

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, КЛЕТОЧНЫЕ, ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БИОБЕЗОПАСНОСТИ

© 2024 г. В.Г. Акимкин^{a,*}, В.В. Зверев^{b,c,**}, М.П. Кирпичников^{d,e,***},
Е.Д. Свердлов^{f,****}, В.И. Стародубов^{e,g,*****}, Н.К. Янковский^{d,h,*****}

^aЦентральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

^bНаучно-исследовательский институт вакцин и сывороток
им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

^cПервый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

^dМосковский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

^eРоссийская академия наук, Москва, Россия

^fНИЦ “Курчатовский Институт”, Москва, Россия

^gЦентральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения
Минздрава России, Москва, Россия

^hИнститут общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва, Россия

*E-mail: vgakimkin@yandex.ru

**E-mail: vitalyzverev@outlook.com

***E-mail: kirpichnikov@inbox.ru

****E-mail: edsverd@gmail.com

*****E-mail: starodubov@presidium.ras.ru

*****E-mail: yankovsky@vigg.ru

Поступила в редакцию 15.01.2024 г.

После доработки 19.01.2024 г.

Принята к публикации 22.01.2024 г.

Проблема биологической безопасности чрезвычайно актуальна для всех стран в связи с расширением спектра реальных и потенциальных угроз со стороны опасных агентов биологической природы. Весь мир оказался уязвим перед пандемией новой коронавирусной инфекции. Несомненно, человечество ещё столкнётся с эпидемиями, поэтому необходимо создавать и совершенствовать методы амплификации нуклеиновых кислот, идентификации патогенов с помощью секвенирования нового поколения, технологии редактирования генома. Нужно изучать реакции иммунной системы на рекомбинантные микроорганизмы, содержащие гены стимуляторов врождённого иммунного ответа, с целью разработки платформ для создания универсальных вакцин. На основе анализа геномов и транскриптомов можно идентифицировать мишени, наиболее перспективные для терапии и профилактики инфекционных болезней. Комплексный подход к реализации системы геномного и эпигеномного эпидемиологического надзора позволит внести существенный вклад в обеспечение биологической безопасности Российской Федерации.

Ключевые слова: биобезопасность, эпидемиология, иммунология, современные технологии диагностики, тренированный иммунитет, геномика, эпигенетика.

DOI: 10.31857/S0869587324030127, EDN: GFVWQC

АКИМКИН Василий Геннадьевич – академик РАН, директор ЦНИИЭ Роспотребнадзора. ЗВЕРЕВ Виталий Васильевич – академик РАН, научный руководитель НИИВС им. И.И. Мечникова. КИРПИЧНИКОВ Михаил Петрович – академик РАН, заведующий кафедрой биоинженерии биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова. СВЕРДЛОВ Евгений Давидович – академик РАН, руководитель ЦГИМУ НИЦ “Курчатовский институт”. СТАРОДУБОВ Владимир Иванович – академик РАН, научный руководитель ЦНИИОИЗ Минздрава России. ЯНКОВСКИЙ Николай Казимирович – академик РАН, научный руководитель ИОГЕН РАН.

XXI век ознаменовал собой эпоху глобальных перемен, однако, несмотря на все научные и практические достижения, проблемы инфекционной патологии до сих пор не утрачивают своей актуальности. По данным ВОЗ, инфекционные болезни занимают третье место в структуре общей смертности в мире [1]. До пандемии COVID-19 в России ежегодно регистрировалось 32–37 млн случаев инфицирования, в 2021–2022 гг. – более 50 млн. В 2022 г. прямой и косвенный ущерб составил более 1.6 трлн руб. В целом в период пандемии в мире зарегистрировано более 770 млн случаев заражения и 7 млн смертей, в России – более 23 млн и 400 тыс. соответственно [2]. Сохраняется неблагоприятная международная эпидемиологическая ситуация по ряду болезней, в том числе с чрезвычайно высоким риском распространения и тяжёлыми последствиями для общественного здравоохранения.

Наряду с ростом заболеваемости серьёзную угрозу национальной биологической безопасности представляют эпидемические и эпизоотические вспышки новых и вновь возникающих инфекций, таких как лихорадка Эбола, Денге и Зика, тяжёлый острый респираторный синдром (SARS), ближневосточный респираторный синдром (MERS) и др. Большинство из них характеризуются внезапностью, высокой смертностью, отсутствием специфических методов диагностики и лечения, а также значительным уровнем затрат на проведение противоэпидемических мероприятий. В настоящее время проблема биобезопасности чрезвычайно актуальна для всех стран в связи с расширением спектра реальных и потенциальных угроз для здоровья и благополучия человека, общества и окружающей среды со стороны опасных агентов биологической природы [3–6].

Пандемия новой коронавирусной инфекции наглядно продемонстрировала миру его уязвимость. Очевидно, что своевременная и точная диагностика – важнейшее условие эпидемиологического благополучия населения. С учётом этого в целях реализации “Концепции технологического развития Российской Федерации до 2030 года” (распоряжение Правительства РФ № 1315-р от 20.05.2023 г.) нужно наладить систему биобезопасности, основанную на быстром внедрении инноваций в медицинские, биотехнологические, химические и информационные области, которые играют главную роль в обеспечении технологического и экономического суверенитета России.

Стремительное развитие ряда смежных с эпидемиологией фундаментальных наук (в первую очередь иммунологии, вирусологии и генетики) привело, с одной стороны, к расширению представлений о биологии возбудителей и факторах их патогенного воздействия, с другой – к пониманию механизмов резистентности потенциального хозяина. Таким образом, пришло осознание, что взаимодействие возбудителей инфекционных заболеваний и вовлекаемых в эпидемический процесс людей и живот-

ных в действительности значительно более сложное, нежели это представлялось ранее.

Анализ показал, что основные эпидемические проявления COVID-19 соответствуют положениям теории саморегуляции паразитарных систем В.Д. Белякова и обусловлены наличием фазовой внутренней перестройки популяции SARS-CoV-2 на фоне лабильных социальных и природных условий [7]. Подтверждением ключевого положения теории о фазности развития эпидемического процесса служит динамика заболеваемости COVID-19. Первые случаи в России зафиксированы в феврале-марте 2020 г. и ознаменовали начало предэпидемического периода, когда присутствовали лишь единичные инфицированные лица, численность возбудителя была невелика, а её гетерогенность имела минимальную выраженность за счёт абсолютного преобладания в ней маловирулентных особей. Начиная с мая 2020 г., вследствие пассажа через восприимчивых людей, началось повышение вирулентности и численности популяции нового коронавируса, которые предшествовали росту заболеваемости среди населения, то есть процесс перешёл в фазу эпидемического преобразования, а затем – эпидемического распространения. Всё это сопровождалось более тяжёлыми случаями болезни и высокой летальностью. Первый этап развития пандемии на территории России (март 2020 г. – январь 2021 г.) обусловлен неоднородностью (гетерогенностью) взаимодействующих популяций возбудителя и человека, а также введением мер неспецифической профилактики и ограничительных противоэпидемических мероприятий. В это период были отмечены два подъёма и два спада заболеваемости, регулируемые социальными и природными факторами [3].

Второй этап пандемии COVID-19 (с января 2021 г. по настоящее время) обусловлен изменением биологических свойств вируса SARS-CoV-2 с последующей сменой преобладающих геновариантов (альфа-, бета-, гамма-, дельта- и омикрон) и стартом массовой специфической иммунопрофилактики [8]. Уже зафиксировано пять подъёмов и спадов заболеваемости, что, вероятно, связано с эволюцией вируса и становлением его эпидемического варианта при закономерном изменении иммунологической структуры популяции человека в цепи циркуляции возбудителя. Фазовая самоперестройка вируса привела к снижению его вирулентности и численности, что сопровождалось уменьшением тяжести протекания болезни, числа госпитализированных и умерших и может свидетельствовать о наступлении фазы резервационного преобразования.

Грядущая фаза резервации коронавируса угрожает ему исчезновением, поэтому сохранение возбудителя как биологического вида невозможно без эволюционного развития. Этому способствуют неустойчивость генома и мутации, а также расширение диапазона гетерогенности популяции SARS-CoV-2 за счёт циркуляции мало- и высоковирулентных

вариантов с последующим стабилизирующим отбором и преобладанием эпидемического характера возбудителя. Поэтому резервация всегда балансирует на грани с фазой эпидемического преобладания, когда в естественном отборе появляются и получают преимущество новые штаммы, которые могут обходить ранее сформированную человечеством защиту, ускользая от вакцин и постинфекционного иммунитета [7].

Неизбежность будущих пандемий обуславливает потребность в технологиях снижения их негативного воздействия на население путём разработки специфических вакцин и организации их массового производства. Наряду с исследованиями, нацеленными на совершенствование традиционных вакцин (РНК- и ДНК-вакцины, клеточные вакцины), которые основаны на индукции адаптивного иммунитета, перспективным представляется создание универсальных вакцин, механизм действия которых использует неспецифический врождённый иммунитет. При появлении неидентифицированного патогена они позволили бы защищать население и снижать тяжесть заболевания до момента выпуска специфических к данному возбудителю вакцин.

Врождённый иммунитет служит первой линией защиты от патогенов (рис. 1), а затем присоединяется основная, адаптивная ветвь иммунной системы. Врождённый иммунитет включает в себя несколько уровней защиты, один из которых – клеточный компонент – представляет собой быстрый (от минут до часов и дней) иммунный ответ хозяина, характеризующийся неспецифическим распознаванием различных высококонсервативных микробных молекулярных структур клеточными рецепторами распознавания образов иммунных (моноциты/макро-

фаги и дендритные клетки [9–12]) и неиммунных клеток (эпителий). Напротив, адаптивный иммунитет отличается высокой специфичностью к определённым микробным инфекциям, и требуется от нескольких дней до двух недель для эффективного гуморального и клеточного ответа. Он распознаёт и атакует патогены по специфическим антигенам, формирует иммунологическую память, что позволяет в следующий раз быстрее инициировать иммунный ответ на данный антиген.

Имеются убедительные доказательства того, что живые бактериальные или вирусные вакцины (БЦЖ, вакцины против кори и полиомиелита) оказывают гетерологичное защитное действие против неродственных патогенов. Это связано со способностью врождённого иммунитета хранить память о прошлых инфекциях и использовать её для выработки иммунной защиты против новых. Данный эффект получил название “обученного” или “тренированного” иммунитета, характеризующегося усилением врождённых иммунных ответов после первоначального контакта с патогенами на последующие воздействия и представляющего собой форму врождённой иммунологической памяти [13].

Индукция тренированного иммунитета была продемонстрирована в таких миелоидных клетках, как моноциты, макрофаги, дендритные клетки и нейтрофилы, а также в лимфоидных клетках – естественных клетках-киллерах и врождённых лимфоидных клетках. Для объяснения долговременной защиты, вызванной таким иммунитетом, рассматриваются два механизма: перепрограммирование клеток-предшественников костного мозга (центральный тренированный иммунитет) и функциональные изменения популяций тканевых клеток (периферический иммунитет) [14].



Рис. 1. Характеристика врождённого и приобретённого иммунитета на примере реакции на БЦЖ

Показано, что живые аттенуированные вакцины (БЦЖ, вакцины против кори, пероральная вакцина против полиомиелита) снижают смертность не только от перечисленных заболеваний, но и от других, гетерологичных, инфекций, что может быть связано с неспецифическим врождённым иммунитетом. Этот эффект наблюдался в странах с низким доходом [15–17], хотя исследования, проведённые в более обеспеченных странах, дали противоречивые результаты. Тем не менее вакцинация БЦЖ была предложена для защиты от *Staphylococcus aureus* – инфекции, возникающей при хирургических вмешательствах, а также *Leishmania*. Таким образом, можно рассчитывать на то, что уже известные вакцины против различных патогенов могут оказаться полезными против новых, включая COVID-19 [18–20].

Взаимодействие врождённой и адаптивной иммунных систем играет главную роль в защитных реакциях организма. Миелоидные клетки врождённой иммунной системы способны воспринимать микробные лиганды, нарушения клеточного гомеостаза и факторы вирулентности, передавая специфическую информацию наивным Т-клеткам в форме продуктов патогенного происхождения и цитокинов.

Функциональные изменения, связанные с индукцией тренированного иммунитета, сохраняются не менее года, хотя эпидемиологические исследования показали и более долгосрочные воздействия (до 5 лет) в случае неспецифической защиты вследствие вакцинации [14, 21–23]. Вакцины, основанные на тренировке иммунитета, могли бы служить мощ-

ными иммунными стимуляторами, содействовать уничтожению возбудителей в организме за счёт гетерологичных эффектов и обеспечивать защиту от специфических и неспецифических патогенов [19, 20, 24] (рис. 2).

Современный уровень иммунологии и молекулярной биологии позволяет получать рекомбинантные вакцины, в частности БЦЖ [25, 26], модифицированные генами, продукты которых способствуют лучшей активации клеток врождённого иммунитета. Рекомбинантные варианты, экспрессирующие различные антигены, могут оказаться полезными как для введения антигенов SARS-CoV-2 (rBCG-SARS-CoV-2) для индукции длительного иммунитета [27], так и для предварительной профилактики против неизвестного патогена до создания конкретной вакцины. С помощью явления тренированного иммунитета можно найти подход к улучшению существующих или разработке новых вакцин, сочетающих индукцию классической адаптивной и врождённой иммунной памяти. Эти методы могут быть усилены с помощью генетических технологий. Соответствующие работы ведутся в России и за рубежом [28–30]. Генетика и эпигенетика биобезопасности должны быть выделены в новое междисциплинарное направление фундаментальных наук и ориентироваться на решение задач, критически важных не только для обеспечения национальной безопасности, но и в целом для достижения независимости и конкурентоспособности технологических разработок в гражданском и оборонном секторах экономики.

В настоящее время наряду с выявлением ДНК возбудителя ведётся поиск методов оценки измене-

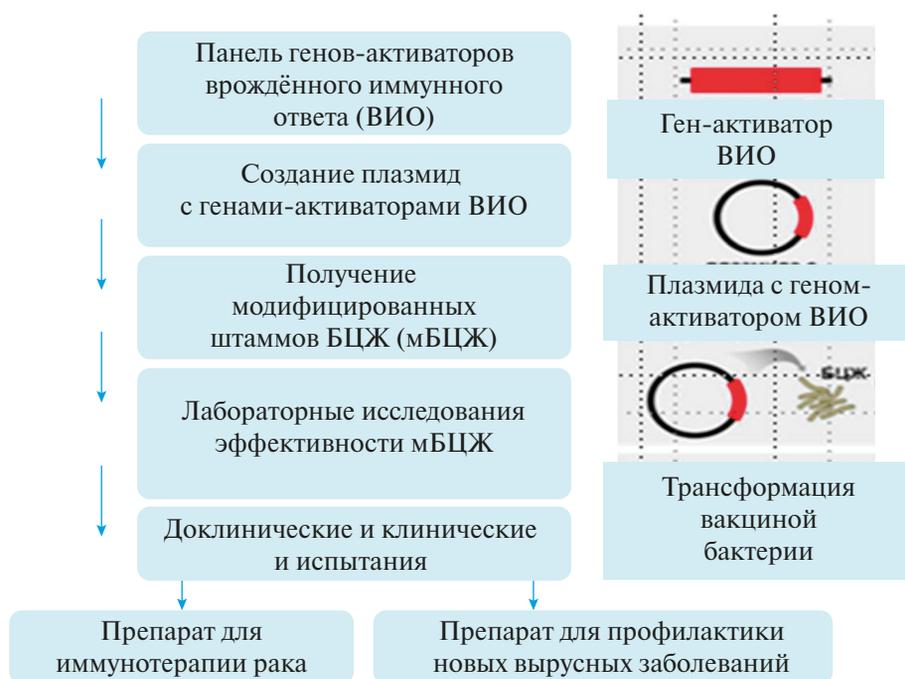


Рис. 2. Схема создания рекомбинантных вакцин, нацеленных на клетки врождённого иммунитета

ния активности генов человека в ответ на вирусную инфекцию. Генный ответ организма-хозяина включает специфичные и неспецифичные изменения активности генов для конкретного вида возбудителя, указывающие на инфицирование, что позволяет установить заражение в том числе и не изученными ранее агентами. Изменение активности генов может быть обнаружено по смене профиля метилирования избранных участков ДНК, а именно, CpG-сайтов в регуляторных участках генов. В геноме человека почти 20 тыс. генов, их набор во всех клетках одинаков, однако сами клетки различаются, так как в каждой работает свой набор генов, в то время как остальные “молчат”.

Как и прочие вирусы, SARS-Cov-2 меняет активность генов человека, чтобы гарантировать своё размножение. Одновременно клетка отвечает на инфицирование, активируя соответствующие гены защиты [31–33]. Развитие вирусной инфекции начинается с процесса модификации генома человека (немутационное и ненаследуемое изменение ДНК) после попадания вируса в клетку. Модификация заключается в присоединении метильной группы (метилирование), либо её удалении (деметилирование) из динуклеотидов CpG в молекуле ДНК генома человека. В результате специфической смены профиля метилирования ДНК меняется и профиль активности генов, продукты которых нужны для образования частиц вирусного потомства. При выздоровлении профили метилирования и активности генов хозяина возвращаются к норме.

По анализу профиля модификации ДНК в клетках крови можно диагностировать любое заболевание, установить тип возбудителя и его вариант, вероятный исход болезни как природного, так и лабораторного происхождения. Для этого нужно определить и сравнить направление и уровень метилирования каждого гена у здоровых и инфицированных индивидов. Профиль метилирования специфичен для вируса одного вида (например, SARS-Cov-2) у разных заражённых, но отличается от профиля другого вируса (например, вируса гриппа). Таким образом, это открыло новый способ диагностики конкретного возбудителя по регистрируемому профилю изменений в геноме заражённого им человека. Положение сайтов CpG в геноме, уровень метилирования которых меняется после возникновения инфекции, можно определить с помощью разработанной в России технологии анализа метилирования на оригинальной ферментной базе (фермент *GlaI*). Рестриктаза *GlaI* расщепляет только те участки ДНК, которые содержат метилированный цитозин в составе нуклеотидной последовательности RCGY (пурин-динуклеотид CpG – пиримидин). Поскольку рестриктаза *GlaI* произведена в России, у нас сохраняются все интеллектуальные права на неё [34–36]. Схема метода полногеномного анализа метилирования генома человека представлена на рисунке 3.

Сравнение профилей метилирования ДНК в геноме человека до и после инфекции выявляет каждый дифференциально метилированный цитозин и его координаты путём маркировки прилежащих

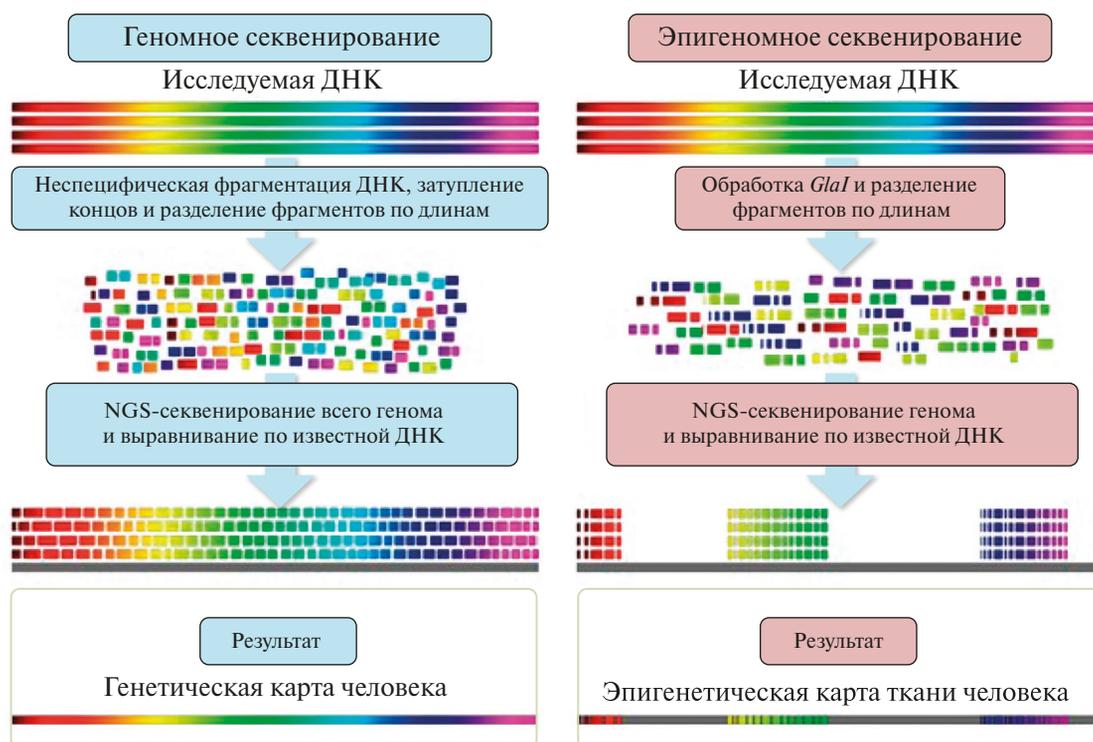


Рис. 3. Отличия эпигеномного секвенирования от геномного (разработка С.Х. Дегтярёва)

генов с возможно изменённым уровнем активности в данной хромосоме-гомлоге, которые могут оказывать жизненно важные для вируса. Транскрипты таких генов представляют собой потенциальные терапевтические мишени, разрушение которых блокирует образование дочерних вирусных частиц и тормозит развитие инфекции, что даёт время иммунной системе наработать специфические антитела и обеспечить облегчённое течение заболевания или более быстрое выздоровление.

Изменение состава набора мРНК в клетках человека (редактирование транскриптома) позволит разработать новые средства терапии и профилактики инфекционных заболеваний. Для этого в транскриптоме необходимо найти именно ту часть транскриптов-мишеней, которая необходима вирусу для его развития, формирования дочерних частиц и их передачи следующему хозяину, при этом избежать поражения тех молекул мРНК, которые активированы организмом для самозащиты и последующего выздоровления.

Диагностика и прогноз течения инфекционного заболевания включают анализ метилирования ДНК, установление различий между здоровыми и больными, выбор мишеней для терапии и профилактики:

- идентификация генов человека, активность которых необходима вирусу, но не самому человеку, и генов, обеспечивающих защиту;
- разрушение мРНК-мишеней (транскриптов генов человека) за счёт РНК-интерференции текст-специфическими синтетическими молекулами РНК.

Показано, что при поражении вирусом гриппа одновременное подавление в инфицированной клетке экспрессии двух и более генов (*FLT4*, *Nup98* и *Nup205*) значительно снижает число образованных в ней дочерних вирусных частиц [37].

Один из основных инструментов борьбы с инфекционными болезнями — точная и своевременная диагностика. Современные технологии диагностики включают: поиск нуклеиновых кислот возбудителя с помощью различных методов их амплификации (полимеразная цепная реакция (ПЦР) или изотермическая амплификация); выявление антигенов или антител к возбудителю с помощью серологической диагностики путём иммуноферментного или иммунохроматографического анализа; технологии с использованием биочипов; различные методы секвенирования, в том числе секвенирование нового поколения (NGS); технологии редактирования генома — современное направление в производстве диагностических наборов.

Важным результатом борьбы с пандемией стало создание новой платформы для молекулярной диагностики с помощью одного из методов изотермической амплификации — петлевой изотермической амплификации LAMP (ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора) [38]. В данном подходе 4–6 прайме-

ров обеспечивают высокую специфичность системы и лавинообразное накопление продуктов реакции. Полимераза с вытесняющей активностью допускает проведение реакции при одинаковой температуре. Время анализа при этом составляет всего 25–30 мин.

Секвенирование нового поколения — безусловно одна из прорывных технологий идентификации патогенов. Активное развитие подходов и технологий NGS-секвенирования привело к кардинальному снижению стоимости прочтения геномов, повышению производительности платформ и уменьшению числа ошибок. Сфера применения данной технологии в биологии и медицине включает диагностику наследственных и онкологических заболеваний, генетические исследования, поиск возбудителей инфекционных заболеваний, генотипирование бактериальных и вирусных патогенов, наблюдения за их изменчивостью, кроме того, она внедрена в криминалистику и множество других областей.

При изучении патогенов вирусной природы секвенирование нового поколения позволяет выявлять этиологический фактор заболевания, проводить мониторинг изменчивости патогена, обнаруживать филогенетические связи, устанавливать пути передачи возбудителя, проводить расследование причин вспышек заболеваемости. Основное его преимущество — возможность обнаружения и идентификации неизвестных ранее патогенов. В технологии NGS для работы с полными геномами вирусных патогенов используют два основных подхода: метагеномный — универсальный метод исследования тотальных ДНК/РНК, выделенных из биологического материала, с целью детектирования неизвестных патогенов и изучение уже известных с помощью обогащения образцов путём амплификации целевых нуклеиновых кислот с набором специфических праймеров. Это повышает чувствительность системы и одновременно существенно снижает стоимость проведения опытов [39, 40].

В ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора разработана собственная панель для амплификации генома коронавируса SARS-Cov-2. Модифицированные праймеры позволяют создавать полногеномные библиотеки для секвенирования в два этапа ПЦР, минуя дорогостоящие и трудоёмкие стадии. Панель обеспечивает оптимальный охват и качество данных NGS на платформах Illumina™, что обуславливает невысокую себестоимость секвенирования полного генома. В случае с COVID-19 молекулярно-генетический мониторинг изменчивости генома вируса стал важным направлением эпидемиологических исследований, так как это помогло установить связи между циркулирующими геновариантами вируса и особенностями проявления эпидемического процесса. В рамках исполнения постановлений Правительства РФ (№ 448 от 23.03.2021 г., № 2178 от 02.12.2021 г., № 2395 от 23.12.2022 г.) специалисты Роспотребнадзора развернули масштабные работы по секвенированию и биоинформатическому ана-

лизу геномов коронавируса SARS-CoV-2 и выявлению как известных, так и новых его вариантов.

В 2021 г. на базе ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора в соответствии с постановлением Правительства РФ от 23.03.2021 № 448 “Об утверждении Временного порядка предоставления данных расщепленного генома возбудителя новой коронавирусной инфекции (COVID-19)” была создана национальная платформа VGARus (Virus Genome Aggregator of Russia, свидетельство о государственной регистрации № 2021621178 от 02.06.2021 г.) с целью агрегирования и анализа данных о геномах вирусов SARS-CoV-2, обнаруженных в России. Платформа позволяет осуществлять централизованный сбор и анализ данных о структуре и динамике установленных вариантов вируса и, соответственно, оперативно оценивать эпидемическую ситуацию в стране и принимать эффективные меры по её контролю (genome.crie.ru) [8, 41–44].

В настоящее время продолжается депонирование данных секвенирования на платформе, включая соответствующие метаданные, активно расширяется спектр анализируемых геномов возбудителей других инфекционных болезней. К платформе подключены более 150 организаций, 60 секвенирующих лабораторий. В проекте участвуют Россия, Республика Беларусь и Республика Армения. Передача информации осуществляется по защищённым каналам связи. Всего загружено 318 388 геномных последовательностей (195 944 – полные), в том числе SARS-CoV-2 – 299 404 (194 242 – полные).

В апреле 2021 г. Президент РФ В.В. Путин в своём послании к Федеральному собранию обозначил основные направления в построении современной системы управления санитарными и биологическими рисками в стране. Один из ключевых тезисов – формирование мощного и надёжного щита в области санитарной и биологической безопасности с максимально возможным использованием отечественных компонентов и оборудования. Особо отмечена потребность в технологиях, которые позволяют производить тест-системы для выявления патогенов за четыре дня. Срок исполнения поручения – к 2030 г. Для быстрой разработки тест-систем необходимо прежде всего развивать научный и производственный потенциал следующих ключевых компонентов наборов для ПЦР: ферменты, олигонуклеотиды, контрольные образцы и наборы для выделения и очистки ДНК/РНК из различных биоматериалов. Следует отметить, что эти компоненты входят в состав всех наборов реагентов, основанных на методах амплификации нуклеиновых кислот (МАНК).

Стратегию создания тест-систем на основе МАНК, в том числе за четыре дня, можно разбить на несколько этапов. Для начала необходимы сведения о геноме возбудителя. Это может быть как информация из базы данных геномов, например, платформы VGARus, так и геномная последовательность, по-

лученная различными методами секвенирования. Далее следует моделирование олигонуклеотидных последовательностей (праймеров и флуоресцентных зондов) для будущего набора. Затем осуществляется подбор оптимального эффективного метода выделения и очистки ДНК/РНК и ферментов с целью создания высокочувствительного теста. На завершающем этапе после сбора всех необходимых компонентов проводится тестирование набора на клинических образцах и определяются его аналитические характеристики.

Олигонуклеотиды (праймеры и флуоресцентные зонды) – одни из ключевых компонентов любого ПЦР-набора. Пандемия коронавирусной инфекции показала, что препятствием для быстрого масштабного выпуска тестов в формате ПЦР и изотермической амплификации служат недостаточно быстрые разработка и синтез олигонуклеотидов. Причём проблемы возникали как с синтезом в малых количествах, так и в больших объёмах для промышленного выпуска наборов. Кроме того, олигонуклеотиды используются при секвенировании нуклеиновых кислот, сборке генов, клонировании в качестве аптамеров и т.д. Поскольку ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора обладает ресурсами для олигосинтеза, ферментами собственного производства, а также возможностями для выпуска целого ряда наборов для выделения и очистки нуклеиновых кислот, под его эгидой можно за минимальный срок создать полноценную платформу для внедрения в производство ПЦР-наборов и протоколов для секвенирования.

В настоящее время при производстве наборов реагентов для молекулярной биологии активно используются самые разнообразные ферменты: ДНК-зависимые ДНК-полимеразы (полимераза Taq, полимеразы для горячего старта TaqF, полимеразы Bst); ДНК-зависимая РНК-полимераза бактериофага T7; РНК-зависимые ДНК-полимеразы или обратные транскриптазы/ревертазы (ревертазы MMLV, ревертаза (AMV); рибонуклеаза H, урацил-ДНК-гликозилаза (УДГ), протеиназа K. Отметим, что институт ведёт работу по увеличению эффективности ферментов, повышению их устойчивости к всевозможным ингибиторам, получению новых ферментов для быстро развивающихся методов амплификации нуклеиновых кислот [45, 46].

Ферменты ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора не уступают по своим свойствам зарубежным аналогам, соответствуют критериям качества продукции, обеспечивают необходимый уровень каталитической активности, обладают устойчивостью к основным ингибиторам. Они служат основой наборов реагентов для выделения нуклеиновых кислот и широкого спектра тест-систем для диагностики заболеваний человека и животных как в формате ПЦР в режиме реального времени, так и LAMP и NASBA. Помимо самих ферментов, производятся соответствующие буферные растворы, формирую-

щие оптимальные условия для их работы. Благодаря собственному производству стоимость ферментов практически в 50 раз ниже зарубежных.

Наборы реагентов для диагностики *in vitro* надёжны, не уступают зарубежным аналогам и остаются экономически выгодными для потребителей. Более 3 тыс. клинико-диагностических лабораторий, медицинских центров и государственных учреждений используют результаты научных разработок института в своей повседневной работе. В ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора уже зарегистрировано/задекларировано более 200 наборов реагентов, обеспечивающих диагностику свыше 120 инфекционных болезней человека, а также более 40 ветеринарных тест-систем. Ежегодный выпуск продукции достигает 1 млн единиц. В период пандемии COVID-19 объём производства был увеличен в 6 раз, а по отдельным наборам реагентов — в 40 раз! Поставка продукции осуществляется более чем в 40 стран.

Редактирование генома за короткое время лидирует среди технологий модификации генома и широко применяется в различных областях биотехнологии. Системы направленного редактирования генома CRISPR/Cas могут быть адаптированы для терапии таких социально значимых инфекций, как ВИЧ, наследственных и приобретённых заболеваний, в частности, рака, аутоиммунных и орфанных (редких) заболеваний. Кроме того, применение белков CRISPR/Cas поможет решить задачу своевременной диагностики.

Внедрены технологии получения белков направленного редактирования генома CRISPR/Cas. Более того, разработан и оптимизирован протокол лиофилизации белков CRISPR/Cas, позволяющий изготавливать активные препараты, пригодные для транспортировки и хранения при комнатной температуре. Уже к марту 2024 г. на территории института запланирован запуск полупромышленного цикла производства препаратов белков CRISPR/Cas для научно-исследовательских целей, создания терапевтических и диагностических препаратов. Первая очередь производства будет включать восемь лиофильно высушенных ферментов CRISPR/Cas, в том числе высокоочищенных с низким содержанием бактериальных эндотоксинов. Такая линейка продукции белков полностью обеспечит потребность российских учёных, облегчит бремя импорта и будет способствовать технологической независимости России в области редактирования генома.

Для производства диагностических наборов нового поколения создан метод выявления единичных копий нуклеиновых кислот возбудителей инфекционных заболеваний, основанный на CRISPR/Cas-детекции, которая позволяет с высокой чувствительностью находить единичные копии нуклеиновых кислот в образцах после предварительной амплификации. Институт готовится к внедрению в производство платформенных решений по под-

готовке диагностических систем на основе амплификации, совмещённой с CRISPR/Cas-детекцией. Это даст возможность использовать уникальные тест-системы, не требующие высокотехнологичного оборудования (которые можно применять в том числе в полевых условиях, а также у постели больного). Налажены разработка современных тест-систем, новых технологий диагностики инфекционных болезней, производство высокотехнологичной продукции замкнутого цикла, включающее основные критически важные компоненты диагностических наборов (олигонуклеотиды, ферменты, контрольные образцы).

В России нужно осуществлять геномный и эпигеномный эпидемиологический надзор, реализовать научные проекты в области создания и совершенствования молекулярно-биологических методов диагностики возбудителей новых и возвращающихся инфекционных болезней, в том числе на основе современных технологий редактирования генома. Формирование платформ для конструирования универсальных рекомбинантных вакцин, активных против широкого спектра патогенов, требует расширения научных исследований реакций иммунной системы на рекомбинантные микроорганизмы, содержащие гены стимуляторов врождённого иммунного ответа. Благодаря анализу геномов и транскриптомов, а также эпигенетической информации открывается возможность идентифицировать мишени, наиболее перспективные для терапии и профилактики заболеваний, в том числе РНК-мишени, разрушающиеся вследствие РНК-интерференции. Развитие комплексного подхода к реализации системы геномного эпидемиологического надзора с учётом последних достижений фундаментальных исследований в вирусологии, иммунологии, биотехнологии позволит внести существенный вклад в обеспечение биологической безопасности Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO Fact sheets. The top 10 causes of death. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (дата обращения 10.12.2023).
2. Государственный доклад “О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году”. М.: Роспотребнадзор, 2023.
Gosudarstvennyj doklad “O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2022 godu” [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2022: State Report]. Moscow: Rospotrebnadzor, 2023. (In Russ.)
3. Акимкин В.Г., Попова А.Ю., Плоскирева А.А. и др. (2022) COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение I: проявления эпидемического

- процесса COVID-19 // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. № 3. С. 269–286.
- Akimkin V.G., Popova A.Yu., Ploskireva A.A. et al.* (2022) COVID-19: evolyuciya pandemii v Rossii. Soobshchenie I: proyavleniya epidemicheskogo processa COVID-19 [COVID-19: the evolution of the pandemic in Russia. Report I: Manifestations of the COVID-19 epidemic process]. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii, no. 3, pp. 269–286. (In Russ.)
4. *Онищенко Г.Г., Смоленский В.Ю., Ежлова Е.Б. и др.* (2013) Актуальные проблемы биологической безопасности в современных условиях. Часть 1. Концептуальные основы биологической безопасности // Вестник РАМН. № 10. С. 4–13.
Onishchenko G.G., Smolensky V.Yu., Ezhlova E.B. et al. (2013) Aktual'nye problemy biologicheskoy bezopasnosti v sovremennykh usloviyakh. Chast' 1. Konceptual'nye osnovy biologicheskoy bezopasnosti [Current problems of biological safety in modern conditions. Part 1. Conceptual basis of biological safety]. Vestnik RAMN, no. 10, pp. 4–13. (In Russ.)
 5. *Семенов Т.А.* (2010) Роль банка сывороток крови в системе биологической безопасности страны // Вестник Росздравнадзора. № 3. С. 55–58.
Semenenko T.A. (2010) Rol' banka syvorotok krovi v sisteme biologicheskoy bezopasnosti strany [The role of the blood serum bank in the biological safety system of the country]. Vestnik Roszdravnadzora, no. 3, pp. 55–58. (In Russ.)
 6. *Меринова О.А., Топорков А.В., Меринова Л.К. и др.* (2018) Биологическая безопасность: анализ современного состояния системы подготовки специалистов в Российской Федерации // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. № 3. С. 87–96.
Merinova O.A., Toporkov A.V., Merinova L.K. et al. (2018) Biologicheskaya bezopasnost': analiz sovremennogo sostoyaniya sistemy podgotovki specialistov v Rossijskoj Federacii [Biological safety: analysis the contemporary state of the system of training specialists in Russian Federation]. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii, no. 3, pp. 87–96. (In Russ.)
 7. *Акимкин В.Г., Семенов Т.А., Дубоделов Д.В. и др.* (2023) Теория саморегуляции паразитарных систем и COVID-19 // Вестник РАМН. <https://doi.org/10.15690/vramn11607>
Akimkin V.G., Semenenko T.A., Dubodelov D.V. et al. (2023) Teoriya samoregulyacii parazitarnykh sistem i COVID-19 [The theory of self-regulation of parasitic systems and COVID-19]. Vestnik RAMN. <https://doi.org/10.15690/vramn11607> (In Russ.)
 8. *Акимкин В.Г., Попова А.Ю., Хафизов К.Ф. и др.* (2022) COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение II: динамика циркуляции генотипов вируса SARS-CoV-2 // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. № 4. С. 381–396.
Akimkin V.G., Popova A.Yu., Khafizov K.F. et al. (2022) COVID-19: evolyuciya pandemii v Rossii. Soobshchenie II: dinamika cirkulyacii genovariantov virusa SARS-CoV-2 [COVID-19: evolution of the pandemic in Russia. Report II: dynamics of the circulation of SARS-CoV-2 genetic variants]. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii, no. 4, pp. 381–396. (In Russ)
 9. *Anaiegoudari A., Mollaei H.R., Arababadi M.K., Nosratabadi R.* (2021) Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: The Role of the Main Components of the Innate Immune System // Inflammation. № 6. P. 2151–2169.
 10. *Fraschilla I., Amatullah H., Jeffrey K.L.* (2022) One genome, many cell states: epigenetic control of innate immunity // Curr. Opin. Immunol. V. 75. 102173.
 11. *Ong G.H., Lian B.S.X., Kawasaki T., Kawai T.* (2021) Exploration of Pattern Recognition Receptor Agonists as Candidate Adjuvants // Front. Cell. Infect. Microbiol. V. 11. 745016.
 12. *Labarrere C.A., Kassab G.S.* (2021) Pattern Recognition Proteins: First Line of Defense Against Coronaviruses // Front. Immunol. V. 12. 652252.
 13. *Mulder W.J.M., Ochando J., Joosten L.A.B. et al.* (2019) Therapeutic targeting of trained immunity // Nat. Rev. Drug Discov. № 7. P. 553–566.
 14. *Geckin B., Konstantin Fohse F., Dominguez-Andres J., Netea M.G.* (2022) Trained immunity: implications for vaccination // Curr. Opin. Immunol. V. 77. 102190.
 15. *Goodridge H.S., Ahmed S.S., Curtis N. et al.* (2016) Harnessing the beneficial heterologous effects of vaccination // Nat. Rev. Immunol. № 6. P. 392–400.
 16. *Shann F.* (2010) The non-specific effects of vaccines // Arch. Dis. Child. № 9. P. 662–667.
 17. *Aaby P., Roth A., Ravn H. et al.* (2011) Randomized trial of BCG vaccination at birth to low-birth-weight children: beneficial nonspecific effects in the neonatal period? // J. Infect. Dis. № 2. P. 245–252.
 18. *Tercan H., Riksen N.P., Joosten L.A.B. et al.* (2021) Trained Immunity: Long-Term Adaptation in Innate Immune Responses // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. № 1. P. 55–61.
 19. *Bindu S., Dandapat S., Manikandan R. et al.* (2022) Prophylactic and therapeutic insights into trained immunity: A renewed concept of innate immune memory // Hum. Vaccin. Immunother. № 1. 2040238.
 20. *Sherwood E.R., Burelbach K.R., McBride M.A. et al.* (2022) Innate Immune Memory and the Host Response to Infection // J. Immunol. № 4. P. 785–792.
 21. *Arico E., Bracci L., Castiello L. et al.* (2022) Exploiting natural antiviral immunity for the control of pandemics: Lessons from Covid-19 // Cytokine Growth Factor Rev. V. 63. P. 23–33.

22. *Netea M.G., Dominguez-Andres J., Barreiro L.B. et al.* (2020) Defining trained immunity and its role in health and disease // *Nat. Rev. Immunol.* V. 20. P. 375–388.
23. *Bekkering S., Dominguez-Andres J., Joosten L.A.B. et al.* (2021) Trained Immunity: Reprogramming Innate Immunity in Health and Disease // *Annu. Rev. Immunol.* V. 39. P. 667–693.
24. *Fanucchi S., Dominguez-Andres J., Joosten L.A.B. et al.* (2021) The Intersection of Epigenetics and Metabolism in Trained Immunity // *Immunity.* № 1. P. 32–43.
25. *Nieuwenhuizen N.E., Kulkarni P.S., Shaligram U. et al.* (2017) The Recombinant Bacille Calmette-Guerin Vaccine VPM1002: Ready for Clinical Efficacy Testing // *Front. Immunol.* V. 8. 1147.
26. *Nieuwenhuizen N.E., Kaufmann S.H.E.* (2018) Next-Generation Vaccines Based on Bacille Calmette-Guerin // *Front. Immunol.* V. 9. 121.
27. *Moulson A.J., Av-Gay Y.* (2021) BCG immunomodulation: From the ‘hygiene hypothesis’ to COVID-19 // *Immunobiology.* № 1. 152052.
28. *Escobar L.E. Molina-Cruz A., Barillas-Mury C.* (2020) BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* № 30. P. 17720–17726.
29. *Gong W., An H., Wang J. et al.* (2022) The Natural Effect of BCG Vaccination on COVID-19: The Debate Continues // *Front. Immunol.* V. 13. 953228.
30. *Алексеенко И.В., Василев Р.Г., Кондратьева Л.Г. и др.* (2023) Клеточные и эпигенетические аспекты программирования тренированного иммунитета и перспективы создания универсальных вакцин в преддверии учащающихся пандемий // *Генетика.* № 9. С. 981–1001.
- Alekseenko I.V., Vasilov R.G., Kondrateva L.G. et al.* (2023) Kletochnye i epigeneticheskie aspekty programmirovaniya trenirovannogo immuniteta i perspektivy sozdaniya universal'nyh vakcin v preddverii uchashchayushchihya pandemij [Cellular and epigenetic aspects of the programming of trained immunity and prospects for the creation of universal vaccines in anticipation of increasing pandemics]. *Genetika*, no. 9, pp. 981–1001. (In Russ.)
31. *Balnis J., Madrid A., Hogan K.J. et al.* (2021) Blood DNA methylation and COVID-19 outcomes // *Clin. Epigenet.* V. 13. 118.
32. *Wang G., Xiong Z., Yang F. et al.* (2022) Identification of COVID-19-Associated DNA Methylation Variations by Integrating Methylation Array and scRNA-Seq Data at Cell-Type Resolution // *Genes (Basel).* V. 13 (7). 1109.
33. *Kaneko S., Takasawa K., Asada K. et al.* (2021) Epigenetic Mechanisms Underlying COVID-19 Pathogenesis // *Biomedicines.* V. 9 (9). 1142.
34. *Чернухин В.А., Наякшина Т.Н., Мезенцева Н.В. и др.* (2005) Штамм бактерий Glacial ice bacterium I – продуцент эндонуклеазы рестрикции Gla I // Патент на изобретение RU 2287012 С1.
- Chernuhin V.A., Nayakshina T.N., Mezenceva N.V. et al.* (2005) Shtamm bakterij Glacial ice bacterium I – producent endonukleazy restrikcii Gla I [Bacterial strain Glacial ice bacterium I is a producer of Gla I restriction endonuclease]. Patent na izobretenie RU 2287012 S1. (In Russ.)
35. *Гончар Д.А., Акишев А.Г., Дегтярёв С.Х.* (2009) Способ определения гиперметилированных CpG островков в области генов-супрессоров опухолевого роста в ДНК человека // Патент на изобретение RU 2413773 С1.
- Gonchar D.A., Akishev A.G., Degtyaryov S.H.* (2009) Sposob opredeleniya gipermetilirovannyh CpG ostrovkov v oblasti genov-supressorov opuholevogo rosta v DNK cheloveka [A method for determining hypermethylated CpG islets in the region of tumor suppressor genes in human DNA]. Patent na izobretenie RU 2413773 S1. (In Russ.)
36. *Кузнецов В.В., Абдурашитов М.А., Акишев А.Г., Дегтярёв С.Х.* (2014) Способ определения нуклеотидной последовательности Pu(5mC)GPy в заданном положении протяжённой ДНК // Патент на изобретение RU 2525710 С1.
- Kuznecov V.V., Abdurashitov M.A., Akishev A.G., Degtyaryov S.H.* (2014) Sposob opredeleniya nukleotidnoj posledovatel'nosti Pu(5mC)GPy v zadannom polozhenii protyazhyonnoj DNK [A method for determining the nucleotide sequence of Pu(5mC)GPy in a given position of extended DNA]. Patent na izobretenie RU 2525710 S1. (In Russ.)
37. *Pashkov E., Korchevaya E., Faizuloev E. et al.* (2022) Knockdown of FLT4, Nup98, and Nup205 Cellular Genes Effectively Suppresses the Reproduction of Influenza Virus Strain A/WSN/1933 (H1N1) *In vitro* // *Infect. Disord. Drug. Targets.* V. 22 (5). e250322202629.
38. *Акимкин В.Г., Петров В.В., Красовитов К.В. и др.* (2021) Молекулярные методы диагностики новой коронавирусной инфекции: сравнение петлевой изотермической амплификации и полимеразной цепной реакции // *Вопросы вирусологии.* № 6. С. 417–424.
- Akimkin V.G., Petrov V.V., Krasovitev K.V. et al.* (2021) Molekulyarnye metody diagnostiki novej koronavirusnoj infekcii: sravnenie petlevoj izotermicheskoy amplifikacii i polimeraznoj cepnoj reakcii [Molecular methods for diagnosing a new coronavirus infection: comparison of loop isothermal amplification and polymerase chain reaction]. *Voprosy virusologii*, no. 6, pp. 417–424. (In Russ.)
39. *Синицын С.О., Котов И.А., Самойлов А.Е. и др.* (2021) NGS-секвенирования // Молекулярная диагностика и биобезопасность – 2021. COVID-19: эпидемиология, диагностика, профилактика // Онлайн-конгресс с международным участием.

- 28–29 апреля 2021 г. Сб. тезисов. М.: ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. С. 94–94.
- Sinitsyn S.O., Kotov I.A., Samoilov A.E. et al.* NGS-sekvenirovaniya [NGS sequencing]. Molekulyarnaya diagnostika i biobezopasnost' – 2021. COVID-19: epidemiologiya, diagnostika, profilaktika // Onlajn-kongress s mezhdunarodnym uchastiem. 28–29 aprelya 2021 g. Sb. tezisov. Moscow: FBUN Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор, pp. 94–94. (In Russ.)
40. *Esman A., Cherkashina A., Mironov K. et al.* (2022) SARS-CoV-2 Variants Monitoring Using Real-Time PCR // *Diagnostics*. MDPI. V. 12. 2388.
41. *Стародубов В.И., Береговых В.В., Акимкин В.Г. и др.* (2022) COVID-19 в России: эволюция взглядов на пандемию (часть 1) // *Вестник РАМН*. № 3. С. 199–207.
- Starodubov V.I., Beregovykh V.V., Akimkin V.G. et al.* (2022) COVID-19 v Rossii: evolyuciya vzglyadov na pandemiyu (chast' 1) [COVID-19 in Russia: the evolution of views on the pandemic. Message 1]. *Vestnik RAMN*, no. 3, pp. 199–207. (In Russ.)
42. *Акимкин В.Г., Семенов Т.А., Углева С.В. и др.* (2022) COVID-19 в России: эпидемиология и молекулярно-генетический мониторинг // *Вестник РАМН*. № 4. С. 254–260.
- Akimkin V.G., Semenenko T.A., Ugleva S.V. et al.* (2022) COVID-19 v Rossii: epidemiologiya i molekulyarno-geneticheskij monitoring [COVID-19 in Russia: epidemiology and molecular genetic monitoring]. *Vestnik RAMN*, no. 4, pp. 254–260. (In Russ.)
43. *Стародубов В.И., Береговых В.В., Акимкин В.Г. и др.* (2022) COVID-19 в России: эволюция взглядов на пандемию. Сообщение 2 // *Вестник РАМН*. № 4. С. 291–306.
- Starodubov V.I., Beregovykh V.V., Akimkin V.G. et al.* (2022) COVID-19 v Rossii: evolyuciya vzglyadov na pandemiyu. Soobshchenie 2 [COVID-19 in Russia: the evolution of views on the pandemic. Message 2]. *Vestnik RAMN*, no. 4, pp. 291–306. (In Russ.)
44. *Акимкин В.Г.* (2022) Эпидемиология и диагностика COVID-19. Мониторинг эволюционных изменений вируса SARS-CoV-2 // *Вестник РАН*. № 7. С. 647–653.
- Akimkin V.G.* (2022) COVID-19 Epidemiology and Diagnosis: Monitoring Evolutionary Changes in the SARS-COV-2 Virus // *Herald of the Russian Academy of Sciences*. № 4. P. 392–398.
45. *Пика М.И., Михеева О.О., Соловьёва Е.Д. и др.* (2023) Получение Bst-полимеразы для диагностики различных инфекций методом петлевой изотермической амплификации // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. № 3. С. 210–218.
- Pika M.I., Mikheeva O.O., Solovyova E.D. et al.* (2023) Poluchenie Bst-polimerazy dlya diagnostiki razlichnyh infekcij metodom petlevoj izotermicheskoj amplifikacii [Preparation of Bst polymerase for the diagnosis of various infections using loop isothermal amplification]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*, no. 3, pp. 210–218. (In Russ.)
46. *Хафизов К.Ф., Петров В.В., Красовитов К.В. и др.* (2021) Экспресс-диагностика новой коронавирусной инфекции с помощью реакции петлевой изотермической амплификации // *Вопросы вирусологии*. № 1. С. 17–28.
- Khafizov K.F., Petrov V.V., Krasovitov K.V. et al.* (2021) Ekspress-diagnostika novoj koronavirusnoj infekcii s pomoshch'yu reakcii petlevoj izotermicheskoj amplifikacii [Express diagnosis of new coronavirus infection using loop isothermal amplification reaction]. *Voprosy virusologii*, no. 1, pp. 17–28. (In Russ.)

EPIDEMIOLOGICAL, CELLULAR, GENETIC AND EPIGENETIC ASPECTS OF BIOSAFETY

V.G. Akimkin^{a,*}, V.V. Zverev^{b,c,**}, M.P. Kirpichnikov^{d,e,***}, E.D. Sverdlov^{f,****},
V.I. Starodubov^{e,j,*****}, N.K. Yankovsky^{d,h,*****}

^aCentral Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia

^bI.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serums, Moscow, Russia

^cI.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

^dM.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

^eThe Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

^fResearch Center "Kurchatov Institute", Moscow, Russia

^jCentral Research Institute for Organization and Informatization of Healthcare of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

^hN.I. Vavilov Institute of General Genetics, Moscow, Russia

*E-mail: vgakimkin@yandex.ru

**E-mail: vitalyzverev@outlook.com

***E-mail: kirpichnikov@inbox.ru biology@ips.ras.ru

****E-mail: edsverd@gmail.com

*****E-mail: starodubov@presidium.ras.ru

*****E-mail: yankovsky@vigg.ru

Currently, the problem of biological safety is extremely relevant for all countries of the world due to the expansion of the spectrum of real and potential threats caused by exposure to dangerous agents of biological nature. The pandemic of the new coronavirus infection has clearly demonstrated its vulnerability to the world. The inevitability of the occurrence of future epidemics necessitates the introduction of scientific developments in the field of creation and improvement of methods for amplification of nucleic acids, identification of pathogens using next-generation sequencing, genome editing technologies, etc. It seems advisable to study the reactions of the immune system to recombinant microorganisms containing genes for stimulators of the innate immune response in order to develop platforms for the creation of universal vaccines active against a wide range of pathogens. Based on the analysis of genomes and transcriptomes, it is possible to identify targets (including RNA targets destroyed by RNA interference) that are most promising for the treatment and prevention of new and recurring infectious diseases. The development of an integrated approach to the implementation of the genomic and epigenomic epidemiological surveillance system, taking into account the latest achievements of fundamental research in the field of virology, immunology, and biotechnology, will make a significant contribution to ensuring the biological safety of the Russian Federation.

Keywords: biosafety, epidemiology, immunology, modern diagnostic technologies, trained immunity, genomics, epigenetics.