапе формулирования проблемы в процессе оценки риска ЖИО-ГИД этот источник неопределенности надлежащим образом учтенным, проверяющие эксперты и лица, принимающие решения, должны опираться на свои знания, опыт и суждения.

Изменчивость

При оценке риска, связанного с ЖИО, изменчивость, часто также называемая случайной неопределенностью, возникает в силу того, что многие из соответствующих экологических и демографических процессов или переменных в рамках потенциальных вредоносных путей по своей сути являются изменчивыми в пространственно-временных масштабах. Не исключено, что некоторые источники изменчивости теоретически можно объяснить с помощью очень подробной механистической модели или более точных измерений, но на практике это может быть излишним. Зачастую достаточной и гораздо более экономически эффективной стратегией является простое описание характеристик изменения и проецирование его эффекта посредством оценки риска.

Последствия изменчивости для прогнозов, полученных в результате оценки риска, можно отразить несколькими способами. Распространенный подход заключается в многократном повторении расчетов риска, когда при каждом повторении допускается реалистичное изменение параметров процессно-ориентированных моделей оценки риска (см. приложение I). Приближенность к реальным условиям достигается путем точного присвоения соответствующего вероятностного распределения каждому параметру неопределенности. Выбор вероятностного распределения определяется теорией, наблюдаемым изменением параметра или экспертным мнением. Так, в работе Сюй и др. (Xu and others (2010)) для отражения мнений экспертов об изменчивости ключевых параметров жизненного цикла комаров, включая показатели выживаемости и плодовитости, используется очень гибкое вероятностное распределение (бета-распределение). Аналогичным образом, Хосак и др. (Hosack and others (2021)) использовали общее (хоть и в данном случае трансформированное) нормальное распределение, чтобы отразить мнения экспертов о том, как параметры, определяющие способность живых модифицированных комаров быть переносчиками заболеваний, изменяются по мере привыкания комаров к лабораторным условиям.

Для вероятностного представления изменчивости в моделях оценки риска и использования связанных с ним методов, необходимых для проецирования их последствий для оценок риска, необходимы соответствующая подготовка и хорошее понимание теории вероятностей. Специалисты, желающие использовать эти методы в оценке рисков ЖИО-ГИД, должны либо

пройти базовую теоретическую и методическую подготовку, либо обратиться за помощью к соответствующим экспертам.

Глубокая неопределенность и «неизвестное неизвестное»

Глубокая неопределенность возникает в ситуациях, когда гносеологическая неопределенность или изменчивость настолько значительны, что специалисты по анализу риска не обладают достаточными знаниями, или стороны, принимающие решение, не могут договориться о: (i) соответствующих моделях для описания взаимодействий между переменными системы; (ii) вероятностных распределениях, отражающих неопределенность в отношении ключевых переменных и параметров в этих моделях; и(или) (iii) том, как оценивать желательность альтернативных результатов (Institute of Medicine, 2013). Оценка риска для ЖИО-ГИД, которые разрабатываются для распространения в больших (континентальных) масштабах или сохранения в течение длительных периодов времени (десятилетий), может испытать на себе неопределенность именно такого типа. Так, например, Зен и др. (Then and others (2020)), утверждают, что «эффекты последующего поколения», которые могут возникнуть, когда ЖИО-ГИД будут спариваться с генетически разнообразными целевыми популяциями в сложных экосистемах, а также эффекты, вызванные взаимодействием генома с окружающей средой, могут привести к высокому уровню неопределенности в оценке риска ЖИО-ГИД.

В действующих руководящих указаниях по устранению глубокой неопределенности в оценке рисков специалистам по анализу риска рекомендуется сравнивать или объединять прогнозы нескольких моделей, которые соответствуют имеющимся знаниям (Cox, 2012). В качестве альтернативного варианта для определения возможных будущих состояний мира специалисты по анализу риска могут использовать сценарный анализ, когда на этапе формулирования проблемы они описывают гипотетические, но концептуально осуществимые вредоносные пути и используют ряд отдельных значений – например, наилучший/наихудший случай – или намеренно неточные (например, порядок величин) оценки параметров модели (Spiegelhalter and Nauke, 2011). Акцент в таких ситуациях может смещаться с использования прогнозов риска на определение стратегий регулирования риска, которые эффективны во многих (в идеале всех) сценариях, а также на определение стратегий мониторинга на этапе после высвобождения, обеспечивающих быструю обратную связь и анализ реальных результатов (Institute of Medicine, 2013).

Модели оценки риска обычно включают множество параметров (см. приложение I), которые поддаются изучению в большей или меньшей степени; различия в показателях плодовитости и смертности в популяции ЖИО-ГИД могут быть изучены хорошо, тогда как коэффициенты межвидовой конкуренции и скорость рассеяния на большие расстояния – плохо. В этих обстоятельствах целесообразным может быть использование смешанной стратегии, которая сочетает в себе вероятностные оценки изменчивости хорошо охарактеризованных параметров и сценарии, при которых учитывается возможность наилучшего/наихудшего развития событий для плохо охарактеризованных параметров.

Однако не существует рабочего определения того, в каких случаях отсутствие консенсуса относительно подходящей модели или диапазона значений, которые может иметь определенный параметр, представляет собой случай глубокой неопределенности (Institute of Medicine, 2013). В конечном итоге специалисты по анализу риска, эксперты и надзорные органы в области биобезопасности должны вынести суждение о том, являются ли модели и оценки параметров,

используемые в оценке риска, правдоподобными, согласующимися с теорией и оправданными в свете имеющейся доказательной базы.

Наконец, важно признать, что для проведения строгого и систематического анализа неопределенности в рамках оценки риска необходимы специальные навыки и вычислительные ресурсы, а количество потенциальных вредоносных путей, которые можно умозрительно представить на этапе формулирования проблемы, всегда будет зависеть от практических ограничений. Более того, многочисленные модели и варианты сценарного анализа не могут уберечь от самой глубокой формы неопределенности – «неизвестного неизвестного», то есть незнания, выходящего за пределы того, о чем мы знаем, что мы этого не знаем. При этом актуальные руководящие указания по этой теме весьма однозначны: лица, принимающие решения, должны понимать, что «неизвестное неизвестное» по определению не может быть ни определено количественно, ни описано в какой-либо оценке риска, и поэтому должны действовать соответствующе (EFSA, 2018).

Приложение III

Руководящие принципы Всемирной организации здравоохранения по тестированию генетически модифицированных комаров

Всемирная организация здравоохранения выпустила второе издание своих Руководящих принципов по тестированию генетически модифицированных комаров (ВОЗ), в котором ЖИК обозначаются как «генетически модифицированные комары (ГМК)» (“genetically modified mosquitoes (GMMs)”), а ЖИК-ГИД – как «комары, модифицированные с помощью генного драйва (КМГД)» (“gene drive modified mosquitoes (GDMMs)”). Согласно рекомендации ВОЗ критерием безопасности для перехода от лабораторных испытаний ЖИК-ГИД к этапу полевых испытаний является «хорошо аргументированное обоснование того, что КМГД не причинят больше вреда здоровью человека, чем дикие комары того же генетического происхождения, и больше вреда экосистеме, чем другие традиционные меры борьбы с переносчиками болезней» (WHO, 2021b, section 3.7).

В порядке сравнения ВОЗ указывает на то, что биологически значимый прецедент уже существует в испытаниях средств биологической борьбы (к таковым ЖИК-ГИД не относится), которые, как ожидается, также будут распространяться и сохраняться в окружающей среде, способны к трансграничному перемещению и, более того, после высвобождения не могут быть изъяты из среды (WHO, 2021b, section 5.3.5). Международная конвенция по защите растений, контроль за соблюдением которой осуществляет Продовольственная и сельскохозяйственная организация Объединенных Наций, предусматривает необходимость проведения строгой научно обоснованной оценки экологических рисков, основанной на Международных стандартах по фитосанитарным мерам. На основе этого подхода во многих юрисдикциях были созданы национальные системы надзора.

В данном случае аналогичным примером высвобождения агента биологического контроля в окружающую среду, также включающего трансграничное перемещение, является проведенное в 22 странах Африки высвобождение южноамериканского неотропического паразитоида *Aroanagytus (Epidinocarsis) lopezi* (отряд перепончатокрылые, семейство энциртиды) для успешной борьбы с непреднамеренной интродукцией вредителя маниоки – мучнистого червеца *Phenacoccus manihoti*. Аналогичным образом в Австралии, Вьетнаме и Индонезии до этапа полевых испытаний была проведена тщательная оценка экологического риска зараженных вольбахией комаров желтолихорадочных (*Aedes aegypti*), которые, хотя и не подлежали регулированию как ГМК, после высвобождения в окружающую среду не могли быть изъяты из нее (WHO, 2021b). Следует отметить, что интродукцию *вольбахии* теоретически можно «отменить» путем возврата к исходному неинфицированному состоянию с помощью стратегии подавления зараженной популяции, в результате чего частота передачи инфекции оказывается ниже заданного порога, но это представляется маловероятным, за исключением небольших и изолированных популяций (Turelli and Barton, 2017).

ВОЗ отмечает важнейшую роль проведения оценки экологических рисков перед любым предлагаемым высвобождением в окружающую среду, признавая, что она осуществляется на институциональном и национальном уровнях и обычно базируется на национальном законодательстве в области биобезопасности, которое, в свою очередь, в 172 странах мира основано на Картахенском протоколе по биобезопасности к Конвенции о биологическом разнообразии (WHO, 2021b, section 5). В контексте самоподдерживающихся, нелокализирующихся и низкопороговых КМГД ВОЗ рекомендует, чтобы на этапе перехода от

испытаний в физически ограниченном пространстве к полевым испытаниям учитывались (i) итоги тщательной оценки экологического риска на основе результатов испытаний комаров с генным драйвом, проводимых в лабораториях и инсектариях, (ii) энтомологические, эпидемиологические и экологические данные из предполагаемых мест проведения полевых испытаний; (iii) результаты математического моделирования поведения системы генного драйва в месте проведения полевых испытаний (WHO, 2021b, section 1.5.1).

Приложение IV

Таксономическая классификация семейства комариные (Culicidae)¹⁵

Подсемейство	Триба	Род
Аноphilinae		<i>Anopheles</i> (малярийные комары)(An.), <i>Bironella</i> (Bi.), <i>Chagasia</i> (Ch.)
Culicinae	Aedeomyiini	<i>Aedeomyia</i> (Ad.)
	Aedini	<i>Aedes</i> (кусаки)(Ae.), <i>Armigeres</i> (Ar.), <i>Eretmapodites</i> (Er.) <i>Haemagogus</i> (Hg.), <i>Heizmannia</i> (Hz.), <i>Opifex</i> (Op.), <i>Psorophora</i> (Ps.), <i>Udaya</i> (Ud.), <i>Zeugomyia</i> (Ze.)
	Culicini	<i>Culex</i> (кулексы) (Cx.), <i>Deinocerites</i> (De.), <i>Galindomyia</i> (Ga.)
	Culisetini	<i>Culiseta</i> (Cs.)
	Ficalbiini	<i>Ficalbia</i> (Fi.), <i>Mimomyia</i> (Mi.)
	Hodgesiini	<i>Hodgesia</i> (Ho.)
	Mansoniini	<i>Coquillettidia</i> (Cq.), <i>Mansonia</i> (Ma.)
	Orthopodomyiini	<i>Orthopodomyia</i> (Or.)
	Sabethini	<i>Sabethes</i> (Sa.), <i>Wyeomyia</i> (Wy.), <i>Phoniomyia</i> (Ph.), <i>Limatus</i> (Li.), <i>Trichoprosopon</i> (Tr.), <i>Shannoniana</i> (Sh.), <i>Runchomyia</i> (Ru.), <i>Johnbelkinia</i> (Jb.), <i>Isostomyia</i> (Is.), <i>Tripteroides</i> (Tp.), <i>Malaya</i> (Ml.), <i>Topomyia</i> (To.), <i>Maorigoeldia</i> (Mg.)
	Toxorhynchitini	<i>Toxorhynchites</i> (Tx.)
	Uranotaeniini	<i>Uranotaenia</i> (Ur.)

¹⁵ Адаптировано на основе Foster and Walker (2019).

Приложение V

Неисчерпывающий перечень видов комаров, являющихся переносчиками болезней

Хозяин	Вид комара	Болезнь	Возбудитель	Источник(и)
Человек	<i>Aedes aegypti</i> (комар/кусака желтолихорадо- чный)	Чикунгунья	Вирус	WHO, 2022a
		Лихорадка денге	Вирус	WHO, 2023b
		Лихорадка Майаро**	Вирус	Celone and others, 2021
		Лимфатический филяриоз	Нематода	WHO, 2023c
		Лихорадка Рифт- Валли	Вирус	Gregor and others, 2021
		Городская желтая лихорадка	Вирус	Shinde and others, 2022; WHO, 2023e
		Лихорадка Зика	Вирус	Kauffman & Kramer, 2017
	<i>Ae. africanus</i>	Лихорадка Зика	Вирус	Haddow and others, 1964
	<i>Ae. Albopictus</i> (азиатский тигровый комар)	Чикунгунья	Вирус	WHO, 2022a
		Лихорадка денге		WHO, 2019
		Вирус Джеймстаун- Каньон	Вирус	Paupy and others, 2009
		Лимфатический филяриоз	Нематода	WHO, 2023c
		Лихорадка Майаро	Вирус	Celone and others, 2021
		Вирус Потоси	Вирус	Paupy and others, 2009
		Лихорадка Зика	Вирус	Kauffman & Kramer, 2017; WHO, 2019, 2022b
	<i>Ae. atropalpus</i>	Энцефалит Ла- Кросс	Вирус	Giunti and others, 2023
		Лихорадка Западного Нила	Вирус	Giunti and others, 2023
	<i>Ae. bromeliae</i>	Лихорадка денге	Вирус	Foster and Walker, 2019
		Желтая лихорадка	Вирус	
	<i>Ae. cantans</i>	Вирус Тягиня**	Вирус	Cai and others, 2023
	<i>Ae. caspius</i> (комар/кусака каспийский)	Вирус Тягиня	Вирус	Calzolari and others, 2022
	<i>Ae. cinereus</i>	Кроличья лихорадка (туляремия)	Бактерии	Petersen and others, 2009
	<i>Ae. communis</i> (комар/кусака двухполосный)	Лихорадка Синдбис	Вирус	Wilkman and others, 2023
<i>Ae. dorsalis</i> (комар/кусака пятнистоспинный)	Калифорнийский энцефалит	Вирус	Foster and Walker, 2019	
<i>Ae. excrucians</i>	Лихорадка Синдбис	Вирус	Wilkman and others, 2023	

<i>Ae. furcifer</i>	Лихорадка денге	Вирус	Foster and Walker, 2019
<i>Ae. hensilli</i>	Лихорадка Зика	Вирус	Duffy and others, 2009
<i>Ae. japonicus</i>	Лихорадка Кэш-Валли**	Вирус	Waddell and others, 2019
<i>Ae. luteocephalus</i>	Лихорадка денге	Вирус	Foster and Walker, 2019
	Желтая лихорадка	Вирус	
	Лихорадка Зика	Вирус	Epelbion and others, 2017
<i>Ae. melanimon</i>	Вирус калифорнийского энцефалита	Вирус	Foster and Walker, 2019
<i>Ae. niveus</i>	Лимфатический филяриоз	Нематода	Foster and Walker, 2019
<i>Ae. opok</i>	Лихорадка денге	Вирус	Foster and Walker, 2019
<i>Ae. polynesiensis</i>	Чикунгунья	Вирус	Richard and others, 2016
	Лихорадка денге	Вирус	Foster and Walker, 2019
	Лимфатический филяриоз	Нематода	
<i>Ae. pseudoscutellaris</i>	Лихорадка денге	Вирус	Foster and Walker, 2019
	Лимфатический филяриоз	Нематода	Foster and Walker, 2019
<i>Ae. rotumae</i>	Лихорадка денге	Вирус	Foster and Walker, 2019
<i>Ae. scapularis</i>	Лихорадка Кэш-Валли**	Вирус	Waddell and others, 2019
<i>Ae. scutellaris</i>	Лихорадка денге	Вирус	Foster and Walker, 2019
<i>Ae. sollicitans</i>	Лихорадка Кэш-Валли**	Вирус	Waddell and others, 2019
<i>Ae. taeniorhynchus</i>	Лихорадка Кэш-Валли**	Вирус	Waddell and others, 2019
<i>Ae. taylori</i>	Лихорадка денге	Вирус	Foster and Walker, 2019
<i>Ae. triseriatus</i>	Энцефалит Ла-Кросс	Вирус	
<i>Ae. vexans</i>	Лихорадка Кэш-Валли**	Вирус	Waddell and others, 2019
	Вирус Тягиня	Вирус	Cai and others, 2023; Mravcova and others, 2023
<i>Ae. vittatus</i>	Желтая лихорадка**	Вирус	Sudeep and Shil, 2017
<i>Anopheles gambiae</i>	Малярия	Плазмодий	Djihinto and others, 2022
	Лимфатический филяриоз	Нематода	Foster and Walker, 2019
<i>An. arabiensis</i>	Малярия	Плазмодий	Djihinto and others, 2022

	Лимфатический филяриоз	Нематода	Foster and Walker, 2019
<i>An. Barbirostris</i>	Лимфатический филяриоз	Нематода	Foster and Walker, 2019
<i>An. coluzzii</i>	Малярия	Плазмодий	Djihinto and others, 2022
<i>An. funestus</i>	Малярия	Плазмодий	Djihinto and others, 2022
<i>An. stephensi</i>	Малярия	Плазмодий	Djihinto and others, 2022
<i>Anopheles punctipennis</i>	Лихорадка Кэш- Валли**	Вирус	Waddell and others, 2019
<i>An. quadrimaculatus</i>	Лихорадка Кэш- Валли**	Вирус	Waddell and others, 2019
<i>Coquillettidia richiardi</i>	Лихорадка Синдбис	Вирус	Wilkman and others, 2023
<i>Culex annulirostris</i>	Энцефалит Мюррей-Валли	Вирус	Braddick and others, 2023
<i>Cx. antennatus</i>	Лихорадка Рифт- Валли	Вирус	Tantely and others, 2015
<i>Cx. nigripalpus</i>	Энцефалит Сент- Луис	Вирус	Curren and others, 2018
<i>Cx. pipiens</i>	Лихорадка Рифт- Валли	Вирус	Foster & Walker, 2019
	Энцефалит Сент- Луис	Вирус	Curren and others, 2018
	Вирус Усуту	Вирус	Braack and others, 2018;
	Лихорадка Западного Нила	Вирус	Colpitts and others, 2012
<i>Cx. quinquefasciatus</i>	Лимфатический филяриоз	Нематода	Foster & Walker, 2019
	Энцефалит Сент- Луис	Вирус	Curren and others, 2018
	Лихорадка Западного Нила	Вирус	Colpitts and others, 2012
<i>Cx. rubinotus</i>	Вирус Банзи	Вирус	Braack and others, 2018; MacIntyre and others, 2023
<i>Cx. stigmatosoma</i>	Лихорадка Западного Нила	Вирус	Colpitts and others, 2012
<i>Cx. tarsalis</i>	Энцефалит Сент- Луис	Вирус	Curren and others, 2018
	Лихорадка Западного Нила	Вирус	Colpitts and others, 2012
<i>Cx. thriambus</i>	Лихорадка Западного Нила	Вирус	Colpitts and others, 2012
<i>Cx. tritaeniorhynchus</i>	Японский энцефалит	Вирус	Lessard and others, 2021
<i>Cx. univittatus</i>	Вирус Западного Нила	Вирус	Cornel and others, 1993
<i>Cx. vishnui</i>	Японский энцефалит	Вирус	Maquart and others, 2022

	<i>Haemagogus janthinomys</i>	Лихорадка Майаро	Вирус	Hoch and others, 1981; Periera and others, 2021; Celone and others, 2022
		Желтая лихорадка	Вирус	Celone and others, 2022
	<i>Hg. leucocelaenus</i>	Желтая лихорадка	Вирус	Da Silva and others, 2020
	<i>Hg. lucifer</i>	Желтая лихорадка	Вирус	Foster and Walker, 2019
	<i>Mansonia annulifera</i>	Лимфатический филяриоз	Нематода	Foster and Walker, 2019
	<i>Ma. uniformis</i>	Лимфатический филяриоз	Нематода	Foster and Walker, 2019
Другие животные	<i>Ae. albopictus</i> (азиатский тигровый комар)	Вирус восточного энцефалита лошадей	Вирус	Little and others, 2021
		Дирофиляриоз собак	Нематода	Morchon and others, 2012
	<i>Ae. circumluteolus</i>	Вирус Вессельсброн	Вирус	Foster and Walker, 2019
	<i>Ae. mcintoshi</i>	Вирус Вессельсброн	Вирус	Foster and Walker, 2019
	<i>Cx. tarsalis</i>	Вирус западного энцефалита лошадей	Вирус	Eldridge and others, 2004
	<i>Cx. tritaeniorhynchus</i>	Вирус Тембусу	Вирус	Hamel and others, 2023
	<i>Cx. taeniopus</i>	Вирус венесуэльского энцефалита лошадей	Вирус	Torres and others, 2017
	<i>Culiseta melanura</i>	Вирус восточного энцефалита лошадей	Вирус	Armstrong and Andreadis, 2010
	<i>Psorophora confinnis</i>	Вирус венесуэльского энцефалита лошадей	Вирус	Torres and others, 2017

Примечание. *Известный/компетентный переносчик; **Зооноз

Приложение VI

Существующее положение дел в области разработки живых измененных комаров, содержащих генно-инженерные драйвы, для борьбы с переносчиками болезней

Целевое трансмиссивное заболевание	Целевой вид комара-переносчика	Порог ГИД для высвобождения в окружающую среду	Жизнестойкость ГИД в целевых популяциях	Распространение ГИД в целевых популяциях	Основной механизм ГИД	Желаемое воздействие на целевые популяции	Этап разработки ГИД	Источники
Малярия	<i>An. gambiae</i> s.l.	Низкий	Самоподдерживающийся	Нелокализованное	Хоминг	Супрессия	Моделирование, линии выведены и протестированы в инсектарии на целевых видах	Hammond and others 2021; Kyrou and others 2018; North and others, 2019
					Хоминг	Модификация	Моделирование, линии выведены и протестированы в инсектариях на целевых видах	Carballar-Lejarazu and others, 2023
					Хоминг с механизмом нарушения соотношения полов	Супрессия	Моделирование, линии выведены и протестированы в инсектариях на целевых видах	Simoni and others, 2020
					Хоминг на основе интегрального и модульного механизма	Модификация, потенциально в сочетании со супрессией популяции	Моделирование, линии выведены и протестированы в инсектариях на целевых видах	Nash and others, 2019; Hoermann and others, 2021; Ellis and others, 2022; Hoermann and others, 2022
					Y-драйв	Супрессия	Только моделирование	Deredec and others, 2011
				Локализованное	Двойной драйв,			

					хонинг	Супрессия или модификация	Только моделирование	Sudweeks and others, 2019; Willis and Burt, 2021
	<i>An. funestus</i>	Низкий	Самоподдерживающийся	Нелокализованное	Хонинг	Супрессия	Осуществляемая при помощи CRISPR-Cas9 геномная вставка трансгенов посредством направляемой гомологией репарации у целевых видов	Li and others, 2018; Quinn and others, 2021
	<i>An. stephensi</i>	Низкий	Самоподдерживающийся	Нелокализованное	Хонинг	Модификация	Линии выведены и протестированы в инсектариях на целевых видах	Gantz and others, 2015; Pham and others, 2019
					Система восстановления на основе токсина-антидота, хонинг	Модификация	Линии выведены и протестированы в инсектариях на целевых видах	Adolfi and others, 2020
Денге, желтая лихорадка, чикунгуња, вирусы Зика	<i>Ae. aegypti</i>	Низкий	Самоподдерживающийся	Нелокализованное	MEDEA (доминантный фактор эмбриональной летальности с материнским эффектом)	Модификация	Моделирование	Legros and others, 2013
		Высокий	Самоподдерживающийся	Локализованное	Двулокусное ослабленное доминирование	Модификация	Моделирование	Edgington and Alphey, 2017, 2018; Sánchez and others, 2020
			Самоограничивающийся	Локализованное	Хонинг	Расщепленный драйв	Модификация	Моделирование, линии выведены и протестированы в

					Система восстановления на основе токсина-антидота	Модификация	Моделирование	модельной системе <i>дрозофилы</i> , линии комаров выведены и протестированы Legros and others, 2013	and 2021; Anderson 2023
<i>Нитчатка Банкрофта</i> лимфатический филяриоз, вирус Западного Нила, энцефалит Сент-Луис	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	Высокий	Самоограничивающийся	Локализованное	Хоминг, расщепленный драйв	Модификация	Линии выведены и протестированы в инсектариях на целевых видах	Harvey-Samuel and others, 2023	
Потенциально целый ряд других переносчиков (например, виды <i>Anopheles</i> , <i>Aedes</i> или <i>Culex</i> из Южной Америки или Азиатско-Тихоокеанского региона)	Потенциально целый ряд других заболеваний (например, малярия или арбовирусные инфекции из Южной Америки или Азиатско-Тихоокеанского региона)	Низкий	Самоподдерживающийся	Нелокализованное	MEDEA (доминантный фактор эмбриональной летальности с материнским эффектом)	Модификация	Моделирование, линии выведены и протестированы только в модельной системе <i>дрозофилы</i>	Chen and others, 2007; Buchman and others, 2018a	
		Высокий	Самоограничивающийся	Локализованное	Система восстановления на основе токсина-антидота	Модификация	Моделирование, линии выведены и протестированы только в модельной системе <i>дрозофилы</i>	Oberhofer and others, 2019, 2020b	
			Самоограничивающийся	Локализованное	Система восстановления на основе токсина-антидота, расщепленный драйв	Модификация или супрессия	Моделирование, линии выведены и протестированы только в модельной системе <i>дрозофилы</i>	Gould and others, 2008; Akbari and others, 2013; Champer and others, 2020a, 2020b; Oberhofer and others, 2020a and others, 2021	

	<p>Однолокусное ослабленное доминирование</p>	<p>Модификация или супрессия</p>	<p>Моделирование, линии выведены и протестированы только в модельной системе <i>дрозофилы</i></p>	<p>Reeves and others, 2014, Buchman and others, 2018b, 2021; Dhole and others, 2018, 2019</p>
--	---	--------------------------------------	---	---

Приложение VII

Системы генно-инженерного драйва

А. Хоминг

В случае с хомингом ГИД приводит к экспрессии зародышевой линии эндонуклеазы CRISPR-Cas9 и направляющих РНК, которые в совокупности распознают и расщепляют специфические последовательности в геноме (Burt and others, 2018; Connolly and others, 2023). Вставка данного ГИД осуществляется непосредственно в его геномное целевое местоположение на одной из хромосом пары гомологичных хромосом ЖИК. В результате согласованного действия направляющей РНК и Cas9 в клетках зародышевой линии в целевом сайте ДНК гомологичной хромосомы, не содержащей ГИД, возникает двухцепочечный разрыв. Для восстановления двухцепочечного разрыва клетки зародышевой линии активируют механизмы репарации, направляемые гомологией. В качестве матрицы репарации они используют гомологичную хромосому, содержащую ГИД. Фланкирующие последовательности по обе стороны от ГИД, как и сам ГИД, репарируются внутрь двухцепочечного разрыва в целевом сайте гомологичной хромосомы, ранее принадлежавшей дикому типу. Данный процесс хоминга создает пары родительских гомологичных хромосом, которые обычно гомозиготны по ГИД, что приводит к суперменделевскому наследованию ГИД в потомстве. Таким образом, ожидается, что после введения ГИД в спаривающиеся популяции комаров он будет расти по численности или по драйву и распространяться в целевых популяциях комаров.

Б. Y-драйв

Данная форма генного драйва также называется мейотическим дрейфом. Как и в случае с человеком, в клетках самца комара содержатся как X-, так и Y-хромосомы, тогда как клетки самок содержат только две родительские копии X-хромосомы. Поскольку ГИД расположен на Y-хромосоме, то наследуется только самцами комаров. ГИД также экспрессирует ДНК-эндонуклеазу в зародышевых клетках самца, которая расщепляет геномный целевой сайт на X-хромосоме. Это означает, что сперматозоиды самца комара с X-хромосомами отсекаются и становятся нежизнеспособными; выживают только сперматозоиды с Y-хромосомами. При спаривании самца ЖИК-ГИД с самкой дикого типа производится потомство, которое может иметь только X-хромосому от матери и Y-хромосому от отца. Пока что такая система тестировалась исключительно в лабораторных условиях (Simoni, 2020) или посредством моделирования (Metchanun and others, 2022).

С. Система восстановления на основе токсина-антидота

Различные системы токсина-антидота ГИД состоят из генетически связанных пар трансгенов, один из которых кодирует токсин, а другой – антидот (Нау and others, 2021). Экспрессия ГИД в ЖИК приводит к гибели гамет или потомства, не содержащих ГИД, в результате чего происходит увеличение частоты встречаемости ЖИК-ГИД по сравнению с комарами дикого типа. Например, в системах *расщепления и восстановления* (ClvR) или *рецессивного по токсину-антидоту эмбриона* (TARE) экспрессия зародышевой линии нуклеазы Cas9 и направляющая РНК используются для разрезов эндогенного гена комара, отвечающего за жизнеспособность. Механизмы репарации клеточного соединения концов вызывают мутации с потерей функции в данном эндогенном гене. При экспрессии в зародышевой линии это приводит к мутациям с потерей функции основных эндогенных генов в ЖИК-ГИД. Антидотная часть ГИД предоставляет перекодированную версию эндогенного гена, который не может быть расщеплен комбинацией Cas9/направляющая РНК. Потомство, не унаследовавшее ГИД, не выживает, поскольку не

обладает перекодированной версией эндогенного гена, отвечающей за восстановление. Таким образом, по сравнению с комарами дикого типа частота встречаемости особей с ГИД увеличивается, обеспечивая их распространение в популяции.

D. Доминантный фактор эмбриональной летальности с материнским эффектом

Система генного драйва на основе *доминантного фактора эмбриональной летальности с материнским эффектом* (MEDEA) состоит из двух генетически связанных компонентов: токсина, экспрессируемого матерью, и антидота, экспрессируемого в зиготе. Токсин состоит из микроРНК, экспрессируемых матерью, которые ингибируют экспрессию эндогенного гена комара, необходимого для раннего эмбриогенеза. Антидот состоит из трансгенной версии того же эндогенного гена комара, необходимого для раннего эмбриогенеза, который при этом был перекодирован таким образом, чтобы он не ингибировался микроРНК. Когда этот антидотный трансген экспрессируется на ранних стадиях эмбрионального развития, он предотвращает потерю экспрессии эндогенного гена комара, что обуславливает выживание эмбрионов. Потомство матерей ЖИК-ГИД с MEDEA, не наследующих ГИД, погибает, потому что не может экспрессировать трансгенный антидот восстановления, в то время как потомство, наследующее ГИД, экспрессирует его и выживает, что приводит к увеличению частоты встречаемости ЖИК-ГИД по сравнению с комарами дикого типа и распространению ГИД среди целевых популяций (Nay and others, 2021).

E. Ослабленное доминирование

Ослабленное доминирование представляет собой форму генного драйва, предложенного для модификации популяции комаров-переносчиков, которая позволяет локализовать распространение среди целевых популяций комаров (Wang and others, 2022a). С учетом наличия требований о высокопороговом высвобождении его можно рассматривать как форму локализованного генного драйва. При ослабленном доминировании с одним локусом гетерозиготы ГИД менее жизнеспособны, чем дикие типы или гомозиготы ГИД, что обычно приводит к появлению самоограничивающихся характеристик. При ослабленном доминировании с двумя локусами комары, не несущие ни одного из двух разных ГИД либо несущие оба ГИД, более жизнеспособны, чем те, которые несут только один из двух ГИД, обычно производя самоподдерживающийся генный драйв.

F. Расщепленные драйвы

Расщепленные драйвы относятся к типу генно-инженерного драйва, состоящему из двух или более несвязанных компонентов, вставленных в разные сайты генома, частота встречаемости которых и распространение в целевых популяциях комаров возрастают только в связке друг с другом. (Champer and others, 2019b; Li and others, 2020; Noble and others, 2019; Oberhofer and others, 2020a). Их рассматривают в качестве основного способа модификации популяции комаров. Как показывают некоторые модели, частота встречаемости таких ЖИК-ГИД в целевых популяциях комаров возрастает, сохраняясь при этом лишь в течении ограниченного периода времени, и далее снижается из-за диссоциации обоих элементов ГИД. Вместе с тем имеются данные, свидетельствующие о том, что расщепленные драйвы могут сохраняться дольше, чем предусмотрено планом исследования, и вести себя как полноценные генные драйвы (Teradas and others, 2023).

G. Двойные драйвы с частными аллелями

Двойные драйвы состоят из двух отдельных элементов, образующих функциональный ГИД (Willis and Burt, 2021). Первый элемент ГИД кодирует Cas9, который при экспрессии вместе с направляющей РНК, распознающей специфический геномный целевой locus («частный аллель») и присутствующей в целевых популяциях комаров, но не представленный в других их популяциях, вызывает хоминг этого элемента ГИД в этом целевом геномном локусе. Отдельный генетически несвязанный элемент ГИД кодирует направляющую РНК, которая распознает второй целевой сайт генома. Наряду с Cas9, экспрессируемым из первого элемента, это позволяет обеспечивать хоминг второго элемента ГИД, который можно использовать в целях подавления или модификации популяции. Вместе оба эти элемента выступают в ЖИК-ГИД в качестве «двойных ГИД» для хоминга как в геномном целевом локусе, необходимом для подавления или модификации популяции, так и в геномном целевом локусе, ограниченном целевой популяцией комаров. В результате происходит локализация двойных ГИД, которые в целевых популяциях комаров функционируют как самоподдерживающийся низкопороговый ГИД, а в нецелевых популяциях – как самоограничивающийся высокопороговый расщепленный драйв. Как показывает моделирование, такие планы могут ограничить распространение и влияние конструкции даже при относительно скромном уровне генетической дифференциации между целевыми и нецелевыми популяциями (Willis and Burt, 2021).

Н. Вторичный драйв

К примерам вторичных драйвов относятся реверсивные драйвы, иммунизирующие драйвы (Esvlet and others, 2014; Girardin, Calvez & Debarre, 2019), перезаписывающие драйвы и e-СНАСR, ERACR (Xu and others, 2020). Эффективность таких стратегий смягчения последствий остается недоказанной. При рассмотрении возможности использования вторичных драйвов необходимо учитывать потенциальные новые генетические перестройки и наличие свидетельств в пользу того, что взаимодействие двух систем может приводить к непредвиденным генетическим эффектам, в результате чего потенциальные результаты становятся еще более непредсказуемыми и сложными (Xu and others, 2020).

Список терминов¹⁶

#	Термин	Рабочее(ие) определение(я)	Источник
	<i>Вред</i>	<i>Фактическое повреждение состояния принимающей среды или здоровья человека или животных или причинение им ущерба. Вместо понятия «вред» также может использоваться словосочетание «неблагоприятное последствие».</i>	Адаптировано на основе: Картахенского протокола (статья 15) (СКБР, 2000); ISO 14791:2019; World Health Organisation, 2021b
	<i>Вредоносный путь</i>	<i>Научно достоверное описание последовательности действий, которые могут привести к причинению вреда. Эти пути определяются на этапе формулирования проблемы.</i> <i>Сопутствующее определение: вред</i>	Адаптировано на основе: EFSA, 2020; OECD, 2023
	<i>Высокопороговый</i>	<i>Как показывает моделирование, системы генного драйва могут иметь пороговый уровень, который определяется соотношением организмов, несущих генный драйв, и организмов дикого типа, причем для того, чтобы организмы с генным драйвом распространялись среди целевой популяции, данный пороговый уровень должен быть превышен. Для высокопороговых драйвов это соотношение является относительно высоким (по сравнению с низкопороговым драйвом), и в теории они с большей вероятностью будут демонстрировать ограниченное распространение.</i> <i>Сопутствующие определения: низкопороговый драйв, локализованный драйв, целевая популяция</i>	Адаптировано на основе: Alphey and others, 2020; Australian Academy of Sciences, 2017; World Health Organisation, 2021b
	<i>Выявление опасности</i>	<i>Этап процесса оценки риска, включающий определение потенциальных источников вреда, препятствующего достижению целей защиты, а также определение причинно-следственного пути, приводящего к этому вреду.</i>	Адаптировано на основе: Office of the Gene Technology Regulator, 2005; World Health Organisation, 2021b

¹⁶ Настоящий список терминов носит справочный характер, не содержит официальных определений и не является терминологическим глоссарием.

		<i>Сопутствующие определения: вред, цели защиты, оценка риска</i>	
	<i>Генно-инженерный драйв (ГИД)</i>	<i>Система генного драйва, созданная путем использования методов рекомбинантной ДНК.</i>	Адаптировано на основе: Alphey and others, 2020; Australian Academy of Sciences, 2017
	<i>Гипотеза риска</i>	<i>Для каждого постулируемого вредоносного пути формулируются соответствующие гипотезы риска, позволяющие специалисту по оценке риска определить степень вероятности возникновения такого пути.</i>	Адаптировано на основе: OECD, 2023
		<i>Сопутствующие определения: вредоносный путь, специалист по оценке риска</i>	
	<i>Живой измененный организм (ЖИО), живой измененный комар (ЖИК)</i>	<i>Любой живой организм, обладающий новой комбинацией генетического материала, полученной благодаря использованию современной биотехнологии.</i>	Картахенский протокол, п. (g) статьи 3 (СКБР, 2000)
	<i>Заявитель</i>	<i>Физическое лицо или организация, подающее в уполномоченное государственное ведомство или контрольно-надзорный орган заявку на одобрение или разрешение регламентированного вида деятельности. В качестве заявителя может выступать разработчик.</i>	Неприменимо (незаимствованный термин)
		<i>Сопутствующее определение: разработчик</i>	
	<i>Испытание с открытым высвобождением</i>	<i>Одно или несколько последовательных испытаний в полевых условиях с возрастающими масштабом, продолжительностью и сложностью, проводимые в одном или нескольких местах, которые могут включать меры по ограничению распространения. Испытания проводятся с целью сбора данных, в том числе об энтомологической и эпидемиологической эффективности, распространении, особенностях поведения и экологическом взаимодействии.</i>	WHO 2021b
		<i>Сопутствующее определение: меры по ограничению распространения</i>	

	<p><i>Карго-ген/нагрузочный ген</i></p>	<p><i>Функциональный ген или кассета, связанные со вставкой генно-инженерного драйва, которая, не являясь необходимой для функционирования генно-инженерного драйва, направлена на распространение связанных с ней гена/кассеты среди целевой популяции.</i></p>	<p>Alphey and others, 2020: публикация сообщества исследователей генного драйва, в которой предлагается перечень стандартизированных определений. Для обеспечения согласованности с другими определениями в этом списке терминов к опубликованному определению были добавлены слова «-инженерный» и «целевой».</p>
		<p><i>Сопутствующие определения: генно-инженерный драйв, целевая популяция</i></p>	
	<p><i>Комплексная борьба с вредителями</i></p>	<p><i>Тщательный учет всех доступных методов контроля популяций вредителей и последующая интеграция соответствующих мер, препятствующих их распространению. Представляет собой сочетание биологических, химических, физических и специфических (обусловленных конкретной культурой) стратегий и методов ведения сельского хозяйства для выращивания здоровых сельскохозяйственных культур и сведения к минимуму использования пестицидов, снижения или минимизации риска, создаваемого пестицидами для здоровья человека и окружающей среды, осуществляемых в целях борьбы с вредителями на устойчивой основе.</i></p>	<p>Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2024</p>
	<p><i>Конечная точка оценки</i></p>	<p><i>Выражение подлежащей защите экологической ценности, технически определяемое как объект (например, вид, популяция или среда обитания) и его признак (например, численность, распространение, смертность), который можно измерить или смоделировать.</i></p>	<p>Адаптировано на основе: EFSA GMO Panel, 2010; NASEM, 2016; OECD, 2023; World Health Organisation, 2001</p>
		<p><i>Сопутствующее определение: конечные точки измерения</i></p>	
	<p><i>Конечные точки измерения</i></p>	<p><i>Измеримый показатель изменения конечной точки оценки, например, плотности и численности вида</i></p>	<p>Suter II, 2006.</p>
		<p><i>Сопутствующие определения: конечная точка оценки</i></p>	

	<i>Меры по ограничению распространения</i>	<p><i>Комплекс мер по предотвращению или минимизации непреднамеренного высвобождения из специально предусмотренного пространства в окружающую среду организмов, таких как живые измененные комары, содержащих генно-инженерный драйв (см. «живой измененный организм»). Может включать исследования, проводимые в условиях ограничения физического пространства (так называемого «контейнмента»), а также меры, предусматривающие физические барьеры, включая лабораторные помещения, инсектарии и популяционные садки. На открытом воздухе могут использоваться садки большого размера, а дополнительные экологические меры по ограничению распространения могут включать географическую/пространственную и(или) климатическую изоляцию</i></p> <p><i>Сопутствующие определения: генно-инженерный драйв, живой измененный организм</i></p>	Адаптировано на основе пояснительного текста: World Health Organisation, 2021b
	<i>Место обитания</i>	<i>Тип местности или место естественного обитания того или иного организма или популяции</i>	Статья 2 («Использование терминов») Конвенции о биологическом разнообразии
	<i>Механизмы интерференции</i>	<i>Механизм генного драйва, при котором трансгенная конструкция передается с нарушением равновероятности, что приводит к интерференции с механизмом наследования или функцией генов дикого типа. Среди изученных примеров: мейотический дрейф.</i>	Адаптировано на основе: NASEM, 2016; World Health Organisation, 2021b
	<i>Механизмы сверхчастотной репликации</i>	<i>Механизм генного драйва, при котором трансгенная конструкция передается с нарушением равновероятности, что приводит к более частой, по сравнению с другими генами, репликации. Известно, что с помощью этого механизма обеспечивается драйв генов хоминг-эндонуклеазы.</i>	Адаптировано на основе: MacFarlane and others, 2023; WHO 2021b

	<i>Надзорный орган</i>	<i>Контролирующая структура или государственное ведомство, отвечающее за регулирование определенных видов деятельности, в том числе, например, связанных с ЖИО-ГИД; надзорный орган может отвечать за выдачу официальных одобрений и разрешений, контроль выполнения норм и предписаний и обеспечение соблюдения нормативных условий.</i>	Неприменимо
	<i>Низкопороговый</i>	<p><i>Как показывает моделирование, системы генного драйва могут иметь пороговый уровень, который определяется соотношением организмов, несущих генный драйв, и организмов дикого типа, причем для того, чтобы организмы с генным драйвом распространялись среди целевой популяции, данный пороговый уровень должен быть превышен. Для низкопороговых драйвов это соотношение является относительно низким (по сравнению с высокопороговым драйвом), и в теории незначительного начального высвобождения особей, несущих генный драйв, будет достаточно для распространения драйва среди большой целевой популяции.</i></p> <p><i>Сопутствующие определения: высокопороговый драйв</i></p>	Адаптировано на основе: Alphey and others, 2020; Australian Academy of Sciences, 2017
	<i>Опасность</i>	<p><i>Источник потенциального вреда.</i></p> <p><i>Сопутствующее определение: вред</i></p>	ISO 14791:2019; Office of the Gene Technology Regulator, 2005
	<i>Определение характеристик риска</i>	<p><i>Заключительный этап процесса оценки риска, в ходе которого дается оценка общего риска для достижения целей защиты на основе вероятности возникновения и воздействия выявленных неблагоприятных последствий.</i></p> <p><i>Сопутствующие определения: цели защиты, риск, оценка риска</i></p>	Адаптировано на основе: World Health Organisation, 2021b
	<i>Орган по оценке риска</i>	<i>Структура, которая занимается оценкой риска, в том числе, например, для подачи заявки на осуществление регламентируемой</i>	Неприменимо

	<p>деятельности в связи с ЖИО-ГИД; орган по оценке риска проверяет научные данные и информацию, представленные заявителем, с тем чтобы оценить риски, связанные с предлагаемой регламентируемой деятельностью, и может выносить рекомендации по регулированию риска.</p> <p>Сопутствующие определения: заявитель, риск, оценка риска, регулирование риска</p>	
Орган по регулированию риска	<p>Структура, которая определяет и(или) осуществляет меры по регулированию риска. В некоторых юрисдикциях, например, в Европейском союзе, орган по регулированию риска выносит решения нормативно-правового характера (см. также «надзорный орган»).</p> <p>Сопутствующие определения: надзорный орган, регулирование риска</p>	
Оценка риска	<p>Процесс оценки потенциальных рисков, связанных с определенными факторами опасности. Включает четыре этапа: выявление опасности, определение характеристик опасности, оценка воздействия и определение характеристик риска.</p> <p>Сопутствующие определения: опасность, выявление опасности, определение характеристик риска</p>	EFSA, 2016a; World Health Organisation 2021b
Переносчик	<p>Агент, переносящий и передающий возбудитель инфекции в другой живой организм.</p>	Адаптировано на основе: World Health Organisation, 2020
Пределы обеспокоенности	<p>Уровень защиты окружающей среды, установленный для конечной точки измерения и выраженный через минимальные экологические эффекты, которые считаются биологически значимыми и имеют достаточные масштабы, чтобы быть вредоносными.</p> <p>Сопутствующие определения: конечная точка измерения, вред</p>	EFSA GMO Panel, 2010

	<i>Разработчик</i>	<i>Субъект/субъекты, осуществляющие исследования и разработки, направленные на производство новых или усовершенствованных продуктов (товаров или услуг) или процессов.</i>	Сформулировано на основе описаний из: Beeckman and Rüdelsheim, 2020; OECD, 2015
	<i>Регулирование риска</i>	<i>Управление факторами риска, выявленными в ходе оценки риска, посредством реализации соответствующих мер по снижению риска до приемлемого уровня.</i> <i>Сопутствующие определения: риск, оценка риска</i>	Адаптировано на основе: EFSA, 2016; World Health Organisation, 2021b
	<i>Риск</i>	<i>Вероятность того, что фактор опасности приведет к причинению вреда.</i> <i>Сопутствующие определения: вред, опасность</i>	EFSA, 2016b
	<i>Сигнал</i>	<i>Измеримое изменение интересующего показателя или параметра, которое можно увязать с неблагоприятным изменением окружающей среды</i>	Адаптировано на основе: Tofelde and others, 2021
	<i>Целевая популяция</i>	<i>Отдельная популяция или скрещивающиеся популяции целевого организма, в отношении которых, как ожидается, будут действовать ЖИО-ГИД со специально разработанными характеристиками.</i>	Адаптировано на основе: World Health Organisation, 2021b; EFSA, 2016a; Connolly and others, 2023b
	<i>Цели защиты</i>	<i>Компоненты окружающей среды (например, биологическое разнообразие, генетическое разнообразие, здоровье людей и животных, среда обитания, экосистемы, экосистемные функции и услуги, здоровье почвы, качество воды), которые обладают ценностью и должны быть защищены от вреда. Они обычно идентифицированы в соответствующих законах или политике конкретной юрисдикции и составляют контекст оценки риска для окружающей среды.</i> <i>Сопутствующие определения: среда обитания, вред, оценка риска</i>	Адаптировано на основе: приложения I к Конвенции о биологическом разнообразии; EFSA GMO Panel, 2010; OECD, 2023

	<i>Экосистема</i>	<i>Динамичный комплекс сообществ растений, животных и микроорганизмов, а также их неживой окружающей среды, взаимодействующих как единое функциональное целое.</i>	Статья 2 («Использование терминов») Конвенции о биологическом разнообразии
	<i>Экосистемные услуги</i>	<p><i>Выгоды, получаемые людьми от экосистем; различаются четыре категории экосистемных услуг, из которых вспомогательные услуги считаются основополагающими для трех других категорий. К этим четырем категориям экосистемных услуг относятся: услуги по предоставлению ресурсов, регулирующие услуги, культурные услуги и вспомогательные услуги.</i></p> <p><i>Сопутствующее определение: экосистема</i></p>	Reid, 2005 and Devos and others, 2015