

«УТВЕРЖДАЮ»  
Руководитель Центра  
Директор ФБУН ГНЦ ПМБ

И.А. Дятлов  
«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

«СОГЛАСОВАНО»  
Директор ФБУН  
ГНЦ ПМБ  
Роспотребнадзора

«СОГЛАСОВАНО»  
Генеральный директор  
ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»  
Роспотребнадзора

«СОГЛАСОВАНО»  
Директор ФБУН  
ЦНИИ Эпидемиологии  
Роспотребнадзора

И.А. Дятлов  
«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

Р.А. Максютков  
«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

В.Г. Акимкин  
«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

## ПРОГРАММА СОЗДАНИЯ И РАЗВИТИЯ

**«Центра геномных исследований мирового уровня по обеспечению  
биологической безопасности и технологической независимости в рамках  
Федеральной научно-технической программы развития  
генетических технологий»  
на 2019-2027 годы**

Москва, 2019

## ПАСПОРТ Программы создания и развития центра

<p>Наименование организации, на базе которой создается ЦГИМУ</p>	<p>Федеральное бюджетное учреждение науки «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН ГНЦ ПМБ)</p> <p>Федеральное бюджетное учреждение науки «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора)</p> <p>Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора)</p>
<p>1. Цели Программы создания и развития ЦГИМУ</p>	<p>Совместная деятельность Участников Консорциума для достижения целей и решения задач в рамках направления «Биологическая безопасность и обеспечение технологической независимости» Федеральной научно-технической программы развития генетических технологий на 2019–2027 годы. Разработка и внедрение в практику генетических технологий в области диагностики, профилактики и лечения опасных инфекционных заболеваний с целью обеспечения биологической безопасности Российской Федерации. Создание отечественной реагентной базы для обеспечения технологической независимости в области развития генетических технологий.</p>
<p>2. Задачи Программы создания и развития ЦГИМУ</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Создание «Национального интерактивного каталога патогенных микроорганизмов и биотоксинов» на основе их физиологических и генетических особенностей, включая CRISPR-Cas системы.</li> <li>2. Изучение виroma Российской Федерации с целью идентификации новых, неописанных ранее, и измененных патогенов человека и животных.</li> <li>3. Создание подходов на основе генетического редактирования для повышения устойчивости клеток иммунной системы к ВИЧ и удаления провирусов ВИЧ.</li> <li>4. Разработка методов CRISPR-типирования для дифференциации штаммов опасных патогенов, выделяемых при вспышках заболеваний и из природных очагов.</li> <li>5. Изучение механизмов резистентности патогенных микроорганизмов к антибиотикам и разработка технологических платформ получения инновационных средств лечения инфекционных болезней.</li> <li>6. Разработка и внедрение генетических технологий для создания кандидатных генотерапевтических препаратов нового поколения.</li> </ol>

	<p>7. Создание методами геномного редактирования индикаторных клеточных линий для экспресс-диагностики особо опасных вирусных инфекций.</p> <p>8. Разработка живой культуральной вакцины против сезонного гриппа.</p> <p>9. Разработка вакцины для профилактики особо опасной вирусной инфекции (ООВИ).</p> <p>10. Разработка терапевтических препаратов на основе моноклональных антител (МАТ) для лечения вирусных инфекций.</p> <p>11. Усовершенствование метода амплификации нуклеиновых кислот, совместимого с CRISPR-Cas детекцией, и создание линейки высокочувствительных тестов для выявления опасных патогенов.</p> <p>12. Разработка средств специфической профилактики особо опасных инфекционных болезней бактериальной природы на основе рекомбинантных антигенов и модифицированных штаммов.</p> <p>13. Разработка рекомбинантных человеческих моноклональных антител для лечения заболеваний, вызванных патогенными микроорганизмами, бактериальными и растительными токсинами.</p> <p>14. Создание отечественной платформы по производству компонентов системы CRISPR/CAS.</p> <p>15. Разработка и внедрение генетических технологий для создания прототипов диагностических препаратов нового поколения.</p> <p>16. Модернизация приборной базы центра.</p> <p>16. Создание центра коллективного пользования.</p> <p>17. Стажировки сотрудников в ведущих международных центрах.</p> <p>18. Подготовка кадров.</p> <p>19. Привлечение и закрепление молодых специалистов.</p> <p>20. Сотрудничество с ведущими вузами, организация специализированных магистерских программ.</p> <p>21. Участие сотрудников центра в популяризации науки.</p> <p>22. Образовательные программы (для вузов и аспирантур), разработанные и преподаваемые сотрудниками центра.</p> <p>23. Расширение научно-технического сотрудничества.</p> <p>24. Реструктуризация структурных подразделений организации.</p>
<p>3. Общий объем финансирования Программы развития, в том числе по годам реализации</p>	<p>Всего на 2019–2024 годы: 3728,35млн. рублей, в том числе:  на 2019 год – 432,43 млн. рублей;  на 2020 год – 1566,2 млн. рублей;  на 2021 год – 432,43 млн. рублей;  на 2022 год – 432,43 млн. рублей;  на 2023 год – 432,43 млн. рублей;  на 2024 год – 432,43 млн. рублей.</p>

4. Планируемые результаты реализации Программы создания и развития ЦГИМУ	<p><b>Общие результаты.</b> Разработанные и внедренные в практику научно-исследовательской работы технологические платформы на основе генно-инженерных и молекулярно-генетических методологий для обеспечения биологической безопасности и технологической независимости государства. Новые средства и методы диагностики, профилактики и лечения инфекционных болезней и токсических состояний, вызванных значимыми для биологической безопасности патогенами. Разработка и внедрение в практику образовательной деятельности программ подготовки специалистов в области генетических технологий.</p> <p><b>Результаты выполнения Программы консорциума.</b></p> <p>Интерактивный Национальный каталог патогенных микроорганизмов и биотоксинов, значимых для биологической безопасности. Данные о фено-генотипических признаках не менее чем 2500 наиболее значимых для биобезопасности штаммов микроорганизмов.</p> <p>Испытанные образцы наиболее перспективных высокочувствительных экспресс-тестов для выявления опасных патогенов на основе модифицированных методов изотермической амплификации нуклеиновых кислот, совместимых с CRISPR-Cas детекцией – не менее 2-х.</p> <p>Испытанные образцы высокочувствительных экспресс-тестов на основе методов CRISPR-типирования для дифференциации опасных патогенов, выделяемых при вспышках заболеваний и из природных очагов – не менее 2-х.</p> <p>Полученные индикаторные линии клеток для экспресс-диагностики особо опасных вирусных инфекций: генетические конструкции – не менее 6 шт, редактированные геномы клеточных линий – не менее 4 шт, полученные индикаторные линии клеток – не менее 2 шт.</p> <p>Созданная и апробированная методика выявления многокомпонентных, новых и измененных вирусных агентов, патогенных и потенциально патогенных для человека и животных, в биологическом материале с использованием метагеномного подхода. Новые фундаментальные знания о механизмах взаимодействия патогенных организмов между собой и с организмом хозяина при микст-инфекциях.</p> <p>Прототипы охарактеризованных рекомбинантных вакцин против особо опасных инфекций бактериальной этиологии (чумы, сибирской язвы, туляремии, эшерихиоза) I-II группы патогенности – не менее 5-ти.</p> <p>Вакцинные штаммы вируса гриппа, полученные методами обратной генетики – не менее 3-х. Лабораторные серии живой культуральной вакцины против сезонного гриппа – не менее 3-х. Отчет о доклинических исследованиях – не менее 1-го.</p> <p>Прототип рекомбинантной вакцины против особо опасной вирусной инфекции. Лабораторные серии рекомбинантной вакцины против особо опасной вирусной инфекции</p>
--	---

	<p>– не менее 3-х. Отчет о доклинических исследованиях – не менее 1-го.</p> <p>Разработанные терапевтические препараты на основе человеческих моноклональных антител для лечения вирусных инфекций. Лабораторные серии препаратов МАТ – не менее 6-ти. Отчет о доклинических исследованиях – не менее 2-х.</p> <p>Пилотная технология получения, выделения и очистки рекомбинантных человеческих моноклональных антител для лечения заболеваний, вызванных патогенными микроорганизмами, бактериальными и растительными токсинами. Результаты испытаний терапевтического действия антител на животных моделях. Охарактеризованные образцы препаратов – не менее 6-ти.</p> <p>Образцы комбинированных препаратов на основе бактериоцинов, эндолизиннов, полисахарид-деполимераз бактериофагов и других биологических антимикробных субстанций, активные против антибиотикорезистентных бактерий – не менее 3-х образцов. Разработанные пилотные технологии получения комбинированных препаратов.</p> <p>Разработанная методика лечения ВИЧ-инфицированных на основе генетического редактирования для повышения устойчивости клеток иммунной системы к ВИЧ и удаления провирусов ВИЧ. Редактированные геномы – не менее 4-х.</p> <p>Опытные образцы биофармпрепаратов на основе готовых рибонуклеопротеиновых комплексов системы CRISPR/Cas. Модель гуманизированных мышей для изучения ВИЧ-инфекции. Белки, входящие в систему CRISPR/Cas, для создания генотерапевтических препаратов на основе готовых рибонуклеопротеиновых комплексов – не менее 10-ти. Отчеты о результатах доклинических исследований эффективности 2 кандидатов – генотерапевтических препаратов нового поколения на основе готовых рибонуклеопротеиновых комплексов системы CRISPR/Cas для лечения ВИЧ-инфекции.</p> <p>Прототип диагностического препарата на основе комплексов CRISPR/Cas для определения РНК ВИЧ. Прототип диагностического препарата на основе комплексов CRISPR/Cas для определения ДНК ВИЧ.</p>
5. Сроки реализации Программы создания и развития	Сентябрь 2019 г. – Декабрь 2027 г.

Руководитель центра \_\_\_\_\_ И.А. Дятлов

## ОПИСАНИЕ ПЛАНИРУЕМЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРАММЫ СОЗДАНИЯ И РАЗВИТИЯ ЦГИМУ

### 1. Программа научных исследований и научно-технологических работ

#### 1.1. Актуальность и значимость планируемых научных исследований и разработок

Программа предусматривает проведение научных исследований и разработок в сфере применения генетических технологий, по следующим основным направлениям: создание универсальных технологических платформ для разработки новых принципов генетического анализа и конструирования инновационных продуктов (диагностических средств, вакцин, лекарственных препаратов), создание собственной реагентной базы для осуществления генно-инженерных разработок и редактирования генома прокариот и эукариот, разработку, на основе собственного опыта, программ подготовки специалистов в области применения генетических технологий, организации подготовки специалистов в реальных условиях ведущих лабораторий по молекулярно-генетическим исследованиям, внедрение разработанных инновационных технологий и продуктов в производство или практику работы медицинских и надзорных служб.

Консорциум обладает уникальными коллекциями патогенных бактерий и вирусов, в том числе особо опасных, имеющих статус государственных коллекций (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» и ФБУН ГНЦ ПМБ). У учреждений-участников Программы имеется соответствующий кадровый потенциал и материально-техническая инфраструктура для выполнения сложных генетических и молекулярно-биологических работ с использованием инфекционных агентов вирусной и бактериальной природы. Участники консорциума осуществляют мониторинг инфекционной заболеваемости, контроль за циркуляцией патогенных для человека вирусов на территории РФ и за рубежом, диагностику особо опасных и социально значимых бактериальных вирусных инфекций, мониторинг изменчивости патогенных для человека микроорганизмов, разработку и внедрение в практику здравоохранения лечебных и профилактических препаратов. Учреждения имеют развитую системы внедрения научных разработок в практику, а именно, осуществляют выпуск зарегистрированных диагностических препаратов современного уровня. Так ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии выпускает 187 диагностических препаратов, в том числе, для генной диагностики 170. ФБУН ГНЦ ПМБ – 103 препарата, в том числе для гено- и иммунодиагностики 27. ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» выпускает более 120 препаратов, среди них: 2 вакцины, медицинские изделия для диагностики *in vitro* – 18 шт, а также лечебные и профилактические препараты для медицины и ветеринарии, в т.ч. рекомбинантные цитокины, препараты на основе живых рекомбинантных продуцентов, препараты для научных исследований.

Консорциум научно-исследовательских центров в рамках программы научных исследований и научно-технических работ центра геномных исследований мирового уровня по направлению «Биологическая безопасность и обеспечение технической независимости» будет осуществлять разработки по следующим направлениям:

Актуальность заявленных направлений.

1. Для решения эпидемиологических задач по расшифровке вспышек инфекционных болезней, выявления и идентификации возбудителя, определение его происхождения и источника заражения, необходимы разработка и внедрение в практику работы надзорных и мониторинговых служб современных технологий молекулярной эпидемиологии. Такими технологиями являются полногеномное секвенирование, метагеномный анализ смеси патогенов, омиксные подходы, использование элементов генетического редактирования, иммунодетекция на основе моноклональных антител, полученных с использованием гибридомной технологии, биофизические и масспектрометрические методы. Кроме того, важнейшей проблемой является поиск новых средств специфической профилактики и лекарственных средств для таргетной терапии в условиях нарастающей лекарственной устойчивости возбудителей инфекционных болезней. Решение комплекса таких проблем невозможно без развития коллекционной деятельности в области исследования патогенных микроорганизмов, грибов и паразитов.

2. Для обеспечения биологической безопасности Российской Федерации необходимо совершенствовать технологии экспресс-диагностики возбудителей инфекционных заболеваний, в особенности, особо опасных вирусов, многие из которых обладают высоким биотеррористическим потенциалом.

С использованием методов геномного редактирования можно за относительно короткое время получить клеточные линии с встроенным репортерным геном и подавленным антивирусным ответом для надежного обнаружения и идентификации вирусов. Развитие технологии создания индикаторных клеточных линий для детекции особо опасных вирусов является крайне актуальной задачей, решение которой позволит поднять вирусологические исследования в России на качественно новый уровень. В результате выполнения НИР будут созданы линии клеток для эффективной экспресс-детекции особо опасных и социально-значимых вирусов.

3. Вирус иммунодефицита человека является опасным патогеном, против которого в настоящее время не существует терапии, приводящей к полному удалению вирусов и провирусов из генома человека. Применяемые в клинической практике подходы позволяют подавить размножение ретровирусов, при этом геномы ВИЧ остаются встроенными в геном клеток хозяина, что приводит к постоянному риску развития активной инфекции. Технологии геномного редактирования, в частности высокоспецифичной CRISPR/Cas9, открыли возможность для разработки принципиально новых методов антиретровирусной терапии. С помощью системы CRISPR/Cas9 можно проводить целевой нокаут провирусов ВИЧ, встроенных в геном пациента. Кроме того, стало возможным создать популяцию Т-клеток, устойчивых к заражению ВИЧ, для исключения риска развития активной инфекции и повторных заражений. Выполнение НИР позволит создать задел для разработки революционного способа терапии ВИЧ-инфекции. В рамках данной тематики предполагается также оптимизация существующих и создание новых подходов к доставке компонентов системы редактирования генома в целевые клетки, включая использование новых материалов для микроинкапсулирования компонентов системы генетического редактирования и различные рецептор-связывающие молекулы для адресной доставки микрокапсул в выбранные клетки мишени с целью обеспечения технологической независимости в области биологии редактирования генома.

Планируется разработка технологии нокаута CCR5 рецепторов методами геномного редактирования, как один из элементов комплексной терапии, включающей как снижение чувствительности Т-лимфоцитов к вирусу, так и нокаут провирусов в геноме пациентов.

Планируется работа с готовыми белковыми комплексами системы CRISPR/Cas. При этом доставка CRISPR/Cas системы в виде готового рибонуклеопротеинового комплекса имеет ряд преимуществ, среди которых высокая эффективность редактирования; низкая неспецифическая активность; редактирование сразу после доставки в клетку; возможность быстрого скрининга эффективности направляющих РНК в пробирке; сниженная иммуногенность ввиду непродолжительного времени пребывания элементов системы CRISPR/CAS в клетке-мишени.

Планируется получить популяции модифицированных Т-клеток и гематопозитических стволовых клеток путем геномного редактирования с применением готовых белковых комплексов системы CRISPR/Cas.

Планируется выведение ВИЧ из клеточных резервуаров путем воздействия на молекулярные механизмы клеток, отвечающие за выведение ВИЧ из латентной формы.

Планируется разработка протоколов модификации Т-клеток доноров с применением готовых белковых комплексов системы CRISPR/Cas как вне организма (*ex vivo*), так и в виде системной терапии (инъекционно/внутривенно).

Планируется создание животной модели для изучения эффективности разрабатываемых подходов лечения ВИЧ инфекции.

4. CRISPR система (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) представляет собой локусы бактерий и архей, состоящие из прямых повторяющихся последовательностей, которые разделены уникальными по своей структуре спейсерами. Cas-белки (CRISPR-associated sequence), представляют собой нуклеазы, которые после распознавания разрезают

вирусную ДНК и уничтожают ее, защищая клетку от инфекции. Таким образом, эта система представляет собой механизм адаптивного иммунитета бактериальной клетки, защищая ее от воздействия вируса бактерии – бактериофага. В последние годы было выяснено, что CRISPR-Cas система может быть использована в генной инженерии для тонкого направленного редактирования геномов бактерий и даже эукариот.

Данная технология развивается достаточно эффективно в отношении создания средств лечения некоторых болезней, несмотря на ряд трудностей, связанных с 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.

Важным эпидемиологическим приложением для CRISPR является идентификация бактериальных патогенов и детекция специфических бактериальных генов. На примере *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa* с помощью системы SHERLOCK (описана в пункте 11 настоящего раздела) удалось корректно генотипировать ряд штаммов при низкой перекрестной реактивности. Кроме того, платформа SHERLOCK 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 мультиплексных систем для одновременной идентификации бактерий и выявления у них генов антибиотикорезистентности.

Для развития данного направления и решения задач биологической безопасности планируются две научные тематики – № 4 и № 11. Первая из них связана с фундаментальными разработками поискового характера, что позволит выявить у опасных патогенов генетические структуры пригодные для тонкой молекулярной межродовой, межвидовой и внутривидовой дифференциации возбудителей. Вторая связана с разработкой высокоспецифичных диагностических систем, пригодных для проведения ускоренных индикационных процедур при расшифровке всплеск инфекционных болезней.

5. Значение решения проблем лекарственной устойчивости возбудителей инфекционных болезней широко известно, и проблема нарастает с каждым годом. Появилось большое количество мультирезистентных и панрезистентных возбудителей для которых уже не существует антимикробных средств и их комбинаций, способных эффективно подавлять размножение патогенов в организме человека. Опасной тенденцией, значимой для биологической безопасности, является появление резистентных к антибиотикам штаммов особо опасных бактериальных инфекций, таких как чума, холера, сибирская язва. Это явление требует более пристального внимания и действенных мер в отношении мониторинга ситуации и разработки средств противодействия данным возбудителям.

Распоряжением Правительства Российской Федерации от 25 сентября 2017 г. № 2045-р утверждена стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года. В рамках раздела Стратегии «Изучение механизмов возникновения антимикробной резистентности и разработка противомикробных препаратов и альтернативных методов, технологий и средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных заболеваний человека, животных и растений» и сформирована данная тематика. Основной акцент сделан на разработку биологических средств борьбы с антибиотикорезистентностью, создание биомолекул, к которым устойчивость возникает медленно или редко, средств воздействия на мембранные структуры бактерий ферментного ряда, средств, деградирующих микробные биопленки, а также новых биомолекул, воздействующих на бактерии на популяционном уровне.

6. Разработка и внедрение генетических технологий для создания кандидатных генотерапевтических препаратов нового поколения. Современные методы лечения ВИЧ инфекции позволяют сдерживать скорость развития заболевания, но не приводят к его излечению. Антиретровирусная терапия является пожизненной, дорогостоящей и сопровождается накоплением



побочных эффектов. Последние достижения науки позволили предложить принципиально новый подход к лечению ВИЧ-инфекции – генную терапию. Одним из направлений генной терапии ВИЧ считается применение технологий направленного редактирования генома с использованием программируемых нуклеаз.

Направленное геномное редактирование с использованием программируемых нуклеаз за короткое время заняло передовые позиции среди технологий модификаций генома (данное направление широко применяется в генной терапии). На сегодняшний день существует три основных системы для направленного редактирования генома: нуклеазы с «цинковыми пальцами», TALE-нуклеазы и CRISPR/CAS нуклеазы. Направленное редактирование генома с использованием CRISPR/CAS нуклеаз обладает рядом преимуществ: высокая эффективность, возможность множественного редактирования (одновременно несколько мишеней), невысокая стоимость, скорость разработки (не требует большого количества времени для получения результата). Высока значимость создание отечественной платформы по производству CAS белков CRISPR системы направленного редактирования генома, которая позволит успешно реализовать проект по разработке генотерапевтических препаратов нового поколения для лечения социально-значимых и опасных инфекционных заболеваний.

Уже сейчас в США проходят клинические испытания генотерапевтические препараты против ВИЧ, действие которых основано на применении технологии направленного редактирования генома. Например, в 2015 г. компания Sangamo начала клинические испытания своего препарата SB-728-T, механизм действия которого основан на делеции хемокинового рецептора CCR5 с поверхности клеток иммунной системы человека с помощью нуклеазы с «цинковыми пальцами». На сегодняшний день испытания продолжаются. Важно отметить, что препарат SB-728-T имеет ряд недостатков, среди которых потенциальная токсичность из-за неспецифического эффекта нуклеаз с «цинковыми пальцами», а также относительно низкая эффективность модификации клеток и потенциальная иммуногенность препарата.

Именно поэтому необходимо разрабатывать более совершенные и безопасные подходы для терапии ВИЧ-инфекции, что может быть реализовано с помощью готовых рибонуклеопротеиновых комплексов системы CRISPR/CAS.

Помимо потенциала в разработке терапевтических препаратов, CRISPR/CAS белки являются инструментом для создания диагностических систем «нового поколения», которые будут обладать высокой чувствительностью (достаточно несколько копий нуклеиновой кислоты возбудителя). Применение таких диагностических систем, возможно, как у постели больного, так и в полевых условиях без применения специализированного высокотехнологичного оборудования. Их отличает высокая скорость, простота и сниженная стоимость анализа.

По итогам выполнения НИР будут разработаны и исследованы 2 кандидата генотерапевтических препарата против ВИЧ на основе рибонуклеопротеиновых комплексов системы CRISPR/CAS.

7. За последние десятилетия были открыты такие опасные для человека вирусы как вирус Нипах, коронавирусы SARS и MERS, высоко патогенные варианты вируса гриппа А и др. Вспышки «новых» и «вновь появляющихся» инфекций регистрируются по всему миру. Проведение масштабных мониторинговых исследований не только клинических образцов, но и биологических материалов, полученных из окружающей среды (аэриобиологических проб; образцов, выделенных из организма животных, являющихся переносчиками инфекционных заболеваний) необходимо для обеспечения биологической безопасности Российской Федерации на самом современном методологическом и научно-техническом уровне. В рамках настоящей НИР будут получены новые данные о распространенности возбудителей социально-значимых и особо опасных вирусных инфекций (флави-, ханта-, ортопокс-, ортомиксовирусных), их природных очагах и резервуарах, оценить роль вирусов при микст-инфекциях. Выполнение НИР позволит обнаружить и изучить новые штаммы вирусов, оценить их распространенность, патогенность для человека и эпидемический потенциал, что позволит разработать эффективные средства диагностики, профилактики и лечения соответствующих инфекций.

8. Грипп является одной из важнейших проблем здравоохранения в мире и наиболее эффективной стратегией профилактики и борьбы является вакцинация. Традиционные подходы в разработке вакцинных штаммов (прямая генетика) менее эффективны, чем методы обратной генетики, которые могут быть использованы для более быстрого получения вакцинных штаммов, что важно в условиях ежегодных эпидемий сезонного гриппа и угрозы пандемии и необходимо для обеспечения биологической безопасности Российской Федерации. Потенциал в области обратной генетики также необходим для выполнения Российской Федерацией международных обязательств, обусловленных участием в Глобальной сети по эпиднадзору по гриппу и ответным мерам (ГСЭГО). Преимуществом культуральных вакцин, в сравнении с эмбриональными, является автономность производства на стандартизованном субстрате (культуре клеток MDCK) и возможность быстрого увеличения объемов производства в условиях пандемии гриппа.

Себестоимость одной дозы живой культуральной вакцины составит 300 руб. за дозу. При взаимодействии с другими организациями может быть реализовано эффективное производство живой культуральной вакцины. Потенциальный объем производства составляет до 80 млн. доз, что практически полностью покрывает потребности РФ в вакцине для профилактики сезонного гриппа.

9. Получение рекомбинантной вакцины против особо опасной вирусной инфекции (ООВИ) является актуальной и важной задачей в условиях современного мира. Например, несмотря на высокую опасность Конго-крымской геморрагической лихорадки (ККГЛ), в настоящее время не существует зарегистрированных вакцинных и терапевтических препаратов против ККГЛ. При этом среди вирусов, переносимых клещами и вызывающих заболевание человека, вирус ККГЛ занимает первое место по географическому распространению, включая, в том числе, южные регионы Российской Федерации. В ходе исследований отечественными учеными было установлено, что в РФ циркулирует генетически однородный вирус ККГЛ, существенно отличающийся от генотипов других регионов мира, а также показана потенциальная возможность выхода вируса далеко за пределы естественного ареала. Согласно Всемирной Организации Здравоохранения, ККГЛ относится к списку заболеваний, для которых требуется приоритетная разработка вакцинных и терапевтических препаратов.

10. Принципиальной задачей является разработка универсальной технологической платформы получения эффективных терапевтических рекомбинантных моноклональных антител для лечения геморрагических лихорадок, вызываемых вирусами I-II группы патогенности. Их специфичность можно варьировать по отношению к различным особо опасным вирусным агентам: вирусу Крымской-Конго геморрагической лихорадки, хантавирусам, вирусу Нипах и др. Спектр возбудителей будет определяться в зависимости от актуальности и эпидемиологической ситуации.

В настоящее время вакцинные препараты, прошедшие или завершающие стадию клинических испытаний, имеются только против лихорадки Эбола, против других ООВИ средства профилактики не разработаны. В связи с этим активно разрабатываются экспериментальные методы терапии геморрагических лихорадок с использованием различных подходов для создания лечебных препаратов на основе таких компонентов как малые интерферирующие РНК, антисмысловые олигонуклеотиды, аналоги нуклеозидов, терапевтические вакцины, коктейли моноклональных антител и др. Из данных методов только подходы, основанные на использовании вируснейтрализующих антител, продемонстрировали способность защищать от высоких доз инфекционного агента на животных, в т.ч. на приматах.

Важность разработки и внедрения технологии получения препаратов на основе моноклональных антител для экстренной терапии геморрагических лихорадок обусловлена необходимостью обеспечения биологической безопасности Российской Федерации с использованием передовых подходов в области молекулярной вирусологии и биологии.

11. В результате ряда исследовательских работ была предложена новая диагностическая система под названием SHERLOCK (Specific High Sensitivity Enzymatic Reporter UnLOCKing –

Специфичное Высоко Чувствительное Ферментативное Репортерное Разблокирование), представляющая собой платформу для *in vitro* детекции нуклеиновых кислот с аттомолярной ( $10^{-18}$  моль на литр) чувствительностью, основанную на амплификации нуклеиновой кислоты, и Cas13a-опосредованного расщепления репортерной РНК (A. East-Seletsky et al., Nature 538, 270–273 (2016)). Использование этого механизма позволило проводить выявление мишени в режиме реального времени. Принцип работы системы SHERLOCK заключается в том, что нуклеиновые кислоты из пробы переводят в ДНК, синтезируют на ее основе РНК с помощью T7-полимеразы, определяют в полученной библиотеке нужные последовательности с помощью нуклеазы Cas13a/C2c2 и она же уничтожает все подходящие по последовательности молекулы. При этом разрушение РНК приводит к флюоресценции. Реакция может проводиться при изотермическом режиме.

Исследована возможность использования SHERLOCK для эффективного выявления вирусов при инфекционных заболеваниях, требующих высокой чувствительности. Так удалось выявить различия между флавовирусами Зика и Денги (J.S. Gootenberg et al., Science 10.1126/science.aam9321 (2017)), что имеет существенное эпидемиологическое значение. SHERLOCK также способен к детекции вируса Зика в клинических образцах (сыворотка, моча, или слюна), где титры могут достигать очень низких значений, а именно  $2 \times 10^3$  копий/мл (3.2 aM).

При исследовании возможности использования SHERLOCK в полевых условиях в виде лиофилизированных пятен на бумаге было показано, что комплексы Cas13a-crРНК после лиофилизации и регидратации сохраняли способность детектировать РНК, при этом выявление мишени также была возможна на стекловолкне. Другие компоненты SHERLOCK также хорошо переносят лиофилизацию и компоненты реакции Cas13a на бумаге показывают результаты детекции сравнимые по уровню чувствительности с растворенными в воде компонентами.

Исследователи, работающие в данной области считают, что платформа SHERLOCK перспективна для дальнейших применений, включая количественное определение РНК/ДНК вместо специфических ПЦР анализов, быструю мультиплексную детекцию экспрессии РНК, другие виды чувствительной детекции, например, выявление загрязнения образцов нуклеиновыми кислотами. В перспективе, Cas13a может детектировать транскрипты в пределах биологических систем и отслеживать транскрипты с аллеле-специфической экспрессией или связанными с болезнью мутациями в живых клетках. SHERLOCK это многофункциональный, устойчивый метод детекции РНК и ДНК, пригодный для быстрой постановки диагнозов, включая инфекционные заболевания и сенситивное генотипирование. Будет осуществлена разработка не менее 7-ми диагностических препаратов нового поколения на основе комплексов CRISPR/Cas (возбудители бактериальных и вирусных особо опасных инфекций, РНК/ДНК – ВИЧ; РНК – вируса гепатита С; ДНК – вируса гепатита В). В работе не будет использоваться предшествующая интеллектуальная собственность, касающаяся технологии SHERLOCK. В работе будут разработаны оригинальные патентноспособные технологии и не будет использоваться запатентованная интеллектуальная собственность, касающаяся технологии SHERLOCK.

12. Коммерческие вакцины для создания иммунитета у людей против таких инфекций как чума, сибирская язва, туляремия созданы несколько десятилетий назад и выпускаются в основном по устаревшим технологиям. Для заболеваний, вызванных шигатоксинпродуцирующими эшерихиями зарегистрированных вакцин в мире нет. Живые вакцины против бактериальных инфекций в мире, кроме России и некоторых стран СНГ, практически никто не использует в силу их высокой реактогенности и опасности реверсии (как считают некоторые западные ученые) в вирулентное состояние. Вакцины против бактерий I-II групп патогенности (по национальной классификации) сыграли большую роль в профилактике этих инфекций в разные периоды жизни страны, обеспечив существенное снижение заболеваемости и смертности населения.

Эпидемиологическая обстановка в мире и России по этим инфекциям остается напряженной. Так, проявления чумы регистрировались в 2014, 2015, 2016 годах по одному случаю

заболеваний человека в Горном Алтае. Всего в России 11 природных очагов включая трансграничные со странами Средней Азии, Монголией и Китаем, где циркулируют наиболее опасные штаммы этого возбудителя. Продолжается интенсивная вспышка чумы на Мадагаскаре. В России регистрируется от 10 до 25 случаев заболеваний человека в год сибирской язвой, в 2016 году наблюдался массовый падеж оленей в Ямало-Ненецком АО и заболевания людей. Существуют спорадические случаи заражения людей туляремией в многочисленных природных очагах; в 2013 году зарегистрирована вспышка в Ханты-Мансийске – более 2500 заболевших. Вспышки эшерихиозов со смертельными исходами, вызванные штаммом *E. coli* O104:H4 наблюдались в Грузии в 2009 году и в Германии в 2011. В 2018 году, подростки из России побывавшие в Грузии заболели кишечной инфекцией, вызванной сходным штаммом с развитием гемолитико-уремического синдрома. Постоянно регистрируется заболевания людей, вызванных штаммом *E. coli* O157:H7 и другими серовариантами, несущими шигатоксины первого и второго типов.

Кроме природных источников заражения данными возбудителями, следует учитывать, что эти патогены являются потенциальными элементами бактериологического оружия или инструментами биотерроризма. Выявляемые современные штаммы несут различные гены устойчивости к антибактериальным препаратам, что делает их особенно опасными в отношении эффективности лечения. Одним из направлений борьбы с антибиотикорезистентностью бактерий является специфическая иммунопрофилактика с использованием живых или рекомбинантных химических вакцин.

13. Нейротоксины ботулизма, энтеротоксины *E. coli* и рицин могут быть использованы в качестве биологических поражающих агентов при террористических актах, в связи с доступной технологией их производства, транспортировкой, потребностью в длительной интенсивной терапии и высокой летальностью при попадании в организм человека. Ежегодно регистрируются заболевания ботулизмом и эшерихиозами. Во время вспышки эшерихиоза в Европе в 2011 году заболело более 4300 человек, 52 из которых скончались; у 852 развилась почечная недостаточность. Случаи заболевания эшерихиозом, завезенным из Германии, были зарегистрированы в Австрии, Дании, Голландии, Норвегии, Испании, Франции, Швеции, Швейцарии, Чехии, Великобритании, Финляндии, Италии, Польше и США.

Несмотря на потенциальную опасность токсинов ботулизма, *E. coli* и рицина специфическая антитоксическая терапия отсутствует или мало эффективна. В частности, в терапии ботулизма используют лошадиную сыворотку для нейтрализации ботулотоксина однако в связи с гетерологичностью ее для человека риск побочных эффектов высок. Специфического лечения энтерогемморагических эшерихиозов отсутствует, современная терапия направлена на купирование клинических проявлений заболевания. Антитоксические препараты против рицина находятся на стадии разработки. Одними из наиболее перспективных препаратов для направленного снижения токсического действия могут быть моноклональные антитела или их фрагменты (Fab-фрагмент или scFv – одноцепочечный вариабельный фрагмент), способные нейтрализовать действие токсинов ботулизма, *E. coli* и рицина. Важность разработки и внедрения технологии получения препаратов на основе моноклональных антител для экстренной терапии ботулизма, энтерогемморагических эшерихиозов и отравлениях рицином обусловлена необходимостью обеспечения биологической безопасности Российской Федерации с использованием передовых подходов в области генно-инженерной и молекулярной биологии.

14. В целях обеспечения технологической независимости планируется создание отечественной платформы по производству компонентов системы CRISPR/CAS. Собственная платформа по производству CAS белков CRISPR системы направленного редактирования генома обеспечивает не только научно-технический задел для реализации широкого спектра научно-исследовательских фундаментальных и прикладных проектов по разработке генотерапевтических препаратов нового поколения различного назначения на базе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, но и предлагает новые возможности для производства высокотехнологичных белковых продуктов на территории Российской Федерации, которые могут применяться учеными для исследований в различных отраслях (биотехнология, сельское хозяйство

и др.). Подобное высокотехнологичное производство, локализованное на территории Российской Федерации, способно решить проблемы импортозамещения и поднять российскую науку и экономику на новый уровень. Предполагается также осуществить поиск новых инструментов для редактирования генома, включая освоение имеющихся технологий и создание собственной базы для производства компонентов для осуществления генетического редактирования.

15. В целях обеспечения технологической независимости планируется разработка и внедрение генетических технологий для создания прототипов диагностических препаратов нового поколения на основе комплексов CRISPR/Cas для определения РНК ВИЧ и ДНК ВИЧ.

При создании «Национального интерактивного каталога патогенных микроорганизмов и биотоксинов» на основе их физиологических и генетических особенностей, включая CRISPR-Cas системы, будет осуществлена разработка программного обеспечения для функционирования национального каталога патогенных микроорганизмов с задаваемыми контролируруемыми уровнями доступа к содержанию.

Создание программного обеспечения для импортных приборов и автоматизированных устройств, предназначенных для чтения последовательностей нуклеиновых кислот, разработка программного обеспечения для проектирования баз данных требует работы квалифицированных программистов и не входит в сферу компетенций центров генетических технологий.

В рамках работ ЦГИМУ предполагается создание прототипа отечественной базы данных, содержащей информацию о генетических последовательностях различных организмов, выделенных и изученных в ходе выполнения проекта по изучению виroma РФ и других смежных работ. Для разработки базы данных будет использовано программное обеспечение с открытым исходным кодом. Кроме того, будет создано большое количество специализированных программ для анализа результатов секвенирования. Предполагается разработка собственных программных конвейеров, интегрирующих все необходимые шаги анализа данных NGS. Создание графического интерфейса для облегчения работы пользователей, не знакомых с командной строкой и не имеющих навыков программирования.

## 1.2. Соответствие предложенной программы научных исследований трендам и уровню развития области геномных исследований и генетических технологий, включая технологии геномного редактирования, в мире

Основная направленность исследований, предлагаемых организациями Консорциума, соответствует основным целям и задачам научно-технологического развития Российской Федерации, определенным Указом Президента Российской Федерации от 01.12.2016 № 642 «О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации», а именно: в) переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных); и д) противодействие техногенным, биогенным, социокультурным угрозам, терроризму и идеологическому экстремизму, а также киберугрозам и иным источникам опасности для общества, экономики и государства.

Все тематики, предлагаемые к реализации организациями, входящими в Консорциум, планируемые к выполнению в рамках Федеральной научно-технической программы развития генетических технологий на 2019–2027 годы соответствуют трендам и уровню развития области геномных исследований и генетических технологий, включая технологии геномного редактирования, в мире.

Развитие фундаментальных исследований мирового уровня в области генетики будет включать:

Создание «Национального интерактивного каталога патогенных микроорганизмов и биотоксинов» на основе их физиологических и генетических особенностей, включая CRISPR-Cas системы (результаты – отечественное программное обеспечение с уровнями доступа, не менее 2500 штаммов охарактеризованных патогенов, апробация при вспышках инфекций);

Изучение виroma Российской Федерации с целью идентификации новых, неописанных ранее, и измененных патогенов человека и животных (результаты – данные о биологических

свойствах новых микроорганизмов, фундаментальные знания о механизмах взаимодействия патоген-хозяин, полученные с использованием метагеномного подхода);

Создание подходов на основе генетического редактирования для повышения устойчивости клеток иммунной системы к ВИЧ и удаления провирусов ВИЧ (результаты – гуманизированные мышинные модели к ВИЧ, технология нокаута генов корецепторов CCR5 и CXCR4 с помощью CRISPR/Cas, получение популяций Т-лимфоцитов, нокаутных по генам CCR5 и CXCR4 у модельных животных с ВИЧ, технологии нокаута провирусов ВИЧ, доклинические испытания разработанных технологий);

Разработка методов CRISPR-типирования для дифференциации штаммов опасных патогенов, выделяемых при вспышках заболеваний и из природных очагов (результаты – методология метагеномного анализа образцов, содержащих смесь опасных патогенов с использованием CRISPR-Cas, стандартная методика дифференциации патогенов, образцы высокочувствительных экспресс-тестов – не менее 2-х);

Изучение механизмов резистентности патогенных микроорганизмов к антибиотикам и разработка технологических платформ получения инновационных средств лечения инфекционных болезней (результаты – выявление нуклеотидных последовательностей систем комплексов CRISPR-Cas 2 класса в геномах резистентных штаммов, база данных генов резистентности коллекционных штаммов. Пилотные технологии получения комбинированных препаратов на основе бактериоцинов, эндолизиннов, полисахарид-деполимераз бактериофагов. Образцы комплексов CRISPR-Cas 2 класса – не менее 3, продуценты – 3, технологии – 3, препараты – 3).

Фундаментальные исследования будут заключаться в изучении молекулярных механизмов патогенеза возбудителей заболеваний с использованием NGS и методов обратной генетики; в более детальном изучении вирус-клеточных взаимодействий, с анализом эпигенетических профилей; в выявлении и изучении механизмов индивидуальной резистентности макроорганизмов (в частности, к ООИ); создании и изучении свойств синтетических вирусов. В 2024 г. научная программа будет скорректирована в соответствии с актуальными мировыми направлениями.

Направленное геномное редактирование с использованием программируемых нуклеаз за короткое время заняло передовые позиции среди технологий модификаций генома и широко применяется в генной терапии. Направленное редактирование генома с использованием CRISPR/CAS нуклеаз обладает рядом преимуществ и наиболее перспективным является работа с готовыми рибонуклеопротеиновыми комплексами. Рибонуклеопротеиновые комплексы могут стать универсальным инструментом для терапии социально значимых заболеваний, как наследственных, так и приобретенных, среди которых рак, аутоиммунные и орфанные заболевания или СПИД.

Для того чтобы безопасно применять генотерапевтические препараты на основе готовых рибонуклеопротеиновых комплексов необходимо досконально изучить молекулярные механизмы действия белков системы CRISPR/CAS в организме человека. Сегодня множество научных работ посвящено изучению эффективности и безопасности таких препаратов и показано, что использование готовых рибонуклеопротеиновых комплексов для редактирования генома является наиболее безопасным и эффективным. Однако безопасность не является 100 %, именно поэтому одной из фундаментальных задач, стоящих перед мировым научным сообществом, является тонкий инжиниринг белков системы CRISPR/CAS, предназначенных для терапевтических целей, который сможет сделать эти белки максимально безопасными для применения, в том числе для модификации эмбрионов.

До 2024 года будут получены прорывные результаты мирового уровня: будут созданы технологии блокирования размножения ВИЧ в клетках человека и элиминации его генома из хромосом, определены эпитопы узнавания и константы связывания терапевтических антител против опасных вирусов и токсинов, созданы новые композиции прототипов вакцин против особо опасных инфекций, разработаны технологии преодоления лекарственной резистентности бактериальных патогенов. На основе омиксных технологий (геномика, протеомика, метаболомика, транскриптомика) впервые будут получены полноценные данные о структуре генома

возбудителей опасных инфекций I-II групп патогенности из состава Государственных коллекций, выявлены наиболее значимые продукты генов, которые будут использованы для идентификации и установления происхождения штаммов, создания индикационных тестов по выявлению генов вирулентности и резистентности, создания таргетных средств лечения.

Будут разработаны методы изотермической амплификации нуклеиновых кислот и быстрые тесты, совместимые с CRISPR-Cas детекцией для использования в том числе в полевых условиях и передвижных лабораториях. Впервые будут созданы эффективные технологические платформы ускоренной разработки вакцин против вирусных и бактериальных особо опасных инфекций для использования при возникновении сложных эпидемиологических ситуаций.

Будут созданы технологии блокирования размножения ВИЧ в клетках человека и элиминации его генома из хромосом.

При разработке вакцин будут использованы современные мировые научные достижения и открытия в области молекулярной биологии, а созданные профилактические препараты будут относиться к вакцинам нового поколения второй генерации. Конструирование гуманизированных антител с использованием последних достижений генной инженерии позволит получать безопасные эффективные терапевтические препараты. При проведении работ по редактированию генома клеток, пораженных ВИЧ, будут использованы самые передовые, мировые, разработанные в последние 3–5 лет, генно-инженерные методики.

В последние десятилетия вследствие увеличения скорости передвижения людей, использующих современные виды транспорта, расширяющихся деловых, экономических, туристических связей между государствами всего мира, а также высокой контагиозности вирусов, вызывающих опасные инфекционные заболевания среди людей, критически возросла опасность заноса инфекций на не эндемичные территории и возникновения там вспышек и эпидемий заболеваний с серьезными социальными, экономическими и политическими последствиями. Согласно отчету, подготовленному Международной целевой группой по вакцинам, за последние 60 лет количество вновь выявленных инфекционных заболеваний человека увеличилось в 4 раза, а число вспышек за год – более чем в 3 раза. По оценкам ВОЗ во всем мире инфекционными болезнями ежегодно заболевают более 750 млн. человек, умирает – около 12 миллионов. В Российской Федерации ежегодно регистрируется около 30 млн. случаев инфекционных и паразитарных заболеваний.

В настоящее время вакцинация является одним из наиболее эффективных средств контроля над инфекционными заболеваниями. По данным ВОЗ вакцины ежегодно предотвращают до 3 миллионов смертей.

Большинство производимых в РФ вакцин относится к вакцинам предыдущих поколений, менее безопасных, менее иммуногенных. Минпромторг совместно с Российским технологическим агентством (РТА) разрабатывает проект «Развитие производства отечественных иммунобиологических лекарственных препаратов». Проект разрабатывается совместно с крупными компаниями – представителями фармотрасли, а также при участии Минздрава и Роспотребнадзора и предусматривает увеличение доли отечественных производителей на рынке вакцин с имеющихся 35 % до 85 % к 2024 году за счет стимулирования модернизации производственной базы, инвестиций в трансфер технологий, НИОКР. Консорциум будет участвовать в реализации этого направления импортозамещения. В настоящее время в РФ доля вакцин импортного производства и вакцин с применением зарубежного компонента составляет около 65 %.

Используя последние достижения и открытия в области молекулярной биологии Консорциум планирует разрабатывать и выпускать вакцины новой генерации: ДНК-вакцины, полиэпитопные и рекомбинантные вакцины, которые являются безопасными и эффективными в отношении высоко вариабельных патогенных микроорганизмов, а также позволяют создавать защиту сразу от нескольких инфекций.

Профилактические препараты широко применяются в животноводстве, и в настоящее время существует реальная востребованность в новых вакцинах, например, против гриппа птиц, африканской чумы свиней и др., а также в разработке более эффективных и удобных в применении имеющихся вакцин.

Профилактические препараты, разработанные Консорциумом, будут востребованы крупными производителями вакцин в России – компаниями «Микроген», Петровакс, Форт, Нанолек. Кроме того, рынок профилактических препаратов интенсивно развивается, ожидается, что на мировом рынке вакцин общий объем продаж к концу 20-х годов XXI века превысит 40 млрд. долларов. Получение в рамках работы Консорциума вакцин новой генерации, более безопасных, эффективных и удобных в применении, позволяет ставить задачи выхода на международный рынок профилактических препаратов.

По состоянию на декабрь 2017 года российский рынок вакцин оценивался в 35 млн. упаковок, или 22 млрд. рублей. Благодаря стабильному росту потребности на рынок будут выходить новые компании – производители вакцин. В планах других производителей вакцин (ООО «Вектор-БиАльгам», НПО «Биомед», ФГУП «Предприятие по производству БиВП» ИПиВЭ им. М.П. Чумакова, НПК «Комбиотех», ООО «Гритвак» и др.) расширение ассортимента и формы выпускаемой продукции.

Рынки препаратов для лечения раковых и генетических заболеваний и персонализированной медицины в России интенсивно формируются, и уже в обозримом будущем опытные серии препаратов начнут выходить на рынок. Рынокобразующие препараты, разработанные в Консорциуме, будут востребованы среди новых компаний, работающих в направлении лечения соматических и инфекционных заболеваний.

Коммерциализация разработок в области молекулярной биологии привела к созданию в Российской Федерации мощной промышленной базы для их масштабного выпуска и внедрения в практику здравоохранения и санитарно-эпидемиологического надзора, формированию на территории страны сети лабораторий, использующих в своей повседневной работе методы молекулярной диагностики (около 5 000 лабораторий), налаживанию регулярной подготовки кадров в данной области.

Российская Федерация вышла на первое место в мире по проводимым ежегодно ПЦР-исследованиям среди населения (больше 50 млн. исследований в год), став крупнейшим мировым рынком диагностики в данном сегменте исследований, который предлагает самый широкий спектр проведения таких исследований. При этом, подавляющее большинство таких исследований (до 90 %) проводится с помощью отечественных наборов реагентов. Одним из пионеров внедрения в практику отечественного здравоохранения молекулярных методов диагностики на основе амплификационных технологий, создания и производства средств молекулярной диагностики для социально-значимых инфекционных заболеваний был ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, который является головным государственным научным учреждением РФ в области разработки проблем эпидемиологии и инфекционной патологии. В настоящее время институтом производится более 500 000 наборов реагентов на основе различных молекулярно-генетических технологий, ассортимент производимой продукции составляет более 1000 наименований. 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 реальном времени». Многие из производимых институтом медицинских изделий, предназначенные для проведения молекулярной диагностики в условиях *in vitro* зарегистрированы в странах ближнего и дальнего зарубежья, куда экспортируется продукция, произведенная в институте. ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии является единственным госпредприятием в РФ, которое получило европейскую CE-марку на более 200 своих наборов реагентов, предназначенных для молекулярной диагностики различных инфекционных заболеваний человека. Потребителями наборов, произведенных институтом, являются различные лаборатории и учреждения стран ЕС, Северной и Западной Америки, Центральной и Юго-Восточной Азии, Закавказья и СНГ.



Наличие у организаций консорциума собственных крупных научно-производственных баз на текущий момент времени не требует привлечения индустриальных партнеров для внедрения в практику своих разработок в области диагностики, но данная ситуация может возникнуть в будущем при нехватке производственных мощностей организаций для выпуска постоянно расширяющегося списка новых диагностических и терапевтических препаратов.

Генотерапевтические препараты для лечения социально-значимых инфекций, разработанные консорциумом, могут быть востребованы крупными производителями лекарственных препаратов в России – компаниями «Р-Фарм», АО «Фармстандарт», «Нацимбио» и т.д., а также имеют хороший экспортный потенциал. Результаты новых научных разработок с использованием генетических технологий в диагностике и (или) лечения социально значимых инфекционных заболеваний могут быть внедрены в практику здравоохранения и санитарно-эпидемиологического надзора.

### 1.3. Возможность внедрения результатов программы исследования, в том числе, включая планы по привлечению индустриальных партнеров и инвестиций

Разработанный «Национальный каталог патогенных микроорганизмов и биотоксинов» имеет прямой выход в практику, так как является основным инструментом решения молекулярно-эпидемиологических задач по выявлению, идентификации и определения происхождения патогенного биологического агента. В настоящее время три научных учреждения Роспотребнадзора, имеющие государственные коллекции, используют собственный разработанный каталог для данных целей, который, однако, не содержит всей исчерпывающей информации о патогенах. Не все штаммы полностью изучены и для большинства нет аннотированного полного генома. В рамках настоящей программы эта задача может быть решена путем создания отечественного программного обеспечения для функционирования каталога и получения исчерпывающей, в том числе, генетической информации о возбудителях. В дальнейшем, при развитии программы, каталог может и должен быть расширен путем включения в него сведений о штаммах из еще шести государственных коллекций и наиболее крупных исследовательских коллекций патогенов. Размещение каталога, имеющие разные уровни доступа, должно быть определено в одном из особо режимных учреждений, имеющих опыт защиты информации. Индустриальный партнер для этих целей не требуется, так как это не коммерческая деятельность, а элемент обеспечения биобезопасности государства.

Разработки в рамках тематик «Усовершенствование метода амплификации нуклеиновых кислот, совместимого с CRISPR-Cas детекцией, и создание линейки высокочувствительных тестов для выявления опасных патогенов» и «Разработка методов CRISPR-типирования для дифференциации штаммов опасных патогенов, выделяемых при вспышках заболеваний и из природных очагов» находятся в одном технологическом ключе и могут быть реализованы ас использованием различных диагностических платформ. Основной задачей является разработка оптимальной системы CRISPR-Cas детекции, отработка ее наиболее надежного варианта и внедрение в практику работы индикаторных и надзорных лабораторий. Все три учреждения – участника консорциума имеют собственные производства геннодиагностических препаратов, опыт разработки, испытаний на больших панелях патогенов и государственной регистрации диагностических средств. Инвестиционных партнеров мало интересуют препараты для особо опасных инфекций в силу их малосерийности, однако, разработанная диагностическая платформа будет распространена и на создание средств выявления социально-значимых инфекций, и в этом случае будет осуществляться соинвестирование. На этапе разработки препаратов, значимых для обеспечения биобезопасности, все три учреждения консорциума вложат необходимые внебюджетные средства в реализацию данной задачи.

Одним из наиболее перспективных направлений развития генетических технологий является создание методами геномного редактирования индикаторных клеточных линий. Использование этой технологии для нужд обеспечения биологической безопасности позволит продуктивно выделять новые, вновь появившиеся, синтетические, рекомбинантные, измененные вирусы, изучать их биологические свойства и проверять эффективность лекарственных

препаратов для профилактики и лечения вызываемых этими вирусами болезней. Кроме этого разработанные клеточные линии позволят снизить себестоимость производимых препаратов на основе реплицирующихся вирусов, например, рекомбинантных вакцин, увеличив урожайность целевых продуктов в пересчете на 1 клетку. Такие клетки востребованы коммерческими партнерами Консорциума – членами ассоциации «БиоФарм»: ООО «АваксисБиотерапевтикс», ООО «Вектор-Вирин», ООО «Витагор», ООО «МикоПро» ООО «Вектор-БиАльгам», для повышения эффективности производства вакцин, энтомопатогенных препаратов. ООО «Центр Вихревых Технологий» планирует провести работы по адаптации разработанных культур клеток для биореакторов.

Технологическая независимость государства будет обеспечена в этой важной наукоёмкой отрасли генетического редактирования, а также в частном прикладном направлении повышения устойчивости клеток иммунной системы к ВИЧ и удаления провирусов ВИЧ для лечения социально опасного заболевания ВИЧ/СПИД. Технология позволит решать более широкий спектр проблем, связанных с генетическими заболеваниями человека, стимулировать развитие персонализированной медицины, а также отраслей биотехнологии, связанных с производством собственных ферментов метаболизма нуклеиновых кислот, разработки новых методов и наборов для эпигенетики. Члены ассоциации «БиоФарм» – ООО «СибЭнзайм» и ООО «БиоЛинк», работающие на протяжении нескольких лет с лабораториями Консорциума участвуют в создании российской независимой базы реактивов для проведения работ по генетическому редактированию.

В последние десятилетия вследствие увеличения скорости передвижения людей, использующих современные виды транспорта, расширяющихся деловых, экономических, туристических связей между государствами всего мира, а также высокой контагиозности вирусов, вызывающих опасные инфекционные заболевания среди людей, критически возросла опасность заноса инфекций на не эндемичные территории и возникновения там вспышек и эпидемий заболеваний с серьезными социальными, экономическими и политическими последствиями. В настоящее время вакцинация является одним из наиболее эффективных средств контроля над инфекционными заболеваниями, и мероприятием, способным противостоять эпидемиям любого происхождения и обеспечивающим биологическую безопасность и технологическую независимость страны.

Большинство производимых в РФ вакцин относится к вакцинам предыдущих поколений, менее безопасных, менее иммуногенных. Минпромторг России совместно с Российским технологическим агентством (РТА) разрабатывает проект «Развитие производства отечественных иммунобиологических лекарственных препаратов». Проект разрабатывается совместно с крупными компаниями – представителями фармотрасли, а также при участии Минздрава и Роспотребнадзора, и предусматривает увеличение доли отечественных производителей на рынке вакцин с имеющихся 35 % до 85 % к 2024 году за счет стимулирования модернизации производственной базы, инвестиций в трансфер технологий, НИОКР. Консорциум будет участвовать в реализации это направление импортозамещения, обеспечивая технологическую независимость России. В настоящее время в РФ доля вакцин импортного производства и вакцин с применением зарубежного компонента составляет около 65 %.

Серьезную угрозу безопасности для всех стран представляют новые штаммы высокопатогенного вируса гриппа А. Летальность для человека от некоторых вариантов вируса гриппа А составляет 50–70 % (субтипы H5 и H7), летальность для птиц – 100 %. Используя разработанную в Консорциуме платформу на основе обратной генетики, будет создана технологичная культуральная вакцина против гриппа, которая будет обновляться актуальными штаммами, начинающими циркулировать в мире. Работа по созданию вакцины против гриппа уже ведется с ООО «Нанолек» в рамках договора, имеющего финансовую составляющую. ООО «Нанолек» подтверждает заинтересованность в новых технологиях в области вакцин против гриппа.

Используя последние достижения и открытия в области молекулярной биологии, Консорциум создал платформы, позволяющие быстро разрабатывать и выпускать вакцины новой

генерации: ДНК-вакцины, полиэпитопные и рекомбинантные вакцины, которые являются безопасными и эффективными в отношении высоко вариабельных патогенных микроорганизмов, а также позволяют создавать защиту сразу от нескольких инфекций.

Получение специфических иммунобиологических препаратов против инфекционных и онкологических препаратов позволяет государству обеспечить свою безопасность от острых и хронических заболеваний и технологическую независимость при получении такого рода препаратов. Разработка терапевтических препаратов на основе гуманизированных рекомбинантных моноклональных антител для лечения вирусных инфекций будет осуществляться совместно с ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН. В производстве гуманизированных рекомбинантных антител заинтересовано ООО «Вектор-Медика».

Полученные в рамках работы Консорциума рынокообразующие препараты будут востребованы среди новых компаний, работающих в направлении лечения соматических и инфекционных заболеваний.

Разработка рекомбинантных человеческих моноклональных антител для лечения заболеваний, вызванных патогенными микроорганизмами, бактериальными и растительными токсинами потребует на первом этапе проведения лабораторных исследований по созданию продуцентов, изучения их стабильности и продуктивности, отработки пилотных технологий получения конечных продуктов. На этом этапе предполагается осуществлять исследования и разработки в рамках программы. Антитоксические препараты подобного уровня будут широко востребованы для лечения широкого круга токсических состояний. После завершения модельных разработок на трех токсинах и получения действующих образцов, технологическая платформа будет передана для ООО «Микроген».

Изучение механизмов резистентности патогенных микроорганизмов к антибиотикам и разработка технологических платформ для создания инновационных средств лечения инфекционных болезней является насущной тематикой в связи с все возрастающей проблемой появления мультирезистентных штаммов патогенных микроорганизмов. Востребованность новых биологических препаратов и их комбинаций для лечения заболеваний, вызванных полирезистентными штаммами будет чрезвычайно высока, в связи с чем, разработанные препараты будут переданы в производство фармацевтическим компаниям, выпускающим биологические препараты.

Создание отечественной платформы по производству компонентов системы CRISPR/CAS организация собственно производства наборов для осуществления данной деятельности предполагается на развитой производственной базе ЦНИИ Эпидемиологии. Объем серий производимых препаратов для исследовательских и производственных целей будет небольшим, но со временем номенклатура будет увеличиваться. Очень перспективным направлением является разработка и внедрение генетических технологий для создания прототипов диагностических препаратов нового поколения на основе комплексов CRISPR/Cas для определения РНК ВИЧ и ДНК ВИЧ.

#### 1.4. Обоснование реализуемости предлагаемой программы научных исследований

Консорциум обладает следующим опытом работы и возможностями для проведения работ в области генетических технологий.

Участники консорциума располагают наиболее значимыми для решения данной задачи государственными коллекциями бактерий, вирусов, а также бактериофагов, являющихся инструментами генной инженерии, генетических конструкций, клеточных линий.

В последние годы участниками консорциума выполнен ряд успешных исследований в области совершенствования коллекционной деятельности, разработаны средства быстрого выявления и идентификации патогенов на основе геномных подходов и полногеномного секвенирования, проведен цикл работ по метагеномному анализу биологического материала, содер-

жащему смеси патогенных биологических агентов, что привело к созданию и внедрению в практику большого количества зарегистрированных диагностических средств и стандартных методологий. Участники консорциума в полной мере владеют инструментами генетического анализа и возможностями размножения и поддержания в жизнеспособном состоянии опасных патогенов. Объемы секвенирования коллекционных и свежевыделенных патогенов составляют в среднем 700 единиц в год с полным аннотированием геномов.

Участники консорциума располагают исчерпывающими данными о структуре генома всех видов, подвидов, разновидностей и серовариантов наиболее опасных и высококонтагиозных возбудителей инфекционных болезней бактериальной и вирусной природы, а также обширным коллекционным фондом этих патогенов и их близкородственных видов для определения специфичности и чувствительности разрабатываемых дифференциально-диагностических средств. Основой также послужат завершённые разработки по метагеномному анализу биологических образцов, содержащих смесь патогенных биологических агентов, разработанные технологии получения мультиплексных ПЦР тест-систем и систем, основанных на изотермической амплификации нуклеиновых кислот (LAMP). Имеется несколько групп высококвалифицированного персонала молекулярных биологов и генных инженеров.

В настоящее время проводятся эксперименты по повышению чувствительности линии клеток MDCK к различным субтипам вируса гриппа А путем внесения изменений в геном. Разработан подход для нокаута генов клеточного противовирусного ответа с использованием системы CRISPR/Cas9. В распоряжении участников имеются уникальные обширные коллекции культур клеток и патогенных биологических агентов, которые будут использованы в работе, для тестирования эффективности индикации при заражении. ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора является Референс-лабораторией ВОЗ по диагностике гриппа H5 и, успешно выполнив 2-летний план кандидатного СЦ ВОЗ, получил подтверждение, что он станет одним из шести сотрудничающих центров ВОЗ по гриппу.

В 2018 году ГНЦ ПМБ разработана, запатентована и зарегистрирована субъединичная микроинкапсулированная вакцина на основе рекомбинантных V-антигена и капсульного антигена, которая может быть использована для ревакцинации у лиц с известным уровнем напряженности противочумного иммунитета. Генетические методы направленной модификации генома *F. tularensis* открыли новые возможности для создания более совершенных вакцин. В России и зарубежных странах создана целая серия потенциальных вакцинных штаммов, которые показали хорошие результаты на экспериментальных моделях. В ГНЦ ПМБ создан новый кандидатный в вакцинные штамм, лишенный гена *recA*, одной копии гена *iglC* и содержащего модифицированный ген *sodB* с пониженной трансляционной активностью, что открывает перспективы для получения более безопасной и эффективной живой вакцины. В ГНЦ ПМБ созданы все молекулярно-генетические инструменты для редактирования генома туляремийного микроба с целью создания новых живых и субъединичных вакцин нового поколения. Разработаны прототипы эффективной сибирезвеной вакцины на основе рекомбинантного протективного антигена возбудителя и белка EA1, полученные из аспорогенного рекомбинантного продуцента и очищенные с использованием двухэтапной хроматографии. Работы в этом перспективном направлении могут привести к созданию отечественной рекомбинантной вакцины для ревакцинации людей и первичной иммунизации против сибирской язвы. совместно с профильным производителем вакцин для кишечных инфекций – ООО «Гритвак», разработан прототип конъюгированной полисахаридной вакцины в сочетании с рекомбинантными иммунодоминантными антигенами для профилактики шигатоксинпродуцирующих эшерихиозов, вызванными штаммами *E. coli* O157:H7 и O104:H4, показавшими в модельных экспериментах на животных достаточно высокую эффективность. Внутривнутрибрюшинная иммунизация мышей моно- и комбинированными неэндогенными препаратами ЛПС из этих штаммов индуцирует образование высоких титров специфических IgG и эффективную защиту от внутривнутрибрюшинного заражения смертельными дозами гомологичных штаммов. Наибольший протективный эффект наблюдался при применении комбинированного препарата – модифицированный ЛПС из *E. coli* O157:H7 и O104:H4.

Участники консорциума много лет ведут исследования в области антимикробной резистентности, в частности, фундаментальные исследования в области популяционной микробиологии – образование биопленок, как фактора резистентности, дормантности клеток, как фактора мимикрии популяции при воздействии антибиотиками, поиск новых факторов устойчивости, в частности новых бета-лактамов и веществ, способствующих нейтрализации этих ферментов, разработку штаммов и технологий получения низкомолекулярных катионных пептидов – бактериоцинов, получение рекомбинантных штаммов эндолизинов и деполимераз бактериофагов, как средств преодоления устойчивости. В последнее время, по данному научному направлению участниками консорциума: зарегистрировано 20 патентов в России, депонировано в государственной коллекции патогенных микроорганизмов более 1200 штаммов; депонировано в базу данных GenBank полных геномов – более 100, последовательностей генов антибиотикорезистентности – более 1000.

Участники консорциума имеют опыт проведения молекулярно-биологических и вирусологических исследований, направленных на получение систем для обратной генетики РНК- и ДНК-содержащих вирусов. Получен ряд кандидатных препаратов против лихорадок Марбург, Ласса и Эбола с использованием методов обратной генетики. В 2018 году разработаны вектора для обратной генетики вируса гриппа, показана их эффективность при создании рекомбинантных штамм-реассортантов на основе 6 основных сегментов штамма PR/8/34 и 2 сегментов, кодирующих гемагглютинин и нейраминидазу трех изолятов, выделенных сотрудниками Центра. Совместно с ФГБУН «НИИ экспериментальной медицины» (г. Санкт-Петербург) в 2009–2012 гг. в рамках отраслевой программы впервые в России разработана технология получения живой культуральной вакцины на основе холодоадаптированного реассортантного штамма A/17/Калифорния/2009/38 (H1N1) вируса гриппа в роллерах и биореакторах объемом 10 и 14 л. Впервые в России были созданы и аттестованы посевной и рабочий банки культуры клеток MDCK, получены рекомендации ГИСК им. Л.А.Тарасевича на использование аттестованных банков клеток MDCK в производстве гриппозных вакцин. Банки клеток заложены на хранение при температуре жидкого азота в коллекции культур клеток ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора и в течение нескольких десятков лет смогут обеспечить производство гриппозных вакцин стандартным клеточным материалом. Была разработана и зарегистрирована в РФ бессывороточная питательная среда для культивирования клеток MDCK и Vero, используемых в производстве гриппозных вакцин. Разработана технология получения рекомбинантной вакцины против гриппа на основе вирусоподобных частиц (ВПЧ), получены клетки-продуценты ВПЧ, создан и аттестован банк клеток-продуцентов ВПЧ, получены экспериментально-производственные серии вакцины для доклинических и клинических исследований, разработана нормативная документация. Полученная на основе разработанной технологии вакцина успешно прошла доклинические и клинические исследования (I и II/III фазу).

Сотрудники консорциума имеют опыт проведения молекулярно-биологических и культуральных исследований, направленных на получение прокариотических и эукариотических продуцентов рекомбинантных белков и антител. С использованием прототипных векторов SBW5 и SBW5G получены продуценты вирусоподобных частиц вируса Ласса, и других вирусов. Разработан технологический подход привязки продуктивности клонов-продуцентов к фенотипическому признаку, что позволяет эффективно проводить первичный скрининг из поликлональных популяций с использованием клеточного сортера Sony SH800. Имеется большой опыт работы с получением, модификацией и наработкой в прокариотических системах экспрессии вирусоподобных частиц вируса гепатита В. Участники располагают современной технологической линейкой для пилотного производства препаратов, полученных с использованием генно-инженерных продуцентов (*E. coli*, *P. pastoris*, *S. cerevisiae* и др.).

Участники консорциума имеют опыт проведения молекулярно-биологических и культуральных исследований, направленных на получение стабильных эукариотических продуцентов моноклональных антител. С использованием прототипных векторов SBW4G получены продуценты моноклональных антител, нейтрализующих Эболавирусы и Марбургвирус. Разра-

ботан технологический подход привязки продуктивности клонов-продуцентов к фенотипическому признаку, что позволяет эффективно проводить первичный скрининг из поликлональных популяций с использованием клеточного сортера Sony SH800. Пилотное роллерное маскультивирование продуцентов на основе адгезионной линии клеток MDCK позволило получить препаративные количества хроматографически очищенных антител, показавших вируснейтрализующие свойства в экспериментах *in vitro* на культурах клеток и терапевтический эффект *in vivo* (морские свинки и низшие приматы) при введении препаратов через час после заражения Эболавирусом Заир. Разрабатываемая технология получения стабильных продуцентов на основе транспозона SB позволяет при необходимости быстро менять исходную культуру клеток. В настоящее время технологический процесс получения продуцентов оптимизируется для перехода на суспензионную линию СНО-S, что позволит существенно повысить продуктивность и технологичность цикла маскультивирования.

Сотрудники консорциума имеют опыт проведения микробиологических, молекулярно-биологических, гибридных исследований, необходимых для получения, анализа механизма и терапевтической эффективности токиннейтрализующих моноклональных антител. Разработана технология селекции специфических плазмобластов человека, основанная на фенотипировании клеток с их последующим сортированием на проточном цитофлуориметре FACS Aria III. Отработаны методы получения из единичных специфических плазмобластов кДНК, кодирующих вариабельные участки тяжелой и легкой цепей IgG. Методами генной инженерии получены продуценты моноклональных антител, способных нейтрализовать летальный токсин *V. anthracis*. Пилотное культивирование клеток-продуцентов линии СНО позволило получить препаративные количества моноклональных антител. После проведения поэтапной хроматографической очистки МКА проведена оценка их токсиннейтрализующей активности экспериментах *in vitro* на культурах макрофагоподобной клеточной линии J774.1A, а также доказан терапевтический эффект *in vivo* на модели линейных мышей.

На базе двух учреждений консорциума функционируют 2 референс-центра по мониторингу за ВИЧ/СПИД (ГНЦ ВБ «Вектор» и ЦНИИ Эпидемиологии). Имеется коллекция штаммов ВИЧ-1 и большой опыт исследований этого вируса. Проводятся современные исследования в области редактирования генома с помощью системы CRISPR/Cas, в том числе в области повышения специфичности белков Cas. Начаты работы по получению методами геномного редактирования лабораторных животных для моделирования различных заболеваний человека, в том числе иммунодефицитов. Разработана платформа по производству CAS белков CRISPR системы направленного редактирования генома, что обеспечивает научно-технический задел для реализации широкого спектра научно-исследовательских фундаментальных и прикладных проектов по разработке генотерапевтических препаратов нового поколения, в том числе для генотерапии ВИЧ. В настоящее время подана национальная заявка на патентование разработки, связанной с созданием собственной платформы по производству CAS белков CRISPR системы направленного редактирования генома. Заявка успешно прошла формальную экспертизу ФИПС. К концу 2019 года заявка пройдет экспертизу по существу. В случае положительного решения по выдаче патента РФ на заявленное изобретение в конце 2019 года будет подана международная заявка (PCT). Осуществлены наработки для проведения исследований эффективности и безопасности генотерапевтического препарата против ВИЧ на основе рибонуклеопротеиновых комплексов системы CRISPR/CAS. Осуществляются разработки моделей гуманизированных мышей для изучения ВИЧ-инфекции, а также для исследований эффективности генотерапевтического препарата против ВИЧ на основе рибонуклеопротеиновых комплексов системы CRISPR/CAS собственного производства.

Для обеспечения заявленных работ у участников консорциумы имеется уникальная экспериментальная база, не имеющая аналогов в России, для проведения исследований с патогенными биологическими агентами I-II групп патогенности по национальной классификации вирусной и бактериальной природы. Это корпус № 1 с уровнем биологической безопасности BSL-3 ГНЦ ВБ «Вектор», предназначенный для проведения фундаментально-ориентированных и прикладных исследований с особо опасными вирусами; корпус № 6 ГНЦ ВБ «Вектор» с

наивысшим уровнем биологической защиты BSL-4 для проведения исследований с вирусом натуральной оспы (единственный корпус в России, в котором разрешено проводить исследования с вирусом натуральной оспы под контролем Всемирной организации здравоохранения); корпус № 1 ГНЦ ПМБ, с уровнями защиты BSL 3 и 4 для работы с бактериальными патогенами, в том числе, высококонтагиозными.

Наличие большого количества аттестованных по международным требованиям вивариев у участников консорциума, позволяет проводить эксперименты по изучению профилактических свойств вакцин и действенности лекарственных средств в острых опытах в условиях максимальной биологической защищенности на лабораторных животных размером от мыши до обезьяны.

У участников консорциума имеются следующие виды лицензий и других разрешительных документов. Бессрочные Лицензии № 77.99.18.001.Л.001405.06.06 от 29.06.2006 и № 77.99.18.001.Л.001489.12.06 от 22.12.2006 г. на осуществление деятельности в области использования возбудителей инфекционных заболеваний человека и животных (за исключением случая, если указанная деятельность осуществляется в медицинских целях) и генно-инженерно-модифицированных организмов III и IV степени потенциальной опасности, осуществляемой в замкнутых системах, предусматривающие экспериментальные и диагностические исследования, производственные работы, хранение микроорганизмов, их производственных, музейных штаммов и материала, зараженного или с подозрением на зараженность 1-4 групп патогенности (ГНЦ ВБ «Вектор» и ГНЦ ПМБ). Лицензия на осуществление работ с возбудителями инфекционных заболеваний III-IV групп патогенности (ЦНИИ Эпидемиологии). Лицензия № 249-ЛС от 10.05.2017 на осуществление производства лекарственных средств; Лицензия № ФС-54-01-002130 от 22.11.2016 на осуществление медицинской деятельности; Лицензия № 2705 от 24.01.2018 на осуществление образовательной деятельности; Свидетельство о государственной аккредитации № 2750 от 29 ноября 2017 года, серия 90A01 № 0002886 в отношении уровня профессионального образования по укрупненной группе профессий, специальностей и направлений подготовки по специальности 06.00.00. Биологические науки сроком на 6 лет. Приказ Рособнадзора от 29.11.2017 № 1991. Заключение о соответствии производителя лекарственных средств для медицинского применения требованиям Правил надлежащей производственной практики (GMP), (Производство и контроль качества), GMP-0112-000170/17. Сертификат соответствия системы менеджмента качества требованиям международного стандарта ISO 9001-2015. Сертификат соответствия требованиям ГОСТ ISO 13485-2011 (ISO 13485-2003) № СДС.НЦС.1024МИ.04/17; срок действия до 27.04.2020 г. Сертификат соответствия требованиям ГОСТ Р ИСО 9001-2015 № РОСС RU.31968.04EP01/ОС.СМК.03088-18, срок действия до 19.12.2021 г. Система менеджмента качества сертифицирована европейским нотифицирующим органом ЕС в соответствии с ISO 13485, а также отечественным органом по сертификации в соответствии с ГОСТ Р ИСО 13485:2016.

В ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» и ФБУН ГНЦ ПМБ имеются аккредитованные испытательные лабораторные центры, выполняющие следующие виды испытаний (исследований, измерений): письмо Росздравнадзора от 27.01.2011 № 04Р-34/11 «Перечень организаций и учреждений, осуществляющих проведение доклинических исследований лекарственных средств»; письмо Росздравнадзора от 20.03.2014 № 01-5161/14 «О включении в Перечень медицинских организаций, проводящих клинические испытания медицинских изделий». Аккредитованный Испытательный лабораторный центр ФБУН ГНЦ ПМБ (аттестат аккредитации № RA.RU.21ЕБ03 выдан 21 сентября 2017 г.).

Организации участники консорциума являются крупнейшими в России госпредприятиями, осуществляющим выпуск высокотехнологичной, импортозамещающей, экономически доступной для практического здравоохранения РФ продукции, предназначенной для проведения эффективной диагностики широкого спектра особо опасных и социально-значимых инфекционных болезней. Все диагностические наборы, основанные на использовании амплификаци-

онных технологий и секвенирования, для выявления ДНК/РНК различных возбудителей инфекционных заболеваний и их компоненты выпускаются под собственным зарегистрированным товарным знаком «АмплиСенс».

ФБУН ГНЦ ПМБ является аккредитованным центром коллективного пользования ООО «Технопарк «Сколково»: сертификат № 001100, выдан 20.10.2016, действителен до 19.10.2017; сертификат № 001147, выдан 31.10.2017, действителен до 30.10.2018; сертификат № 001217, выдан 16.11.2018, действителен до 15.11.2019. В 2018 г. в информационно-аналитической системе Российского научного фонда зарегистрирован объект инфраструктуры ФБУН ГНЦ ПМБ (№ 183) – Лабораторный корпус полного цикла микробиологических исследований, включающий коллекцию патогенных бактерий «ГКПМ-Оболенск» и виварии.

### 1.5. Планы по сотрудничеству с научно-исследовательскими организациями Российской Федерации

Консорциум придает большое значение сотрудничеству с научно-исследовательскими организациями РФ. В рамках соответствующих договоров проводится совместная работа почти с четырьмя десятками учреждений. Ключевые направления, по которым предполагается продолжение сотрудничества, реализуются со следующими организациями:

ФГБУН ФИЦ «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН). Совместные эпидемиологические исследования в области вирусных, бактериальных и паразитарных инфекций; исследования распространенности *O. felinus* на территории Российской Федерации; поиск и валидация новых фармакологических мишеней в эпидемиологических исследованиях; создание новых форм иммунопрофилактических противовирусных препаратов и противогельминтных лечебных препаратов;

ФГБУН «Институт экспериментальной ветеринарии Сибири и Дальнего Востока» (ИЭВС и ДВ) (В 2015 году вошел в состав ФГБУН Сибирский федеральный научный центр агробιοтехнологий Российской академии наук). Изучение проб при подозрении на заболевания, вызванные вирусами оспы крупного и мелкого рогатого скота и грипп; совместная разработка противовирусных препаратов для нужд ветеринарии;

ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук. Совместные разработки в области создания диагностических (твердотельный микрочип, иммуночипы, мультиплексный ПЦР, xMAP технология) профилактических (рекомбинантные, эпитопные, ДНК-вакцины) лечебных (рекомбинантные антитела, противораковые и противовирусные препараты на основе вирусных векторов, рекомбинантные цитокины, микробициды) препаратов; создание новых подходов при разработке иммунопрофилактических препаратов; изучение возможности использования клеточных культур для заместительной терапии;

Акционерное Общество Инновационный Медико-Технологический Центр (ИМТЦ).

Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Медико-санитарная часть № 163 Федерального медико-биологического агентства» (ФМБА МСЧ № 163). Оценка роли генетических факторов человека в формировании противовирусного иммунитета при вакцинации против социально значимых и особо опасных инфекций (ООИ).

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. Оценка роли генетических факторов вируса и хозяина в формировании противовирусного иммунитета при особо опасных и социально значимых инфекциях.

Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (БУЗОО «ЦПБСИЗ»). Изучение циркулирующих на территории России вариантов ВИЧ-1, определение эпидемиологически значимых генетических субтипов ВИЧ-1, выявление распространенности вариантов ВИЧ-1, устойчивых к антиретровирусным препаратам с целью улучшения диагностики, лечения и профилактики ВИЧ-инфекции.



Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Иркутский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (ГБУЗ «ИОЦ СПИД»). Проведение совместных исследований по территориальной и временной специфике циркулирующих изолятов ВИЧ-1; выявление возможных молекулярно-генетических или биологических особенностей вариантов ВИЧ-1.

Федеральное бюджетное учреждение науки «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора (ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора). Проведение совместных исследований патогенеза ВИЧ-инфекции; выявление устойчивых к лекарственным препаратам вариантов ВИЧ-1; мониторинг эпидемиологической ситуации в различных регионах РФ (заболеваемость, пораженность, выявляемость в различных группах населения).

Сотрудничество в рамках создания генодиагностических и генотерапевтических препаратов будет продолжено со следующими организациями:

АНО «Сколковский институт науки и технологий»,  
 ФГБУ «НИИ гриппа имени А.А. Смородинцева»,  
 Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера,  
 ФБУН Омский НИИ природно-очаговых инфекций, г. Омск,  
 Научно-исследовательский институт медицинской приматологии, г. Сочи,  
 ФГБУ «НИЦЭМ имени Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России,  
 Институт биологии развития РАН,  
 Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова,  
 Московский Государственный университет им. М.В. Ломоносова.

Сотрудничество в рамках внедрения результатов научно-исследовательских разработок для использования в практической деятельности санитарно-эпидемиологических и надзорных служб будет осуществляться со следующими организациями:

Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб»,  
 Иркутский научно-исследовательский противочумный институт,  
 Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт,  
 Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт,  
 Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт,  
 48 НИИ микробиологии МО РФ,  
 ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН»,  
 ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского»,  
 ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург,  
 УН «Институт биофизики клетки РАН», г. Пущино»,  
 ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН», г. Пущино,  
 ГНУ ВИЗР Россельхозакадемии,  
 ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»,  
 ГУНУ биологический факультет МГУ им. Ломоносова,  
 ГУ НИИ питания РАМН,  
 ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера»,

ООО «Имтек»,

ФБУН «Научно-исследовательский институт дезинфектологии»,

ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»,

Управление федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Московской области, г. Мытищи.

Совместно с ФБУН ИБХ РАН им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова будут проводиться исследования фундаментальных основ иммунопатогенеза инфекционных заболеваний с целью поиска новых молекулярных мишеней для их диагностики, профилактики и лечения.

Наполнение национального каталога патогенных микроорганизмов и токсинов будет проводиться с ФКУЗ Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, ФКУЗ Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт, ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт.

Испытания вновь разработанных диагностических и антимикробных препаратов будут проведены с ФКУЗ Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, ФКУЗ Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт, ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт.

Проведение доклинических исследований профилактических вакцинных препаратов и терапевтических антител запланировано с ФГБУ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова.

Кроме того, запланировано:

с АНО «Сколковский институт науки и технологий» – проведение совместных исследований по изучению эффективности новых вариантов белков семейства CRISPR/Cas;

с Санкт-Петербургским НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера – поиск и проведение совместных исследований по изучению эффективности новых вариантов белков семейства CRISPR/Cas;

с Научно-исследовательским институтом медицинской приматологии, г. Сочи – исследование эффективности и безопасности генотерапевтических препаратов на основе готовых рибонуклеопротеиновых комплексов системы CRISPR/Cas;

с Институтом полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова – проведение совместных вирусологических исследований для создания животной модели в рамках изучения ВИЧ инфекции и оценки эффективности генотерапевтического препарата против ВИЧ инфекции.

## 1.6. Планы по сотрудничеству с зарубежными научно-исследовательскими организациями

В области проведения подробного антигенного и генетического анализа вирусов гриппа, в том числе вируса гриппа с пандемическим потенциалом, и представления результатов исследований во Всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ) с целью выработки ежегодных рекомендаций по составу противогриппозных вакцин для Северного и Южного Полушарий и подготовки национальных и глобальных планов готовности к пандемии гриппа консорциум планирует продолжать осуществлять сотрудничество со следующими научно-исследовательскими подразделениями и организациями:

- Сотрудничающим центром Всемирной организации здравоохранения (СЦ ВОЗ) по изучению экологии гриппа у животных и птиц, функционирующий на базе Исследовательского детского госпиталя им. Св. Иуды, Мемфис, штат Теннесси, США;
- СЦ ВОЗ по надзору, эпидемиологии и контролю за гриппом, действующий на базе Центров по контролю и профилактике заболеваний, Атланта, штат Джорджия, США;
- СЦ ВОЗ по референс-диагностике и изучению гриппа Института им. Фрэнсиса Крика, Лондон, Великобритания;
- СЦ ВОЗ по референс-диагностике и изучению гриппа, функционирующим на базе Национального института по борьбе с вирусными заболеваниями и их профилактике Китайского Центра по контролю и профилактике заболеваний, Пекин, КНР;

- СЦ ВОЗ по референс-диагностике и изучению гриппа, функционирующим на базе Викторианской референс-лаборатории по инфекционным заболеваниям, Институт инфекций и иммунитета им. Питера Доэрти, Мельбурн, штат Виктория, Австралия;
- СЦ ВОЗ по референс-диагностике и изучению гриппа, действующим на базе Национального института инфекционных заболеваний (НИИД), Токио, Япония;
- Референс-лабораторией ВОЗ по диагностике гриппа H5, функционирующей на базе Центра охраны здоровья Департамента здравоохранения Особого административного района Китая – Гонконга, КНР;
- Референс-лабораторией ВОЗ по диагностике гриппа H5, действующей на базе Центра исследования гриппа Школы общественного здравоохранения Университета Гонконга, Особый административный район Китая – Гонконг, КНР;
- Национальным институтом биологических стандартов и контроля (NIBSC), являющимся Центром Регулирующего агентства лекарственных средств и изделий медицинского назначения (MHRA), Бланш-Лейн, Южный Миммс, Поттерс Бар, Хартфордшир EN6 3QG, Великобритания;
- Российско-Вьетнамским тропическим научно-исследовательским и технологическим центром, Ханой, Социалистическая Республика Вьетнам.

Продолжить сотрудничество с Научно-исследовательским институтом прикладной биологии Гвинеи (IRBAG) Министерства высшего образования и научных исследований Гвинейской Республики, Киндия, Гвинейская Республика, с целью изучения циркуляции вирусов Ласса, денге, Западного Нила, Крымской-Конго геморрагической лихорадки, чикунгунья, желтой лихорадки, лихорадки долины Рифт и оценки угрозы появления вспышек и эпидемий этих инфекций на территории Гвинейской Республики. Полученные из IRBAG образцы будут исследованы на содержание антигенов и фрагментов генетического материала (РНК) указанных вирусов. Положительные образцы будут использованы для изучения геномов вирусов методом секвенирования.

В рамках сотрудничества по линии СЦ ВОЗ по диагностике ортопоксвирусных инфекций и музея штаммов и ДНК вируса оспы планируется сотрудничество с СЦ ВОЗ по натуральной оспе и другим поксвирусам, действующим на базе Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC), Атланта, штат Джорджия, США, в области проведения исследований по углубленному сравнительному анализу организации геномов вируса натуральной оспы (ВНО) и других ортопоксвирусов, патогенных для человека, с целью получения новых более безопасных и высокоиммуногенных противооспенных вакцин, а также для разработки нового поколения методов детекции этих вирусов.

В рамках реализации распоряжения Правительства Российской Федерации от 01.12.2018 № 2656-р планируется продолжить молекулярно-генетический мониторинг распространения ВИЧ-1 в странах Восточной Европы и Центральной Азии (ВЕЦА), выполняя исследования образцов ДНК, РНК ВИЧ-1 в сотрудничестве с Республиканскими Центрами СПИД Республик Таджикистан, Кыргызстан, Узбекистан, Азербайджан, Армении, с целью анализа генетического разнообразия циркулирующих вирусов, необходимого для теоретического обоснования и выбора актуальных ВИЧ-1 для включения в коллекцию ВИЧ-1 для создания контрольных образцов/панелей ВИЧ-1.

В рамках реализации распоряжения Правительства Российской Федерации от 19 августа 2017 г. № 1789-р о финансировании мероприятий, направленных на оказание научно-методической и материально-технической поддержки Социалистической Республике Вьетнам в 2017–2019 гг. в области противодействия угрозам инфекционных болезней и рискам, связанным с опасными для здоровья химическими веществами, создана система мониторинга за циркуляцией и исследование вируса гриппа на территории СРВ.

Запланировано совместное исследование в сотрудничестве с Антверпенским университетом, г. Антверпен, Королевство Бельгия, по изучению механизмов патогенеза экспансии повтора CGG в геноме человека.

Прорабатываются перспективы сотрудничества в области изучения профилей активности генов различных тканей и клеток, получения данных о генетической изменчивости живых организмов, об ассоциации различных генетических вариаций с болезнями со следующими научно-исследовательскими подразделениями и организациями:

- Исследовательский институт гигиены полости рта при Университете штата Алабама в Бирмингеме, США;
- Факультет микробиологии Университета штата Алабама в Бирмингеме, США;
- Институт Эмори по разработке лекарственных препаратов, Университет Эмори, Атланта, Джорджия, США;
- Компания Western Biotech LLC, США;
- Отдел микробиологии, иммунологии и генетики в Университете имени Бен-Гуриона в Негеве, Израиль;
- Университет Монаша, Мельбурн, Австралия;
- Межфакультетский институт клеточной биологии Тюбингенского Университета, Тюбинген, Германия.

Планируется расширить сотрудничество с ведущими зарубежными научно-исследовательскими организациями в области использования геномных и генетических технологий в борьбе с инфекционными и неинфекционными заболеваниями, в том числе и в рамках российско-германского научного сотрудничества:

- Robert-Koch-Institut,
- Институт медицинской вирусологии Университета г. Гиссен и Берлинским медицинским университетом Шарите
- Department of Virology, Erasmus Medical Centre, Utrecht Area, Netherlands,
- Институт Пастера, Франция,
- Laboratory Medicine, Microbiology, Örebro University Hospital, Sweden. Университет г. Кантхо (Вьетнам),
- Институт Пастера г. Хошимин (Вьетнам),
- Университет Буонматхот (Buon Ma Thuot University) (СВР),
- Российско-Вьетнамским тропическим научно-исследовательским и технологическим центром, Ханой, Социалистическая Республика Вьетнам
- ГУ «Республиканский НПЦЭиМ», Минск, Беларусь.

В рамках реализации Распоряжения Правительства Российской Федерации № 185-р от 03.02.2017 г. будет продолжено оказание помощи 5 странам СНГ по снижению рисков устойчивости микроорганизмов к противомикробным препаратам, осуществляет молекулярно-генетический анализ антибиотикорезистентных изолятов микроорганизмов, выделенных на территории РФ и стран СНГ.

В рамках подписанного Соглашения с Продовольственной и Сельскохозяйственной организацией Организации Объединенных Наций (ФАО) об обеспечении «Проведения оценки национальных возможностей и лабораторного обеспечения в сфере надзора за устойчивостью к противомикробным препаратам (УПП) в Армении, Беларуси, Казахстане, Кыргызской Республике, Таджикистане в рамках реализации регионального проекта GCP/RER/057/RUS «Снижение темпов распространения устойчивости к противомикробным препаратам в продовольственном секторе и в сельском хозяйстве», финансируемого Российской Федерацией институтом осуществляется соответствующая помощь данным странам.

В рамках озвученной Президентом Российской Федерации инициативы планируется провести обучение 100 специалистов из стран АСЕАН по программе «Использование современных молекулярно-генетических технологий в обеспечении биологической безопасности» в период 2019–2021 г. на базе Международного научно-исследовательского центра Роспотребнадзора по изучению проблем биологической безопасности и санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Азиатско-Тихоокеанском регионе (Дальневосточный федеральный

университет, г. Владивосток. Участниками семинаров и курсов по обучению станут специалисты профильных ведомств стран АСЕАН по вопросам обеспечения биологической безопасности, сотрудники медицинских и научных организаций, эпидемиологи, вирусологи и бактериологи, в сферу интересов которых входят исследованиями в области борьбы с инфекционными болезнями и противомикробной резистентностью.

В рамках практической контрольной деятельности осуществляется взаимодействие со следующими зарубежными организациями.

- Институт тропической медицины (Бельгия) – соглашения о научно-техническом сотрудничестве (передача штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с целью проведения внешней оценки качества клинических лабораторных исследований).
- Медицинский научно-исследовательский институт Sanford Burnham (США) – соглашение о передаче биологического материала (переданы препараты очищенных антигенов, липополисахариды *Yersinia pestis* с целью проведения молекулярно-биологических исследований, получения липосом и изучению взаимодействия ЛПС и Ail на молекулярном уровне с помощью ЯМР спектроскопии).
- ЕС референс лаборатория по изучению *E. coli* Департамента ветеринарной санитарии и безопасности продуктов питания Отдел пищевых зоонозов Национальный институт здоровья (Италия) – 2 соглашения (Межлабораторные исследования веротоксин-продуцирующих кишечных палочек совместно с национальными референс-лабораториями по изучению *E. coli* государств стран ЕС и других европейских стран).
- Макс фон Петтенкофер Институт Людвиг-Максимилиан Университета г. Мюнхена (Германия) – 1 соглашение о передаче биологического материала (220 штаммов микроорганизмов для проведения молекулярно-биологических и микробиологических исследования и пополнения коллекции Центра).
- Научно-исследовательский институт прикладной биологии Гвинеи (Республика Гвинея) – 2 соглашения: «Соглашение о научно-техническом сотрудничестве от 27.07.2016 г.»; «Соглашение о сотрудничестве по проекту «Туберкулез в Гвинеи: лабораторная диагностика и эпидемиологическое исследование» (четырёхстороннее).
- ООО «Avikon», ГУП «Государственный научный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Агентства по развитию фармацевтической отрасли при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан (г. Ташкент, Республика Узбекистан) – соглашение (Проведение государственной регистрации медицинских изделий – бактериологических питательных сред, производимых ФБУН ГНЦПМБ).

## **2. Развитие исследовательской инфраструктуры в области геномных исследований и генетических технологий, включая технологии геномного редактирования**

**2.1. Планы по развитию исследовательской инфраструктуры, включая центры коллективного пользования, уникальные научные установки и биоресурсные коллекции, с учетом реалистичности**

Организации, входящие в Консорциум, являются ведущими центрами России, главной миссией которых является научное и практическое обеспечение противодействия глобальным биологическим угрозам. Основная задача, стоящая перед организациями, входящими в Консорциум, состоит в изучении фундаментальных особенностей структуры и функции возбудителей опасных для человека инфекций, а также в разработке современных высокоэффективных средств диагностики, профилактики и лечения инфекционных болезней, позволяющих обеспечить контроль над опасными зооантропонозными инфекциями. Для решения этих задач используются современные методы научных исследований в области вирусологии, молекулярной биологии и биотехнологии.

Для штатного функционирования организаций, входящих в Консорциум, и выполнения взятых в рамках Федеральной научно-технической программы развития генетических технологий на 2019–2027 годы обязательств, необходимо решение основной задачи – поддержания в работоспособном состоянии аппаратного комплекса, а именно, своевременная замена износившегося или морально устаревшего оборудования, а также укомплектация всем необходимым оборудованием действующих научных (вирусологических, молекулярно-биологических, иммунобиохимических, серологических и т.д.) лабораторий, контролирующих и производственных участков.

#### Центры коллективного пользования.

В течение трех лет ФБУН ГНЦ ПМБ является аккредитованным центром коллективного пользования ООО «Технопарк «Сколково», каждый год подтверждая свои полномочия: сертификат № 001100, выдан 20.10.2016, действителен до 19.10.2017; сертификат № 001147, выдан 31.10.2017, действителен до 30.10.2018; сертификат № 001217, выдан 16.11.2018, действителен до 15.11.2019. ЦКП, используя уникальное оборудование и условия высокой степени биологической защищенности выполняет заказные научно-исследовательские и опытно-конструкторские разработки по различным направлениям биологии и медицины.

#### Уникальные научные установки.

В 2018 г. в информационно-аналитической системе Российского научного фонда зарегистрирован объект инфраструктуры ФБУН ГНЦ ПМБ (№ 183) – Лабораторный корпус полного цикла микробиологических исследований, включающий коллекцию патогенных бактерий «ГКПМ-Оболенск» и виварии.

В ГНЦ ВБ «Вектор» утверждена уникальная научная установка USU-200996. Полное наименование уникального стенда или установки, уникального объекта научной инфраструктуры (УНУ): Уникальная коллекция современных российских инфекционных изолятов ВИЧ; современный вирусологический центр, оборудованный для проведения работ с инфекционным материалом 2 группы патогенности. А также USU-200987, полное наименование уникального стенда или установки, уникального объекта научной инфраструктуры (УНУ): «Лабораторно-стендовая комплексная установка с П-4 уровнем (высшим) биологической защиты для всестороннего изучения особо опасных вирусных инфекций. ЛСК-4» (УНУ: ЛСК-4, регистрационный № 96-03-01).

#### Биоресурсные коллекции.

ФБУН ГНЦ ПМБ и ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» поддерживают коллекционные фонды патогенных микроорганизмов в рамках утвержденных Постановлением правительства 1996 года (не публикуется) Государственных коллекций патогенных микроорганизмов. Коллекционные фонды насчитывают порядка 20 тысяч штаммов микроорганизмов I-IV групп патогенности по Национальной классификации. Имеются общие базы данных по свойствам штаммов, позволяющие решать задачи молекулярной эпидемиологии. Коллекционный фонд позволяет оценивать на большой панели патогенности специфичность и чувствительность разрабатываемых диагностических и индикационных тест-систем, включая близкородственные штаммы, а также в острых экспериментах оценивать препараты для лечения и специфической профилактики особо опасных инфекций.

Выделение, изучение свойств и депонирование штаммов возбудителей особо опасных инфекций, выделенных от больных людей, животных и из объектов внешней среды, позволяет запланировать и эффективно провести мероприятия по налаживанию контроля над заболеванием. Ключевым базовым оборудованием, без которого невозможно проведение вирусологических и бактериологических работ, является:

– боксы биологической безопасности, средства ИСИЗ – пневмокостюмы, и др., обеспечивающие биологическую безопасность при проведении работ с опасными вирусами, а также необходимые для проведения культуральных работ в условиях стерильности;

– холодильное (в т.ч. низкотемпературное) оборудование, необходимое для сохранения жизнеспособности вирусов и хранения реактивов;

– центрифуги (в т.ч. ультрацентрифуги), необходимые для проведения работ по выделению вирусов и изучению их биологических свойств;

– биореакторы, ферментеры, термостаты, CO<sub>2</sub>-инкубаторы, роллерные установки, используемые для выделения изолятов вирусов, получения препаративных количеств вируса и изучения их биологических свойств, культивирование эукариотических и прокариотических рекомбинантных клеток-продуцентов при разработке технологий производства вакцин и терапевтических препаратов;

– микроскопы (в т.ч. инвертированные, флуоресцентные и др.), спектрофотометры и другое оптическое оборудование, с помощью которого контролируются процессы проведения культуральных работ, необходимых для выделения изолятов вирусов, изучения их иммунологических свойств, а также для оценки эффективности разрабатываемых противовирусных препаратов на моделях *in vitro*;

– виварное оборудование (зообоксы, клетки для содержания животных и др.), необходимые для проведения работ по выделению изолятов вирусов, изучению их контагиозности и патогенности, а также для оценки эффективности разрабатываемых противовирусных препаратов на моделях *in vivo*;

Тонкое изучение свойств патогенов, проведение диагностических работ, конструирование новых генно-инженерных препаратов требует наличия следующего оборудования:

– амплификаторы, необходимые для получения препаративных количеств целевых генов или фрагментов генома с диагностическими целями или для создания новых противовирусных лечебных препаратов или вакцин;

– секвенаторы (в т.ч. для NGS секвенирования) и системы для пробоподготовки, которые необходимы для определения первичной нуклеотидной последовательности генома изолятов вирусов, изучения структурно-функциональных связей генома с биологическими свойствами выделенного изолята вируса и эволюции вируса с целью предсказания его пандемического потенциала;

– компьютерная техника, предназначенная для проведения процесс обработки и анализа терабайтных массивов данных, полученных при NGS секвенировании.

Одним из наиболее перспективным, наукоемким, интенсивно развивающимся направлением медицинской микробиологии с огромным потенциалом внедрения является технологии редактирования генома (технология РГ, ТРГ). Технология начинает использоваться ведущими исследовательскими центрами мира для развития персонализированной медицины и высокотехнологичного здравоохранения, а также для противодействия биогенным угрозам.

Технология позволяет редактировать гены организма, исправляя дефекты или придавая клеткам или целым системам организма новые преимущественные свойства. С использованием технологии РГ могут быть отредактированы гены клеток иммунной системы организма, что позволит лечить первичные иммунодефицитные состояния, повышать общий иммунитет с целью защиты организма от вирусных инфекций или изменять устойчивость организма к заражению вирусам. Кроме этого, ТРГ позволяет проводить генетическое штрихкодирование клеток, хронически инфицированных вирусами, с целью оценки эффективности противовирусного лечения, осуществить прямое удаление из генома людей ретровирусов при лечении ВИЧ/СПИД, получать клеточные, органные и животные модели для проведения научных исследований. Это только часть приложений использования ТРГ для выполнения задач, стоящих перед консорциумом.

Ключевым базовым методом для начала работ по ТРГ является определение нуклеотидной последовательности как самих генов, которые будут корректироваться, так и областей генома, потенциально способных повлиять на результат корректировки гена-мишени. Кроме этого, секвенированием необходимо подтверждать результат проведённой корректировки генов. По этой причине секвенирование входит в число исходных базовых исследований для

начала проведения работ с использованием ТРГ. Для этих целей необходимо наличие мощного секвенирующего устройства.

В наибольшей степени подходящим для решения этой ключевой задачи по параметрам мощности, надежности, устойчивости к влияниям подготовки образца на результат анализа, сервисному обслуживанию, стоимостью одной буквы прочтения является система анализа последовательностей ДНК. Система является самой современной разработкой инженеров ведущей фирмы-производителя секвенаторов.

После проведения процесса секвенирования геномов, предназначенных для редактирования, будут получены терабайтные массивы данных, которые потребуют наличия мощного компьютера, способного проводить процесс обработки данных.

Процедура секвенирования является исходной и базовой для проведения работ с использованием ТРГ, поэтому для надежного прочтения целевого генома необходима автоматизированная процедура для проведения пробоподготовки образца, исключающая ошибки исследователя. Для этих целей планируется использовать систему пробоподготовки для секвенатора нового поколения NGS. Станция автоматически выполняет последовательно весь набор манипуляций, начиная от обработки и заканчивая подготовкой проб для секвенирования. На настоящий момент станция является одной из наиболее надежных и экономичных приборов, используемых для этой операции: стоимость пробоподготовки одного образца на приборе.

Одним из необходимых для реализации и представления возможностей технологии ТРГ является прибор для визуального контроля последствий успешного проведения манипуляции с геномом – система оптической визуализации и компьютерной томографии *in vivo*.

В системе одновременно используются два метода 3D визуализации: оптическая лазерная (флуоресцентная) и компьютерная рентгеновская томография. Прибор предназначен для малых лабораторных животных.

В общей системе компьютерная томография, предоставляющая высококонтрастные анатомические данные, расположена соосно с оптической томографией и обе системы вращаются вокруг исследуемого объекта, не меняя его положение, что позволяет с высоким разрешением проводить исследования изменений в клетках и отдельных глубоких тканях. Совмещение с компьютерным томографом, реализованное в приборе, позволяет получить два изображения, путём наложения которых удаётся более чётко локализовать флуоресцентную метку и произвести соответствующие оценки распределения введённого препарата, либо модифицированного гена.

Кроме этого, для формирования линейки приборов необходимо получение синтезатора пептидов, который может быть использован как для создания пептидных библиотек, так и при синтезе субстанций для иммунобиологических препаратов.

Сама технология РГ на настоящий момент не автоматизирована, и все процессы ТРГ закрываются общелабораторным оборудованием.

Сложность и высокая чувствительность ТРГ к воздействию любых внешних воздействий требует использования специально выделенных под работы по редактированию генома отдельных помещений со стационарным, привязанным к этим помещениям оборудованием.

Основными приборами, которые необходимы для проведения работ по редактированию генома, являются процессор магнитных частиц для выделения нуклеиновых кислот; электропоратор для введения ДНК в культуры клеток, в эмбрионы и в клетки тканей животным, включая электроды и источник тока.

Электропоратор широко используется для исследований по редактированию геномов, в особенности при культуральных исследованиях, работах на эмбрионах, на взрослых животных.



### 3. Кадровый потенциал

#### 3.1. Образовательные программы (для вузов и аспирантур), планируемых к разработке и преподаванию сотрудниками центра

Для обеспечения своевременной теоретической и практической подготовки специалистов по работе с возбудителями особо опасных вирусных инфекций в соответствии с требованиями санитарно-эпидемиологических правил РФ (работа с микроорганизмами I-II и III-IV групп патогенности) на базе ГНЦ ВБ «Вектор» и ГНЦ ПМБ проводятся образовательные курсы специализации и усовершенствования специалистов микробиологических лабораторий. Ежегодно около 30-ти специалистов проходят обучение на «Курсах первичной специализации врачей и биологов по работе с возбудителями ООИ в объёме (500 часов) с выдачей диплома о профессиональной переподготовке по специальности «вирусология» и около 130-ти специалистов – на курсах Повышения квалификации специалистов по работе с возбудителями 1-2-й и 3-4-й групп патогенности и по принципам обеспечения биологической безопасности в вирусологических и микробиологических лабораториях.

Обученные сотрудники будут заняты в рамках работ ЦГИМУ, а также в других профильных научно-исследовательских центрах Роспотребнадзора и других ведомств.

По различным вопросам использования генетических технологий для решения задач биологической безопасности в рамках образовательных программ по вопросам использования генетических технологий в области биобезопасности планируется подготовить 1680 человек. Изменения в образовательные программы будут вноситься в процессе разработки новых генетических технологий.

ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» – 855 человек по программам: курс лекций «Геномное редактирование» для аспирантов; программа дополнительного профессионального образования по подготовке специалистов по работе с возбудителями особо опасных вирусных инфекций (работа с микроорганизмами I-II и III-IV групп патогенности); программа дополнительного профессионального образования по направлению «Биобезопасность и геномное редактирование».

ФБУН ЦНИИЭ – 465 человек – в рамках программы «Использование современных молекулярно-генетических технологий в обеспечении биологической безопасности» будут подготовлены, включая следующие независимые модули обучения: ПЦР-диагностика инфекционных заболеваний; Методы молекулярно-генетического анализа ПЦР-диагностики и определения резистентности ВИЧ к АРВ препаратам; Методы молекулярно-генетического анализа, используемые в выявлении и идентификации микроорганизмов, обладающих устойчивостью к противомикробным препаратам в пищевых продуктах и продовольственном сырье; Молекулярная диагностика особо опасных вирусных и бактериальных инфекций; Применение метода ПЦР в реальном времени (real-time PCR) для генодиагностики инфекционных заболеваний дыхательных путей.

ФБУН ГНЦПМБ – 360 человек по программам дополнительного профессионального образования, в том числе: «Микробиология. Основы и особенности работы с биологическими агентами I-IV групп патогенности в научно-исследовательских лабораториях»; «Химическая, биологическая и бактериологическая безопасность. Основы безопасной работы на биотехнологических и микробиологических производствах»; «Современные методы идентификации патогенных микроорганизмов»; «Бактериология. Основы биологической безопасности и практика работ с микроорганизмами I-IV групп патогенности»; «Инфекционные болезни. Основы биологической безопасности и практика работ с микроорганизмами I-IV групп патогенности»; «Биологическая безопасность и биозащита»; «Прикладные аспекты биологической безопасности».

	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	<b>Итого</b>
Количество обучающихся, принявших участие в разработанных в рамках Программы образовательных программах (нарастающим итогом)	160	325	500	685	880	1080	1280	1480	1680	<b>1680</b>
В том числе:										
ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора	25	55	95	145	205	270	335	400	465	<b>465</b>
ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора	95	190	285	380	475	570	665	760	855	<b>855</b>
ФБУН ГНЦ ПМБ	40	80	120	160	200	240	280	320	360	<b>360</b>

Для преподавания в ВУЗАХ планируется разработать программы следующих курсов:

- Современные подходы в генетической инженерии.
- Основы редактирования нуклеотидных последовательностей.
- Геномика.
- Практическая биоинформатика в геномных исследованиях.
- Использование геномных технологий в медицине.
- Прикладная статистика в геномике.
- Анализ данных и машинное обучение.
- Методы анализа метагеномных данных.

**3.2. Планы по участию сотрудников консорциума в популяризации науки, преподавании в школах, работе с одаренными детьми, а также по проведению экскурсий для школьников. Количество школьников, принявших участие в экскурсиях, по годам (нарастающим итогом на конец 2024 года)**

Для популяризации науки в области генетических исследований и своей деятельности среди учащейся молодежи (школьников и студентов) консорциум планирует продолжать и развивать работу в рамках нескольких направлений.

Пополнение и улучшение уже имеющейся экспозиции Музея ГНЦ ВБ «Вектор». Создание в музее интерактивных рабочих мест, где учащиеся на практике, в близких к реальным условиям могли бы ознакомиться с исследованиями, проводимыми в Центре. Проведение регулярных экскурсий в Музее Центра с возможностью практического знакомства с особенностями генетически, молекулярно-биологических и вирусологических исследований. Планируется проводить в год 20 экскурсий по 10 человек. Нарастающим итогом в 2019 году – 0 чел., 2020 год – 200 чел., 2021 год – 400 чел., 2022 – 600 чел., 2023 год – 800 чел., 2024 год – 1000 чел.

Преподавание в Биотехнологическом лицее № 21 пгт. Кольцово Новосибирской области профильных предметов в соответствии с учебными планами лицея. Чтение научно-популярных лекций, организация интеллектуальных конкурсов, руководство научно-исследовательскими работами, проводимыми учащимися лицея в рамках образовательных программ. Сотрудничество с МБОУ ДОД ЦТД «Созвездие» пгт. Кольцово Новосибирской области, руководство кружками научно-исследовательской направленности, проведение практических занятий и чтение лекций.

Продолжение проведения организационных работ и активное участие в работе площадки открытых коммуникаций OpenBIO с привлечением молодых ученых. Чтение популярных профильных лекций для учащихся. Демонстрация оборудования, методов и техник для проведения генетических исследований. В рамках мероприятий площадки: организация и участие в научной конференции молодых ученых с активным привлечением как своих молодых сотрудников, так и всех учащихся, интересующихся наукой, ею занимающихся и желающих

опубликовать результаты своих исследований; организация конкурсов, открытых столов, обсуждений; поощрение наиболее перспективных направлений и интересных исследований.

Продолжение участия в набирающем популярность среди учащихся Фестивале науки НАУКА 0+. Продолжить экспонировать интерактивную экспозицию на выставке Фестиваля, улучшая и совершенствуя ее. Предоставить возможность всем желающим участникам Фестиваля посетить Музей Центра с проведением исчерпывающей экскурсии от сотрудников центра. Расширить свое участие в мероприятии чтением на площадке фестиваля популярных профильных лекций ведущими специалистами центра. Принять участия в выездных мероприятиях Фестиваля – проведение профильных занятий и чтение лекций в сельских школах Новосибирской области.

Предполагается, что проводимая работа вызовет интерес и привлечет внимание молодежи к научной деятельности Центра и, в свою очередь, стимулирует постоянный приток молодых высокоинтеллектуальных кадров в учреждение, что позволит быстро и эффективно решать научные и научно-практические задачи, поставленные перед Центром.

В рамках работы центра геномных исследований будут использованы разные форматы популяризации науки и геномных технологий среди разных возрастных категорий. Первый формат: «Школа для сомневающихся» – дискуссионный клуб. На встречах клуба будут обсуждаться актуальные вопросы использования подходов геномного редактирования: создание ГМО, рекомбинантных вакцин, применение CRISPR/Cas. Второй формат: «Школа научной мультипликации», где школьники с помощью творческого и игрового подхода будут создавать мультфильмы о проблемах современных геномных исследований. Готовые мультфильмы могут быть показаны на научных фестивалях в Кольцово. Третий формат: «Научное кафе» на базе заведений пгт. Кольцово или г. Новосибирска, в котором в неформальной обстановке ученые и жители города смогут общаться в рамках научных боев и викторин о будущих перспективах геномных исследований и биотехнологий.

ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии планирует привлекать своих сотрудников для популяризации науки в области генетических исследований и молекулярной диагностики среди школьников и студентов, а также обеспечить проведение экскурсий для школьников с посещением лабораторий, работающих в области молекулярно-генетических технологий и современного производства медицинских изделий для молекулярной диагностики в условиях *in vitro*. Планируется в год проводить не менее 2 экскурсий нарастающим итогом: в 2020 г. – 15 человек, 2021 г. – 20 человек, 2022 г. – 25 человек, 2023 г. – 30 человек, 2024 г. – 35 человек.

Планируется проведения организационных мероприятий, чтение лекций, демонстрация современного оборудования и методов проведения молекулярно-генетических исследований, организация и участие в научных конференциях молодых ученых с активным привлечением молодежи активно интересующейся наукой, организация конкурсов, обсуждений; поощрение наиболее перспективных направлений и интересных исследований. Предполагается, что проводимая работа вызовет интерес и привлечет внимание молодежи к научной деятельности ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии и, в свою очередь, стимулирует постоянный приток молодых высокоинтеллектуальных кадров в учреждение.

ФБУН ГНЦ ПМБ планирует продолжить чтение лекций в региональных ВУЗах страны по деятельности центра, вопросам биологической безопасности и развитию генетических технологий, из которых в центр поступают молодые кадры. Круг учреждений медицинского и биологического профиля охватывает такие области России, как Рязанская, Ивановская, Челябинская, Волгоградская, Саратовская, Самарская. В созданном Пушкинским государственным естественно-научным институтом (ПушГЕНИ) на базе ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» факультете биобезопасности реализуется основная профессиональная образовательная программа высшего образования, профиль «Нанобиобезопасность» по направлению подготовки 060401 Биология (уровень – магистратура) с привлечением высококвалифицированных научно-педагогических работников Учреждения в лице докторов и кандидатов наук. Реализация образовательной программы осуществ-

ляется в соответствии с договором от 25.01.2016 года № 3 «О сетевой форме реализации образовательной программы». Будет продолжена традиция экскурсий школьников Оболенской средней школы в лаборатории ГНЦ ПМБ, а также учащихся Серпуховского медицинского училища для пополнения института кадрами среднего звена. Запланированы экскурсии школьников в ФБУН ГНЦ ПМБ (нарастающим итогом): 2019 г. – 15 чел., 2020 г. – 17 чел., 2021 г. – 17 чел., 2022 г. – 17 чел., 2023 г. – 25 чел., 2024 г. – 25 чел.

### 3.3. Планы по организации стажировок сотрудников организации в ведущих мировых научных центрах (в области генетических технологий и смежных отраслей), количество человек, прошедших стажировки, по годам (нарастающим итогом на конец 2024 года)

В рамках повышения компетенций сотрудников, участвующих в геномных исследованиях, планируется их стажировка в ведущих лабораториях, участвующих в программе Национальных институтов здоровья США (NIH) «Редактирование геномов соматических клеток» (Университет Калифорнии, США; Массачусетский технологический институт и др.). В рамках стажировок специалистами будут освоены современные подходы и методики геномного редактирования, изучены новые редактирующие ферменты и способы повышения их эффективности и специфичности.

Для обучения методам подготовки образцов и методам работы с высокопроизводительными секвенаторами нового поколения компании Oxford Nanopore. Обучение проводится на территории компании Oxford Nanopore в Нью-Йорке (США) и в Оксфорде (Англия).

С целью унификации лабораторных методов, обмена опытом и повышения квалификации лаборатории ВОЗ проводят обмен специалистами для стажировок по освоению передовых методов исследования вируса гриппа, в частности новых методов секвенирования генома вирусов гриппа, анализа структуры генома и современных методов молекулярной диагностики гриппа. При исследовании высокопатогенного гриппа наиважнейшую роль приобретает определение генетических маркеров основных вирусных функций, обеспечивающих вирулентность и трансмиссивность вируса гриппа. Для этой цели используют комплекс генетических, вирусологических и структурных исследований вируса. В рамках сотрудничающего центра ВОЗ по гриппу планируются стажировки в следующие ведущие мировые сотрудничающие центры: Великобритания, г. Лондон, Сотрудничающий центр ВОЗ по референс-диагностике и изучению гриппа, функционирующий на базе Всемирного центра гриппа Института Фрэнсиса Крика; США, г. Мемфис, Сотрудничающий центр ВОЗ по изучению экологии гриппа животных и птиц, функционирующий на базе Детского исследовательского госпиталя им. Св. Иуды; Китай, г. Гонконг, Референс-лаборатория ВОЗ по гриппу H5; США, г. Атланта, Сотрудничающий центр ВОЗ по гриппу, функционирующий на базе CDC; Голландия, г. Роттердам, Университет им. Эразма Роттердамского, лаборатория гриппа.

Для проведения структурных исследований белковых молекул используют малоугловое рассеяние синхротронного рентгеновского излучения. В рамках научной программы Сибирского кольцевого источника фотонов (СКИФ) специалисты будут изучать с помощью когерентного синхротронного излучения не только структуру вирусных и бактериальных белков, но и динамику конформационных переходов этих белков в жизненном цикле патогена. Таким образом, будет установлена роль тех или иных мутаций в геноме на его жизненно важные функции, реализованные в структуре и динамике вирусных белков. Овладение методами применения синхротронного излучения для исследования белковых молекул патогена в настоящее время возможно только в зарубежных лабораториях, которые функционируют на базе современных источников синхротронного излучения. Пока, только в одной лаборатории в мире проведены исследования структуры цельного вириона с помощью когерентного рентгеновского излучения (Швеция, г. Лунд). Стажировка молодых ученых в биологических лабораториях, функционирующих на базе источников синхротронного излучения, необходима для реализа-

ции планов работ в области структурной вирусологии на СКИФе и поиску генетических маркеров вирулентности и трансмиссивности высокопатогенных вирусов. Планируются стажировки в: Германия, г. Гамбург, синхротрон PETRA-III; Швеция, г. Лунд, синхротрон MAX IV; Швеция, г. Уппсала, Университет Уппсалы, Лаборатория молекулярной биофизики; Франция, г. Гренобль European Synchrotron Radiation Facility (ESRF) – исследовательский ускорительный комплекс, источник синхротронного излучения третьего поколения.

Количество человек, направляемых от консорциума на стажировку в ведущих международных центрах: 2020 г. – 15 чел.; 2021 г. – 16 чел.; 2022 г. – 21 чел.; 2023 г. – 21 чел.; 2024 г. – 22 чел.

### 3.4. Планы по привлечению и закреплению ведущих ученых

Привлечение ведущих российских ученых с целью проведения исследований в рамках работ ЦГИМУ будет осуществляться на договорных условиях. Также будут привлечены к исследованиям российские ученые, работающие за рубежом в сходных областях. Ведутся переговоры с шестью ведущими учеными – ведущими специалистами в области генетических технологий. В работе консорциума предполагается участие высококвалифицированных ученых с мировым именем. С зарубежными учеными предполагается коллаборация при обсуждении полученных результатов с помощью вебинаров.

Щелкунов Сергей Николаевич. Доктор биологических наук, главный научный сотрудник отдела геномных исследований ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. Лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники (2005 г.) за коллективную работу «Разработка, научное обоснование и внедрение системы защиты населения Российской Федерации от новых биологических угроз». С 1991 г. – профессор кафедры молекулярной биологии НГУ. Членство в экспертных сообществах, академиях и др. научных организациях, профессиональных сообществах: Советник Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по изучению вирусов натуральной оспы и оспы обезьян; Заместитель директора Сотрудничающего центра ВОЗ по диагностике ортопоксвирусных инфекций и музея штаммов и ДНК вируса оспы при ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. Член докторских диссертационных советов при ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Член редколлегии журнала «Молекулярная биология» (2002–2006 гг.), «Vaccine: Development and Therapy»; Член секции экспертного совета по физико-химической биологии Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ); Эксперт РФФИ и Российского научного фонда; Член-корреспондент и действительный член РАЕН, секция биомедицины; Профессор кафедры молекулярной биологии НГУ. Исследования в области генетической инженерии, вирусологии и вакцинологии. Проведение анализа полных геномов вирусов натуральной оспы, определение первых количественных параметров и создание модели молекулярной эволюции поксвирусов. Курс лекций «Микробиология», «Генетическая инженерия», Новосибирский государственный университет. Автор и соавтор более 100 статей в ведущих международных журналах. Индекс Хирша: Scopus – 27; Web of Science – 25.

Локтев Валерий Борисович. Доктор биологических наук, заведующий отделом молекулярной вирусологии флавивирусов и вирусных гепатитов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, Новосибирской области, Почетной грамотой Областного Совета и многочисленными грамотами Центра. Членство в экспертных сообществах, академиях и др. научных организациях, профессиональных сообществах: Действительный член Российской академии естественных наук (РАЕН); Член-корреспондент РАЕН; Председатель Этического комитета зарегистрированного в OHRP of Ministry of Health, USA as international IRB00001360, assurance FWA00000621; Эксперт и председатель жюри Сибирского федерального округа по направлению Н2.7 «Биотехнология для медицины» в работе Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (Государственная программа Старт); Член специализированного совета Д 208.020.02. по защите диссертаций при ГНЦ ВБ «Вектор» (с 1995 года); Член редакционного совета журнала «Вопросы вирусологии»; Член редакционной кол-

легии журналов «Проблемы особо опасных заболеваний» и «Дезинфекционное дело»; Рецензент ряда отечественных и международных журналов научных журналов; Эксперт корпорации «Роснано», аттестат № 156 от 15.05.2009; Эксперт РАН. Исследование проблем антигенной структуры и антигенной изменчивости альфавирусов, флавивирусов и ретровирусов. Удалось выполнить ряд принципиально важных разработок и получить целый комплекс новых данных. Создан банк гибридом ГНЦ ВБ «Вектор», в котором депонированы гибридомы, секретирующие моноклональные антитела к вирусам Западного Нила, Венесуэльского энцефалита лошадей; восточного энцефалита лошадей; клещевого энцефалита; к различным формам цитохрома P-450; к белку p24 вируса иммунодефицита человека, типа 1; вируса иммунодефицита человека, типа 2; к ортопоксвирусам; к вирусам полиомиелита, тип 2; гепатита В; гепатита А; вирусу Эбола и к вирусу Марбург. Было продолжено исследование иммунологии вирусных инфекций и антигенной структуры вирусных частиц, совершенствование иммунологической диагностики вирусных и паразитарных инфекций, конструирование рекомбинантных вирусных белков и антигенов вирусов Эбола, гепатита С, Марбург, герпеса пятого типа, клещевого энцефалита, Западного Нила, аденовирусов, парвовирусов и энтеровирусов. Курс лекций «Основы иммунологии и вирусологии», 4-5 курс, студенты биофизики, Новосибирский государственный университет (за последние 10 лет). Автор и соавтор более 60 статей в ведущих международных журналах. Индекс Хирша: Scopus – 16; Web of Science – 14.

Сафатов Александр Сергеевич. Доктор технических наук, заведующий отделом биофизики и экологических исследований ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. Лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники за достижения в сфере обеспечения биологической безопасности воздуха в различных сферах жизнедеятельности человека на основе применения инновационной отечественной технологии обеззараживания методом воздействия постоянными электрическими полями («Поток»). Членство в экспертных сообществах, академиях и др. научных организациях, профессиональных сообществах: Член Gesellschaft für Aerosolforschung (Ассоциации по исследованию аэрозолей, Германия, Европа) с 1999 г.; Член двух рабочих групп ассоциации: «Атмосферные аэрозоли» и «Аэрозоли, связанные со здоровьем и биоаэрозоли»; Со-редактор журнала «CLEAN – Soil, Air, Water», Германия, с 2011 по 2015 г. Эксперт академии наук Австралии; Председатель ГЭК кафедры «Системы сбора и обработки данных» НГТУ. Исследование атмосферных биоаэрозолей, их мониторинга в целях выявления негативных факторов, влияющих на здоровье человека; проведена оценка потенциальной опасности всего комплекса жизнеспособных бактерий и вирусов в атмосферном аэрозоле для людей, ведется дальнейшая работа по изучению его свойств, химического и биологического состава, отражающегося негативно на состоянии различных экосистем. Впервые в мире были получены долгосрочные (10 лет) пространственно-временные динамики изменения концентрации биогенных компонентов атмосферного аэрозоля на юге Западной Сибири. Обзорные лекции по атмосферным биоаэрозолям прочтены в Университетах Гринфилда (Южная Каролина, США, 2006 г.), Цинциннати (Огайо, США, 2006 г.); в Берклиевской (Беркли, Калифорния, США, 2006 г.) и Тихоокеанской Северо-западной (Ричланд, Вашингтон, США, 2006 г.), Национальных лабораториях; Институте гидрохимии и бальнеологии Технического Университета (Мюнхен, Германия, 2009 г.); Свободном Университете Брюсселя (Бельгия, 2010 г.). Автор и соавтор более 70 статей в ведущих международных журналах. Индекс Хирша: Scopus – 10; Web of Science – 9.

Терновой Владимир Александрович. Кандидат биологических наук, заведующий лабораторией отдела молекулярной вирусологии флавивирусов и вирусных гепатитов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, награжден почетной грамотой Губернатора Новосибирской области, благодарностью Законодательного Собрания Новосибирской области, медалью «90 лет Госсанэпидслужбы России», награжден медалью ордена «За заслуги перед Отечеством II степени» в оказании гуманитарной помощи по организации комплекса противоэпидемических мероприятий и диагностики лихорадки Эбола на территории Гвинеиской Республики. Исследования возбудителей особо опасных и социально значимых вирусных инфекций, их генетической изменчивости и разнообразия, патогенеза вирусных инфекций. Впервые выявлен вирус

Западного Нила у птиц и людей на территории Западной Сибири. Обнаружены первые случаи появления вируса гриппа А H5N1 и H1N1 (sw) на территории России. Получены новые данные по встречаемости и генетическому разнообразию трансмиссивных инфекций передаваемых клещами. Впервые в России были разработаны и получены регистрационные удостоверения на ПЦР-тест системы на особо-опасные вирусные инфекции. Методами обратной генетики получены рекомбинантные вирусы осповакцины и аденовируса экспрессирующие белки вируса Эбола. Получены данные о биологических свойствах штаммов Эболавируса. Обнаружены изменения в сайтах гликозилирования и муцинподобном домене гликопротеина эболавируса во время вспышки 2014 года в Республике Гвинея. В международную базу GenBank депонировано более 800 нуклеотидных последовательностей, в том числе полноразмерных последовательностей вирусных геномов. Получены приоритетные справки на 16 патентов. Под его руководством были защищены 4 кандидатских диссертации и 9 магистерских дипломных работ. Автор и соавтор более 90 статей в ведущих международных журналах. Индекс Хирша: Scopus – 13; Web of Science – 11.

Пьянков Олег Викторович. Кандидат биологических наук, заведующий отделом «Коллекция микроорганизмов» ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. За участие в ликвидации вспышки геморрагической лихорадки Эбола в Гвинейской Республике в составе мобильной лаборатории Роспотребнадзора Российской Федерации награжден орденом Дружбы. Награда вручена Президентом Российской Федерации В.В. Путиным. Исследование патогенеза особо опасных вирусных инфекций, в том числе филовирусов, ортопоксвирусов и пандемических штаммов вируса гриппа. Разработка и доклиническое исследование противовирусных и вакцинных препаратов против особо опасных вирусных болезней. Является соавтором зарегистрированной отечественной вакцины «ЭпиВакЭбола» против лихорадки Эбола. Имеет опыт международного сотрудничества с научными организациями Австралии и Франции в области разработки противовирусных и вакцинных препаратов против геморрагической лихорадки Эбола. Автор и соавтор более 60 статей в ведущих международных журналах и 11 патентов Российской Федерации. Индекс Хирша: Scopus – 16; Web of Science – 15.

Анисимов Андрей Павлович. Д.м.н., проф. («микробиология»), заместитель директора по научной работе ГНЦ ПМБ. Членство в экспертных сообществах, академиях и др. научных организациях, профессиональных сообществах: 2012–2015 – Свидетельство о регистрации в федеральном реестре экспертов научно-технической сферы Министерства образования и науки Российской Федерации (ФГБНУ НИИ РИНКЦЭ). 2014–2018 – Эксперт РФ. 2018 – Член экспертного совета РФ по научным проектам. 2015–2018 – Свидетельство о регистрации в федеральном реестре экспертов научно-технической сферы Министерства образования и науки Российской Федерации (ФГБНУ НИИ РИНКЦЭ). 2018 – Inclusion into the database of independent experts. The European Commission appoints independent experts to assist with assignments that include the evaluation of proposals, monitoring of projects, and evaluation of programmes, and design of policy. 2018 – Включен в члены проблемной комиссии Ученого совета Роспотребнадзора «Профилактика инфекций, управляемых средствами вакцинопрофилактики». Заместитель главного редактора издания "В мире научных открытий". Член редакционного совета журнала «Бактериология». Член редколлегий научных изданий: «Frontiers in Cellular and Infection Microbiology» (индексируется Web of Science, Scopus); «Research Journal of Medical Sciences» (индексируется Scopus); «Молекулярная генетика, микробиология и вирусология» (индексируется Web of Science, Scopus); «SF Journal of Biotechnology and Biomedical Engineering»; «Journal of Molecular and Cellular Biology Forecast»; «Современные исследования социальных проблем». Редактор: Yang, R., & Anisimov, A. Eds. (2016). *Yersinia pestis: Retrospective and Perspective*. *Advances in experimental medicine and biology* (ISSN 2214-8019), 918. Заместитель председателя совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 350.002.01 (03.00.07 – микробиология (биологические науки)). Доклады. Factors promoting persistence of *Yersinia pestis*. 7th International congress on *Yersinia* (14-16 June 1998, Nijmegen, Netherlands); Application of “*Yersinia pestis*” for development of diagnostic kits, Vaccines and Medicines. Joint OECD/Russian Federation

workshop “Biosecurity of microbial biological resources – complementing innovation” (20-21 сентября 2006 г., Москва); Genomic diversity of *Y. pestis* in Russia. 9th symposium of Analytical Microbiology (Beijing, People’s Republic of China, Oct. 19-22, 2007); Основные тенденции в разработке чумных вакцин. Семинар ученых России и стран-членов АСЕАН «Разработка вакцин нового поколения, проблемы обеспечения региональных и локальных потребностей» (октябрь 2008 г., Москва); *Yersinia pestis* в природных очагах чумы Евразии: распространение, вирулентность и перспективы исследований. Emerging and Endemic Pathogens: Advances in Surveillance, Detection, and Identification (24-27 июня 2008 г., Тбилиси, Грузия); *Yersinia pestis* lipopolysaccharide in host-pathogen interactions. 46th Oholo Conference: «The Challenge of Highly Pathogenic Microorganisms – Mechanism of Virulence and Novel Medical Countermeasures» (October 25-29, 2009, Eilat, Israel) [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-90-481-9054-6\\_8](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-90-481-9054-6_8); Multiple roles of the lipopolysaccharide in *Yersinia pestis* pathogenicity. 10th International Symposium on *Yersinia* (23-27 October 2010, Recife, Brazil); *Yersinia pestis* and *Yersinia pseudotuberculosis* diversity in the former Soviet Union and Mongolia. International Symposium on Bacterial Genomics, Evolution and Pathogenesis (Zhenjiang, Jiangsu province of China, Nov. 30 Dec. 3 2010); Evaluation of the genetic diversity of *Yersinia pestis* isolates from the former Soviet Union. 11th international symposium on *Yersinia* (June 24-28, 2013, Suzhou, China) <http://csh-asia.org/Yersinia.html>; Patterns and causes of geographic variation in *Yersinia pestis* genotypes and host specificity. 7th International Symposium of Integrative Zoology (25-28 August 2015, Xi’an, Shaanxi province, China); Adaptation of pathogenicity factors from *Yersinia pestis* endemic phylogroups towards molecular armament of the plague pathogen from pandemic branches. 12th International *Yersinia* Symposium (October 25-28, 2016, Tbilisi, Georgia) – участие в конференции сочтено Роспотребнадзором "нецелесообразным"; Search for factors responsible for selective virulence of *Yersinia pestis* rhamnose-positive strains. 22nd International Scientific Conference the "Current Issues of Zoonotic Diseases" (5 July, 2017, Ulaanbaatar, Mongolia). Полевочьи штаммы *Yersinia pestis*: таксономия, филогеография, полиморфизм факторов патогенности и избирательная вирулентность. Международная конференция «Молекулярные основы эпидемиологии, диагностики, профилактики и лечения актуальных инфекций» Посвящена 110-летию Санкт-Петербургского института имени Пастера (4-6 декабря 2018, Санкт-Петербург). Исследования в области генетической инженерии, бактериологии и вакцинологии. Проведение анализа факторов патогенности иерсиний, конструирование чумных вакцин. Научное руководство 2 докторскими и 9 кандидатскими диссертациями. 2007 – настоящее время. Цикл лекций для аспирантов ГНЦ ПМБ по программе «Микробиология...» (Чума: история, эпидемиология, микробиология, иммунология, лабораторная диагностика, клиника, терапия и профилактика). 2008 – настоящее время. Цикл лекций для магистрантов Пушинского естественнонаучного института по программе «Молекулярная микробиология особо опасных инфекций бактериальной этиологии». 2012–2013. Цикл лекций для магистрантов Пушинского филиала МГУ по программе «Иммунобиотехнология» (вакцины). 2012 – настоящее время. Цикл лекций для слушателей курсов профессиональной переподготовки/повышения квалификации по программам «Бактериология...» и «Микробиология...» (Чума: история, эпидемиология, микробиология, иммунология, лабораторная диагностика, клиника, терапия и профилактика). Автор и соавтор более 100 статей в ведущих международных журналах. Индекс Хирша: Scopus – 19; Web of Science – 20.

Дентовская Светлана Владимировна. Д.м.н., заведующая лабораторией микробиологии чумы. Членство в экспертных сообществах, академиях и др. научных организациях, профессиональных сообществах: Член совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 350.002.01 (03.00.07 – микробиология (биологические науки)). Эксперт из реестра аппарата Генерального секретаря ООН для выявления предполагаемого использования химического, биологического или токсинного оружия. 2015 – Эксперт РФ. 2016 – Член редакционной коллегии журнала «Бактериология» (ISSN: 2500-1027). Исследования в области генетического контроля биогенеза липополисахаридов иерсиний, изучение микроэволюции чумного микроба. Научное руководство 5 кандидатскими диссертациями. По совместительству – профессор



отдела подготовки кадров высшей квалификации ФБУН ГНЦ ПМБ. По совместительству – профессор отдела подготовки кадров высшей квалификации ФБУН ГНЦ ПМБ. Автор и соавтор более 50 статей в ведущих международных журналах. Индекс Хирша: Scopus – 14; Web of Science – 16.

В ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии и Роспотребнадзора работают 6 академиков РАН, в том числе ученые с мировым именем: академик РАН, Акимкин В.Г., академик РАН, Покровский В.И., академик РАН, Покровский В.В. академик, Малеев В.В. Кроме этого, в институте работают 2 члена-корреспондента РАН, 34 доктора наук, 92 кандидата наук. С 2008 по 2018 гг. ряд сотрудников института стали лауреатами Государственной Премии в области образования, Премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники, а также 5 премий в области науки в различных номинациях. Сотрудниками института были получены 2 государственные награды и 87 ведомственных наград Роспотребнадзора, Минздрава РФ, Российской Академии наук. 3 сотрудника Института являются членами Экспертных Советов ВАК, 3 – экспертами ВОЗ, 7 – экспертами РАН.

В ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора 28 докторов наук, 95 кандидатов наук. С 2001 по 2018 гг. ряд сотрудников института стали лауреатами Премий Правительства Российской Федерации в области науки и техники. За последние 5 лет с 2015 года специалисты «Вектора» награждены 20 международными и правительственными наградами.

Дополнительно планируется привлечь не менее 20-ти ведущих ученых в области генетических технологий и смежных дисциплин. Важными факторами для привлечения в Центр и закрепления ведущих ученых являются следующие:

- наилучшие условия для проведения исследований в области генетических технологий и смежных областях – современное оснащение лабораторных помещений, современное оборудование, позволяющее проводить исследования в области геномной инженерии, геномики, транскриптомики, протеомики, молекулярной биологии, иммунологии и вирусологии;
- возможность проведения уникальных исследований в условиях максимальной биологической защиты;
- уникальные биоресурсные коллекции
- в течение ближайших лет будут введены в эксплуатацию лабораторные помещения и исследовательские станции уникального кольцевого ускорителя частиц IV поколения СКИФ, которые предложат новые широкие возможности в области исследований живых систем, биологических макромолекул и материалов;
- активное сотрудничество со многими ведущими российскими и мировыми научными центрами и организациями, интеграция в работу ВОЗ;
- в Академгородке г. Новосибирска расположен Новосибирский государственный университет, обеспечивающий приток перспективных молодых специалистов для ГНЦ ВБ «Вектор», магистранты Пушинского государственного естественнонаучного университета для ГНЦ ПМБ, выпускники московских ВУЗов для ЦНИИ Эпидемиологии;
- сложные, интересные и амбициозные задачи;
- традиционная ориентация учреждений на практическую реализацию и внедрение научных результатов;
- условия для организации собственных научных школ, исследовательских групп, лабораторий;
- активно развивается среда для содействия коммерциализации результатов перспективных научных исследований;
- высокий уровень оплаты труда, система премирования;
- высокие стандарты социального пакета;
- медицинская страховка, гарантирующая обслуживание в федеральных медицинских центрах;

- служебное жилье, транспорт
- система беспроцентных целевых займов (или льготная ипотека) на строительство или приобретение жилья.

### 3.5. Планы по сотрудничеству с ведущими вузами, по организации специализированных магистерских программ

ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» планирует продолжать имеющееся сотрудничество с ведущими вузами в рамках имеющихся договоров о сотрудничестве с Новосибирским государственным медицинским университетом, Новосибирским государственным университетом, Алтайским государственным университетом, Новосибирским государственным аграрным университетом, Национальным исследовательским Томским политехническим университетом. Планируется создание новых магистерских программ совместно с ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора и Новосибирским государственным университетом, Алтайским государственным университетом, Новосибирским государственным аграрным университетом.

Договора о сотрудничестве с ВУЗаи ФБУН ГНЦ ПМБ:

- ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»;
- ФГБОУ ВПО «Рязанский государственный агротехнологический университет им. П.А. Костычева»;
- ФГБОУ ВПО «Ивановский государственный университет»;
- ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет»;
- ГБОУ ВО Московской области «Университет «Дубна» филиал «Протвино».
- ЦНИИЭ

ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии планирует сотрудничать с ведущими вузами страны по привлечению студентов старших курсов (МФТИ, Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии и т.д.) к выполнению специализированных магистерских программ в рамках научной деятельности организации

### 3.6. Планы по привлечению и закреплению перспективных молодых специалистов

В организациях, формирующих консорциум, разработаны и реализуются программы по привлечению молодых специалистов и по организации их профессионального роста. В ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» функционирует музей организации, в котором проводятся встречи со школьниками 10-11 классов и студентами, основная цель – привлечение молодых специалистов. Ежегодно музей посещают до 200 человек. ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» участвует в государственной программе по целевому приему на факультеты медуниверситетов, готовящих специалистов в области обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия, в рамках бюджетного финансирования. Ежегодно выделяется от 2 до 4 мест

Сотрудники ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» читают курсы лекций по микробиологии, молекулярной биологии, иммунобиотехнологии и др. в ведущих ВУЗах России, имеющих факультеты биологической направленности (Новосибирский госуниверситет – НГУ, Алтайский госуниверситет – АГУ, Новосибирский государственный аграрный университет – НГАУ, Новосибирский государственный медицинский университет – НГМУ и др.). Студенты этих ВУЗов традиционно вовлекаются в процесс проведения научно-исследовательских работ в научных коллективах ГНЦ ВБ «Вектор», что является основным фактором для получения ими профессиональной подготовки высокого уровня и выполнения дипломных работ по актуальной биологической тематике.

В рамках программы привлечения молодых специалистов на основе расширения контактов с НГУ, АГУ, НГАУ, НГМУ и др. планируется увеличить на 10–20 % ежегодно годовые

показатели по общему числу студентов (бакалавриат, специалитет и магистратура), обучающихся навыкам научно-исследовательской работы и выполняющих выпускные квалификационные работы на базе ГНЦ ВБ «Вектор». Такое взаимодействие позволит студентам приобрести дополнительные знания по проблемам современной биологии и, в целом, поднимет уровень научных исследований, проводимых студентами. Кроме этого, такой формат работы позволяет отбирать наиболее талантливых выпускников для поступления на работу в научные подразделения ГНЦ ВБ «Вектор». Планируется привлечь в течение 5 лет до 60 молодых специалистов.

Для выполнения задач, относящихся к приоритетным направлениям государственной политики в области обеспечения биологической безопасности, ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» реализовал рекомендованную Министерством образования и науки Российской Федерации схему подготовки высокопрофессиональных кадров, начиная с выполнения студентами ВУЗов дипломных работ на базе ГНЦ ВБ «Вектор», затем – выполнения диссертационных работ в аспирантуре ГНЦ ВБ «Вектор» по специальностям вирусология, биотехнология и молекулярная биология, которые затем повышают свои квалификацию, защищая кандидатские и докторские диссертации в работающем на базе ГНЦ ВБ «Вектор» диссертационном совете Д 208.020.02.

Схема подготовки кадров обусловлена острой потребностью России в специалистах высокой квалификации в таких важных с точки зрения обеспечения благополучия населения как вирусологи, биотехнологи и молекулярные биологи и на протяжении многих лет вносит существенный вклад в подготовку высококвалифицированных кадров для организаций, проводящих фундаментальных и прикладных исследований в области обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения и биологической безопасности Российской Федерации.

В 2018 году все образовательные программы аспирантуры ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» прошли государственную аккредитацию и соответствуют федеральному государственному образовательному стандарту направления подготовки 06.06.01 Биологические науки.

В 2016 году проведена реорганизация диссертационного совета, и Приказом Минобрнауки России от 12.04.2018 г. № 403/нк на базе ГНЦ ВБ «Вектор» открыт новый Диссертационный совет Д 208.020.02, принимающий к защите работы по трем специальностям: 03.02.02 – вирусология, биологические науки; 03.01.03 – молекулярная биология, биологические науки; 03.01.06 – биотехнология (в том числе бионанотехнологии), биологические науки и утвержден его состав.

Важную роль в ГНЦ ВБ «Вектор» уделяется стажировке молодых специалистов: в последние 5 лет более 30 сотрудников ГНЦ ВБ «Вектор» работали более 1 месяца в зарубежных научных организациях: Российско-Гвинейском научно-исследовательском Центре эпидемиологии и профилактики инфекционных болезней (Киндия, Гвинейская Республика), Российско-Вьетнамском тропическом научно-исследовательском и технологическом центре (Ханой, Социалистическая Республика Вьетнам) и др.

Кроме этого, с целью закрепления молодых специалистов разработана система эффективного контракта, предусматривающая получения молодыми учеными ГНЦ ВБ «Вектор» дополнительных баллов, увеличивающих заработную плату. Достигнута договоренность с муниципальной администрацией, в соответствии с которой аспиранты ГНЦ ВБ «Вектор» получают дополнительную стипендию. Для обеспечения возможности первичной социальной адаптации приезжих молодых специалистов есть несколько койко-мест, в планах – увеличение количества койко-мест на 15 в год и наращивание фонда служебных квартир до 5 квартир в год в течение ближайших 10 лет.

Сотрудники ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии читают курсы лекции по эпидемиологии, микробиологии, молекулярной диагностике инфекционных заболеваний и т.д. в ведущих образовательных учреждениях Российской Федерации, студенты и выпускники которых участвуют в выполнении дипломных работ, что служит немаловажным стимулирующим фактором для дальнейшего их трудоустройства в институт.

ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии для решения задач в области развития генетических технологий в течении 5 лет планирует привлечь 37 молодых специалистов в области эпидемиологии, молекулярной биологии, биоинформатики, микробиологии, вирусологии, математического моделирования.

С целью закрепления молодых специалистов в институте проводится политика, направленная на укрепление и наращивание кадрового потенциала, в том числе путем:

- реформирования и структуризации научных, основных и вспомогательных подразделений Института с целью интенсификации деятельности, исключения дублирования функций;
- активного привлечения студентов старших курсов профильных специальностей к научным проектам лабораторий Института с целью поиска и отбора потенциальных сотрудников;
- широкого привлечения соискателей по выполнению диссертационных исследований;
- создания благоприятных условий (в том числе финансовых) для закрепления молодых специалистов в структурных подразделениях Института, работает система эффективного контракта, которая включает начисление повышенной зарплаты и выплату дополнительных денежных средств по результатам научной деятельности молодых ученых, а также осуществляется должное финансирование проводимых ими исследований. Оказывается социальная поддержка сотрудников.

ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии уделяет большое внимание к организации стажировок молодых специалистов, их выезду с докладами и постерами на международные и отечественные конференции, активно привлекает к участию в реализации международных программ в рамках распоряжений Правительства и сотрудничеству с Продовольственной и Сельскохозяйственной организацией Организации Объединенных Наций (ФАО). Молодые специалисты, работающие в институте, участвуют в работе Российско-Гвинейского научно-исследовательского Центра эпидемиологии и профилактики инфекционных болезней (Киндия, Гвинейская Республика), Российско-Вьетнамского тропического научно-исследовательского и технологического центра (Ханой и Хошимин), сотрудничают с рядом ведомственных лабораторий в странах стран СНГ (Кыргызская Республика, Республика Беларусь, Республика Армения, Республика Казахстан и т.д.) и с Продовольственной и Сельскохозяйственной организацией Организации Объединенных Наций (ФАО).

На базе ФБУН ГНЦ ПМБ функционирует факультет биобезопасности Пущинского государственного естественно-научного института (ПущГЕНИ), на котором реализуется основная профессиональная образовательная программа высшего образования, профиль «Нанобиобезопасность» по направлению подготовки 060401 Биология (уровень – магистратура) с привлечением высококвалифицированных научно-педагогических работников Учреждения в лице докторов и кандидатов наук. Факультет является основным источником молодых кадров для ФБУН ГНЦ ПМБ. Планируется привлечь в течение 5 лет (до 2024 г. включительно) 18 молодых специалистов.

Подготовка молодых специалистов в лабораториях Центра осуществляется в рамках договоров о сотрудничестве по развитию студенческой и аспирантской академической мобильности с высшими образовательными организациями: ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»; ФГБОУ ВПО «Рязанский государственный агротехнологический университет им. П.А. Костычева»; ФГБОУ ВПО «Ивановский государственный университет», ГБОУ ВПО «Воронежский государственный университет», ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет».

На базе отдела подготовки и усовершенствования специалистов проходят обучение специалисты по 19 программам повышения квалификации, в том числе «Химическая, биологическая и бактериологическая безопасность», «Основы биологической безопасности и практика работ с микроорганизмами I-IV групп патогенности».

**4. Вклад программы в достижение целевых показателей и индикаторов  
Федеральной научно-технической программы развития генетических  
технологий на 2019-2027 годы (далее – ФНТП) и национального  
проекта «Наука»**

По направлению «Биологическая безопасность и обеспечение технологической  
независимости»

**4.1. Соответствие планируемых научных исследований целям и задачам ФНТП и  
национального проекта «Наука», достижение в краткосрочной перспективе (3-6  
лет) результатов из числа указанных в составе четырех направлений ФНТП**

В полном соответствии с целями и задачами ФНТП и национального проекта «Наука»  
будет создана генетическая база данных биологических объектов, содержащая геномные дан-  
ные не менее чем 2500 патогенных микроорганизмов;

будет разработано не менее 2 технологий экспресс-диагностики и раннего выявления  
целевых генетических структур;

на основе генно-инженерных методологий будет создано не менее 5 прототипов новых  
вакцин против опасных инфекций;

разработано не менее 4 методов экспресс-диагностики опасных патогенных биологиче-  
ских агентов;

разработано не менее 2 лекарственных препаратов для преодоления лекарственной  
устойчивости патогенных биологических агентов, прошедших стадию доклинических испыта-  
ний.

**4.2. Планируемый вклад в достижение целевых показателей ФНТП и националь-  
ного проекта «Наука» (на конец 2024 года)**

Планируется опубликовать научные статьи в журналах, индексируемых в базе «Сеть  
науки» (Web of Science Core Collection), в общем количестве не менее 112.

	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	Итого
Доля научных статей в обла- сти генетических технологий, опубликованных российскими исследователями в научных журналах, индексируемых в базе «Сеть науки» (Web of Sci- ence Core Collection), в общем количестве таких научных ста- тей в указанных журналах (%)	0	0,02	0,04	0,04	0,04	0,06	0,08	0,085	0,1	0,1
В том числе:										
ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора	0	0,005	0,01	0,01	0,01	0,02	0,02	0,025	0,02	0,02
ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора	0	0,01	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03	0,03	0,04	0,04
ФБУН ГНЦ ПМБ	0	0,005	0,01	0,01	0,01	0,02	0,03	0,03	0,04	0,04

Будет подготовлено и подано не менее 39 заявок на получение патентов на изобре-  
тения в области генетических технологий по данному направлению ФНТП.

Будет разработано не менее 6 генетических технологий для обеспечения биобезопасно-  
сти и технологической независимости:

2021 г., 2024 г., 2025 г. – генетических технологий для создания кандидатных генотерапевтических препаратов нового поколения (готовых рибонуклеопротеиновых комплексов системы CRISPR/Cas, предназначенных для диагностических и терапевтических целей, систем доставки готовых рибонуклеопротеиновых комплексов системы CRISPR/Cas, предназначенных для терапевтических целей, в клетки-мишени);

2022 г. – технологии получения комбинированных препаратов на основе бактериоцинов, эндолизинов, полисахарид-деполимераз бактериофагов и других антимикробных субстанций;

2022 г. – технологическая платформа для обратной генетики вирусов семейства *Ortomyxoviridae*;

2022 г. – Создание генетических конструкций и трангенных линий продуцентов, необходимых для получения рекомбинантной вакцины против особо опасной вирусной инфекции;

2023 г. – технологическая платформа получения терапевтических препаратов на основе моноклональных антител для лечения вирусных инфекций;

2023 г. – технологическая платформа для получения человеческих моноклональных антител;

2023 г., 2024 г. – технологии на основе CRISPR-типирования для дифференциации штаммов опасных патогенов, выделяемых при вспышках заболеваний и из природных очагов.

Будет модернизировано не менее 4 объектов исследовательской инфраструктуры по направлению «Биологическая безопасность и обеспечение технологической независимости», а также 2-х центров коллективного пользования и 2-х государственных коллекций патогенных микроорганизмов,

Будет подготовлено не менее 1680 человек, прошедших обучение по разработанным в рамках Программы образовательным программам;

Планируется разработка не менее 10 генотерапевтических лекарственных препаратов и биомедицинских клеточных продуктов, содержащих клеточные линии с генетической модификацией, прошедших стадию доклинических исследований;

Планируется разработка не менее 2 клеточных линий человека и животных.

#### 4.3. Планируемые к получению новые прорывные научные (научно-технические) результаты с учетом их значимости для соответствующей отрасли (сферы деятельности)

Направленное геномное редактирование с использованием программируемых нуклеаз за короткое время заняло передовые позиции среди технологий модификаций генома (данное направление широко применяется в генной терапии). На сегодняшний день существует три основных системы для направленного редактирования генома: нуклеазы с «цинковыми пальцами», TALE-нуклеазы и CRISPR/CAS нуклеазы. Направленное редактирование генома с использованием CRISPR/CAS нуклеаз обладает рядом преимуществ: высокая эффективность, возможность множественного редактирования (одновременно несколько мишеней), невысокая стоимость, скорость разработки (не требует большого количества времени для получения результата). CRISPR/CAS белки также являются инструментом для создания диагностических систем «нового поколения», которые будут обладать высокой чувствительностью (достаточно несколько копий нуклеиновой кислоты возбудителя). Применение таких диагностических систем, возможно, как у постели больного, так и в полевых условиях без применения специализированного высокотехнологичного оборудования. Их отличает высокая скорость, простота и сниженная стоимость анализа. Достижение практических результатов в разработке кандидатных профилактических, терапевтических и диагностических препаратов нового поколения с использованием технологий генетического редактирования позволит укрепить биологическую безопасность страны на новом уровне и обеспечит ей технологическую независимость в данном направлении

В учреждениях Консорциума существует материально-техническая база для производства сопутствующей реактивности для реализации как рутинных, так и сложных молекулярно-

биологических задач, в том числе связанных с редактированием генома. Такое высокотехнологичное производство способно обеспечить российским ученым полную независимость от поставок зарубежных реагентов. Имея собственную платформу по производству CAS белков и производство сопутствующей реагентике, Консорциум может в полном реализовывать проекты по направлению «Биологическая безопасность и обеспечение технологической независимости»

#### 4.4. Актуальность и значимость результатов планируемых научных исследований и разработок для практического использования

Масштабные мониторинговые исследования не только клинических образцов, но и биологических материалов, полученных из окружающей среды, позволят получить новые данные о распространенности возбудителей социально-значимых и особо опасных инфекций, их природных резервуарах, обнаружить и изучить новые штаммы микроорганизмов, оценить их распространенность и эпидемический потенциал, что позволит разработать эффективные средства диагностики, профилактики и лечения соответствующих инфекций. Данная работа важна для обеспечения биологической безопасности Российской Федерации на самом современном методологическом и научно-техническом уровне.

Для обеспечения биологической безопасности Российской Федерации необходимо совершенствовать технологии экспресс-диагностики возбудителей инфекционных заболеваний, многие из которых обладают высоким биотеррористическим потенциалом.

В этой связи значительное внимание будет обращено на создание новых технологий и методов диагностики, включая создание отредактированных линий клеток для эффективной экспресс-детекции социально-значимых и особо опасных вирусов, включая вирусы гриппа и геморрагические лихорадки.

Профилактические вакцины против вирусных и бактериальных инфекций будут созданы на новом технологическом уровне. Отсутствующие в настоящее время лечебные моноклональные антитела к токсинам и опасным вирусам будут разработаны и проверены на специфическую активность. Создание подходов на основе генетического редактирования для повышения устойчивости клеток иммунной системы к ВИЧ и удаления провирусов ВИЧ позволит создать задел для разработки революционного способа терапии ВИЧ-инфекции и будет способствовать укреплению технологической независимости и биологической безопасности РФ.

**В срок 3-6 лет будут достигнуты следующие уровни внедрения заявленных препаратов:**

Вакцинные штаммы вируса гриппа, полученные методами обратной генетики – не менее 3-х. Лабораторные серии живой культуральной вакцины против сезонного гриппа – не менее 3-х. Отчет о доклинических исследованиях – не менее 1-го.

Прототип рекомбинантной вакцины против особо опасной вирусной инфекции. Лабораторные серии – не менее 3-х. Отчет о доклинических исследованиях – не менее 1-го.

Разработанные терапевтические препараты на основе человеческих моноклональных антител для лечения вирусных инфекций. Лабораторные серии препаратов моноклональных антител – не менее 6-ти. Отчет о доклинических исследованиях – не менее 2-х.

Разработанная методика лечения ВИЧ-инфицированных на основе генетического редактирования для повышения устойчивости клеток иммунной системы к ВИЧ и удаления провирусов ВИЧ. Редактированные геномы – не менее 4.

Полученные индикаторные линии клеток для экспресс-диагностики особо опасных вирусных инфекций: генетические конструкции – не менее 6 шт., отредактированные геномы клеточных линий – не менее 4 шт., полученные индикаторные линии клеток – не менее 2 шт.

Рибонуклеопротеиновые комплексы системы CRISPR/Cas, предназначенные для диагностических и терапевтических целей. Модели гуманизированных мышей для изучения социально значимых и особо опасных инфекций. Системы доставки готовых рибонуклеопротеиновых комплексов системы CRISPR/Cas, предназначенных для терапевтических целей, в клетках

мишени. Доклинические исследования эффективности кандидат – генотерапевтических препаратов нового поколения на основе готовых рибонуклеопротеиновых комплексов системы CRISPR/Cas.

Регламенты производства: панелей для экспрессии белков CRISPR/Cas II типа; панелей для экспрессии белков CRISPR/Cas V типа; панелей для экспрессии белков CRISPR/Cas VI типа; панелей для получения направляющих РНК CRISPR/Cas системы II, V и VI типов.

Регламенты производства диагностических препаратов на основе комплексов CRISPR/Cas для определения РНК ВИЧ и ДНК ВИЧ.

Прототипы охарактеризованных рекомбинантных вакцин против особо опасных инфекций бактериальной этиологии (чумы, сибирской язвы, туляремии, эшерихиоза) I-II группы патогенности – не менее 5-ти.

Пилотная технология получения, выделения и очистки рекомбинантных человеческих моноклональных антител для лечения заболеваний, вызванных патогенными микроорганизмами, бактериальными и растительными токсинами. Результаты испытаний терапевтического действия антител на животных моделях. Охарактеризованные образцы препаратов – не менее 6-ти.

Образцы комбинированных препаратов на основе бактериоцинов, эндолизиннов, полисахарид-деполимераз бактериофагов и других биологических антимикробных субстанций, активные против антибиотикорезистентных бактерий – не менее 3-х образцов. Разработанные пилотные технологии получения комбинированных препаратов.

Образцы высокочувствительных экспресс-тестов для дифференциации опасных патогенов, выделяемых при вспышках заболеваний и из природных очагов – не менее 2-х. Результаты испытаний.

Образцы разработанных диагностических препаратов типа SHERLOCK для прецизионного выявления индикаторных признаков бактериальных патогенов (не менее 8).

Новизна и значимость планируемых исследований.

1. Создание «Национального интерактивного каталога патогенных микроорганизмов и биотоксинов» на основе их физиологических и генетических особенностей, включая CRISPR-Cas системы.

Работы по созданию баз данных об имеющихся биологических объектах проводятся также и в других странах. Коллекционная деятельность позволяет создать необходимый фундамент для проведения работ с микроорганизмами и поддерживается в развитых странах. Особенность планируемых нами исследований заключается в тесной интеграции классической коллекционной деятельности, направленной на сохранение жизнеспособности микроорганизмов с современными генетическими технологиями. Не менее чем для **1500 штаммов** бактерий удастся провести полную реконструкцию хромосом и плазмид, что позволит получить исчерпывающую информацию об их геномной организации. Поскольку в настоящее время на территорию страны не поставляются некоторые модели оборудования, в том числе и в результате мер ограничительного характера (санкций), для реконструкции бактериальных геномов будут использованы методы, основанные на сочетанном использовании технологий мономолекулярного нанопорового секвенирования и технологий массивированного параллельного секвенирования. Подобный подход уже опробован в отделе коллекционных культур ФБУН ГНЦ ПМБ и показал высокую эффективность. В то же время за рубежом для проведения подобных исследований как правило используют оборудование компании Pacific Biosciences. Подобные исследования обладают большой научной значимостью. Наличие полной информации о генетических особенностях микроорганизмов, депонированных в коллекциях, позволит осуществлять выбор необходимых исследователям штаммов, основываясь на информации об их генетической организации, что позволит сократить объём экспериментальных исследований заменив их расчетами на ЭВМ.

2. Изучение виroma Российской Федерации с целью идентификации новых, неописанных ранее, и измененных патогенов человека и животных.



С использованием метагеномного подхода будет создана и апробирована методика выявления многокомпонентных, новых и измененных вирусных агентов, патогенных и потенциально патогенных для человека и животных, в биологическом материале. Новые фундаментальные знания о механизмах взаимодействия патогенных организмов между собой и с организмом хозяина при микст-инфекциях позволят выявить новые мишени для диагностики, профилактики и терапии этих заболеваний.

3. Создание подходов на основе генетического редактирования для повышения устойчивости клеток иммунной системы к ВИЧ и удаления провирусов ВИЧ.

Применяемые в клинической практике подходы позволяют подавить размножение ретровирусов, при этом геномы ВИЧ остаются встроенными в геном клеток хозяина, что приводит к постоянному риску развития активной инфекции. Технологии геномного редактирования, в частности высокоспецифичной CRISPR/Cas9, открыли возможность для разработки принципиально новых методов антиретровирусной терапии. С помощью системы CRISPR/Cas9 можно проводить целевой нокаут провирусов ВИЧ, встроенных в геном пациента. Кроме того, стало возможным создать популяцию Т-клеток, устойчивых к заражению ВИЧ, для исключения риска развития активной инфекции и повторных заражений.

4. Разработка методов CRISPR-типирования для дифференциации штаммов опасных патогенов, выделяемых при вспышках заболеваний и из природных очагов.

Важным эпидемиологическим приложением для CRISPR является идентификация бактериальных патогенов и детекция специфических бактериальных генов. На примере *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa* с помощью системы SHERLOCK (описана в пункте 11 настоящего раздела) удалось корректно генотипировать ряд штаммов при низкой перекрестной реактивности. Кроме того, платформа SHERLOCK использована для дифференциации клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* с двумя различными генами устойчивости – к карбапенемазе и NDM-1-металло-бета-лактамазе, что отрывает значительные перспективы к созданию мультиплексных систем для одновременной идентификации бактерий и выявления у них генов антибиотикорезистентности.

Планируется выявить у опасных патогенов генетические структуры пригодные для тонкой молекулярной межродовой, межвидовой и внутривидовой дифференциации возбудителей, а также разработать высокоспецифичные диагностические системы, пригодные для проведения ускоренных индикационных процедур при расшифровке вспышек инфекционных болезней.

5. Изучение механизмов резистентности патогенных микроорганизмов к антибиотикам и разработка технологических платформ получения инновационных средств лечения инфекционных болезней.

ФБУН ГНЦ ПМБ – один из ведущих центров по изучению молекулярно-генетических механизмов антибиотикорезистентности в РФ. За период 2009–2019 гг. результаты исследований были опубликованы в российских и зарубежных научных журналах, специализированных по данному научному направлению: «Antimicrobial Agents and Chemotherapy», «Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials», «Antimicrobial Resistance & Infection Control», «FEMS Microbiology Letters», «Pathogens and Disease», «Pathogens and Global Health», «PLoS One», «Genome Announcements», «Archives of Virology», «Virus Research» и др. В ходе исследований были изучены молекулярно-генетические механизмы антибиотикорезистентности грамотрицательных и грамположительных бактерий, возбудителей нозокомиальных инфекций и возбудителей вспышек пищевых инфекций, выделенных в разных регионах РФ. Установлено, что среди госпитальных штаммов высока доля множественно резистентных (MDR) и экстремально резистентных (XDR) штаммов, а также описаны единичные случаи выделения пан-резистентных (PDR) патогенов. Важным результатом исследований явилось выявление в РФ и описание эпидемически значимых, распространенных во многих регионах мира интернациональных генетических линий антибиотикорезистентных патогенов, а также новых, уникальных генетических структур разного уровня сложности (гены, плазмиды, мобильные генетические элементы, клональные линии), участвующих в формировании резистомов штаммов и экологических ниш.

Особое внимание было уделено изучению механизмов антибиотикорезистентности наиболее актуальных с точки зрения клинической и эпидемиологической значимости современных патогенов: *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp., входящих в группу ESKAPE патогенов, вызывающих наибольшие трудности при выборе антибиотикотерапии. Использование знаний о превалярующих механизмах антибиотикорезистентности, полученных в ходе совместных с клиницистами исследований в нескольких обследуемых реанимационных отделениях высокотехнологичных медицинских центров г. Москвы, позволило улучшить контроль за патогенами и снизить уровень заболеваемости нозокомиальными инфекциями. В рамках планируемого проекта предполагается расширить объем анализируемых штаммов возбудителей госпитальных и пищевых инфекций с целью выявления наиболее распространенных молекулярно-генетических механизмов антибиотикорезистентности; провести углубленный анализ коллекции современных штаммов методами геномики, транскриптомики и протеомики – для обеспечения успешного осуществления этапа разработки инновационных средств лечения инфекционных болезней. В качестве поискового направления исследований предполагается разработка экспериментального подхода борьбы с антибиотикорезистентностью на основе удаления «плазмид резистентности» из бактериальных популяций, с помощью конструирования плазмид, несущих гены систем «токсин-антитоксин», и с помощью CRISPR/Cas редактирования.

В ходе выполнения проекта предполагается создать образцы комбинированных препаратов на основе бактериоцинов, эндолизинов, полисахарид-деполимераз бактериофагов и других биологических антимикробных субстанций, активные против антибиотикорезистентных бактерий – не менее 3-х образцов. В результате проведенных исследований будут разработаны пилотные технологии получения комбинированных препаратов.

Предпосылками к успешному выполнению этой задачи являются: наличие охарактеризованных штаммов бактерий и бактериофагов – продуцентов целевых антибактериальных препаратов; наличие клонированных в векторных молекулах генов, кодирующих продукты – компоненты разрабатываемых комбинированных препаратов; наличие технологических условий для создания эффективной «системы доставки» комбинированных препаратов к мишеням действия – на основе микровизитул; наличие «*in vitro*» и «*in vivo*» инфекционных моделей для испытания активности препаратов на разных этапах их создания.

6. Разработка и внедрение генетических технологий для создания кандидатных генотерапевтических препаратов нового поколения.

Последние достижения науки позволили предложить принципиально новый подход к лечению ВИЧ-инфекции – генную терапию. Одним из направлений генной терапии ВИЧ считается применение технологий направленного редактирования генома с использованием программируемых нуклеаз.

Направленное геномное редактирование с использованием программируемых нуклеаз за короткое время заняло передовые позиции среди технологий модификаций генома (данное направление широко применяется в генной терапии). На сегодняшний день существует три основных системы для направленного редактирования генома: нуклеазы с «цинковыми пальцами», TALE-нуклеазы и CRISPR/Cas система. Направленное редактирование генома с использованием CRISPR/Cas системы обладает рядом преимуществ: высокая эффективность, возможность множественного редактирования (одновременно несколько мишеней), невысокая стоимость, скорость разработки (не требует большого количества времени для получения результата). Высока значимость создание отечественной платформы по производству Cas белков CRISPR системы направленного редактирования генома, которая позволит успешно реализовать проект по разработке генотерапевтических препаратов нового поколения для лечения социально-значимых и опасных инфекционных заболеваний.

7. Создание методами геномного редактирования индикаторных клеточных линий для экспресс-диагностики особо опасных вирусных инфекций.

С использованием методов геномного редактирования можно за относительно короткое время получить клеточные линии с встроенным репортерным геном и подавленным антивирусным ответом для надежного обнаружения и идентификации вирусов. Развитие технологии создания индикаторных клеточных линий для детекции особо опасных вирусов является крайне актуальной задачей, решение которой позволит поднять вирусологические исследования в России на качественно новый уровень. В результате выполнения НИР будут созданы линии клеток для эффективной экспресс-детекции особо опасных и социально-значимых вирусов.

#### 8. Разработка живой культуральной вакцины против сезонного гриппа.

Традиционные подходы в разработке вакцинных штаммов (прямая генетика) менее эффективны, чем методы обратной генетики, которые могут быть использованы для более быстрого получения вакцинных штаммов, что важно в условиях ежегодных эпидемий сезонного гриппа и угрозы пандемии и необходимо для обеспечения биологической безопасности Российской Федерации. Потенциал в области обратной генетики также необходим для выполнения Российской Федерацией международных обязательств, обусловленных участием в Глобальной сети по эпиднадзору по гриппу и ответным мерам (ГСЭГО). Преимуществом культуральных вакцин, в сравнении с эмбриональными, является автономность производства на стандартизованном субстрате (культуре клеток MDCK) и возможность быстрого увеличения объемов производства в условиях пандемии гриппа.

9. Разработка вакцины для профилактики для профилактики особо опасной вирусной инфекции (ООВИ).

Разработка вакцины позволит предотвратить потенциальную возможность выхода особо опасного вируса за пределы естественного ареала.

10. Разработка терапевтических препаратов на основе моноклональных антител (МАТ) для лечения вирусных инфекций.

Принципиальной задачей является разработка универсальной технологической платформы получения эффективных терапевтических рекомбинантных моноклональных антител для лечения геморрагических лихорадок, вызываемых вирусами I-II группы патогенности. Их специфичность можно варьировать по отношению к различным особо опасным вирусным агентам: вирусу Крымской-Конго геморрагической лихорадки, хантавирусам, вирусу Нипах и др. Спектр возбудителей будет определяться в зависимости от актуальности и эпидемиологической ситуации.

11. Усовершенствование метода амплификации нуклеиновых кислот, совместимого с CRISPR-Cas детекцией, и создание линейки высокочувствительных тестов для выявления опасных патогенов.

Выявление возбудителей инфекционных болезней различными вариантами метода ПЦР (ddPCR, qPCR, RTPCR) требует оснащенной лаборатории, квалифицированного персонала и тщательной пробоподготовки. Менее требовательны методы изотермической амплификации (ИА) нуклеиновых кислот (в частности, RPA, LAMP), что в принципе позволяет использовать их для индикации в низко ресурсных (и даже полевых) условиях. Показана возможность совмещения ИА и CRISPR-Cas13a детекции (метод SHERLOCK), что приводит к высокочувствительному выявлению (атоммоли) и дифференциации (определяет различие по одному нуклеотиду в мишени) ДНК/РНК патогенов.

В настоящее время в РФ нет собственной реагентной базы для производства подобных тест-систем, поэтому (для достижения технологической независимости) будут проведены работы по внедрению в практику отечественного фермента – «SD полимеразы» (для LAMP амплификации) и готовых рибонуклеопротеиновых комплексов системы CRISPR/Cas.

Планируется провести исследование совместимости различных вариантов реакций изотермической амплификации НК с CRISPR-Cas13a детекцией на отечественной реагентной базе. В частности, будет определена возможность двухэтапного экспресс-выявления НК целе-

вых патогенов с использованием вариантов LAMP амплификации с бесприборной регистрацией результата (разработаны в ГНЦ ПМБ) и CRISPR-Cas13a детекции, когда второй этап осуществляется лишь при негативном результате на первом этапе.

Для мультиплексного варианта тест-систем будет разработан вариант регистрации результата на ДНК-биочипе.

В результате, методы изотермической амплификации НК будут модифицированы для наилучшего совмещения с детекцией на основе CRISPR-Cas и обеспечения наилучших показателей чувствительности, специфичности и скорости определения патогенов.

Будут созданы и апробированы на широком круге микроорганизмов образцы новых и оригинальных высокочувствительных тестов использующих CRISPR-Cas для выявления и дифференциации возбудителей чумы, туляремии, сибирской язвы, бруцеллеза, риккетсиоза, холеры, туберкулеза и боррелиоза.

Разработанные тесты будут переданы на технические и клинические испытания.

12. Разработка средств специфической профилактики особо опасных инфекционных болезней бактериальной природы на основе рекомбинантных антигенов и модифицированных штаммов.

На основе наиболее эффективных бактериальных систем экспрессии генов белков (*E. coli*, *Brevibacillus choshinensis*) методами генной инженерии будут сконструированы стабильные и продуктивные штаммы-продуценты, обеспечивающие синтез формы V и F1 антигены *Y. pestis*, PA и LF антигены *B. anthracis*, токсины STX1 и STX2 *E. coli*.

Будут исследованы несколько путей достижения максимальной иммуногенности рекомбинантных антигенов в составе кандидатных вакцин, в частности, они будут сорбированы на наночастицах из вируса табачной мозаики (технология разработана на кафедре вирусологии МГУ).

13. Разработка рекомбинантных человеческих моноклональных антител для лечения заболеваний, вызванных патогенными микроорганизмами, бактериальными и растительными токсинами.

Для лечения STEC-инфекций с проявлениями гемолитического уремического синдрома (ГУС) утвержденные эффективные препараты отсутствуют. В США получены моноклональные гуманизированные мышьиные антитела против шигитоксина 2A, которые достигли фазы II клинических испытаний в США, но ни одна из них не завершила фазы III. Одной из проблем, стоящих перед нейтрализаторами токсинов шига на основе антител, является разнообразие подтипов токсинов, присутствующих в различных штаммах STEC. Моноклональное антитело должно нейтрализовать STX1 и несколько подтипов STX2, чтобы быть универсально эффективным у пациентов с STEC, поскольку каждый штамм STEC может секретировать один или несколько подтипов.

Цели проекта подразумевают разработку платформы для получения моноклональных антител против STX1 и STX2, что облегчит в дальнейшем получение МКА против разных подтипов STX2.

В мире не разработаны антитоды или профилактические средства против отравления рицином.

За рубежом для лечения ботулизма используют лошадиную 7-валентную сыворотку (продукт F (ab<sup>'</sup>)<sub>2</sub> с коротким периодом полувыведения из сыворотки (7,5–34,2 ч)) или человеческую 5-валентную, полученную в 1991 г. в Калифорнии (CDHS – California Department of Health Services), количество которой невелико. В США разрабатываются МКА наиболее перспективным из которых является антитело против серотипа А (NTM-1631, ХОМА), который завершил фазу 1 клинического испытания без серьезных побочных эффектов.

В России моноклональных терапевтических антител против ботулизма, Stx, ПА не разработано.

В качестве продуцента МКА наиболее часто используют CHO-клеточные линии или НЕК. Основными проблемами являются: низкий выход продукта, агрегация антител при кон-

центрировании и неполная идентичность процессов гликозилирования, происходящее в плазматических клетках человека, что может увеличить иммуногенность препарата. Для решения этих вопросов планируется использование современных методов генетического редактирования, позволяющих увеличить длительность жизни клеток-продуцентов, активность синтеза ими рекомбинантных антител, модулирование физико-химических свойств продукта, за счет регуляции гликозилирования, что позволит снизить образование агрегатов из антител в конечном продукте.

14. Создание отечественной платформы по производству компонентов системы CRISPR/CAS.

15. Разработка и внедрение генетических технологий для создания прототипов диагностических препаратов нового поколения.

**В целях обеспечения технологической независимости** планируется создание отечественной платформы по производству компонентов системы CRISPR/Cas, разработка прототипа диагностического препарата на основе комплексов CRISPR/Cas для определения РНК ВИЧ, разработка прототипа диагностического препарата на основе комплексов CRISPR/Cas для определения ДНК ВИЧ. Собственная платформа по производству Cas белков CRISPR системы направленного редактирования генома обеспечивает не только научно-технический задел для реализации широкого спектра научно-исследовательских фундаментальных и прикладных проектов по разработке генотерапевтических препаратов нового поколения различного назначения на базе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, но и предлагает новые возможности для производства высокотехнологичных белковых продуктов на территории Российской Федерации, которые могут применяться учеными для исследований в различных отраслях (биотехнология, сельское хозяйство и др.). Подобное высокотехнологичное производство, локализованное на территории Российской Федерации, способно решить проблемы импортзамещения и обеспечения технологической независимости России в этом важном направлении проведения геномных исследований, а также поднять российскую науку и экономику на новый уровень. Предполагается также осуществить поиск новых инструментов для редактирования генома, включая освоение имеющихся технологий и создание собственной базы для производства компонентов для осуществления генетического редактирования.

## **5. Организационная структура центра с указанием количества работников центра / научных сотрудников**

Руководителем Центра, состоящего из консорциума учреждений, является директор ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора (п. Оболensk Московской области), академик РАН И.А. Дятлов.

Заместителями руководителя Центра являются: директор ФБУН «Центральный институт эпидемиологии» Роспотребнадзора (г. Москва) – академик РАН В.Г. Акимкин и генеральный директор ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора (р.п. Кольцово Новосибирской области) – д.б.н. Р.А. Максютков.

Для выполнения задач Программы центра, будут задействованы основные отделы и лаборатории, осуществляющие:

- Коллекционную деятельность
- Исследования в области микробиологии
- Исследования в области молекулярной биологии и генетики
- Исследования в области особо опасных инфекций
- Исследования в области иммунологии и иммуногенетики
- Эксперименты с биологическими моделями (лабораторные животные, клеточные культуры и т.п.)
- Биотехнологические разработки
- Внедрение разработанных технологий, средств диагностики, профилактики и лечения в практическую деятельность

Общее количество научных работников, занятых в реализации представленной Программы в течение каждого года не будет превышать 150 человек с распределением по задействованным учреждениям:

- ФБУН ГНЦ ПМБ – не более 67 человек,
- ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» – не более 60 человек,
- ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии – не более 23 человек.



**ПЕРЕЧЕНЬ**  
Сотрудников ФБУН ГНЦ ПМБ, ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» и ФБУН ЦНИИЭ,  
задействованных в выполнении программы

<b>№ пп</b>	<b>Ф.И.О.</b>	<b>Должность</b>	<b>Функциональная нагрузка</b>
1.	Дятлов И.А.	Директор ФБУН ГНЦ ПМБ, руководитель ЦГИМУ	Руководство ЦГИМУ
2.	Шемякин И.Г.	Заместитель директора ФБУН ГНЦ ПМБ, заместитель руководителя ЦГИМУ	Руководство программами ЦГИМУ в ФБУН ГНЦ ПМБ
3.	Богун А.Г.	Ведущий научный сотрудник отдела коллекционных культур ФБУН ГНЦ ПМБ	Руководитель мероприятия по созданию коллекции патогенов
4.	Кисличкина А.А.	Старший научный сотрудник отдела коллекционных культур ФБУН ГНЦ ПМБ	Ответственный исполнитель мероприятия по созданию коллекции патогенов
5.	Мухина Т.Н.	Старший научный сотрудник отдела коллекционных культур ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по созданию коллекции патогенов
6.	Шишкина Л.А.	Младший научный сотрудник отдела коллекционных культур ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по созданию коллекции патогенов
7.	Благодатских С.А.	Младший научный сотрудник отдела коллекционных культур ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по созданию коллекции патогенов
8.	Детушев К.В.	Младший научный сотрудник отдела коллекционных культур ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по созданию коллекции патогенов
9.	Соломенцев В.И.	Младший научный сотрудник отдела коллекционных культур ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по созданию коллекции патогенов
10.	Фурсова Н.К.	Ведущий научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии ФБУН ГНЦ ПМБ	Руководитель мероприятия по антимикробной резистентности
11.	Детушева Е.В.	Научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по антимикробной резистентности
12.	Слукин П.В.	Научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по антимикробной резистентности
13.	Кузина Е.С.	Младший научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по антимикробной резистентности
14.	Воложанцев Н.В.	Ведущий научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии ФБУН ГНЦ ПМБ	Руководитель группы по разработке деполимераз бактериофагов
15.	Денисенко Е.А.	Младший научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по разработке деполимераз бактериофагов



16.	Ткачев А.Ю.	Стажер-исследователь отдела молекулярной микробиологии ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по разработке деполимераз бактериофагов
17.	Попова А.В.	Старший научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по разработке деполимераз бактериофагов
18.	Абаев И.В.	Ведущий научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии ФБУН ГНЦ ПМБ	Руководитель группы по разработке эндолизинов бактериофагов
19.	Скрябин Ю.П.	Научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по разработке эндолизинов бактериофагов
20.	Колчанова А.Д.	Младший научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по разработке эндолизинов бактериофагов
21.	Теймуразов М.Г.	Старший научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии ФБУН ГНЦ ПМБ	Руководитель группы по разработке бактериоцинов
22.	Абаимова А.А.	Младший научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по разработке бактериоцинов
23.	Новикова Т.С.	Младший научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по разработке бактериоцинов
24.	Бикетов С.Ф.	Ведущий научный сотрудник отдела иммунобиохимии патогенных микроорганизмов ФБУН ГНЦ ПМБ	Руководитель мероприятия по созданию средств диагностики и идентификации
25.	Ветчинин С.С.	Ведущий научный сотрудник отдела иммунобиохимии патогенных микроорганизмов ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по созданию средств диагностики и идентификации
26.	Баранова Е.В.	Ведущий научный сотрудник отдела иммунобиохимии патогенных микроорганизмов ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по созданию средств диагностики и идентификации
27.	Панферцев Е.А.	Старший научный сотрудник отдела иммунобиохимии патогенных микроорганизмов ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по созданию средств диагностики и идентификации
28.	Соловьев П.В.	Старший научный сотрудник отдела иммунобиохимии патогенных микроорганизмов ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по созданию средств диагностики и идентификации
29.	Щит И.Ю.	Старший научный сотрудник отдела иммунобиохимии патогенных микроорганизмов ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по созданию средств диагностики и идентификации
30.	Дятлова В.И.	Научный сотрудник отдела иммунобиохимии патогенных микроорганизмов ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по созданию средств диагностики и идентификации

31.	Хомяков А.Е.	Научный сотрудник отдела иммунобиохимии патогенных микроорганизмов ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по созданию средств диагностики и идентификации
32.	Шевяков А.Г.	Младший научный сотрудник отдела иммунобиохимии патогенных микроорганизмов ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по созданию средств диагностики и идентификации
33.	Горбатов А.А.	Младший научный сотрудник отдела иммунобиохимии патогенных микроорганизмов ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по созданию средств диагностики и идентификации
34.	Королева-Ушакова А.Г.	Младший научный сотрудник отдела иммунобиохимии патогенных микроорганизмов ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по созданию средств диагностики и идентификации
35.	Фурсов М.В.	Научный сотрудник отдела подготовки и усовершенствования специалистов ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по созданию средств диагностики и идентификации
36.	Баннов В.А.	Старший научный сотрудник отдела иммунобиохимии патогенных микроорганизмов ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по созданию средств диагностики и идентификации
37.	Асташкин Е.И.	Старший научный сотрудник отдела иммунобиохимии патогенных микроорганизмов ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по созданию средств диагностики и идентификации
38.	Анисимов А.П.	Заместитель директора по научной работе ФБУН ГНЦ ПМБ	Руководитель направления по созданию бактериальных вакцин
39.	Дентовская С.В.	Главный научный сотрудник отдела особо опасных инфекций ФБУН ГНЦ ПМБ	Руководитель мероприятия по созданию чумных вакцин
40.	Платонов М.Е.	Ведущий научный сотрудник отдела особо опасных инфекций ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по созданию чумных вакцин
41.	Красильникова Е.А.	Младший научный сотрудник отдела особо опасных инфекций ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по созданию чумных вакцин
42.	Павлов В.М.	Главный научный сотрудник отдела особо опасных инфекций ФБУН ГНЦ ПМБ	Руководитель мероприятия по созданию туляремийных вакцин
43.	Вахрамеева Г.М.	Научный сотрудник отдела особо опасных инфекций ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по созданию туляремийных вакцин
44.	Миронова Р.И.	Научный сотрудник отдела особо опасных инфекций ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по созданию туляремийных вакцин
45.	Вагайская А.С.	Младший научный сотрудник отдела особо опасных инфекций ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по созданию туляремийных вакцин

46.	Тимофеев В.С.	Ведущий научный сотрудник отдела особо опасных инфекций ФБУН ГНЦ ПМБ	Руководитель мероприятия по созданию сибирезвездных вакцин
47.	Бахтеева И.В.	Старший научный сотрудник отдела особо опасных инфекций ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по созданию сибирезвездных вакцин
48.	Гончарова Ю.О.	Младший научный сотрудник отдела особо опасных инфекций ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по созданию сибирезвездных вакцин
49.	Светоч Э.А.	Главный научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии ФБУН ГНЦ ПМБ	Руководитель мероприятия по созданию эшерихиозных вакцин
50.	Карцев Н.Н.	Старший научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по созданию эшерихиозных вакцин
51.	Канашенко М.Е.	Младший научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по созданию эшерихиозных вакцин
52.	Фирстова В.В.	Главный научный сотрудник отдела молекулярной биологии ФБУН ГНЦ ПМБ	Руководитель направления по созданию человеческих моноклональных антител (ЧМКА)
53.	Калмантаева О.В.	Научный сотрудник отдела молекулярной биологии ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по созданию ЧМКА
54.	Рябко А.К.	Научный сотрудник отдела молекулярной биологии ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по созданию ЧМКА
55.	Хлынцева А.Е.	Научный сотрудник отдела молекулярной биологии ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по созданию ЧМКА
56.	Марьин М.А.	Младший научный сотрудник отдела молекулярной биологии ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по созданию ЧМКА
57.	Карцева А.С.	Младший научный сотрудник отдела молекулярной биологии ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по созданию ЧМКА
58.	Мунтян Я.О.	Младший научный сотрудник отдела молекулярной биологии ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по созданию ЧМКА
59.	Силкина М.В.	Младший научный сотрудник отдела молекулярной биологии ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по созданию ЧМКА
60.	Рогозин М.М.	Младший научный сотрудник отдела молекулярной биологии ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель мероприятия по созданию ЧМКА
61.	Дунайцев И.А.	Ведущий научный сотрудник отдела биотехнологии ФБУН ГНЦ ПМБ	Руководитель группы биотехнологов
62.	Иванов С.А.	Ведущий научный сотрудник отдела особо опасных инфекций	Исполнитель группы биотехнологов

63.	Жумакаев Р.Х.	Стажер-исследователь отдела биотехнологии ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель группы биотехнологов
64.	Калмантаев Т.А.	Научный сотрудник отдела биотехнологии ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель группы биотехнологов
65.	Борзилов А.И.	Ведущий научный сотрудник лаборатории биомоделей ФБУН ГНЦ ПМБ	Руководитель группы работы с лабораторными животными
66.	Комбарова Т.И.	Старший научный сотрудник лаборатории биомоделей ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель группы работы с лабораторными животными
67.	Коробова О.В.	Старший научный сотрудник лаборатории биомоделей ФБУН ГНЦ ПМБ	Исполнитель группы работы с лабораторными животными
68.	Максютов Р.А.	Генеральный директор ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Заместитель руководителя ЦГИМУ
69.	Гаврилова Е.В.	Заместитель генерального директора по научной работе ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Руководство программами ЦГИМУ в ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»
70.	Агафонов А.П.	Заместитель генерального директора по научной работе ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Руководитель мероприятия по изучению вирома
71.	Антонец Д.В.	Старший научный сотрудник теоретического отдела ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Ответственный исполнитель мероприятия по изучению вирома
72.	Непомнящих Т.С.	Ведущий научный сотрудник информационно-аналитического отдела ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель мероприятия по изучению вирома
73.	Петров В.Н.	Заведующий информационно-аналитическим отделом ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель мероприятия по изучению вирома
74.	Старческая М.Е.	Стажер-исследователь теоретического отдела ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель мероприятия по изучению вирома
75.	Локтев В.Б.	Заведующий отделом флавивирусов и вирусных гепатитов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель мероприятия по изучению вирома
76.	Терновой В.А.	Ведущий научный сотрудник отдела флавивирусов и вирусных гепатитов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель мероприятия по изучению вирома
77.	Швалов А.Н.	Старший научный сотрудник отдела флавивирусов и вирусных гепатитов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель мероприятия по изучению вирома
78.	Гладышева А.В.	Стажер-исследователь отдела флавивирусов и вирусных гепатитов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель мероприятия по изучению вирома
79.	Карташов М.Ю.	Старший научный сотрудник отдела флавивирусов и вирусных гепатитов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель мероприятия по изучению вирома

80.	Кривошеина Е.И.	Стажер-исследователь отдела флавивирусов и вирусных гепатитов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель мероприятия по изучению вирома
81.	Кузнецов А.И.	Стажер-исследователь отдела флавивирусов и вирусных гепатитов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель мероприятия по изучению вирома
82.	Пьянков О.В.	Заведующий отделом «Коллекция микроорганизмов» ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель мероприятия по изучению вирома
83.	Боднев С.А.	Ведущий научный сотрудник отдела «Коллекция микроорганизмов» ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель мероприятия по изучению вирома
84.	Сергеев А.А.	Ведущий научный сотрудник отдела «Коллекция микроорганизмов» ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель мероприятия по изучению вирома
85.	Щелкунов С.Н.	Главный научный сотрудник отдела геномных исследований ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель мероприятия по изучению вирома
86.	Рыжиков А.Б.	Заведующий отделом зоонозных инфекций и гриппа ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Руководитель направления по созданию вакцины против гриппа
87.	Пьянкова О.Г.	Ведущий научный сотрудник отдела зоонозных инфекций и гриппа ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель направления по созданию вакцины против гриппа
88.	Сулопаров И.М.	Старший научный сотрудник отдела зоонозных инфекций и гриппа ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель направления по созданию вакцины против гриппа
89.	Колосова Н.П.	Научный сотрудник отдела зоонозных инфекций и гриппа ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель направления по созданию вакцины против гриппа
90.	Святченко С.В.	Младший научный сотрудник отдела зоонозных инфекций и гриппа ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель направления по созданию вакцины против гриппа
91.	Скрипкин С.С.	Стажер-исследователь отдела геномных исследований ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель направления по созданию вакцины против гриппа
92.	Радаева И.Ф.	Ведущий научный сотрудник отдел клеточных технологий ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель направления по созданию вакцины против гриппа
93.	Сенькина Т.Ю.	Главный специалист отдел клеточных технологий ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель направления по созданию вакцины против гриппа
94.	Думченко Н.Б.	Научный сотрудник отдел клеточных технологий ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель направления по созданию вакцины против гриппа
95.	Юдкин Д.В.	Заведующий отделом геномных исследований ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Руководитель направлений по созданию клеточных линий и методов лечения ВИЧ
96.	Дольский А.А.	Младший научный сотрудник отдела геномных исследований ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель направления по созданию клеточных линий

97.	Грищенко И.А.	Младший научный сотрудник отдела геномных исследований ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель направления по созданию клеточных линий
98.	Матвеева А.К.	Лаборант-исследователь отдела геномных исследований ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель направления по созданию клеточных линий
99.	Пурвиньш Я.В.	Стажер-исследователь отдела геномных исследований ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель направления по созданию клеточных линий
100.	Трегубчак Т.В.	Ведущий научный сотрудник отдела геномных исследований ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель направления по созданию клеточных линий
101.	Тишин А.Е.	Лаборант-исследователь отдела геномных исследований ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель направления по созданию клеточных линий
102.	Ивкина Д.И.	Лаборант-исследователь отдела геномных исследований ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель направления по созданию клеточных линий
103.	Сальникова О.П.	Лаборант-исследователь отдела геномных исследований ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель направления по созданию методов лечения ВИЧ
104.	Шитик Е.М.	Младший научный сотрудник отдела геномных исследований ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель направления по созданию методов лечения ВИЧ
105.	Доме А.С.	Лаборант-исследователь отдела геномных исследований ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель направления по созданию методов лечения ВИЧ
106.	Гашникова Н.М.	Заведующая отделом ретровирусов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель направления по созданию методов лечения ВИЧ
107.	Тотменин А.В.	Ведущий научный сотрудник отдела ретровирусов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель направления по созданию методов лечения ВИЧ
108.	Нефедова А.А.	Стажер-исследователь отдела ретровирусов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель направления по созданию методов лечения ВИЧ
109.	Гашникова М.П.	Лаборант-исследователь отдела ретровирусов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель направления по созданию методов лечения ВИЧ
110.	Бочкарева М.Д.	Лаборант-исследователь отдела геномных исследований ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель направления по созданию методов лечения ВИЧ
111.	Соболевская Э.В.	Лаборант-исследователь отдела геномных исследований ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель направления по созданию методов лечения ВИЧ
112.	Иматдинов И.Р.	Ведущий научный сотрудник отдела геномных исследований ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Руководитель направлений по созданию антител и вакцины против ООВИ
113.	Сабанцева Е.А.	Лаборант-исследователь отдела геномных исследований ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель направления по созданию вакцины против ООВИ

114.	Сульгина Т.В.	Лаборант-исследователь отдела геномных исследований ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель направления по созданию вакцины против ООВИ
115.	Зайковская А.В.	Старший научный сотрудник отдела «Коллекция микроорганизмов» ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель направления по созданию вакцины против ООВИ
116.	Карпенко Л.И.	Ведущий научный сотрудник отдела биоинженерии ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель направления по созданию вакцины против ООВИ
117.	Рудометов А.П.	Научный сотрудник отдела биоинженерии ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель направления по созданию вакцины против ООВИ
118.	Щербакова Н.С.	Старший научный сотрудник отдела биоинженерии ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель направления по созданию вакцины против ООВИ
119.	Богрянцева М.П.	Заведующий отделом биологического и технологического контроля ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель направлений по созданию вакцин и антител
120.	Зимонина А.А.	Лаборант-исследователь отдела геномных исследований ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель направления по созданию антител
121.	Несмеянова В.И.	Лаборант-исследователь отдела геномных исследований ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель направления по созданию антител
122.	Бауэр Т.В.	Младший научный сотрудник отдела геномных исследований ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель направления по созданию антител
123.	Щербаков Д.Н.	Ведущий научный сотрудник отдела биоинженерии ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Ответственный исполнитель направления по созданию антител
124.	Волкова Н.В.	Младший научный сотрудник отдела биоинженерии ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель направления по созданию антител
125.	Зыбкина А.В.	Младший научный сотрудник отдела биоинженерии ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель направления по созданию антител
126.	Кабанов А.С.	Старший научный сотрудник отдела «Коллекция микроорганизмов» ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель направления по созданию антител
127.	Прыткова О.В.	Заведующий отделом координации НИР и ОКР ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»	Исполнитель направлений по созданию вакцин и антител
128.	Акимкин В.Г.	Директор ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии	Заместитель руководителя ЦГИМУ по биологической безопасности
129.	Тюменцев А.И.	Руководитель научной группы молекулярной и клеточной биологии ОМДиЭ ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии	Руководитель направления «Генотерапия CRISPR/Cas»
130.	Тюменцева М.А.	Старший научный сотрудник научной группы молекулярной и	Исполнитель работ по направлению «Генотерапия CRISPR/Cas»

		клеточной биологии ОМДиЭ ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии	
131.	Атрощик Е.А.	Лаборант-исследователь научной группы молекулярной и клеточной биологии научной группы молекулярной и клеточной биологии ОМДиЭ ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии	Исполнитель работ по направлению «Генотерапия CRISPR/Cas»
132.	Карбышев К.С.	Руководитель направления развития и сопровождения доклинических исследований научной группы молекулярной и клеточной биологии научной группы молекулярной и клеточной биологии ОМДиЭ ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии	Исполнитель работ по направлению «Генотерапия CRISPR/Cas»
133.	Валиахметова Э.Р.	Лаборант-исследователь научной группы молекулярной и клеточной биологии ОМДиЭ ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора	Исполнитель работ по направлению «Генотерапия CRISPR/Cas»
134.	Сперанская А.С.	Научный сотрудник научной группы разработки новых методов диагностики на основе технологии секвенирования следующего поколения ОМДиЭ ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии	Исполнитель работ по направлению «Генотерапия CRISPR/Cas»
135.	Валдохина А.В.	Младший научный сотрудник научной группы генной инженерии и биотехнологии ОМДиЭ ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии	Исполнитель работ по направлению «Генотерапия CRISPR/Cas»
136.	Шеленков А.А.	Научный сотрудник научной группы новых технологий молекулярного анализа ОМДиЭ ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии	Исполнитель работ по направлению «Генотерапия CRISPR/Cas»
137.	Шагин Д.А.	Заведующий ОМДиЭ ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии	Руководитель направления «Диагностика CRISPR/Cas»
138.	Петров В.В.	Руководитель научной группы разработки новых молекулярно-биологических технологий ОМДиЭ ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии	Исполнитель работ по направлению «Диагностика CRISPR/Cas»
139.	Красовитов К.В.	Лаборант-исследователь научной группы разработки новых молекулярно-биологических технологий ОМДиЭ ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии	Исполнитель работ по направлению «Диагностика CRISPR/Cas»
140.	Беликова А.В.	Младший научный сотрудник научной группы разработки новых молекулярно-биологических технологий ОМДиЭ ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии	Исполнитель работ по направлению «Диагностика CRISPR/Cas»



141.	Шустова М.И.	Младший научный сотрудник научной группы разработки новых молекулярно-биологических технологий ОМДиЭ ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии	Исполнитель работ по направлению «Диагностика CRISPR/Cas»
142.	Михайлова Ю.В.	Руководитель научной группы новых технологий молекулярного анализа ОМДиЭ ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии	Исполнитель работ по направлению «Диагностика CRISPR/Cas»
143.	Янушевич Ю.Г.	Научный сотрудник научной группы новых технологий молекулярного анализа ОМДиЭ ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии	Исполнитель работ по направлению «Диагностика CRISPR/Cas»
144.	Буланенко В.П.	Младший научный сотрудник научной группы генной инженерии и биотехнологии ОМДиЭ ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии	Исполнитель работ по направлению «Диагностика CRISPR/Cas»
145.	Самойлов А.Е.	Биоинформатик научной группы разработки новых методов диагностики на основе технологии секвенирования следующего поколения ОМДиЭ ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии	Исполнитель работ по направлению «Диагностика CRISPR/Cas»
146.	Родионова Е.Н.	Заведующий лабораторией научно-производственной лаборатории ОМДиЭ ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии	Руководитель направления «Производство компонентов CRISPR/Cas»
147.	Судьина А.Е.	Руководитель научной группы протеомного анализа ОМДиЭ ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии	Исполнитель работ по направлению «Производство компонентов CRISPR/Cas»
148.	Манзенюк И.Н.	Помощник директора по научной работе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии	Исполнитель работ по направлению «Производство компонентов CRISPR/Cas»
149.	Петрова Н.С.	Главный технолог научно-производственной лаборатории ОМДиЭ ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии	Исполнитель работ по направлению «Производство компонентов CRISPR/Cas»
150.	Титова Д.Г.	Координатор научно-исследовательских проектов Сектора управления проектами ОМДиЭ ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии	Исполнитель работ по направлению «Производство компонентов CRISPR/Cas»