

© Г.А. Шипулин, И.Н. Манзенюк, 2014

Г.А. ШИПУЛИН, И.Н. МАНЗЕНЮК

ВКЛАД ЦЕНТРАЛЬНОГО НИИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ В РАЗВИТИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

В статье представлен краткий анализ деятельности Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора в области разработки и внедрения молекулярно-генетических технологий в диагностику инфекционных и неинфекционных заболеваний человека и животных. Представлены направления научно-исследовательских работ, а также достижения сотрудников института в области молекулярной диагностики. Приведены данные об инновационном производстве и Центре молекулярной диагностики, которые функционируют на базе института.

Ключевые слова: Центральный НИИ эпидемиологии, молекулярная диагностика, инфекционные болезни, наборы реагентов.

G.A. SHIPULIN, I.N. MANZENYUK

CONTRIBUTION OF THE CENTRAL RESEARCH INSTITUTE OF EPIDEMIOLOGY TO THE DEVELOPMENT OF RUSSIAN MOLECULAR DIAGNOSIS

Central Research Institute of Epidemiology, Russian Inspectorate for the Protection of Consumer Rights and Human Welfare, Moscow

The article gives a brief analysis of the activities of the Central Research Institute of Epidemiology, Russian Inspectorate for the Protection of Consumer Rights and Human Welfare, in the development and introduction of molecular genetic technologies into the diagnosis of human and animal infectious and non-infectious diseases. The areas of researches, as well as the achievements of the Institute's researchers in molecular diagnosis are presented. There are data on the Department of Innovative Production and the Center of Molecular Diagnosis, which operate at the Institute.

Key words: Central Research Institute of Epidemiology, molecular diagnosis, infectious diseases, reagent kits.

Бурное развитие науки в последние десятилетия, исследования в области молекулярной биологии, медицинской генетики, биохимии, биофизики, тесно связанные с микробиологией, иммунологией, онкологией, эпидемиологией и т. п., привели к созданию и активному внедрению в практику клинико-диагностических лабораторий молекулярно-биологических методов исследований генома человека, животных, растений, бактерий и вирусов. Благодаря успехам в области молекулярной биологии, прежде всего, связанным с одним из самых выдающихся открытий XX века – изобретению Нобелевским лауреатом Кэри Мюллисом полимеразной цепной реакции (ПЦР), клинической лабораторной диагностике был дан новый импульс к совершенствованию ее методов в области молекулярной диагностики. Широкие возможности, изысканность, простота исполнения, высокие показатели чувствительности и специфичности, а также сравнительная дешевизна анализа принесли ПЦР небывалую популярность. За короткое время ПЦР-анализ распространился по всему миру, перешагнув из стен научных лаборато-

рий в сферу практического клиничко-лабораторного использования, что позволило данному методу превратиться в диагностический инструмент нового тысячелетия и стало одним из наиболее важных событий в становлении современной молекулярной клинической лабораторной диагностики. ПЦР позволила отказаться в повседневной клинической практике от применения некоторых классических методов [дот-гибридизация, блот-гибридизация по Э. Саузерну (Саузерн-блот), нозерн-блот-гибридизация (Нозерн-блот), гибридизация in-situ (ISH – in situ hybridization), сэндвич-гибридизация и т. д.], прежде всего, из-за их дороговизны и большой трудоемкости, недостаточной чувствительности и специфичности. На сегодняшний день ПЦР-анализ остается наиболее распространенной и динамично развивающейся технологией в мире.

Параллельно общемировым тенденциям в Российской Федерации метод ПЦР начал широко использоваться в научных целях в начале 90-х годов прошлого столетия. Для некоторых из отечественных научно-исследовательских лабораторий дан-

ный метод вышел из границ его использования в решении чисто научных задач, разработки в области молекулярной биологии были коммерциализированы и внедрены в отечественную клиничко-лабораторную практику здравоохранения в виде наборов реагентов, предназначенных, прежде всего, для проведения молекулярной диагностики различных заболеваний и патологических состояний человека. В настоящее время на отечественном рынке представлен широкий спектр наборов реагентов различных российских производителей, предназначенных для проведения молекулярной диагностики в условиях *in vitro*, создана промышленная база для их масштабного выпуска. За последнее десятилетие на территории РФ сформировалась сеть диагностических лабораторий (около 5000), использующих в своей повседневной работе методы молекулярной диагностики, налажено производство специализированного отечественного оборудования для проведения ПЦР-анализа и регулярная подготовка кадров в области молекулярной диагностики для клинических лабораторий. Российская Федерация вышла на первое место в мире по числу ежегодно проводимых ПЦР-исследований для населения (больше 50 млн исследований в год), став крупнейшим мировым рынком диагностики в данном сегменте исследований, предлагая самый широкий спектр таких исследований. Подавляющее большинство (до 90%) молекулярно-биологических исследований в РФ проводится с помощью отечественных наборов реагентов, чему способствует конкурентоспособная цена на их выполнение и низкая стоимость отечественных наборов реагентов.

Одним из пионеров внедрения в практику отечественного здравоохранения метода ПЦР для диагностики инфекционных заболеваний, разработки и производства медицинских изделий, предназначенных для проведения молекулярной диагностики социально-значимых инфекционных заболеваний в условиях *in vitro*, является Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Сотрудники института прочно удерживают лидерство в разработке новых молекулярно-генетических технологий лабораторной диагностики широкого спектра инфекционных и неинфекционных заболеваний человека и животных, активно участвуют во внедрении собственных разработок и передовых методов молекулярной диагностики в различные области практического здравоохранения, систему санитарно-эпидемиологического надзора, делая доступными их для практикующих врачей [1]. Приоритетами в научно-исследовательской работе сотрудников института в области молекулярной диагностики являются:

- совершенствование методов молекулярной диагностики и мониторинга эффективности лечения целого ряда инфекционных, грибковых и паразитарных заболеваний человека, в том числе вызванных трудно культивируемыми, персистирующими и некультивируемыми возбудителями, включая возбудителей с высокой антигенной изменчивостью, внутриклеточных паразитов и вирусы;
- совершенствование пренатальной и неонатальной диагностики инфекционных заболеваний;

- совершенствование методов биологического контроля препаратов крови в практике службы переливания крови;

- развитие молекулярных методов экспресс-идентификации (санитарно-эпидемиологические исследования) патогенных биологических агентов в объектах окружающей среды (вода, почва, воздух, продукты питания и т. д.);

- исследования в области молекулярной эпидемиологии; разработка новых методов диагностики, мониторинга и молекулярно-генетического типирования широкого спектра заболеваний человека и животных; проведение видового и субвидового генотипирования различных микроорганизмов на территории РФ; анализ генетического родства (клональности) выделенных штаммов микроорганизмов при эпидемических вспышках и т. д.;

- изучение молекулярных маркеров предрасположенности к хроническому течению социально значимых заболеваний, создание системы персонализированного сопровождения и контроля данных заболеваний;

- изучение генетических механизмов развития устойчивости возбудителей инфекционных заболеваний к антибактериальным и противовирусным препаратам;

- разработка молекулярных методов диагностики наследственных и онкологических заболеваний;

- внедрение методов молекулярной диагностики в ветеринарию с целью индикации патогенных микроорганизмов у животных;

- развитие молекулярных методов анализа генномодифицированных пищевых продуктов (ингредиентов) и генномодифицированных микроорганизмов;

- выявление и изучение генетических полиморфизмов, ассоциированных с предрасположенностью к мультифакторным заболеваниям (SNP-анализ);

- внедрение методов пиросеквенирования и полногеномного секвенирования (NGS) в санитарно-эпидемиологическую практику как инструмента для изучения глобальных эпидемиологических событий; получение высокоинформативных характеристик изолятов ряда возбудителей инфекционных заболеваний человека с применением массового параллельного секвенирования и разработка методов генотипирования вирусов, определения их чувствительности к лекарственной терапии на основе новейших методов секвенирования;

- разработка собственной концепции автоматизации молекулярной диагностики на основе программно-аппаратных комплексов с использованием различных платформ и программного обеспечения с целью создания единого комплексного лабораторного пространства;

- создание собственного специализированного программного обеспечения для анализа и интерпретации результатов секвенирования («Деона»), ПЦР-анализа (FRT-менеджер) и т. д.

Исследования в области молекулярной диагностики в институте проводятся в соответствии с приоритетными направлениями развития науки, технологий и техники, а также перечнем критических технологий Российской Федерации, утвержденных Президентом

Российской Федерации 21 мая 2006 г. В институте проводятся теоретические, фундаментальные и прикладные исследования, опытно-конструкторские работы, инновационная деятельность по внедрению в производство, а также масштабирование зарегистрированных в установленном порядке наборов реагентов, предназначенных для проведения молекулярной диагностики в условиях *in vitro*. Значимые результаты данных исследований были получены в рамках участия в федеральных целевых программах: «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007–2011 годы)», «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2009–2013 годы)», «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» и национальном проекте «Здоровье».

Особое внимание Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора уделяет вопросам разработки современных методов молекулярной диагностики социально значимых инфекционных заболеваний, новых и вновь возникающих инфекций с целью обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации, изучению молекулярных механизмов патогенеза инфекционных болезней, микробной экологии организма человека, оценке ее значимости в патогенезе различных инфекционных заболеваний. Одним из важнейших направлений работы института остается внедрение методов молекулярной диагностики и молекулярного типирования микроорганизмов в систему эпидемиологического надзора и лабораторного контроля за инфекционными болезнями, в обеспечение биологической и микробиологической безопасности среды обитания человека. Быстрое и точное выявление и характеристика возбудителей инфекционных заболеваний являются определяющим фактором для своевременного проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий с целью предупреждения распространения инфекции и назначения адекватного лечения, предупреждения экономического ущерба от временной потери трудоспособности заболевшими гражданами. Институт выполняет широкий спектр научно-исследовательских работ по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения РФ, участвует в разработке широкого комплекса санитарно-противоэпидемических мероприятий, проведение которых обеспечивает предупреждение возникновения и распространения инфекционных болезней. Важной составляющей санитарно-эпидемиологического надзора за инфекционными болезнями является система методов и средств их лабораторной диагностики, и здесь велика роль молекулярных технологий в выявлении данных заболеваний. В рамках выполнения федеральной целевой программы «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2009–2013 годы)» институт разработал десятки наборов реагентов для мультиплексной молекулярной диагностики различных особо опасных инфекционных заболеваний на основе ПЦР с гибридационно-флуоресцентным учетом результатов в режиме реального времени, а также в

формате планарных олигонуклеотидных и белковых биочипов.

Повседневная работа в области молекулярной диагностики отражена и в результатах работы всероссийских референс-центров по мониторингу за социально значимыми инфекциями, которые функционируют на базе института: референс-центры по мониторингу за репродуктивно значимыми инфекциями, вирусными гепатитами, ВИЧ и ВИЧ-ассоциированными инфекциями, острыми кишечными инфекциями, респираторными инфекциями, внутрибольничными инфекциями, менингококковой инфекцией и сальмонеллами. Сотрудники института внесли значительный вклад по следующим направлениям:

- в разработку молекулярно-биологических методов диагностики ВИЧ-инфекции, наборов реагентов для выявления мутаций устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам, генотерапевтических препаратов для лечения ВИЧ-инфекции;
- в разработку молекулярно-биологических методов диагностики вирусных гепатитов; изучение генетического разнообразия и филогенетической структуры популяции вирусов гепатита А, В и С на территории РФ и сопредельных государств; совершенствование системы эпидемиологического надзора за вирусными гепатитами;
- в изучение проблем и наиболее важных вопросов диагностики инфекционно-репродуктивной патологии, генетических маркеров резистентности к бета-лактамам антибактериальным препаратам – генов бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС); вопросов эпидемиологического надзора за ИППП; определение групп повышенного риска инфицирования ИППП и распространенность в указанных группах их возбудителей;
- в совершенствование лабораторных методов диагностики возбудителей кишечных инфекций; плановый мониторинг циркуляции на территории РФ таких значимых групп патогенов, как сальмонеллы, ротавирусы и норовирусы; внедрение стандартизованных методов субвидового типирования патогенов в очагах групповой заболеваемости;
- в создание комплекса лабораторных методик на основе ПЦР для выявления различных возбудителей природно-очаговых инфекций, а также патогенов, вызывающих сходные по клинической картине заболевания (энцефалиты, менингиты); в разработку и применение современных методов молекулярно-генетического анализа для типирования различных патогенов, позволяющих выявлять и проследить эволюцию эпидемически значимых клонов; в проведение молекулярно-биологического мониторинга природных инфекций на юге России и расследование эпидемиологических вспышек лихорадки Западного Нила, Крымской геморрагической лихорадки, геморрагической лихорадки с почечным синдромом, легионеллеза и других инфекций;
- в проведение молекулярно-генетического маркирования основных возбудителей бактериальных менингитов на территории РФ;
- в изучение видового состава и биологических особенностей микрофлоры на слизистых оболочках и коже человека при патологии;

– в разработку молекулярных методов диагностики ряда «забытых» тропических заболеваний, включая возбудителей трахомы, геогельминтозов (аскаридоза, трихуридоза и анкилостомоза), лейшманиоза, шистосомоза, онхоцеркоза, лимфатического филяриоза и геморрагической лихорадки денге;

– в создание и внедрение наборов реагентов и методик для решения различных диагностических задач с помощью технологий секвенирования, в том числе тестов для определения клинически важных генетических полиморфизмов методами пиросеквенирования;

– в разработку наборов реагентов для диагностики инфекционных заболеваний в формате биочипов (для диагностики природно-очаговых и особо опасных заболеваний, скрининга донорской крови, TORCH-инфекций и др.). Впервые в Российской Федерации был зарегистрирован иммуночип для серологической диагностики иксодовых клещевых боррелиозов, который уже успешно применяется в практике Центра молекулярной диагностики института [2, 3].

Центральный НИИ эпидемиологии является крупнейшим в России госпредприятием, осуществляющим выпуск высокотехнологичной, импортозамещающей, экономически доступной для практического здравоохранения продукции, предназначенной для проведения высококачественной молекулярной диагностики широкого спектра социально значимых инфекционных заболеваний. Сотрудниками института разработаны и внедрены на производство новые диагностические технологии на основе методов амплификации (ПЦР в различных форматах, NASBA и др.) и секвенирования, включая технологии секвенирования следующего поколения (NGS). Налажен производственный выпуск уникальных высокочувствительных ПЦР-тест-систем для качественного и количественного выявления и генотипирования возбудителей инфекционных и паразитарных заболеваний в форматах «Мультипрайм» и ПЦР в режиме реального времени, которые в настоящее время составляют почти 90% всей выпускаемой институтом продукции. Центральный НИИ эпидемиологии является единственным в Российской Федерации разработчиком и производителем отечественных наборов реагентов на основе амплификационной технологии NASBA [4].

Как известно, одним из главных достижений изучения генома человека стало появление и быстрое развитие молекулярной медицины, которая представляет собой одну из наиболее интенсивно развивающихся отраслей современной медицины, направленных на разработку новых технологий диагностики, лечения и профилактики наследственных и ненаследственных заболеваний на молекулярном и клеточном уровнях. Развитие молекулярной медицины в нынешнем столетии связывают с использованием персонализированной геномной информации, полученной на основе генетических тестов, для разработки и клинического использования лекарственных препаратов при лечении конкретного больного. Геномные технологии составляют основу персонализированной медицины будущего, интегрирующей персональные данные человека с результатами лабораторной и инструментальной диагностики, включающей в себя разработ-

ку индивидуализированных технологий лечения и профилактики, создание генетического паспорта человека на основе достижений геномики, протеомики, биоинформатики и генетики. В настоящее время активно разрабатываются молекулярные основы профилактической (предикативной) медицины, основу которой составляют представления о генетическом полиморфизме, ведь раннее выявление генетически обусловленных повышенных рисков развития патологических состояний поможет своевременно поставить диагноз, выбрать тактику профилактики и лечения пациента. В институте на основе новейших технологий пиросеквенирования разработаны наборы реагентов (серия «Амплисенс® Пироскрин») для определения генетических полиморфизмов (с применением систем генетического анализа PyroMark), связанных с предрасположенностью к развитию различных заболеваний (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, рак молочной железы или яичников, ожирение, болезнь Крона, сахарный диабет 1-го и 2-го типа и т. д.) и чувствительностью к ряду фармакологических препаратов.

Спецификация выпускаемой инновационным производством института продукции включает целый спектр наборов реагентов для молекулярной диагностики, предназначенных для выявления возбудителей более 100 социально значимых инфекций, внедренных в практическое здравоохранение и систему эпидемиологического надзора на территории Российской Федерации. Институтом разработано и зарегистрировано 147 наборов реагентов для диагностики различных заболеваний человека, 49 ветеринарных тест-систем. Весь ассортимент производимой институтом продукции насчитывает более 1000 наименований диагностических наборов реагентов (комплектов реагентов) различных форматов для лабораторной диагностики широкого спектра инфекционных и соматических заболеваний человека и животных, в том числе ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов, папилломавирусной инфекции, туберкулеза, ИППП, TORCH-инфекций, острых кишечных, респираторных, трансмиссивных, природно-очаговых, редких и особо опасных инфекций.

Все выпускаемые производством института наборы реагентов для молекулярной диагностики прошли государственные испытания и имеют федеральные регистрационные удостоверения. Многие из производимых институтом медицинских изделий, предназначенные для проведения молекулярной диагностики в условиях *in vitro*, зарегистрированы в странах ближнего и дальнего зарубежья. Центральный НИИ эпидемиологии является единственным в России госпредприятием, которое получило европейскую CE-марку на 187 своих наборов реагентов, предназначенных для молекулярной диагностики различных инфекционных заболеваний человека. Потребителями наборов, произведенных на базе научно-производственной лаборатории института, являются различные лаборатории и учреждения стран ЕС, Северной и Западной Америки, Центральной и Юго-Восточной Азии, Закавказья и СНГ. Ежемесячно институт выпускает более 25 000 наборов, а ежегодно в производство внедряется более 20 новых наборов реагентов. За послед-

ние годы количество выпускаемых производством наборов реагентов выросло более чем в 10 раз. Все диагностические наборы, основанные на использовании амплификационных технологий, для выявления ДНК/РНК различных возбудителей инфекционных заболеваний и их компоненты выпускаются под собственным зарегистрированным в 2002 г. товарным знаком «АмплиСенс». Производимые институтом наборы реагентов характеризуются высоким качеством, не уступающим наборам реагентов известных зарубежных производителей, но отличаются от них более низкими ценами. На производстве института внедрена система менеджмента качества, которая сертифицирована немецким нотифицирующим органом ЕС (международный сертификат системы менеджмента качества DIN ISO 13485:2003, № 4122.48.11/0 до 31.05.2015), а также отечественным органом по сертификации в соответствии с ГОСТ Р ИСО 13485:2011 (ISO 13485:2003, регистрационный номер РОСС RU.ФК27.К00011 от 26.11.2013). Высокое качество выпускаемой институтом продукции подтверждают и ежегодные аудиты международных и отечественных экспертов.

Институт активно участвует в реализации национальных проектов, в проведении научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ в рамках федеральных целевых и международных программ, в выполнении ежегодных государственных заказов на поставку современных диагностических препаратов по государственным контрактам и гражданско-правовым договорам. С 2005 г. государственными заказчиками института на поставку диагностических препаратов являются Центр ветеринарии, Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию, Роспотребнадзор, Министерство здравоохранения Российской Федерации. Использование высококачественной продукции Центрального НИИ эпидемиологии позволяет своевременно решать задачи, направленные на снижение заболеваемости, инвалидности и смертности среди населения, увеличения продолжительности и улучшения качества жизни больных. Экономическая эффективность производимой институтом продукции более чем в 30 раз превышает показатели зарубежных фирм, выпускающих аналогичную продукцию. В рамках Федеральной адресной инвестиционной программы (ФАИП) осуществляется государственное финансирование строительства на территории института лабораторно-производственного комплекса, запуск которого позволит масштабировать выпуск широкого спектра наборов реагентов, предназначенных для молекулярной диагностики социально значимых инфекционных заболеваний, позволит полностью удовлетворить потребности Российской Федерации в данных препаратах.

Сотрудники института первые в России разработали и внедрили в практику здравоохранения отечественные наборы реагентов, предназначенных для молекулярной диагностики таких важных социально значимых инфекционных заболеваний, как ВИЧ и парентеральные гепатиты. Впервые в стране были внедрены в клиническую лабораторную практику отечественные наборы реагентов, предназначенные для определения устойчивости ВИЧ к противовирус-

ной терапии, связанной с мутациями в генах протеазы, обратной транскрипции и интегразы, а также определения тропизма ВИЧ («АмплиСенс® HIV-Resist-Seq») и для определения мутаций устойчивости HBV к противовирусной терапии («АмплиСенс® HBV-Resist-Seq»). На базе института создана российская база данных устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам для проведения эпидемиологического надзора за резистентностью ВИЧ (<http://hivresist.pcr.ru>).

Используя возможности генодиагностики в идентификации резистентности микобактерий туберкулезного комплекса к противотуберкулезным химиопрепаратам, которая представляет собой серьезную проблему для современного здравоохранения, институтом разработана высокоэффективная методика определения мутаций устойчивости *M. tuberculosis complex* к рифампицину, изониазиду и пиперазиду.

Известно, что активизация миграционных потоков в человеческих популяциях в сочетании с активным эволюционным процессом в некоторых группах возбудителей инфекций создает предпосылки для возникновения и глобального распространения инфекционных болезней. Одной из наиболее острых проблем, вставших перед современной системой здравоохранения, является проблема возвращающихся и вновь возникающих инфекций. Актуальной задачей для санитарно-эпидемиологической службы Российской Федерации является оперативная разработка и внедрение в практику здравоохранения высокочувствительных, высокоспецифичных и достоверных методов экспресс-диагностики, позволяющих проводить раннее выявление возбудителей таких заболеваний, и тем самым предупреждать их распространение.

Трагические события, связанные с пандемией тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС) в конце 2002 г., наглядно свидетельствуют о серьезности данной угрозы. С целью разработки адекватных мер по предупреждению угрозы распространения ТОРС на территории Российской Федерации институтом в кратчайшие сроки была разработана единственная на тот момент в России коммерческая тест-система для выявления РНК коронавируса SARS, вызывающего ТОРС [5].

Интенсивная миграция населения в сочетании с активной эволюцией вирусов гриппа создают предпосылки для возникновения новых антигенных вариантов вирусов гриппа и их быстрого глобального распространения. На фоне эпидемий сезонного гриппа значительную обеспокоенность вызывает распространение в мире новых высокопатогенных субтипов вирусов гриппа А: А/Н5N1 (грипп птиц) и А/Н1N1 (свиной грипп), характеризующихся высокой летальностью среди населения.

В преддверии эпидемии птичьего гриппа (2005 г.), а также пандемии свиного гриппа (2009 г.) институтом впервые в Российской Федерации были разработаны наборы реагентов для выявления РНК вируса гриппа А (Influenza virus A) и идентификации субтипа Н5 в биологическом материале «АмплиСенс® Influenza virus A H5N1-FL» и для выявления РНК вируса гриппа А (Influenza virus A) и идентификации субтипа Н1N1 в биологическом материале «АмплиСенс®

Influenza virus A/H1-swine-FL» методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией, обладающие высокими показателями чувствительности и специфичности, которые и по сей день остаются одними из высокоэффективных инструментов в диагностике данных возбудителей [6, 7]. Набор реагентов «АмплиСенс® Influenza virus A/H1-swine-FL» был на тот момент и единственным зарегистрированным коммерческим медицинским изделием для диагностики *in vitro* в мире, предназначенным для идентификации пандемических субтипов вируса гриппа А. Налаживание институтом масштабированного производства данных наборов реагентов в течение короткого промежутка времени позволило своевременно обеспечить необходимым количеством наборов реагентов учреждения здравоохранения не только РФ, но и сопредельных стран СНГ, что в свою очередь сыграло положительную роль в борьбе с этими опасными инфекционными заболеваниями. Все случаи вышеупомянутых заболеваний на территории России были диагностированы с помощью наборов реагентов, производимых в Центральном НИИ эпидемиологии. Так, в период угрозы эпидемии птичьего гриппа в учреждения здравоохранения было поставлено более 1000 тест-систем, с помощью которых было поставлено более 80 000 анализов. Согласно данным официальной статистики, за время пандемии гриппа А/Н1N1 в Российской Федерации переболело около 6 млн человек (4% от численности населения РФ на 2008 г.), ОРЗ – 35 млн человек (24%). Заболевание А/Н1N1 лабораторно подтверждено у 35 972 человек (0,025%) преимущественно с использованием тест-системы, разработанной в институте. Разработка и внедрение наборов реагентов для обнаружения и типирования штаммов птичьего и свиного гриппа позволило укрепить систему мониторинга за циркуляцией вируса гриппа на территории нашей страны, быстро и адекватно оценить пандемическую опасность выявляемых штаммов, вооружило эпидемиологов мощным инструментом для проведения целенаправленных противоэпидемических мероприятий. В настоящее время институтом, в соответствии с письмами Роспотребнадзора, завершена разработка наборов реагентов для выявления вирусов гриппа А/Н7/Н9 и нового коронавируса.

Институтом оперативно были разработаны и внедрены в практику здравоохранения наборы реагентов для молекулярной диагностики соответствующих возбудителей во время вспышки легионеллеза (2007 г.) и полиомиелита (2010 г.), при увеличении заболеваемости детей коклюшем (2012 г.), вспышки энтеровируса 71-го типа (2013 г.). Сотрудники института принимали активное практическое участие в реализации международной программы борьбы с «забытыми» тропическими болезнями в рамках выполнения распоряжения Правительства РФ от 2 октября 2009 г. № 1426-р. В период с 2010 по 2012 г. в ряд стран СНГ, Центральной и Юго-Восточной Азии было поставлено 9 542 набора реагентов производства Центрального НИИ эпидемиологии, предназначенных для молекулярной диагностики различных инфекционных и паразитарных заболеваний, на общую сумму 41 853 328,00 руб.

Институт уделяет большое внимание образовательным программам в сфере профессиональной подготовки дополнительного профессионального образования (бессрочная лицензия серия ААА № 001659 от 03.08.2011) по специальностям «Инфекционные болезни», «Клиническая лабораторная диагностика», «Педиатрия». В институте на протяжении многих лет функционирует Всероссийский учебный центр по молекулярной диагностике инфекционных болезней для повышения квалификации врачей в области клинической лабораторной диагностики. ВОЗ и ЮНИСЕФ используют лабораторную базу института для проведения своих курсов по специализации и повышению квалификации в области молекулярной лабораторной диагностики инфекционных заболеваний. В рамках сертификационных циклов обучения врачей-лаборантов диагностике инфекционных болезней методом ПЦР организованы также выездные курсы обучения в другие города и страны СНГ. С 2001 г. проведено 352 учебных цикла, обучение прошли 3200 специалистов из организаций и учреждений системы здравоохранения, подведомственных учреждений различных министерств и ведомств, включая специалистов из стран ближнего и дальнего зарубежья. В рамках реализации распоряжения Правительства РФ от 02.10.2009 г. № 1426-р по борьбе с тропическими болезнями в период с 2010 по 2012 г. за счет бюджетных средств Российской Федерации было проведено обучение 73 специалистов из стран Центральной Азии (республик Узбекистан, Таджикистан, Кыргызской Республики), республик Армения, Беларусь и Социалистической Республики Вьетнам современным методам молекулярной лабораторной диагностики инфекционных и паразитарных болезней. Активно развивается научно-исследовательское сотрудничество Центрального НИИ эпидемиологии с российско-вьетнамским Тропическим научно-исследовательским и технологическим центром в области молекулярной диагностики и эпидемиологии природно-очаговых инфекций, туберкулеза, высокопатогенных разновидностей гриппа и кишечных инфекций.

Сотрудники Центрального НИИ эпидемиологии активно участвуют в работе международных и российских съездов, конгрессов, конференций, симпозиумов, посвященных различным вопросам молекулярной эпидемиологии и молекулярной диагностики инфекционных и соматических заболеваний у человека и животных, выступая на них с докладами и постерами. На регулярной основе с 1996 г. институтом проводится Международная конференция «Молекулярная диагностика», которая собирает ведущих мировых специалистов в области инфекционной патологии, лабораторной диагностики, фармакологии и медицинского оборудования. Сотрудники института принимают непосредственное участие в разработке и совершенствовании документов государственного санитарно-эпидемиологического нормирования (СП, СПиН, МУ, МУК, МР) в области обеспечения биологической безопасности населения РФ, внедряя молекулярные методы диагностики различных социально-значимых, возвращающихся и новых инфекционных заболеваний в практику сани-

тарно-эпидемиологического надзора, а также в разработке нормативных документов, регламентирующих работу молекулярно-биологических лабораторий. Центральный НИИ эпидемиологии разработал и опубликовал первый отечественный нормативный документ (методические рекомендации) по проведению работ в диагностических лабораториях, использующих метод ПЦР. В настоящее время работа всех лабораторий, осуществляющих молекулярную диагностику инфекционных заболеваний, основана на выполнении требований методических указаний [8], в разработке которых сотрудники института сыграли ключевую роль.

На базе института с 2003 г. функционирует Центр молекулярной диагностики инфекционных болезней (ЦМД, СМД), признанный крупнейшим многопрофильным лабораторно-диагностическим центром России. В ЦМД происходит освоение и внедрение в практику новейших высокоэффективных отечественных и мировых разработок на основе методов молекулярной диагностики инфекционных, наследственных и соматических заболеваний. В Центре внедрена система менеджмента качества, которая сертифицирована в соответствии с ГОСТ Р ИСО 15189:2009 (ИСО 15189:2007, регистрационный номер РОСС RU.ФК27.К00007 от 22.03.2013). Центр молекулярной диагностики ежегодно принимает участие в программах внешней оценки качества — федеральных (ФСВОК, МСИ) и международных (QCMD, Великобритания; VQ С, Нидерланды и т. д.). Ежедневно с помощью новейшего оборудования ведущих мировых и отечественных производителей в Центре обрабатывается более 5000 клинических образцов, выполняется свыше 10 000 молекулярно-биологических исследований.

Геномные технологии, внедряемые институтом в практику здравоохранения, повышают эффективность мероприятий по профилактике социально значимых и генетически обусловленных заболеваний, способствуют проведению мероприятий по мониторингу инфекционных заболеваний и обеспечивают принятие адекватных мер в борьбе с инфекциями с учетом профилей резистентности возбудителей, позволяя идентифицировать новые инфекционные угрозы и успешно прогнозировать развитие эпидемической ситуации. Наборы реагентов, производимые Центральным НИИ эпидемиологии, широко используются в эпидемиологическом надзоре за социально-значимыми инфекциями на территории РФ. Их использование в повседневной практике позволяет врачам проводить раннюю диагностику и мониторинг эффективности лечения таких инфекций, экспресс-индикацию патогенных биологических агентов в объектах окружающей среды, видовое и субвидовое генотипирование микроорганизмов, оценку их вирулентности и анализ генетического родства (клональности) выделенных штаммов микроорганизмов при эпидемических вспышках и т. д.

Сегодня Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора активно популяризирует идеи и методы молекулярной эпидемиологии инфекционных заболеваний, без которых в наши дни невозмож-

на расшифровка любых проявлений эпидемического процесса (от вспышки до пандемии) и создание современных диагностических препаратов и вакцин.

Литература

1. Покровский В.И., Творогова М.Г., Шипулин Г.А., ред. *Лабораторная диагностика инфекционных болезней*. М.: БИНОМ, 2013. 648 с.
2. Чеканова Т.А., Маркелов М.Л., Карань Л.С., Шипулин Г.А., авторы; ФБУН ЦНИИ эпидемиологии, патенто-обладатель. *Диагностическая тест-система в формате иммуночипа и способ серологической диагностики иксодового клещевого боррелиоза*. Патент РФ № 133313, 2013.
3. Чеканова Т.А., Маркелов М.Л., Карань Л.С., Ушакова М.А., Пудова Е.А., Ромашкина А.С. и др. *Новые возможности в серологической диагностике иксодовых клещевых боррелиозов с использованием иммуночипа*. *Клин. лаб. диагн.* 2013; 12: 51–55.
4. Гушин А.Е., Шипулин Г.А. Современные методы амплификации нуклеиновых кислот ПЦР и реакция транскрипционной амплификации НАСБА в реальном времени — эффективные инструменты лабораторной диагностики урогенитальной хламидийной инфекции. *Сб. трудов 6-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика — 2007»*. М., 2007; 2: 161–174.
5. Шипулин Г.А., Яцышина С.Б., Чуланов В.П., Маркелов М.Ю., Шипулина О.Ю., Подколзин А.Т. и др. Разработка и апробация тест-системы для выявления РНК вируса, вызывающего тяжелый острый респираторный синдром. *Тер. архив* 2004; 4: 25–30.
6. Шипулин Г.А., Яцышина С.Б., Подколзин А.Т., Терновой В.А., Евсеенко В.А., Шестопалов А.В. и др. Разработка и испытания ПЦР тест-систем для диагностики гриппа птиц. *Инфекц. болезни* 2005; 4: 25–29.
7. Яцышина С.Б., Миненко А.Н., Кушакова Т.Е., Прадед М.Н., Кудрявцева А.В., Шипулин Г.А. и др. Пандемический грипп А/Н1N1(sw2009) в России: эпидемиология, диагностика, клиника и лечение. *Тер. архив* 2010; (11): 10–14.
8. *Организация работы лабораторий, использующих методы амплификации нуклеиновых кислот при работе с материалом, содержащим микроорганизмы I–IV групп патогенности. Метод. указания МУ 1.3.2569-09*. М., 2010.

Поступила 10.02.14

Для корреспонденции:

Шипулин Герман Александрович — канд. мед. наук, руководитель отд. молекулярной диагностики и эпидемиологии Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а
E-mail: german.shipulin@pcr.ru
For correspondence: German A. Shipulin, german.shipulin@pcr.ru

Сведения об авторах:

Манзенюк Игорь Николаевич — канд. мед. наук, зам. зав. отд. молекулярной диагностики и эпидемиологии по развитию Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; igor.manzenyuk@pcr.ru