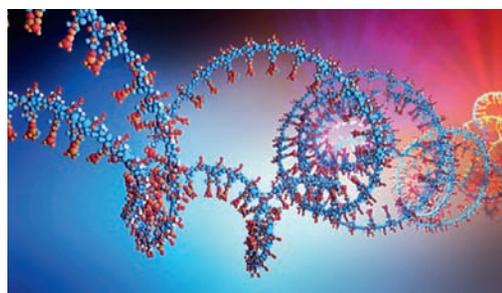


## О текущих результатах выполнения программы создания и развития Центра геномных исследований мирового уровня в области обеспечения биологической безопасности и технологической независимости (ЦГИМУ)

**В** соответствии с Указом Президента РФ (№680 от 28.11.2018) разработана и утверждена Правительством РФ (Постановление №479 от 22.04.2019) Федеральная научно-техническая программа развития генетических технологий на 2019–2027 годы, целью которой является комплексное решение задач ускоренного развития генетических технологий, в том числе технологий генетического редактирования, и создание научно-технологических заделов для медицины, сельского хозяйства и промышленности, а также совершенствование мер предупреждения чрезвычайных ситуаций биологического характера



ЦГИМУ создан на конкурсной основе в составе трех учреждений: ФБУН «ГНЦ ПМБ», ФБУН «ГНЦ ВБ «Вектор», ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии». Основной задачей Центра является развитие генетических технологий в сфере борьбы с опасными инфекционными болезнями путем создания эффективных средств диагностики, профилактики и лечения, широкое распространение и внедрение разработанных методологий в научные исследования и разработки, а также образовательные процессы.

Для информационной поддержки направления к настоящему времени создан и находится в стадии тестирования «Национальный интерактивный каталог патогенных микроорганизмов и биотоксинов», направленный на объединение всех коллекционных фондов страны в единую базу данных, позволяющую в ускоренном режиме проводить идентификацию выделенных патогенов, определять их свойства и происхождение, предсказывать появление новых форм. Наполненный каталог будет содержать данные о примерно 40 тыс. штаммов патогенов, что сравнимо с самой крупной коллекцией такой направленности – АТСС (США).

Проведены работы по формированию электронно-вычислительной инфраструктуры на базе ФБУН «ГНЦ ПМБ» для обеспечения работы каталога. Развернута отказоустойчивая структура, объединяющей виртуальные системы, сети и хранилища в единые пулы ресурсов информационной системы национального каталога. Проведены тесты на расчетную величину бесперебойной работы комплекса технических средств. Установлены виртуальные машины. На созданных серверных мощностях ФБУН «ГНЦ ПМБ» установлено специализированное программное обеспечение для функционирования каталога, разработанное ФГАНУ «Центр информационных технологий и систем органов исполнительной власти». Проведены проверка работоспособности и опытная эксплуатация «Национального интерактивного каталога патогенных микроорганизмов и биотоксинов». Таким образом, каталог уже работает в тестовом режиме и продолжается отладка его компонентов.

В развитие каталогизации патогенов разрабатывается направление по изучению вирома Российской Федерации путем сбора образцов от людей с тяжелым и атипичным течением заболевания, от пациентов с летальным исходом, от больных и мертвых млекопитающих, от насекомых и из объектов внешней среды. Изучено более 2000 объектов и выявлен ряд возбудителей геморрагических лихорадок. Определены полногеномные последовательности большого количества изолятов нового коронавируса SARS-CoV-2.

В диагностическом направлении разрабатываются и уже частично внедрены подходы на основе метагеномного анализа (секвенирование всех НК в пробах), создаются мультиплексные тест-системы для полимеразной цепной реакции (ПЦР), LAMP-, ИХ- и ИФА-тесты, с конечной задачей создать генетические и иммунохимические компоненты для всех опасных инфекционных агентов, обеспечив быстрое развертывание массовых производств в случае возникновения биологических угроз. Принципиально новым является создание систем точной диагностики на основе системы генетического редактирования (CRISPR-Cas), совмещенной с LAMP, организация отечественного производства компонентов системы, часть из которых уже клонирована и получены продуценты. Система успешно испытана при выявлении возбудителя туляремии и будет тиражирована для других возбудителей.

При разработке методов быстрой оценки гуморального и клеточного иммунного ответа при COVID-19 с использованием собственных рекомбинантных антигенов SARS-CoV-2 создан ряд серологических тестов для выявления антител и антигенов и организован их выпуск – ИФА-тесты на антитела (10 млн исследований), ИХ-тесты на антитела (200 тыс.) и на антиген (1 млн с расширением производства до 3 млн в год). ИХ-тесты на антиген полностью из отечественных парных сывороток имеют высокую чувствительность на уровне ПЦР и дают результат за 5–7 мин. Высокая чувствительность (на уровне 1 пг на мл) достигнута за счет детектирования антигена подобранным сочетанием поликлональных и моноклональных иммуноглобулинов в ИХ-тесте. В стадии регистрации полоски ИХ-тестов, упакованные в тубы, для проведения массовых анализов, что в настоящий период наиболее актуально.

В сфере создания новых препаратов для специфической профилактики опасных инфекций созданы прототипы генно-инженерных вакцин против чумы, сибирской язвы, туляремии и эшерихиозов, разработаны пилотные технологии их производства. Впервые получена высокая степень защиты животных от заражения высокопатогенными, наиболее актуальными штаммами возбудителя энтерогеоморрагического эшерихиоза при использовании полисахаридной вакцины нового поколения. При разработке живой культуральной вакцины против сезонного гриппа с помощью технологии обратной генетики созданы 4 клона рекомбинантных вирусов гриппа 4 субтипов с целью получения 4-валентной кандидатной живой аттенуированной вакцины. Получены стабильные клеточные линии – продуценты вирусных белков 2 сегментов вируса Конго-крымской геморрагической лихорадки с перспективой создания вакцины. Проведен дизайн ДНК-вакцин и синтез генов, кодирующих белки S и RBD SARS-CoV-2. Показано, что эти вакцины обеспечивают синтез соответствующих мРНК и целевых белков S и RBD SARS-CoV-2 в эукариотах.

С целью решения проблем антибиотикорезистентности, нарастающих в связи с осложнениями COVID-19, проведены генно-инженерные разработки по получению рекомбинантных молекул бактериофагов – эндолизиннов, разрушающих клеточную стенку бактерий, и деполимераз, разрушающих биопленки, которые в сочетании с антибиотиками позволяют значительно повысить терапевтический эффект. Нарботаны образцы нативного бактериоцина – мундтицина P436 – широкого спектра действия. Полученные образцы препаратов всесторонне изучены на биологических моделях и имеют выраженную клиническую перспективу. Разрабатываются методы выявления патогенных грибов, актуальных в период пандемии, создан вариант селективной питательной среды для выделения особо патогенного высокорезистентного возбудителя *Candida auris*, разработаны варианты мультиплексного ПЦР-анализа для идентификации патогенных грибов, в том числе в формате LAMP. Продолжается пополнение коллекции резистентных штаммов с охарактеризованными генами устойчивости для мониторинга ситуации по распространению существующих и появлению новых полирезистентных штаммов в период пандемии.

Разработки терапевтических препаратов в рамках Центра ведутся в двух направлениях – создание терапевтических человеческих моноклональных антител и использование системы генетического редактирования CRISPR-Cas. Разработана технология селекции специфических плазмобластов человека, синтезирующих антитела, направленные к целевым токсинам – ботулотоксину, рицину и шигатоксину второго типа. Созданы штаммы-продуценты соответствующих моноклональных антител, которые испытаны на токсиннейтрализующую

активность с положительным эффектом. Продолжена разработка терапевтических препаратов на основе моноклональных антител для лечения вирусных инфекций – лихорадки Западного Нила и геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

При создании подходов на основе генетического редактирования для повышения устойчивости клеток иммунной системы к ВИЧ и удаления провирусов ВИЧ получены модельные клеточные линии для проверки эффективности препарата для борьбы с ВИЧ-инфекцией, экспрессирующие рецептор CD4 в комбинации с корецепторами. Проведены пилотные эксперименты по определению неспецифической активности комплексов системы CRISPR-Cas с помощью технологии SITE-seq. Технологии позволяют проводить оценку безопасности и эффективности применения белковых комплексов CRISPR-Cas в различных областях. Результаты использованы для создания кандидата в генотерапевтический препарат для лечения ВИЧ. Получены прототипы комплексов системы CRISPR-Cas (II, V и VI типа) для создания отечественной производственной платформы, получены белки Cas13d, Cas14a1 и Cas12g1, которые могут быть использованы для создания инновационных терапевтических и диагностических препаратов. Приоритетной задачей ЦГИМУ является создание отечественного производства компонентов CRISPR-Cas-системы для расширения исследовательских работ и конструирования новых препаратов на основе генетического редактирования.

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