Проект мониторинга зоонозных вирусных инфекций

Редактор: Климова Анна

Дата и время последней редакции: 20.12.23 16:00  
  
ЦЕЛЬ: определить вероятность возможности межвидового перехода и пандемический потенциал

# Литературный обзор

Заразные (инфекционные и инвазионные) болезни животных и человека являются одними из наиболее значимых опасных биологических факторов [1]. Потому разработка систем непрерывного наблюдения за зоонозными вирусными инфекциями является одним из наиболее перспективных направлений развития способов контроля вирусных инфекций.

В статье, посвященной обзору существующих систем контроля вирусов, представлен анализ современных систем мониторинга [11]. Наиболее яркими примерами действующих региональных, национальных и международных сетей наблюдения за вирусами могут послужить следующие проекты:

1. Pennsylvania's West Nile Virus Control Program — Программа контроля вируса Западного Нила (ВЗН) в Пенсильвании, США [7], которая направлена на борьбу с распространением ВЗН. Эта программа представляет сеть из 67 станций, на которых проходит сбор материалов от птиц, комаров, млекопитающих и больных людей. В дальнейшем материалы, поступившие на станции, тестируют на зараженность ВЗН. Все результаты вносятся в геоинформационную систему и предоставляются всем желающим свободно в режиме реального времени как в виде оригинальных табличных данных, так и в обработанном виде (например, в форме оценки конкретных территорий по риску заражения ВЗН). С учетом полученных данных принимается решение о проведении конкретных профилактических мероприятий (санитарно-гигиеническая обработка территории, обработка водоемов пестицидами, разъяснительная работа с населением, раннее выявление заболевших и др.).
2. Epizone — Европейская экспертная Сеть по диагностике и контролю зоонозных инфекций [6]. Включает 17 институтов медицинского, ветеринарного и биологического профиля из Евросоюза (14 институтов), Турции (1) и Китая (2) а также Продовольственную и сельскохозяйственную организацию ООН. Главной целью сети является обмен информацией и технологиями между учеными Евросоюза, однако Сеть проводит 7 собственных научных тем (23 рабочих проекта), в том числе направленных на мониторинг вирусных инфекций среди животных и оценку опасности этих инфекций для людей. Сеть ведет наблюдения за циркуляцией на территории Евросоюза 15 зоонозных вирусных инфекций, включая такие важные патогены человека, как вирус гриппа птиц H5N1, вирус западного Нила, вирус Крымской-Конго геморрагической лихорадки. В рамках проекта используются унифицированные экспериментальные протоколы, для участников проекта обобщен доступ к полевым образцам, банкам клеточных и вирусных культур, коллекциям сывороток крови и т.п. Однако доступ к базам данных проекта ограничен, и информация доступна только по согласованию с одним из участников Сети.

В Российской Федерации целенаправленные наблюдения за вирусными инфекциями проводятся только в связи с ухудшением эпидемической ситуации по заболеваемости гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями — ОРВИ (Приказ Минздравсоцразвития № 883 от 10 ноября 2009 г.) в рамках «Системы мониторинга и профилактики гриппа, вызванного вирусом А/НШ1 и сезонными штаммами, других ОРВИ и вирусных пневмоний» [5]. Кроме этого, существует программа Государственного надзора за особо опасными и природно-очаговыми инфекциями бактериальной и вирусной этиологии, ориентированная на выполнение в учреждениях, институтах и региональных центрах Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзора). С одной стороны, эта программа рассчитана на более широкий спектр возбудителей, однако, с другой стороны, в ее задачи не входит целенаправленное исследование миграций и эволюции вирусов в реальном времени. Последнее обстоятельство тормозит возможности своевременной оценки экологических угроз населению и не позволяет заблаговременно прогнозировать возникновение эпидемической ситуации и принимать предупредительные профилактические меры. Получаемая в рамках этой программы информация зачастую носит закрытый характер и не доступна большинству специалистов из других ведомств, что также снижает прогностическую и научную ценность полученных данных.

Основными принципами организации современной системы мониторинга патогенных вирусов, основанными на сравнении организационных схем и методического вооружения проанализированных систем, являются:

* функционирование в форме «рабочих сетей» («network») из нескольких организаций различной ведомственной, региональной и национальной принадлежности;
* широкое применение генетических и биологических методов для раннего обнаружения вирусов и оценки их патогенного потенциала;
* обязательное использование биоинформационного анализа;
* обязательное использование геоинформационных технологий;
* свободный обмен информацией внутри системы и (во многих случаях) свободное предоставление большей части информации внешним пользователям.

Как правило, такие системы ориентированы на мониторинг и профилактику 1—2 инфекций в региональном масштабе. Более крупные системы, работающие на национальном и международном уровне и контролирующие 10 и более инфекций, действуют скорее как экспертно-аналитические центры. Они собирают и анализируют данные, обеспечивают ученым, врачам и ветеринарам свободный обмен первичными образцами и коллекционными материалами, технологиями, экспертными и материально-техническими возможностями и предоставляют национальным организациям здравоохранения готовую прогностическую информацию для принятия информированных решений по проведению профилактических мероприятий.

Общий недостаток всех существующих систем слежения состоит в том, что целенаправленная борьба с вирусными инфекциями начинается только тогда, когда уже есть заболевшие, а в некоторых случаях - даже погибшие люди. В настоящее время во всем мире нет ни одной системы слежения, которая давала бы исчерпывающую характеристику вирусов, циркулирующих в природе, в режиме упреждения заболеваний человека. Кроме этого, большинство систем слежения за вирусами направлены на изучение нескольких хорошо известных возбудителей заболеваний и не позволяют выявлять и оценивать патогенный потенциал новых, либо ранее неизвестных видов вирусов для конкретной местности. Вследствие этого, современные схемы профилактики вирусных инфекций начинают работать только после начала массовых заболеваний людей, вызванных появлением новых вариантов вирусов.

В связи с тем перспективным направлением является применение новых методов геномного анализа, основанных на технологии секвенирования следующего поколения (NGS, next generation sequencing), с помощью которых без выделения биологического агента определить и проанализировать его генетические свойства. Это дает реальную возможность установить природу эпидемической ситуации и составить план по минимизации последствий или ее ликвидации. Технологии секвенирования нового поколения дают возможность анализировать всю совокупность вирусов, ассоциированных с определенным позвоночным хозяином или переносчиком (виром). Дальнейший анализ последовательностей позволит быстро идентифицировать новые или дивергентные вирусы, определять возможный источник появления новых зоонозных инфекций, анализировать структуру вирома животных с целью контроля изменений в его структуре, которые приводят к появлению новых патогенов, проводить геномный анализ дивергентных штаммов для усовершенствования молекулярных методов диагностики [10]. Идеальным подходом было бы количественное определение относительного риска заражения человека при соответствующем воздействии только на основе данных о последовательности. Путем выявления вирусов высокого риска, требующих дальнейшего изучения, такие прогнозы могли бы смягчить растущий дисбаланс между быстрыми темпами обнаружения вирусов и меньшей производительностью полевых и лабораторных исследований, необходимых для всесторонней оценки риска [14].

## Источники информации

* Международная база данных генетических последовательностей GenBank
* Результаты исследований РНК-вирома зоонозных инфекций синантропных млекопитающих и птиц   
    
  Передача зоонозных заболеваний происходит различными путями в зависимости от прямого или косвенного контакта человека с источником животного происхождения или сопутствующими продуктами. Одним из способов передачи инфекции является употребление в пищу зараженного или недоваренного молока, мяса и яиц, а также сырых фруктов и овощей, загрязненных экскрементами домашнего скота. Другими путями заражения являются прямой контакт с биологическими жидкостями инфицированных животных или царапины или укусы и косвенный контакт с местами обитания животных или загрязненными поверхностями или укусы насекомых-переносчиков (клещей или комаров).   
  Болезни, вызываемые употреблением зараженных пищевых продуктов, представляют глобальную проблему общественного здравоохранения, затрагивая страны по всему миру. Особенно в странах с низким и средним уровнем дохода риск распространения зоонозного заболевания выше из-за используемых методов ведения сельского хозяйства, забоя скота, переработки и обеззараживания, а также слабого ветеринарного контроля заболеваний [12].   
  Большинство (около 80%) известных источников зоонозных заболеваний являются млекопитающими, за ними следуют птицы [15]. Рукокрылые - важный природный резервуар зоонозных и зооантропонозных вирусов, обладающих эпидемическим и пандемическим потенциалом, за ними следуют грызуны, плотоядные и приматы.   
  Потому в качестве объектов исследования были выбраны летучие мыши – переносчики SARS-подобных коронавирусов, а также множества других возбудителей зоонозов, включая геморрагические лихорадки и бешенство [9], крупный рогатый скот, 60 % инфекционных заболеваний которого являются антропозоонозными [8] и домашняя птица, являющаяся основным резервуаром вируса гриппа А [4].
* Результаты исследований генома возбудителей зоонозных вирусных инфекций на предмет изменения тропизма  
    
  Новые РНК-вирусы широко различаются по своей вирулентности, потенциальными предикторами которой являются путь передачи и тканевой тропизм. В результате исследования, направленного на построение модели, предсказывающей вирулентность конкретного вируса, было обнаружено, что тяжесть вирусной инфекции неслучайно распределена по семействам вирусов и что, помимо таксономии, тяжелое течение заболевания предсказывается факторами риска тканевого тропизма и, в меньшей степени, путем передачи и уровнем трансмиссивности от человека к человеку. Так, вирусы вызовут тяжелое заболевание, если они вызывают системные инфекции, имеют нервный или почечный тропизм, передаются при прямом контакте или дыхательными путями или имеют ограниченную способность к передаче между людьми [2]

Все исследования будут проводиться с биоматериалом, собранном на территории Южного федерального округа России (Республика Крым, Краснодарский край), дружественных стран Юго-Восточной Азии (КНР) и Африки (). В данных регионах высок риск распространения зоонозных инфекций в результате антропогенных изменений (увеличение численности переносчиков в результате упрощения экосистем), наличия теплого климата, благоприятного для размножения грызунов и циркулирования вирусов во внешней среде, высокой численности населения и движения человеческих масс, широкого развития агарного сектора с большим кол-вом сельско-хозяйственных животных и наличия природных катаклизмов [17].

Методы обработки информации   
Основной целью обработки полученной информации из приведенных источников является определение пандемического потенциала инфекции. Сделать это можно, используя следующие методы:

* Анализ генетических последовательностей  
    
  В процессе экспериментов образуется пул генетических последовательностей, которые, вместе с извлеченными геномами из GenBank, подвергнутся множественному выравниванию и филогенетическому анализу с оценкой расстояния между ними, выраженной в проценте гомологи. Филогенетические исследования вирусов часто используются для понимания различных аспектов эволюции вируса и все чаще применяется в оценке эволюции ключевых фенотипических признаков, таких как вирулентность [3].
* Молекулярный докинг с целью определения тропности вируса к рецепторам клеток человека   
    
  Молекулярный докинг - метод молекулярного моделирования, позволяющий предсказать наиболее выгодную для образования устойчивого комплекса ориентацию и конформацию одной лиганда в сайте связывания рецептора [13]. С его помощью возможно определить степень связывания вирусного эпитопа с рецепторами и структурами, принадлежащими разным видам или тканям. Таким образом предполагается тропность вирусной частицы и восприимчивость к нему различных хозяев.  
  Подобные эксперименты проводились на примере SARS-Cov-2 [16], а их результаты объяснили случаи заражения домашних животных и определили возможные терапевтические мишени, которые, в свою очередь, помогли бы контролировать распространение пандемии среди промежуточных хозяев.
* вирусологические: эксперименты на клеточных культурах и живых моделях  
    
  Экспериментальные методы in vitro и in vivo позволяют оценить параметры из жизненного цикла вируса, такие как летальность, способ течения, длительность инкубационного периода, устойчивость во внешней среде. В дальнейшем эти данные могут применены для оценки пандемического потенциала инфекционного заболевания.  
  К тому же исследования на клеточных культурах и живых моделях является этапом подтверждения исследований in silico [3].
* БД
* искуственные нейросети

сублетальное течение, длительный инкубационный период,

аэрогенный или водный путь передачи, высокая устойчивость во внешней среде; молекулярный докинг – тропность ;

искуственные нейросети - решение задаси классификации и прогнозирования межвидового перехода;

# результат, отчет об информации

вставить еще систему мониторинга из США

# Источники информации:

1. Субботина, И. А. Зоонозные болезни в вопросе биологической безопасности, их мониторинг и профилактика / И.А. Субботина – Текст : непосредственный. // Transactions of the educational establishment “Vitebsk the Order of “the Badge of Honor” State Academy of Veterinary Medicine. 2023. Т. 59. № 2. – С. 70-73.

2. Brierley, L. Tissue tropism and transmission ecology predict virulence of human RNA viruses / L. Brierley, A.B. Pedersen, M.E.J. Woolhouse – Текст : непосредственный. // PLOS Biology. 2019. Т. 17. № 11. – С. e3000206.

3. Geoghegan, J. L. The phylogenomics of evolving virus virulence / J.L. Geoghegan, E.C. Holmes – Text : direct // Nature Reviews Genetics. 2018. Vol. 19. № 12. – P. 756-769.

4. Recht, J. Host Diversity and Origin of Zoonoses: The Ancient and the New / J. Recht, V.J. Schuenemann, M.R. Sánchez-Villagra – Text : direct // Animals. 2020. Vol. 10. Host Diversity and Origin of Zoonoses. № 9. – P. 1672.

5. Министерство здравоохранения Российской Федерации – Официальный сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации. – URL: https://minzdrav.gov.ru/ (дата обращения: 20.12.2023) – Текст: электронный.

6. EPIZONE European Research Group. – URL: https://www.epizone-eu.nethttps://www.epizone-eu.net/en/home.htm (дата обращения: 20.12.2023) – Текст: электронный.

7. PA’s West Nile Virus Control Program. – URL: https://surdotly.com/i/westnile.state.pa.us/ (дата обращения: 20.12.2023) – Текст: электронный.

8. Красиков, А. Эпизоотологический анализ основных бактериальных и вирусных инфекционных болезней крупного рогатогоскота на территории Омской области / А. Красиков, А. Зуев, Т. Ермакова // Ветеринарно-санитарные мероприятия по предупреждению антропозоонозов и незаразных болезней животных. 2018. – С. 39-47.

9. Леншин, С. Летучие мыши субтропической зоны Краснодарского края России как возможный резервуар зоонозных вирусных инфекций // Вопросы вирусологии. 2021. Т. 66. № 2. – С. 112-122.

10. Львов, Д. К. Актуальные подходы к анализу вирусных геномов в интересах биобезопасности // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2019. Т. 8. № 2 (29). – С. 96-101.

11. Хаснатинов, М. А. Современные способы мониторинга вирусных патогенов и перспективы создания системы эколого-эпидемиологического мониторинга вирусов в окружающей среде / М.А. Хаснатинов, Г.А. Данчинова – Текст : непосредственный. // Acta Biomedica Scientifica. 2011. № 5. – С. 195-198.

12. Karesh, W. B. Ecology of zoonoses: natural and unnatural histories // The Lancet. 2012. Т. 380. № 9857. – С. 1936-1945.

13. Lengauer, T. Computational methods for biomolecular docking / T. Lengauer, M. Rarey – Текст : непосредственный. // Current Opinion in Structural Biology. 1996. Т. 6. № 3. – С. 402-406.

14. Mollentze, N. Identifying and prioritizing potential human-infecting viruses from their genome sequences / N. Mollentze, S.A. Babayan, D.G. Streicker – Текст : непосредственный. // PLoS Biology. 2021. Т. 19. № 9. – С. e3001390.

15. Morse, S. S. Prediction and prevention of the next pandemic zoonosis // The Lancet. 2012. Т. 380. № 9857. – С. 1956-1965.

16. Rangel, H. R. SARS-CoV-2 host tropism: An in silico analysis of the main cellular factors // Virus Research. 2020. Т. 289. SARS-CoV-2 host tropism. – С. 198154.

17. Reed, K. D. Viral Zoonoses / K.D. Reed – Текст : непосредственный. // Reference Module in Biomedical Sciences. 2018. – С. B978-0-12-801238-3.95729-5.