

Биотехнологии в геномном эпидемиологическом надзоре. Состояние и перспективы развития

В. Г. Акимкин^{*1}, А. С. Черкашина¹, А. И. Тюменцев¹, М. А. Тюменцева¹,
К. Ф. Хафизов¹, В. В. Петров¹, Т. А. Семененко², Ю. Л. Лебедева¹, Е. А. Черкашин¹

¹ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

²ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрав России, Москва

Резюме

Актуальность. В 2021 г. Всемирная ассамблея здравоохранения призвала государства-члены ВОЗ усилить роль геномного эпидемиологического надзора. **Цель.** Представить революционный спектр технологического инструментария, определяющего успешность геномного эпидемиологического надзора. **Результаты и обсуждение.** К числу подходов, способных вывести на новый технологический уровень геномный эпидемиологический надзор, относятся быстрые методы амплификации нуклеиновых кислот, в том числе методы изотермической амплификации, метагеномный и таргетный анализ с применением технологий высокопроизводительного секвенирования, система направленного редактирования генома, а также диагностические решения на ее основе, развитие баз данных геномных последовательностей. Кроме того, необходимо отметить важность разработки и внедрения комплексного подхода к реализации системы геномного эпидемиологического надзора с учетом стремительного развития ряда смежных с эпидемиологией фундаментальных биологических наук, а также широкое применение информационных технологий в обработке больших массивов данных. **Заключение.** Общемировые тренды уверенно демонстрируют сокращение времени перехода технологии от научной разработки до широкого практического применения, необходимого для защиты населения в условиях эпидемического распространения инфекций, вызываемых не известными ранее возбудителями. Для своевременного прогноза и оперативного реагирования на биологические угрозы и обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия в Российской Федерации успешно применяется триада технологий: геномный эпидемиологический надзор, мобильные технологии и аналитика больших данных.

Авторы рассматривают биотехнологические направления и технологии, совершенствование которых позволит обеспечить технологическое лидерство Российской Федерации в области геномного эпиднадзора.

Ключевые слова: биотехнология, геномный надзор, эпидемиология, инфекционные болезни, диагностика

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Акимкин В. Г., Черкашина А. С., Тюменцев А. И. и др. Биотехнологии в геномном эпиднадзоре. Состояние и перспективы развития. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2025;24(3):4-13. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2025-24-3-4-13>

Biotechnology in Genomic Surveillance. Status and development prospects

VG Akimkin^{*1}, AS Cherkashina¹, AI Tyumentsev¹, MA Tyumentseva¹, KF Khafizov¹, VV Petrov¹, TA Semenenko²,
YuL Lebedeva¹, EA Cherkashin¹

¹FBIS «Central Research Institute of Epidemiology» of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia

²FSBI National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N. F. Gamaleya of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. In 2021, the World Health Assembly called on WHO Member States to strengthen the role of genomic epidemiological surveillance.

Objective. To present a revolutionary range of technological tools that determine the success of genomic epidemiological surveillance.

Results and discussion. Approaches that can take genomic epidemiological surveillance to a new technological level include rapid nucleic acid amplification methods, including isothermal amplification methods, metagenomic and targeted analysis using high-throughput sequencing technologies, a targeted genome editing system, as well as diagnostic solutions based on it, and the development of genomic sequence databases. In addition, it is necessary to note the importance of developing and implementing a comprehensive approach to the implementation of the genomic epidemiological surveillance system, taking into account the rapid development of a number of fundamental biological sciences related to epidemiology, as well as the wide application of information technologies in the processing of large data sets.

Conclusion. Global trends confidently demonstrate a reduction in the time it takes for a technology to transition from scientific development to

^{*} Для переписки: Акимкин Василий Геннадьевич, академик РАН, д. м. н., директор, ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а. +7 (495) 974-96-46 доб. 12-15, vgakimkin@yandex.ru, crie@pcr.ru. ©Акимкин В. Г. и др.

^{**} For correspondence: Akimkin Vasily G., Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Director, Central Scientific Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор, 3a, st. Novogireevskaya, Moscow, 111123, Russia. +7 (495) 974-96-46 add. 12-15, vgakimkin@yandex.ru, crie@pcr.ru. ©Akimkin VG, et al.

widespread practical application necessary to protect the population in the context of an epidemic spread of infections caused by previously unknown pathogens. For timely forecasting and prompt response to biological threats and ensuring sanitary and epidemiological well-being, the Russian Federation has successfully applied a triad of technologies: genomic epidemiological surveillance, mobile technologies and big data analytics. The authors consider biotechnological areas and technologies, the improvement of which will ensure the technological leadership of the Russian Federation in the field of genomic epidemiological surveillance.

Key words: biotechnology, genomic surveillance, epidemiology, infectious diseases

No conflict of interest to declare.

For citation: Akimkin VG, Cherkashina AS, Tyumentsev AI, et al. Biotechnology in genomic surveillance. Status and development prospects. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2025;24(3):4-13 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2025-24-3-4-13>

Введение

Пандемия COVID-19 явилась серьезным испытанием для мировой системы здравоохранения и подчеркнула настоятельную необходимость модернизации и укрепления эпидемиологического надзора с использованием научных инновационных решений. Одними из критически важных направлений борьбы с COVID-19 и другими новыми и возвращающимися инфекциями стали разработка и внедрение системы молекулярно-генетического мониторинга на основе геномных технологий [1].

В рамках разработанной ВОЗ новой Глобальной стратегии на 2022–2032 гг. [2] отмечено, что геномный эпидемиологический надзор существенным образом меняет работу системы здравоохранения, обеспечивая более глубокое понимание природы, эволюции и путей циркуляции возбудителей инфекционных заболеваний. Геномные данные об эволюционирующих возбудителях болезней, обладающих пандемическим и эпидемическим потенциалом, в сочетании с клиническими, эпидемиологическими и другими данными, являются мощным инструментом для решения задач общественного здравоохранения по обеспечению готовности и осуществлению мер реагирования на возникающую биологическую опасность [2]. Новые технологии, появившиеся в последние годы, позволили развитым странам добиться значительного прогресса в создании и укреплении своего потенциала в обеспечении биобезопасности.

В феврале 2024 г. в рамках деловой программы Форума будущих технологий руководителем Роспотребнадзора А. Ю. Поповой была проведена сессия «Триада будущей биобезопасности», включенная в тематический трек форума «Технологический суверенитет в области обеспечения биологической безопасности». Эксперты отметили, что вековой опыт и уникальная научная составляющая российской эпидемиологии, микробиологии и вирусологии сегодня дополняется триадой технологий будущего, включающей геномный эпидемиологический надзор, мобильные технологии и аналитику больших данных [3]. Эта технологическая триада успешно применяется в России для своевременного прогноза и оперативного реагирования на биологические угрозы и анализа санитарно-эпидемиологической обстановки в режиме реального времени.

Для решения задач геномного эпидемиологического надзора по расшифровке вспышек инфекционных болезней – выявление и идентификация возбудителя, определение его происхождения, источника заражения – требуются разработка и внедрение современных технологий в практику надзорных и мониторинговых служб. К таким технологиям в полной мере могут быть отнесены методы амплификации нуклеиновых кислот, метагеномный и таргетный анализ с применением высокопроизводительного секвенирования, быстрые тесты, позволяющие выявлять антигенные детерминанты патогенов (иммуноферментный и иммунохроматографический анализы, аптамеры), использование методов генетического редактирования и т. д. [4,5].

Сформировавшаяся по итогам пандемии COVID-19 потребность в разработке быстрых, точных и надежных методов диагностики возросла в геометрической прогрессии, что отражает мировую тенденцию, которая, вероятно, усилится в ближайшие годы. Для всесторонней оценки эпидемических процессов необходимо применение нескольких принципиально различных методов диагностики [6], а также привлечение искусственного интеллекта для анализа больших массивов данных, позволяющих проводить оценку экономической эффективности методов в зависимости от ситуации. Кроме того, в условиях поддержания технологического и научного суверенитета полноценная локализация разработки и производства ключевых диагностикумов является стратегической задачей для биобезопасности Российской Федерации.

За последние 10 лет мировая биотехнологическая индустрия достигла большого прогресса в своем развитии. Разработаны и внедрены в практику платформенные решения для создания вакцин: мРНК-вакцины, вакцины на основе аденовирусов, генно-инженерные вакцины. Широко применяется разработка штаммов-продуцентов для получения различных белков/ферментов/антител, необходимых для медицинских и биотехнологических нужд. Созданы решения для редактирования генома любых организмов, в том числе генома человека. Повсеместное распространение получили биологические сенсоры, позволяющие в режиме реального времени контролировать течение хронического заболевания, а также технологии диагностики, связанные с ДНК или белковыми чипами. Общемировые тренды уверенно демонстрируют

сокращение времени перехода технологии от научной разработки до широкого практического применения. Кроме того, наблюдается тенденция к повышению чувствительности диагностических решений (например, выявление единичных молекул ДНК/РНК), в снижении времени и себестоимости анализа (например, для метода NGS – полногеномного высокопроизводительного секвенирования (англ. Next-generation sequencing), для изотермической амплификации), а также к более широкому применению информационных технологий в обработке больших массивов данных.

Цель работы – представить основные биотехнологические возможности в области молекулярной диагностики.

Биотехнологии для диагностики инфекционных заболеваний

Методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК)

Данные методы развиваются, прежде всего, в направлении снижения времени анализа и упрощения процедуры детекции. Так, методы изотермической амплификации делают возможным использование более простого оборудования, при этом время реакции составляет от 10 до 40 мин для различных вариантов. Наиболее популярные направления – это петлевая изотермическая амплификация (Loop-mediated isothermal amplification) [7,8], хеликазозависимая амплификация [9,10] и рекомбиназная полимеразная амплификация [11,12]. Сочетание этих методов с технологиями бесприборной детекции результата за счет изменения окраски реакционной смеси, ее помутнения или упрощенной детекции флуоресценции дают возможность применения таких тестов в полевых условиях или в формате «у постели больного» [13]. Подобные диагностические инструменты позволяют существенно увеличить пропускную способность лабораторий за счет сокращения времени амплификации, а также применять методы диагностики в «полевых условиях».

Упрощение процесса выявления патогена также возможно благодаря использованию биосенсоров – устройств, содержащих молекулы распознавания: ферменты, антитела, пептидные или нуклеотидные последовательности, ДНК-аптамеры [14]. Эти молекулы интегрированы с преобразователем и детектором подают сигнал (оптический, электрический или электрохимический), когда целевой аналит распознается биосенсорным устройством. Повышение чувствительности сенсора достигается с помощью систем усиления сигнала. Биосенсоры обладают достаточно высокой надежностью, чувствительностью, специфичностью, а также быстротой и удобством применения. К недостаткам метода можно отнести высокую наукоемкость разработки и себестоимость производственного оборудования. Однако, несмотря на это,

метод успешно применяется в молекулярной диагностике [15].

Еще одним перспективным направлением развития методов быстрой диагностики инфекционных заболеваний является использование ДНК-аптамеров [16]. Аптамер – это небольшая одноцепочечная ДНК (оцДНК) или РНК, подобранная таким образом, чтобы обеспечивать высокую специфичность анализа и аффинность связывания с детектируемой мишенью. Эта технология позволяет выявлять как нуклеиновые кислоты возбудителя, так и белки-антигены, вирусные частицы и клетки бактерий. Детекция сигнала после связывания аптамера с мишенью может проводиться с использованием методов хемилюминесцентной, электрохимической или флуоресцентной детекции. Популярный подход – это сочетание технологии аптамеров с биосенсорами. Одним из важных достоинств технологии является быстрота анализа, в зависимости от модификации метода время анализа может достигать 15 мин.

Развитие приборостроения также играет существенную роль в совершенствовании технологий выявления инфекционных заболеваний. Принципы работы практически всех современных приборов были разработаны еще в XIX–XX веках, современные технологии позволили на порядок повысить чувствительность и точность работы приборов, что, в конечном счете, привело к возможности детектировать сигналы, исходящие от единичных клеток или даже единичных молекул. Таким образом, вектор развития биотехнологий направлен в сторону повышения информативности анализа за счет совершенствования технологичности оборудования.

Важным компонентом множества диагностических систем, особенно систем на основе МАНК, являются ферменты. Разнообразие природных и модифицированных ферментов с различными свойствами открывает перед разработчиками широкие возможности по корректировке свойств диагностической системы в зависимости от используемого фермента. Методы направленного дизайна структуры белков, получение химерных ферментов и их химическая или физическая модификация, лиофилизация – все это позволяет получать эффективные ферменты с улучшенными свойствами [17]. При этом введение модификаций также может быть направлено на снижение себестоимости получения ферментных препаратов и повышение стабильности их выпуска в промышленных условиях [18].

К ключевым компонентам диагностических технологий можно также отнести синтетические олигонуклеотидные праймеры и флуоресцентные зонды. Эти молекулы применяются в МАНК, в секвенировании, используются в аптасенсорах и ДНК-чипах. Все это стало возможным благодаря развитию промышленных технологий твердофазного химического синтеза молекул ДНК и РНК длиной до 100 оснований. Как известно, молекулы одноцепочечной

ДНК и, в особенности, РНК не обладают высокой химической стабильностью, поэтому ученые ведут системную разработку различных методов модификации ДНК и РНК для последующего применения в молекулярной диагностике. Отдельно стоит отметить работы ученых, направленные на развитие химии флуоресцентных красителей и красителей для Рамановской спектроскопии, которые ковалентно присоединяются к олигонуклеотидам. Основной задачей такой работы является повышение квантового выхода красителей, что как следствие приводит к повышению чувствительности работы диагностикума.

С помощью набора олигонуклеотидов и специализированных ферментов также решается задача синтеза генно-инженерных конструкций, сборки последовательностей генов и даже небольших геномов. Этот процесс является основой так называемой синтетической биологии, которая позволяет создавать микроорганизмы с заданными свойствами.

Система направленного редактирования генома

Научный интерес к программируемым нуклеазам в последнее десятилетие растет, и чаще всего появляются научные работы, посвященные разработке и изучению нуклеаз CRISPR/Cas. Прошло больше 10 лет с момента разработки CRISPR/Cas9 как инструмента редактирования генома, а Дженнифер Дудна и Эммануэль Шарпантье были удостоены Нобелевской премии по химии 2020 г. за открытие одного из самых известных инструментов генетических технологий: генетических ножниц CRISPR/Cas9 [19].

Система CRISPR/Cas направлена на редактирование генома и представляет собой локусы бактерий и архей, состоящие из прямых повторяющихся последовательностей, которые разделены уникальными по своей структуре спейсерами. Cas белки – нуклеазы, которые после распознавания разрезают чужеродную ДНК (фаговую, плазмидную и т.д.) и уничтожают ее, защищая клетку от инфекции. Таким образом, эта система представляет собой механизм адаптивного иммунитета бактериальной клетки, защищая ее от воздействия бактериофагов (вирусов бактерий). В последние годы было выяснено, что CRISPR/Cas система может быть использована в генной инженерии для тонкого направленного редактирования геномов бактерий и эукариот [19].

Редактирование генома с применением CRISPR/Cas за короткое время заняло лидирующие позиции среди технологий модификации генома и сейчас широко используется в различных областях биотехнологии, применяемых в различных сферах здравоохранения. В настоящее время системы направленного редактирования генома CRISPR/Cas широко используются для разработки высокотехнологичных лекарственных препаратов для терапии инфекционных заболеваний человека, а также

наследственных и приобретенных заболеваний, среди которых онкологические заболевания, аутоиммунные и орфанные заболевания. В 2016 г. было начато первое клиническое исследование кандидатного терапевтического препарата на основе CRISPR/Cas. На сегодняшний день в литературе упоминается о более чем 130 клинических испытаниях по редактированию генома, из них ~50% – это клинические испытания препаратов на основе CRISPR/Cas [19]. Эта технология развивается достаточно эффективно в отношении разработки средств лечения некоторых болезней, несмотря на ряд трудностей, связанных с потенциальным возникновением непредвиденных мутаций. При углубленных исследованиях в области применения CRISPR/Cas-системы, было выяснено, что она может быть использована для тонких диагностических процедур при выявлении опасных для человека вирусов и бактерий, а также их генотипирования. Сегодня с применением белков CRISPR/Cas решаются задачи по разработке современных ультрачувствительных средств своевременной диагностики заболеваний человека (инфекционных, наследственных, онкологических, орфанных и т.д.) [19].

Важным эпидемиологическим приложением для CRISPR является идентификация бактериальных патогенов и детекция специфических бактериальных генов. На примере *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa* с помощью системы CRISPR/Cas удалось корректно генотипировать ряд штаммов при низкой перекрестной реактивности. Кроме того, CRISPR/Cas использована для дифференциации клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* с двумя различными генами устойчивости – к карбапенемазе и NDM-1-металло-бета-лактамазе, что открывает значительные перспективы к созданию систем для одновременной идентификации бактерий и выявления у них генов антибиотикорезистентности [20].

Антибиотикоустойчивые патогенные микроорганизмы представляют собой одну из важных проблем современного здравоохранения, так как устойчивость к антибиотикам приводит к увеличению медицинских расходов, длительному пребыванию в стационаре и увеличению смертности, что пагубно влияет на экономику. В связи с этим крайне актуальной является задача разработки новых эффективных методик выявления генов антибиотикоустойчивости у бактериальных патогенов, основанных на генетических технологиях, таких как CRISPR/Cas.

В Российской Федерации технологии направленного редактирования генома в основном развиваются в рамках реализации Программ создания и развития Центров геномных исследований мирового уровня Федеральной научно-технической программы развития генетических технологий на 2019–2030 гг. Учеными ведутся поиск и разработка новых улучшенных инструментов направленного редактирования генома и работы

по созданию терапевтических и диагностических препаратов на основе CRISPR/Cas. Так, разработана технология выявления единичных копий нуклеиновых кислот возбудителей инфекционных заболеваний, основанная на CRISPR/Cas детекции, которая позволяет ультрачувствительно выявлять единичные копии нуклеиновых кислот в образцах после предварительной амплификации. Технология апробирована на ДНК/РНК ВИЧ-1, РНК SARS-CoV-2, ДНК вируса Джона Каннингема, ДНК вируса гепатита В, РНК вируса гепатита С [21–27].

В ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора разработана технология, основанная на CRISPR/Cas детекции, для ультрачувствительного выявления единичных копий генов антибиотикоустойчивости у синегнойной палочки (blaVIM-2, ehoU) и золотистого стафилококка (mecA) [28–30].

Перспективы внедрения секвенирования геномов патогенов для решения задач эпидемиологии и диагностики инфекционных заболеваний

Развитие эпидемиологии и диагностики инфекционных заболеваний вышло на новый уровень благодаря появлению, внедрению и постоянному развитию методов высокопроизводительного секвенирования нового поколения [31,32]. Эти передовые технологии позволяют с высокой точностью и скоростью получать и анализировать огромные массивы генетической информации о вирусных, бактериальных и грибковых патогенах [33]. Метод NGS уже несколько лет играет ключевую роль в быстрой идентификации возбудителей, мониторинге их генетической изменчивости и в оперативном реагировании на вспышки инфекций, что особенно важно для поддержания биологической безопасности [33,34]. Для обеспечения технологической независимости и устойчивости национальной системы биобезопасности большое значение имеет также разработка и внедрение отечественных секвенаторов и наборов реагентов для NGS, совместимых в том числе, с импортным оборудованием. Это позволит эффективно реагировать на эпидемические угрозы, используя передовые геномные технологии без риска ограничений в поставках зарубежных приборов и расходных материалов [35].

Таким образом, геномное секвенирование патогенов является важным инструментом оценки и управления биологическими рисками в системе геномного эпиднадзора. Развитие и внедрение технологий высокопроизводительного секвенирования открывает новые возможности для эпидемиологии, молекулярной диагностики и персонализированной медицины, способствуя технологическому суверенитету России в этих критически важных для национальной биобезопасности областях.

Идентификация новых патогенов и расшифровка вспышек с помощью NGS

Современные аналитические методики открывают новые горизонты для выявления потенциально опасных вирусных агентов. Так, вирусная метагеномика, основанная на секвенировании всей совокупности вирусных геномов в образце, позволяет обнаруживать как известные, так и новые вирусы без необходимости их предварительного культивирования [36,37]. Кроме того, использование так называемых «широких праймерных панелей», нацеленных на консервативные участки вирусных геномов, дает возможность амплифицировать и идентифицировать широкий спектр вирусов, в том числе ранее неизвестных [38–40]. Эти подходы демонстрируют особую эффективность при анализе сложных составов экологических образцов, таких как пробы из окружающей среды или клинические образцы. Метагеномный анализ делает возможным получать полную картину вирусного разнообразия [41], включая некультивируемые и низкокопийные вирусы, а широкие праймерные панели, в свою очередь, обеспечивают высокую чувствительность и специфичность детекции даже при наличии значительной вариабельности вирусных геномов [42].

Выявление потенциальных патогенов на ранних этапах позволяет предотвращать их распространение и своевременно разрабатывать диагностические тесты, лекарства и вакцинные препараты [43–45]. Таким образом, эти подходы являются мощнейшими инструментами для обеспечения биологической безопасности и улучшения систем геномного мониторинга и реагирования на новые вирусные угрозы [46].

Диагностика инфекционных заболеваний

Технологии NGS секвенирования открывают новые возможности диагностики инфекционных болезней [47]. Высокопроизводительное секвенирование позволяет проводить детальную идентификацию возбудителей инфекций непосредственно из клинических образцов, без необходимости предварительного культивирования микроорганизмов, что достигается путем прямого метагеномного или таргетного секвенирования геномов патогенов [48]. Ключевое преимущество NGS заключается в способности быстро и точно выявлять широкий спектр инфекционных агентов, включая бактерии, вирусы, грибы и паразиты [49]. Это особенно актуально в случаях полимикробных инфекций или при наличии трудно культивируемых микроорганизмов, которые сложно выявлять традиционными методами [50]. Более того, NGS дает возможность обнаруживать клинически значимые генетические мутации патогенов, такие как мутации, связанные с антибиотикорезистентностью или повышенной вирулентностью [51,52].

Таким образом, постепенное, но неуклонное внедрение NGS в клиническую диагностику открывает новые возможности для быстрой и всесторонней диагностики инфекционных заболеваний, способствуя улучшению лечения пациентов и эпидемиологического контроля [53].

Мониторинг в рамках геномного эпиднадзора

Методы секвенирования нового поколения (NGS) произвели революцию в эпидемиологическом мониторинге патогенов, предоставив мощный и эффективный инструмент для быстрого получения полных геномных последовательностей возбудителей инфекционных болезней непосредственно из клинического материала [54]. Это открыло новые возможности для отслеживания генетических изменений и эволюции патогенов в реальном времени, определения их резистентности к антимикробным препаратам, факторов вирулентности и принадлежности к определенным генетическим линиям [43].

Для эффективного применения NGS в эпидемиологии создаются специализированные базы данных геномов патогенов, такие как глобальная платформа GISAID для вирусов гриппа и SARS-CoV-2 или российская система VGARus [55]. Эти платформы агрегируют и стандартизируют геномные данные из различных лабораторий, обеспечивая их доступность для анализа. В целом внедрение платформы VGARus уже стало важным этапом в обеспечении биологической безопасности России, работа по расширению платформы ведется постоянно [56,57].

Биоинформатические инструменты

Формирование и интерпретация массивов геномных данных требуют развития специализированных биоинформатических инструментов и вычислительных мощностей. Учеными разрабатываются пайплайны и программы для эффективной сборки геномов, их аннотации и сравнительного анализа, что рационализирует, в частности выявление эпидемиологической связи между отдельными случаями заболеваний, позволяет реконструировать пути распространения патогена и строить прогнозы развития эпидемического процесса [58,59].

Интеграция геномных данных с эпидемиологической информацией имеет важное значение для контроля и предотвращения распространения социально значимых и особо опасных инфекций, позволяя выявлять факторы риска и оптимизировать противоэпидемические мероприятия [60].

В итоге постоянное внедрение и совершенствование технологий NGS и средств биоинформатического анализа в систему эпидемиологического надзора является важным шагом для обеспечения биологической безопасности и охраны общественного здоровья [61].

Исследования генома человека для изучения предрасположенности к инфекционным заболеваниям

Секвенирование и анализ генома человека, в частности генов HLA (человеческий лейкоцитарный антиген, англ. Human Leukocyte Antigen), предоставляет важную информацию для изучения генетической предрасположенности к инфекционным заболеваниям, а также для прогнозирования тяжести их течения [62,63]. Гены HLA играют ключевую роль в регуляции иммунного ответа, поскольку они кодируют белки, участвующие в презентации антигенов и активации иммунных клеток. Анализ вариантов генов HLA позволяет выявить индивидуальные особенности иммунного ответа на различные патогены, помогая в разработке персонализированных подходов к профилактике и лечению инфекций.

Эти исследования также дают возможность изучать эпидемиологические аспекты заболеваний, оценивая распространенность определенных аллелей HLA в различных популяциях и их связь с восприимчивостью к конкретным инфекционным агентам. Например, некоторые аллели HLA ассоциированы с повышенным риском тяжелого течения COVID-19, что позволяет ученым разрабатывать более целенаправленные стратегии лечения и профилактики [64,65]. К тому же данные о генах HLA могут быть использованы для создания более эффективных вакцин, учитывающих генетические особенности различных групп населения. Персонализированные вакцины, разработанные с учетом генетической информации, могут обеспечить более высокий уровень защиты и минимизировать побочные эффекты [66,67].

Исследования генов HLA также способствуют пониманию механизмов восприимчивости и резистентности к инфекционным агентам, что имеет важное значение для общественного здравоохранения. Углубленное изучение генов HLA позволяет совершенствовать стратегию контроля инфекционных заболеваний, разрабатывать более эффективные меры по предотвращению их распространения и повышать готовность к возможным будущим эпидемиям.

В конечном счете, такие исследования помогают создавать более устойчивую систему здравоохранения, способную эффективно реагировать на эпидемические вызовы.

Заключение

Пандемия COVID-19 явилась мощным импульсом для активизации исследований и разработок, направленных на внедрение инновационных инструментов в области здравоохранения. Общемировые тренды уверенно демонстрируют сокращение времени перехода технологии от научной разработки до широкого практического применения, необходимого для защиты населения в условиях эпидемического распространения инфекций,

вызываемых не известными ранее возбудителями. Для своевременного прогноза и оперативного реагирования на биологические угрозы и обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия в Российской Федерации успешно применяется триада технологий: геномный эпидемиологический надзор, мобильные технологии и аналитика больших данных.

В 2021 г. Всемирная ассамблея здравоохранения призвала государства-члены ВОЗ усилить роль геномного эпидемиологического надзора в системе мер по обеспечению готовности и реагирования в чрезвычайных ситуациях, однако во многих странах мира существуют проблемы, связанные с отсутствием соответствующей инфраструктуры для проведения лабораторных исследований [2]. Россия располагает необходимым потенциалом для обеспечения технологического лидерства в этой области. Для достижения этой цели необходимо совершенствование различных методов амплификации нуклеиновых кислот, включающее сокращение времени проведения анализа (изотермические методы амплификации), увеличение чувствительности диагностических систем (на основе CRISPR/Cas), комплексное развитие технологий геномного секвенирования на базе отечественного

оборудования и реагентов, а также расширение областей применения аптамеров.

Основой для создания инновационных решений в области перечисленных выше технологий является развитие отечественной ферментной базы, методов синтеза и модификации олигонуклеотидов, совершенствование методов выделения и амплификации нуклеиновых кислот, в том числе экспресс-методов, а также развитие и внедрение в промышленную практику микрофлюидных технологий.

Чрезвычайно важным фактором является развитие производственных мощностей для обеспечения промышленного выпуска высокотехнологичной диагностической продукции в объемах, достаточных для нужд Российской Федерации и экспорта.

Создание комплексного подхода к реализации системы геномного эпидемиологического надзора с учетом стремительного развития ряда смежных с эпидемиологией фундаментальных биологических наук [68], а также широкое применение информационных технологий в обработке больших массивов данных, является стратегически важной для нашей страны задачей, реализация которой позволит анализировать ситуацию с целью быстрого активного реагирования.

Литература

1. Акимкин В. Г., Семененко Т. А., Хафизов К. Ф. и др. Стратегия геномного эпидемиологического надзора. Проблемы и перспективы. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2024. Т. 101, №2. С. 163–172. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-507>.
2. Carter L.L., et al. Global genomic surveillance strategy for pathogens with pandemic and epidemic potential 2022–2032. Bull. World Health Organ. 2022. Vol. 100, № 4. P. 239–239A. <https://doi.org/10.2471/BLT.22.288220>.
3. Роспотребнадзор. Доступно на: https://rospotrebнадzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=26987 (дата обращения 11.07.2024).
4. Arora N, Chaudhary A, Prasad A. Editorial: Methods and applications in molecular diagnostics. Front Mol Biosci. 2023;10(July):1–3. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1239005>
5. Liu Q, Jin X, Cheng J, et al. Advances in the application of molecular diagnostic techniques for the detection of infectious disease pathogens (Review). Mol Med Rep. 2023;27(5):1–14. <https://doi.org/10.3892/mmr.2023.12991>
6. Alamri AM, Alkhilawi FA, Ullah Khan N. Era of Molecular Diagnostics Techniques before and after the COVID-19 Pandemic. Curr Issues Mol Biol. 2022;44(10):4769–4789. <https://doi.org/10.3390/cimb44100325>
7. Garg N, Ahmad FJ, Kar S. Recent advances in loop-mediated isothermal amplification (LAMP) for rapid and efficient detection of pathogens. Curr Res Microb Sci. 2022;3:100120. <https://doi.org/10.1016/j.crmicr.2022.100120>
8. Mori Y, Notomi T. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP): Expansion of its practical application as a tool to achieve universal health coverage. J Infect Chemother. 2020;26(1):13–17. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2019.07.020>
9. Cao Y, Kim H-J, Li Y, et al. Helicase-Dependent Amplification of Nucleic Acids. Curr Protoc Mol Biol. 2013;104(1):15.11.1–15.11.12. <https://doi.org/10.1002/0471142727.mb1511s104>
10. Jeong Y-J, Park K, Kim D-E. Isothermal DNA amplification in vitro: the helicase-dependent amplification system. Cell Mol Life Sci. 2009;66(20):3325–3336. <https://doi.org/10.1007/s00018-009-0094-3>
11. Li J, Macdonald J, Von Stetten F. Review: a comprehensive summary of a decade development of the recombinase polymerase amplification. Analyst. 2019;144(1):31–67. <https://doi.org/10.1039/c8an01621f>
12. Tan M, Liao C, Liang L, et al. Recent advances in recombinase polymerase amplification: Principle, advantages, disadvantages and applications. Front Cell Infect Microbiol. 2022;12(November):1–13. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1019071>
13. Das D, Lin CW, Chuang HS. LAMP-Based Point-of-Care Biosensors for Rapid Pathogen Detection. Biosensors. 2022;12(12):1–39. <https://doi.org/10.3390/bios12121068>
14. Zarei M. Advances in point-of-care technologies for molecular diagnostics. Biosens Bioelectron. 2017;98:494–506. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2017.07.024>
15. Hoonstra D, Stukolova OA, Karan LS, et al. Development and Validation of a Protein Array for Detection of Antibodies against the Tick-Borne Pathogen Borrelia miyamotoi. Microbiol Spectr. 2022;10(6). <https://doi.org/10.1128/spectrum.02036-22>
16. Li HY, Jia WN, Li XY, et al. Advances in Detection of Infectious Agents by Aptamer-based Technologies. Emerg Microbes Infect. Published online 2020:1–38. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1792352>
17. Замотаева Т. Л., Шеметова А. Ф., Черкашина А. С. и др. Лиофилизация ферментов для полимеразной цепной реакции. Биотехнология. 2023;39(4):50–54. <https://doi.org/10.56304/50234275823040105>
18. Пика М. И., Михеева О. О., Соловьева Е. Д. и др. Получение Bst-полимеразы для диагностики различных инфекций методом петлевой изотермической амплификации. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2023. - Т. 100. - №3. - С. 210–218. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-364>
19. Tyumentseva M, Tyumentsev A, Akimkin V. CRISPR/Cas9 Landscape: Current State and Future Perspectives. Int J Mol Sci. 2023;24(22). <https://doi.org/10.3390/ijms242216077>
20. Gootenberg JS, Abudayyeh OO, Lee JW, et al. Nucleic acid detection with CRISPR-Cas13a/C2c2. Science. 2017;356(6336):438–442. <https://doi.org/10.1126/science.aam9321>
21. Тюменцев А. И., Тюменцева М. А., Преловская А. Н., Акимкин В. Г. Система CRISPR-Cas12 для выявления РНК вируса гепатита С генотипов 1b и 3a в ультраликих концентрациях.: Патент РФ № 2800421. Бюл. № 21 от 21.07.2023. Доступно на: <https://patents.google.com/patent/RU2800421C1/ru>. Ссылка активна на 02 августа 2024.
22. Тюменцев А. И., Тюменцева М. А., Преловская А. Н., Акимкин В. Г. Система CRISPR-Cas12 для выявления ДНК вируса гепатита В в ультраликих концентрациях.: Патент РФ № 2782700. Бюл. № 31 от 01.11.2022. Доступно на: <https://patents.google.com/patent/RU2782700C1/ru>. Ссылка активна на 02 августа 2024.
23. Тюменцев А. И., Тюменцева М. А., Акимкин В. Г. Система CRISPR-Cas для выявления ДНК вируса Джона Каннингема (JCPyV) в ультраликих концентрациях.: Патент РФ № 2747820. Бюл. № 2 от 14.05.2021. Доступно на: <https://patents.google.com/patent/RU2747820C1/ru>. Ссылка активна на 02 августа 2024.

24. Тюменцев А. И., Тюменцева М. А., Преловская А. Н., Акимкин В. Г. Система CRISPR-Cas12 для выявления РНК вируса SARS-CoV-2 в ультранизких концентрациях.: Патент РФ № 2764023. Бюл. № 2 от 12.01.2022. Доступно на: <https://patents.google.com/patent/RU2764023C1/ru>. Ссылка активна на 02 августа 2024.
25. Тюменцев А. И., Тюменцева М. А., Преловская А. Н., Акимкин В. Г. Система CRISPR-Cas14 для выявления РНК вируса SARS-CoV-2 в ультранизких концентрациях.: Патент РФ № 2764020. Бюл. № 2 от 12.01.2022. Доступно на: <https://patents.google.com/patent/RU2764020C1/ru>. Ссылка активна на 02 августа 2024.
26. Тюменцев А. И., Тюменцева М. А., Преловская А. Н., Акимкин В. Г. Система CRISPR-Cas12 для выявления РНК вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1) в ультранизких концентрациях.: Патент РФ № 2802783. Бюл. № 25 от 01.09.2023. Доступно на: <https://patents.google.com/patent/RU2802783C1/ru>. Ссылка активна на 02 августа 2024.
27. Акимкин В. Г., Тюменцев А. И., Тюменцева М. А. Система CRISPR-Cas для детекции провирусной ДНК вируса иммунодефицита человека, интегрированной в геном человека, в ультранизких концентрациях.: Патент РФ № 2720768. Бюл. № 14 от 13.05.2020. Доступно на: <https://patents.google.com/patent/RU2720768C1/ru>. Ссылка активна на 02 августа 2024.
28. Тюменцев А. И., Тюменцева М. А., Преловская А. Н., Акимкин В. Г. Система CRISPR-Cas12 для выявления гена *exoU*, кодирующего экзотоксин системы секреции третьего типа, *Pseudomonas aeruginosa*, в ультранизких концентрациях. Патент РФ № 2791879. Бюл. № 8 от 14.03.2023. Доступно на: <https://patents.google.com/patent/RU2791879C1/ru>. Ссылка активна на 02 августа 2024.
29. Тюменцев А. И., Тюменцева М. А., Преловская А. Н., Акимкин В. Г. Система CRISPR-Cas12 для выявления гена антибиотикоустойчивости *mecA* *Staphylococcus aureus* в ультранизких концентрациях.: Патент РФ № 2782314. Бюл. № 30 от 25.10.2022. Доступно на: <https://patents.google.com/patent/RU2782314C1/ru>. Ссылка активна на 02 августа 2024.
30. Акимкин В. Г., Тюменцев А. И., Тюменцева М. А. Система CRISPR-Cas для выявления гена антибиотикоустойчивости *blaVIM-2* (металло-бета-лактамаза класс В VIM-2) *Pseudomonas aeruginosa* в ультранизких концентрациях.: Патент РФ № 2743861. Бюл. № 7 от 01.03.2021. Доступно на: <https://patents.google.com/patent/RU2743861C1/ru>. Ссылка активна на 02 августа 2024.
31. Corley MJ, Dye C, D'Antoni ML, et al. Comparative DNA Methylation Profiling Reveals an Immunoepigenetic Signature of HIV-related Cognitive Impairment. *Sci Rep*. 2016;6(January):1–13. <https://doi.org/10.1038/srep33310>
32. Yousif M, Rachida S, Taubobong S, et al. SARS-CoV-2 genomic surveillance in wastewater as a model for monitoring evolution of endemic viruses. *Nat Commun*. 2023;14(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-41369-5>
33. Ladner JT, Sahl JW. Towards a post-pandemic future for global pathogen genome sequencing. *PLOS Biol*. 2023;21(8):e3002225. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3002225>
34. Hoffmann SA, Diggans J, Densmore D, et al. Safety by design: Biosafety and biosecurity in the age of synthetic genomics. *iScience*. 2023;26(3):106165. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.106165>
35. Orekhov SN, Yavorsky AN. Biological Threats and Biological Safety. *Cour Kutafin Moscow State Law Univ*. 2020;(5):60–73. <https://doi.org/10.17803/2311-5998.2020.69.5.060-073>
36. Bibby K. Metagenomic identification of viral pathogens. *Trends Biotechnol*. 2013;31(5):275–279. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2013.01.016>
37. Munangandu HM, Mugimba KK, Byarugaba DK, et al. Current advances on virus discovery and diagnostic role of viral metagenomics in aquatic organisms. *Front Microbiol*. 2017;8(MAR):1–11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00406>
38. Aygin AA, Pimkina E V., Matsvay AD, et al. The Study of Viral RNA Diversity in Bird Samples Using De Novo Designed Multiplex Genus-Specific Primer Panels. *Adv Virol*. 2018;2018. <https://doi.org/10.1155/2018/3248285>
39. Wylie KM, Wylie TN, Buller R, et al. Detection of viruses in clinical samples by use of metagenomic sequencing and targeted sequence capture. *J Clin Microbiol*. 2018;56(12). <https://doi.org/10.1128/JCM.01123-18>
40. Kattoor JJ, Malazi-Oyinloye M, Nemser SM, et al. Development of a Targeted NGS Assay for the Detection of Respiratory Pathogens including SARS-CoV-2 in Felines. *Pathogens*. 2024;13(4):1–10. <https://doi.org/10.3390/pathogens13040335>
41. Agudelo-Pérez S, Fernández-Sarmiento J, Rivera León D, et al. Metagenomics by next-generation sequencing (mNGS) in the etiological characterization of neonatal and pediatric sepsis: A systematic review. *Front Pediatr*. 2023;11(March):1–15. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1011723>
42. Deng X, Achari A, Federman S, et al. Metagenomic sequencing with spiked primer enrichment for viral diagnostics and genomic surveillance. *Nat Microbiol*. 2020;5(3):443–454. <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0637-9>
43. Gwinn M, MacCannell D, Armstrong GL. Next-Generation Sequencing of Infectious Pathogens. *JAMA*. 2019;321(9):893–894. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.21669>
44. Bird BH, Mazet JAK. Detection of Emerging Zoonotic Pathogens: An Integrated One Health Approach. *Annu Rev Anim Biosci*. 2018;6:121–139. <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-030117-014628>
45. Oeschger TM, McCloskey DS, Buchmann RM, et al. Early Warning Diagnostics for Emerging Infectious Diseases in Developing into Late-Stage Pandemics. *Acc Chem Res*. 2021;54(19):3656–3666. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.1c00383>
46. Vashisht V, Vashisht A, Mondal AK, et al. Genomics for Emerging Pathogen Identification and Monitoring: Prospects and Obstacles. *BioMedInformatics*. 2023;3(4):1145–1177. <https://doi.org/10.3390/biomedinformatics3040069>
47. Evann E, Hilt and Patricia Ferrieri. Next Generation and Other Sequencing Technologies in Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases. *Genes (Basel)*. 2022;13:1566. <https://doi.org/10.3390/genes13091566>
48. Li N, Cai Q, Miao Q, et al. High-Throughput Metagenomics for Identification of Pathogens in the Clinical Settings. *Small Methods*. 2021;5(1):1–27. <https://doi.org/10.1002/smt.202000792>
49. Han S-Y. Clinical value of metagenomic next-generation sequencing in complicated infectious diseases. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2022;24(2):210–215. <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2110064>
50. Cummings LA, Kurosawa K, Hoogstraal DR, et al. Clinical next generation sequencing outperforms standard microbiological culture for characterizing polymicrobial samples. *Clin Chem*. 2016;62(11):1465–1473. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.258806>
51. Chiang AD, Dekker JP. From the pipeline to the bedside: Advances and challenges in clinical metagenomics. *J Infect Dis*. 2020;221(3):S331–S340. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz151>
52. Vital JS, Tanoeiro L, Lopes-Oliveira R, et al. Biomarker Characterization and Prediction of Virulence and Antibiotic Resistance from *Helicobacter pylori* Next Generation Sequencing Data. *Biomolecules*. 2022;12(5). <https://doi.org/10.3390/biom12050691>
53. Chiu CY, Miller SA. Clinical metagenomics. *Nat Rev Genet*. 2019;20(6):341–355. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0113-7>
54. Dittl ELZ and JW. Clinical Metagenomic Next-Generation Sequencing for Pathogen Detection. *Annu Rev Pathol*. 2019;14:319–338. <https://doi.org/10.1146/annurev-path-mechdis-012418-012751>
55. Esmen A, Dubodelov D, Khafizov K, et al. Development and Application of Real-Time PCR-Based Screening for Identification of Omicron SARS-CoV-2 Variant Sublineages. *Genes (Basel)*. 2023;14(6):1218. <https://doi.org/10.3390/genes14061218>
56. Акимкин В. Г., Попова А. Ю., Хафизов К. Ф. и др. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение II: динамика циркуляции геновариантов вируса SARS-CoV-2. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. - 2022. - Т. 99. - №4. - С. 381–396. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-295>
57. Aкимкин V. et al. COVID-19 Epidemic Process and Evolution of SARS-CoV-2 Genetic Variants in the Russian Federation. *Microbiol. Res. (Pavia)*. 2024. Vol. 15, № 1. P. 213–224. <https://doi.org/10.3390/microbiolres15010015>
58. Maljkovic Berry I, Melendrez MC, Bishop-Lilly KA, et al. Next Generation Sequencing and Bioinformatics Methodologies for Infectious Disease Research and Public Health: Approaches, Applications, and Considerations for Development of Laboratory Capacity. *J Infect Dis*. 2020;221(Suppl 3):S292–S307. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz286>
59. Hill V, Ruis C, Bajaj S, et al. Progress and challenges in virus genomic epidemiology. *Trends Parasitol*. 2021;37(12):1038–1049. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2021.08.007>
60. Tang P, Croxen MA, Hasan MR, et al. Infection control in the new age of genomic epidemiology. *Am J Infect Control*. 2017;45(2):170–179. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2016.05.015>
61. Knyazev S, Hughes L, Skums P, et al. Epidemiological data analysis of viral quasispecies in the next-generation sequencing era. *Brief Bioinform*. 2021;22(1):96–108. <https://doi.org/10.1093/bib/bbaa101>
62. Medhasi S, Chantratita N. Human Leukocyte Antigen (HLA) System: Genetics and Association with Bacterial and Viral Infections. *J Immunol Res*. 2022;2022. <https://doi.org/10.1155/2022/9710376>
63. Трошина ЕА, Юкина МЮ, Нуралыева НФ, и др. Роль генов системы HLA: от аутоиммунных заболеваний до Covid-19. Проблемы Эндокринологии. 2020;66(4):9–15. <https://doi.org/10.14341/probl12470>
64. Zunec R. A review of HLA and COVID-19 association studies. *Mol Exp Biol Med*. 2020;3(2):25–30. <https://doi.org/10.33602/mebm.3.2.3>
65. Jandaghi A, Samiei A, Khaghanzadeh N. Human Leukocyte Antigen as a Predictor of COVID-19 Severity. Published online 1401.
66. Poland GA, Ovsyannikova IG, Jacobson RM. Personalized vaccines: The emerging field of vaccinomics. *Expert Opin Biol Ther*. 2008;8(11):1659–1667. <https://doi.org/10.1517/14712598.8.11.1659>
67. Al-Eitan LN, ElMotasem MFM, Khair IY, et al. Vaccinomics: Paving the Way for Personalized Immunization. *Curr Pharm Des*. 2024;30(13):1031–1047. <https://doi.org/10.2174/0113816128280417231204085137>
68. Акимкин В. Г., Зверев В. В., Кирпичников М. П. и др. Биобезопасность: эпидемиологические, клеточные, генетические и эпигенетические аспекты.. Вестник РАН. 2024. Vol. 94 (3). P. 286–297. <https://doi.org/10.31857/S0869587324030127>

References

1. Akimkin VG, Semenenko TA, Khafizov KF, et al. Genomic surveillance strategy. Problems and perspectives. *J Microbiol Epidemiol Immunobiol.* 2024;101(2):163–172. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-507>
2. Carter LL, Yu MA, Sacks JA, et al. Global genomic surveillance strategy for pathogens with pandemic and epidemic potential 2022–2032. *Bull World Health Organ.* 2022;100(4):239–239A. <https://doi.org/10.2471/BLT.22.288220>
3. https://rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=26987 (Accessed: 11.07.2024).
4. Arora N, Chaudhary A, Prasad A. Editorial: Methods and applications in molecular diagnostics. *Front Mol Biosci.* 2023;10(July):1–3. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1239005>
5. Liu Q, Jin X, Cheng J, et al. Advances in the application of molecular diagnostic techniques for the detection of infectious disease pathogens (Review). *Mol Med Rep.* 2023;27(5):1–14. <https://doi.org/10.3892/mmr.2023.12991>
6. Alamri AM, Alkhilawi FA, Ullah Khan N. Era of Molecular Diagnostics Techniques before and after the COVID-19 Pandemic. *Curr Issues Mol Biol.* 2022;44(10):4769–4789. <https://doi.org/10.3390/cimb44100325>
7. Garg N, Ahmad FJ, Kar S. Recent advances in loop-mediated isothermal amplification (LAMP) for rapid and efficient detection of pathogens. *Curr Res Microb Sci.* 2022;3:100120. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.crmicr.2022.100120>
8. Mori Y, Notomi T. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP): Expansion of its practical application as a tool to achieve universal health coverage. *J Infect Chemother.* 2020;26(1):13–17. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jiac.2019.07.020>
9. Cao Y, Kim H-J, Li Y, et al. Helicase-Dependent Amplification of Nucleic Acids. *Curr Protoc Mol Biol.* 2013;104(1):15.11.1–15.11.12. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/0471142727.mb1511s104>
10. Jeong Y-J, Park K, Kim D-E. Isothermal DNA amplification in vitro: the helicase-dependent amplification system. *Cell Mol Life Sci.* 2009;66(20):3325–3336. <https://doi.org/10.1007/s00018-009-0094-3>
11. Li J, Macdonald J, Von Stetten F. Review: a comprehensive summary of a decade development of the recombinase polymerase amplification. *Analyst.* 2019;144(1):31–67. <https://doi.org/10.1039/c8an01621f>
12. Tan M, Liao C, Liang L, et al. Recent advances in recombinase polymerase amplification: Principle, advantages, disadvantages and applications. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12(November):1–13. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1019071>
13. Das D, Lin CW, Chuang HS. LAMP-Based Point-of-Care Biosensors for Rapid Pathogen Detection. *Biosensors.* 2022;12(12):1–39. <https://doi.org/10.3390/bios12121068>
14. Zarei M. Advances in point-of-care technologies for molecular diagnostics. *Biosens Bioelectron.* 2017;98:494–506. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2017.07.024>
15. Hoornstra D, Stukolova OA, Karan LS, et al. Development and Validation of a Protein Array for Detection of Antibodies against the Tick-Borne Pathogen *Borrelia miyamotoi*. *Microbiol Spectr.* 2022;10(6). <https://doi.org/10.1128/spectrum.02036-22>
16. Li HY, Jia WN, Li XY, et al. Advances in Detection of Infectious Agents by Aptamer-based Technologies. *Emerg Microbes Infect.* Published online 2020:1–38. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1792352>
17. Zamotaeva T.L., et al. Lyophilization of enzymes for polymerase chain reaction // *Biokhimiya.* 2023. Vol. 39, № 4. P. 50–54. (In Russ). <https://doi.org/10.56304/S0234275823040105>
18. Pika MI, Mikheeva OO, Solovyova ED, et al. Production of Bst polymerase for diagnosis of different infections using loop-mediated isothermal amplification. *J Microbiol Epidemiol Immunobiol.* 2023;100(3):210–218. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-364>
19. Tyumentseva M, Tyumentsev A, Akimkin V. CRISPR/Cas9 Landscape: Current State and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2023;24(22). <https://doi.org/10.3390/ijms242216077>
20. Gootenberg JS, Abudayyeh OO, Lee JW, et al. Nucleic acid detection with CRISPR-Cas13a/C2c2. *Science.* 2017;356(6336):438–442. <https://doi.org/10.1126/science.aam9321>
21. Tyumentsev A. I., Tyumentseva M. A., Prelovskaya A. N., Akimkin V.G. Sistema CRISPR-Cas12 dlya vyyavleniya RNK virusa gepatita S genotipov 1b i 3a v ul'tranizkikh kontsentratsiyakh.: Patent RUS № 2800421. Byul. № 21 ot 21.07.2023. Available at: <https://patents.google.com/patent/RU2800421C1/ru>. Accessed: 02 Aug 2024. (In Russ).
22. Tyumentsev A. I., Tyumentseva M. A., Prelovskaya A. N., Akimkin V.G. Sistema CRISPR-Cas12 dlya vyyavleniya DNK virusa gepatita B v ul'tranizkikh kontsentratsiyakh.: Patent RUS № 2782700. Byul. № 31 ot 01.11.2022. Available at: <https://patents.google.com/patent/RU2782700C1/ru>. Accessed: 02 Aug 2024. (In Russ).
23. Tyumentsev A. I., Tyumentseva M. A., Akimkin V.G. Sistema CRISPR-Cas dlya vyyavleniya DNK virusa Dzhona Kanningema (JCPyV) v ul'tranizkikh kontsentratsiyakh.: Patent RUS № 2747820. Byul. № 2 ot 14.05.2021. Available at: <https://patents.google.com/patent/RU2747820C1/ru>. Accessed: 02 Aug 2024. (In Russ).
24. Tyumentsev A. I., Tyumentseva M. A., Prelovskaya A. N., Akimkin V.G. Sistema CRISPR-Cas12 dlya vyyavleniya RNK virusa SARS-CoV-2 v ul'tranizkikh kontsentratsiyakh.: Patent RUS № 2764023. Byul. № 2 ot 12.01.2022. Available at: <https://patents.google.com/patent/RU2764023C1/ru>. Accessed: 02 Aug 2024. (In Russ).
25. Tyumentsev A. I., Tyumentseva M. A., Prelovskaya A. N., Akimkin V.G. Sistema CRISPR-Cas14 dlya vyyavleniya RNK virusa SARS-CoV-2 v ul'tranizkikh kontsentratsiyakh.: Patent RUS № 2764020. Byul. № 2 ot 12.01.2022. Available at: <https://patents.google.com/patent/RU2764020C1/ru>. Accessed: 02 Aug 2024. (In Russ).
26. Tyumentsev A. I., Tyumentseva M. A., Prelovskaya A. N., Akimkin V.G. Sistema CRISPR-Cas12 dlya vyyavleniya RNK virusa immunodefitsita cheloveka (VICH-1) v ul'tranizkikh kontsentratsiyakh v ul'tranizkikh kontsentratsiyakh.: Patent RUS № 2802783. Byul. № 25 ot 01.09.2023. Available at: <https://patents.google.com/patent/RU2802783C1/ru>. Accessed: 02 Aug 2024. (In Russ).
27. Akimkin V. G., Tyumentsev A. I., Tyumentseva M. A. Sistema CRISPR-Cas dlya detektsii provirusnoy DNK virusa immunodefitsita cheloveka, integrirovannoy v genom cheloveka, v ul'tranizkikh kontsentratsiyakh.: Patent RUS № 2720768. Byul. № 14 ot 13.05.2020. Available at: <https://patents.google.com/patent/RU2720768C1/ru>. Accessed: 02 Aug 2024. (In Russ).
28. Tyumentsev A. I., Tyumentseva M. A., Prelovskaya A. N., Akimkin V.G. Sistema CRISPR-Cas12 dlya vyyavleniya gena exoU, kodiruyushchego ekzotoksin sistemy sekretsii tret'yego tipa, *Pseudomonas aeruginosa*, v ul'tranizkikh kontsentratsiyakh. Patent RUS № 2791879. Byul. № 8 ot 14.03.2023. Available at: <https://patents.google.com/patent/RU2791879C1/ru>. Accessed: 02 Aug 2024. (In Russ).
29. Tyumentsev A. I., Tyumentseva M. A., Prelovskaya A. N., Akimkin V.G. Sistema CRISPR-Cas12 dlya vyyavleniya gena antibiotikoustoychivosti mecA *Staphylococcus aureus* v ul'tranizkikh kontsentratsiyakh.: Patent RUS № 2782314. Byul. № 30 ot 25.10.2022. Available at: <https://patents.google.com/patent/RU2782314C1/ru>. Accessed: 02 Aug 2024. (In Russ).
30. Akimkin V. G., Tyumentsev A. I., Tyumentseva M. A. Sistema CRISPR-Cas dlya vyyavleniya gena antibiotikoustoychivosti blaVIM-2 (metallo-beta-laktamaza klass B VIM-2) *Pseudomonas aeruginosa* v ul'tranizkikh kontsentratsiyakh.: Patent RUS № 2743861. Byul. № 7 ot 01.03.2021. Available at: <https://patents.google.com/patent/RU2743861C1/ru>. Accessed: 02 Aug 2024. (In Russ).
31. Corley MJ, Dye C, D'Antoni ML, et al. Comparative DNA Methylation Profiling Reveals an Immunoepigenetic Signature of HIV-related Cognitive Impairment. *Sci Rep.* 2016;6(January):1–13. <https://doi.org/10.1038/srep33310>
32. Yousif M, Rachida S, Taulokong S, et al. SARS-CoV-2 genomic surveillance in wastewater as a model for monitoring evolution of endemic viruses. *Nat Commun.* 2023;14(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-41369-5>
33. Ladner JT, Sahl JW. Towards a post-pandemic future for global pathogen genome sequencing. *PLOS Biol.* 2023;21(8):e3002225. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3002225>
34. Hoffmann SA, Diggins J, Densmore D, et al. Safety by design: Biosafety and biosecurity in the age of synthetic genomics. *iScience.* 2023;26(3):106165. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.106165>
35. Orekhov SN, Yavorsky AN. Biological Threats and Biological Safety. *Cour Kutafin Moscow State Law Univ.* 2020;(5):60–73. <https://doi.org/10.17803/2311-5998.2020.69.5.060-073>
36. Bibby K. Metagenomic identification of viral pathogens. *Trends Biotechnol.* 2013;31(5):275–279. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2013.01.016>
37. Munang'andu HM, Mugimba KK, Byarugaba DK, et al. Current advances on virus discovery and diagnostic role of viral metagenomics in aquatic organisms. *Front Microbiol.* 2017;8(MAR):1–11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00406>
38. Aguinig AA, Pimkina E V., Matsvay AD, et al. The Study of Viral RNA Diversity in Bird Samples Using De Novo Designed Multiplex Genus-Specific Primer Panels. *Adv Virol.* 2018;2018. <https://doi.org/10.1155/2018/3248285>
39. Wylie KM, Wylie TN, Buller R, et al. Detection of viruses in clinical samples by use of metagenomic sequencing and targeted sequence capture. *J Clin Microbiol.* 2018;56(12). <https://doi.org/10.1128/JCM.01123-18>
40. Kattoor JJ, Malazi-Oyinloye M, Nemser SM, et al. Development of a Targeted NGS Assay for the Detection of Respiratory Pathogens including SARS-CoV-2 in Felines. *Pathogens.* 2024;13(4):1–10. <https://doi.org/10.3390/pathogens13040335>
41. Agudelo-Pérez S, Fernández-Sarmiento J, Rivera León D, et al. Metagenomics by next-generation sequencing (mNGS) in the etiological characterization of neonatal and pediatric sepsis: A systematic review. *Front Pediatr.* 2023;11(March):1–15. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1011723>
42. Deng X, Achari A, Federman S, et al. Metagenomic sequencing with spiked primer enrichment for viral diagnostics and genomic surveillance. *Nat Microbiol.* 2020;5(3):443–454. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-0637-9>
43. Gwinn M, MacCannell D, Armstrong GL. Next-Generation Sequencing of Infectious Pathogens. *JAMA.* 2019;321(9):893–894. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.21669>
44. Bird BH, Mazet JAK. Detection of Emerging Zoonotic Pathogens: An Integrated One Health Approach. *Annu Rev Anim Biosci.* 2018;6:121–139. <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-030117-014628>
45. Oeschger TM, McCloskey DS, Buchmann RM, et al. Early Warning Diagnostics for Emerging Infectious Diseases in Developing into Late-Stage Pandemics. *Acc Chem Res.* 2021;54(19):3656–3666. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.1c00383>

46. Vashisht V, Vashisht A, Mondal AK, et al. Genomics for Emerging Pathogen Identification and Monitoring: Prospects and Obstacles. *BioMedInformatics*. 2023;3(4):1145–1177. <https://doi.org/10.3390/biomedinformatics3040069>
47. Evann E, Hilt and Patricia Ferrieri. Next Generation and Other Sequencing Technologies in Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases. *Genes (Basel)*. 2022;13:1566. <https://doi.org/10.3390/genes13091566>
48. Li N, Cai Q, Miao Q, et al. High-Throughput Metagenomics for Identification of Pathogens in the Clinical Settings. *Small Methods*. 2021;5(1):1–27. <https://doi.org/10.1002/smt.202000792>
49. Han S-Y. Clinical value of metagenomic next-generation sequencing in complicated infectious diseases. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2022;24(2):210–215. <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2110064>
50. Cummings LA, Kurosawa K, Hoogstraal DR, et al. Clinical next generation sequencing outperforms standard microbiological culture for characterizing polymicrobial samples. *Clin Chem*. 2016;62(11):1465–1473. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.258806>
51. Chiang AD, Dekker JP. From the pipeline to the bedside: Advances and challenges in clinical metagenomics. *J Infect Dis*. 2020;221(3):S331–S340. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz151>
52. Vital JS, Tanoeiro L, Lopes-Oliveira R, et al. Biomarker Characterization and Prediction of Virulence and Antibiotic Resistance from *Helicobacter pylori* Next Generation Sequencing Data. *Biomolecules*. 2022;12(5). <https://doi.org/10.3390/biom12050691>
53. Chiu CY, Miller SA. Clinical metagenomics. *Nat Rev Genet*. 2019;20(6):341–355. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0113-7>
54. Ditri ELZ and JW. Clinical Metagenomic Next-Generation Sequencing for Pathogen Detection. *Annu Rev Pathol*. 2019;14:319–338. <https://doi.org/10.1146/annurev-path-mechdis-012418-012751>
55. Esman A, Dubodelov D, Khafizov K, et al. Development and Application of Real-Time PCR-Based Screening for Identification of Omicron SARS-CoV-2 Variant Sublineages. *Genes (Basel)*. 2023;14(6):1218. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/genes14061218>
56. Akimkin VG, Popova AY, Khafizov KF, et al. COVID-19: evolution of the pandemic in Russia. Report II: dynamics of the circulation of SARS-CoV-2 genetic variants. *Zhurnal Mikrobiol Epidemiol i Immunobiol*. 2022;99(4):381–396. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-295>
57. Akimkin VG, Semenenko TA, Ugleva SV, et al. COVID-19 Epidemic Process and Evolution of SARS-CoV-2 Genetic Variants in the Russian Federation. *Microbiol Res (Pavia)*. 2024;15(1):213–224. <https://doi.org/10.3390/microbiolres15010015>
58. Maljkovic Berry I, Melendrez MC, Bishop-Lilly KA, et al. Next Generation Sequencing and Bioinformatics Methodologies for Infectious Disease Research and Public Health: Approaches, Applications, and Considerations for Development of Laboratory Capacity. *J Infect Dis*. 2020;221(Suppl 3):S292–S307. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz286>
59. Hill V, Ruis C, Bajaj S, et al. Progress and challenges in virus genomic epidemiology. *Trends Parasitol*. 2021;37(12):1038–1049. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2021.08.007>
60. Tang P, Croxen MA, Hasan MR, et al. Infection control in the new age of genomic epidemiology. *Am J Infect Control*. 2017;45(2):170–179. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2016.05.015>
61. Knyazev S, Hughes L, Skums P, et al. Epidemiological data analysis of viral quasispecies in the next-generation sequencing era. *Brief Bioinform*. 2021;22(1):96–108. <https://doi.org/10.1093/bib/bbaa101>
62. Medhasi S, Chantratita N. Human Leukocyte Antigen (HLA) System: Genetics and Association with Bacterial and Viral Infections. *J Immunol Res*. 2022;2022. <https://doi.org/10.1155/2022/9710376>
63. Troshina E.A., Yukina M.U., Nuraliyeva N.F., et al. Rol' Genov Sistemy Hla: Ot Autoimunnykh Zabolevaniy Do Covid-19. *Problemy Endokrinologii*. 2020;66(4):9–15. <https://doi.org/10.14341/probl12470>
64. Zunc R. A review of HLA and COVID-19 association studies. *Mol Exp Biol Med*. 2020;3(2):25–30. <https://doi.org/10.33602/mebm.3.2.3>
65. Jandaghi A, Samiei A, Khaghanzadeh N. Human Leukocyte Antigen as a Predictor of COVID-19 Severity. Published online 1401.
66. Poland GA, Ovsyannikova IG, Jacobson RM. Personalized vaccines: The emerging field of vaccinomics. *Expert Opin Biol Ther*. 2008;8(11):1659–1667. <https://doi.org/10.1517/14712598.8.11.1659>
67. Al-Eitan LN, ElMotasem MFM, Khair IY, et al. Vaccinomics: Paving the Way for Personalized Immunization. *Curr Pharm Des*. 2024;30(13):1031–1047. <https://doi.org/10.2174/0113816128280417231204085137>
68. Akimkin V.G., Zverev V.V., Kirpichnikov M.P., et al. Biosafety: epidemiological, cellular, genetic and epigenetic aspects. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences*. 2024;94(3):286–297 <https://doi.org/10.31857/S0869587324030127>.

Об авторах

- **Василий Геннадьевич Акимкин** – академик РАН, д. м. н., директор, ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, +7 (495) 974-96-46 доб. 12-15, vgakimkin@yandex.ru. <http://orcid.org/0000-0003-4228-9044>.
- **Анна Сергеевна Черкашина** – к. х. н., заведующая лабораторией биотехнологии и молекулярной биологии, ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. +7 (985) 191-81-79, cherkashina@pcr.ms. <https://orcid.org/0000-0001-7970-7495>.
- **Александр Игоревич Тюменцев** – к. б. н., заведующий лабораторией экспериментальной фармакологии, ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. +7 (495) 974-96-46 доб. 26-27, tymencev@cmd.su. <https://orcid.org/0000-0003-0537-2586>.
- **Марина Алексеевна Тюменцева** – к. б. н., заведующая лабораторией геномного редактирования, ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. +7 (495) 974-96-46 доб. 26-27, tyumentseva@cmd.su. <https://orcid.org/0000-0002-3145-3702>.
- **Камил Фаридович Хафизов** – к. б. н., заведующий лабораторией геномных исследований, ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. +7 (917) 597-20-85, khafizov@cmd.su. <https://orcid.org/0000-0001-5524-0296>.
- **Вадим Викторович Петров** – руководитель научной группы разработки новых молекулярно-биологических технологий, ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. +7 (926) 865-89-96, petrov@pcr.ms. <https://orcid.org/0000-0002-3503-2366>.
- **Татьяна Анатольевна Семененко** – д. м. н., профессор, научный консультант отдела эпидемиологии, ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации. +7 (499) 193-30-0, semenenko@gamaleya.org. <https://orcid.org/0000-0002-6686-9011>.
- **Юлия Леонидовна Лебедева** – к. б. н., старший научный сотрудник центра разработки, развития продукции и инноваций, ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. +7 (916) 881-49-41, j_kuzmina@pcr.ms. <https://orcid.org/0000-0002-6814-417X>.
- **Евгений Александрович Черкашин** – к. х. н., руководитель центра разработки, развития продукции и инноваций, ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. +7 (985) 313-97-04, cherkashin@pcr.ms. <https://orcid.org/0000-0002-3627-6047>.

Поступила: 28.03.2025. Принята к печати: 30.05.2025.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Vasily G. Akimkin** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Director, Central Scientific Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor. +7 (495) 974-96-46 add. 12-15, vgakimkin@yandex.ru. <http://orcid.org/0000-0003-4228-9044>.
- **Anna S. Cherkashina** – Cand. Sci. (Chem.), Central Scientific Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor. +7 (985) 191-81-79, cherkashina@pcr.ms. <https://orcid.org/0000-0001-7970-7495>.
- **Alexandr I. Tyumentsev** – Cand. Sci. (Biol.), Central Scientific Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor. +7 (495) 974-96-46 доб. 26-27, tymencev@cmd.su. <https://orcid.org/0000-0003-0537-2586>.
- **Marina A. Tyumentseva** – Cand. Sci. (Biol.), Central Scientific Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor. +7 (495) 974-96-46 доб. 26-27, tyumentseva@cmd.su. <https://orcid.org/0000-0002-3145-3702>.
- **Kamil F. Khafizov** – Cand. Sci. (Biol.), Central Scientific Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor. +7 (917) 597-20-85, khafizov@cmd.su. <https://orcid.org/0000-0001-5524-0296>.
- **Vadim V. Petrov** – Central Scientific Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor. +7 (926) 865-89-96, petrov@pcr.ms. <https://orcid.org/0000-0002-3503-2366>.
- **Tatiana A. Semenenko** – Dr. Sci. (Med.), FSBI National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N. F. Gamaleya of the Russian Ministry of Health. +7 (499) 193-30-0, semenenko@gamaleya.org. <https://orcid.org/0000-0002-6686-9011>.
- **Yuliya L. Lebedeva** – Cand. Sci. (Biol.), Central Scientific Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor. +7 (916) 881-49-41, j_kuzmina@pcr.ms. <https://orcid.org/0000-0002-6814-417X>.
- **Evgeny A. Cherkashin** – Cand. Sci. (Chem.), Central Scientific Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor. +7 (985) 313-97-04, cherkashin@pcr.ms. <https://orcid.org/0000-0002-3627-6047>.

Received: 28.03.2025. Accepted: 30.05.2025.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.