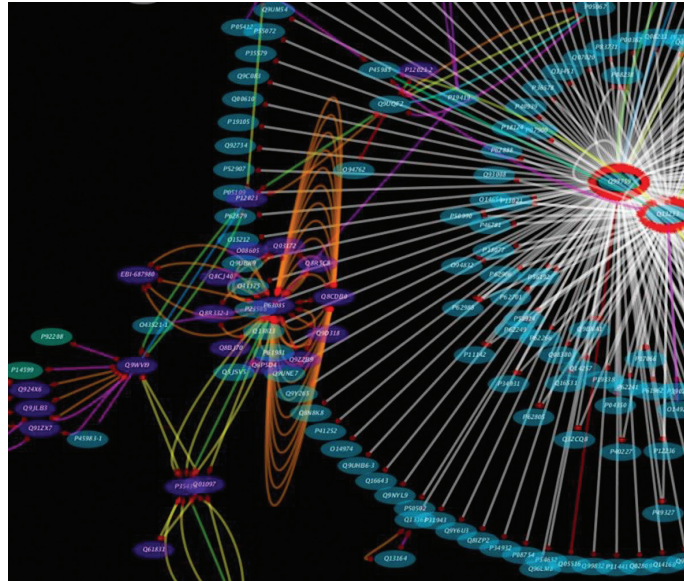


От системной биологии к системной эпидемиологии

С развитием высокопроизводительных и прецизионных аппаратных методов в биологических исследованиях, особенно в области медицинской микробиологии, ставящей своей основной целью выявление всесторонних взаимоотношений между организмом хозяина (макроорганизмом) и организмом патогена (как правило, микроорганизмом), возникла острая необходимость в обобщении получаемого массива информации для оценки всего многообразия связей и воздействий, что является основой для разработки мер противодействия инфекции на всех уровнях – от развития патологического процесса у пациента до эпидемиологических проявлений глобального масштаба.



Таким интенсивно развивающимся обобщающим инструментом исследований является системная биология, задача которой состоит в анализе сложных многокомпонентных биологических систем на основе иногда совершенно разнородных данных, от регуляции генов до взаимоотношений в клеточной популяции. В основе системной биологии, как известно, лежит принцип холизма, постулирующий, что целое всегда есть нечто большее, чем простая сумма его частей, что определяет ее значимость для понимания функционирования сложных биологических систем в разных условиях существования. Для реализации подходов системной биологии необходимы методологические разработки в области молекулярной биологии и генетики, создание новых технологий анализа биологических объектов, развитие компьютерных технологий, позволяющих обрабатывать большие объемы экспериментальных данных, разработка специальных математических моделей и компьютерных программ, в том числе прогнозирующих развитие взаимосвязанных процессов в биосистемах.

Использование методов системной биологии для получения новых знаний и прикладных результатов наиболее полно проявляется при исследовании микробных популяций. Это связано с теми преимуществами, которые дает возможность работы с микроорганизмами: относительно меньшая сложность устройства и функционирования клеток, чем у эукариот, высокая скорость роста и быстрые ответные реакции на молекулярном и популяционном уровне на внешние воздействия, возможности горизонтального и вертикального переноса генов, получения разнообразных рекомбинантных клонов и продуцентов чужеродных веществ.

Принципы системной биологии, при применении в области исследования патогенных микроорганизмов, приобретают в последнее время все большее значение в связи с возникновением/выявлением все большего количества новых вирулентных бактерий, вирусов,

грибов, паразитов (около 300 за последние 50 лет) и их все более частом появлении при биологических эксцессах вспышечного и эпидемического характера. Результаты комплексного исследования патогенов с применением методов геномного, протеомного, транскриптомного, метаболомного и интерактомного анализа позволяют получать новые знания и создавать системы раннего выявления, идентификации и определения происхождения возбудителей, а также дают возможность говорить уже о концепции системной микробиологии. Это понятие для медицинских микробиологов означает использование методов системной биологии в области оценки на молекулярном, клеточном и популяционном уровнях взаимоотношений паразит–хозяин в сфере инфекционной патологии человека. Такие комплексные, многопараметрические исследования уже легли в основу понимания биологических свойств (патогенности, вирулентности, токсигенности, иммуногенности, инвазивности) микроорганизмов, представляющих наибольшую опасность для человеческой популяции, то есть высококонтагиозных. Недостаточная изученность большого количества патогенов, особенно новых, приводит к осложнениям эпидемического характера, как это произошло с появлением высоковирулентного и контагиозного вирусного патогена SARS-CoV-2, вызвавшего массовые заболевания COVID-19 в мире. После 2003 г., когда возбудитель SARS перестал проявляться на людях, а MERS проявлялся эпизодически только в отдельных странах, работы по изучению патогенов этого типа перестали носить систематический характер, что существенным образом сказалось на понимании природы возбудителя, вызвавшего COVID-19, и оперативности в разработке вакцины для специфической профилактики. Наличие системных сведений о предшественниках SARS-CoV-2 и завершённых разработок по вакцине (даже в варианте прототипов или компьютерных моделей) позволило бы иметь совершенно другую ситуацию в начале развития пандемии. При возникновении вспышки кишечного геморрагического эшерихиоза в 2011 г. в Германии в течение 10 дней микробиологи не могли выделить возбудитель и идентифицировать его. Между тем сходный с вызвавшим вспышку штамм *Escherichia coli* O104:H4 выделялся ранее в Южной Корее и Грузии, но системной информации о возбудителе с энтероаггративным механизмом поражения (серовариант, наличие плазмид и генов вирулентности и т.д.) в общедоступных источниках и базах данных не было. Такая ситуация и привела к существенной задержке в постановке диагноза, заражению и смерти большого количества людей.

Эти примеры свидетельствуют о том, что необходимо в постоянном режиме вести многопрофильные исследования опасных патогенов, даже если они не проявляются в виде периодических вспышек, создавать общедоступные базы данных об их свойствах и поисковые системы по ключевым филогеномным признакам. Системная биология при этом является одним из ключевых механизмов, обеспечивающих адекватный ответ на вызовы эпидемиологического характера, так как основой для быстрых разработок является наличие генетических баз данных о возбудителях и сведения о их физиологических особенностях, а также уже наработанные образцы протективных и диагностически значимых молекул.

В связи с накоплением большого количества разнообразной информации в этой области наметился переход от системной биологии через системную микробиологию патогенов к общей системной эпидемиологии. Можно на современном этапе выделить общие элементы (области знаний), которые связывают системную биологию и эпидемиологию.

Системная биология. Хозяин – физиологические и генетические особенности, иммунологический статус (включая уровень врожденного иммунитета). Патоген – вирулентность, изменчивость, разнообразие штаммов, геномное разнообразие (для идентификации и определения происхождения), инвазивность, контагиозность, резистентность к лекарственным средствам и дезинфектантам, противодействие системам защиты хозяина. Взаимоотношения хозяин–паразит – взаимодействия макро- и микроорганизма при адгезии и инвазии; системы, обеспечивающие проникновение патогена в клетки и кровяное русло хозяина; триггерные механизмы синтеза токсических для хозяина продуктов; способность макроорганизма противостоять инфекционному агенту и восстанавливать гомеостаз после болезни.

Эпидемиология. Общие задачи – закономерности распространения болезней, выявление причин и условий их появления, выработка мер профилактики и прогнозирование распространения. Молекулярная эпидемиология – использование методов системной биологии: генетические (метагеномный анализ образцов на наличие патогенов), иммунохимические и

протеомные (выявление антител к возбудителям и состояние клеточного звена иммунитета, в том числе для определения иммунной прослойки населения).

Общие для системной биологии и эпидемиологии дисциплины и методологии. Экология, демография, социология, гигиена, факторы возникновения и распространения болезней (биологические, социальные, природно-климатические). Козволюция в системе хозяин–патоген, выявляемая на молекулярном уровне в результате исследования метаболических реакций обеих сторон методами интерактомики (исследование взаимодействий). Применение таких подходов позволит решать ключевые эпидемиологические задачи методами системной биологии.

Таким образом, системная эпидемиология – это междисциплинарная концепция, использующая при решении своих задач множественные высокопроизводительные технологии системной биологии, часть которых уже прочно вошла в практику расследования вспышек инфекционных болезней и схемы разработки профилактических и лекарственных средств.

*Директор ФБУН «Государственный научный центр
прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора,
академик РАН И.А.Дятлов*