

I. Научно-технические программы и гранты

1) НТП «Разработка научных основ единой для Республики Казахстан системы мониторинга, диагностики и микробного коллекционирования возбудителей особо опасных, «возвращающихся», вновь возникающих и завозных инфекций» (2018-2020 годы)

Полученные результаты и их новизна:

- Впервые проведено типирование 50 коллекционных штаммов сибирской язвы и 50 коллекционных штаммов туляремийного микроба с использованием MLVA-31 (для *B. anthracis*) и MLVA-25 (для *F. tularensis*) VNTR маркерам; определены кластеры и генотипы возбудителей; определено их географическое происхождение, связь с источником.

- Впервые в эксперименте *in vitro* оценена чувствительность штаммов чумного микроба к двум новым антибактериальным препаратам: цефепим (цефалоспорин IV поколения) и ломфлокс (фторхинолон III поколения); проведено сравнительное исследование чувствительности свежeweыделенных и музейных штаммов иерсиний, пастерелл, листерий. Определены рациональные методы их использования в профилактике и лечении.

- Определены современные подходы к мониторингу чувствительности дезинфицирующих средств: SporGon. TX 651 (TexQ), Peridox RTU, Bleach-RITE, гипохлорит натрия 12%, средств Ushbetin, Баладез®Ультра плюс, Фармдезин-ультра плюс, Хлор-ДП», «Дезостерил-ПРЕМИУМ», «Оксидецил» в отношении тест-штаммов чумного микроба, других иерсиниозов и пастерелл.

- Впервые в Казахстане определена этиологическая роль вновь возникающих вирусов Карши, Тамды, Иссык-Кульской лихорадки, лихорадки долины Сырдарьи в возникновении заболеваний, вызывающих геморрагические, лихорадочные состояния у людей. Сконструировано и изготовлено 24 олигонуклеотидных праймера и 9 флюоресцентных зондов к этим вирусам и разработан протокол постановки ПЦР с разработанными праймерами.

- Впервые проведена дифференциация изученных территорий по степени риска заражения ККГЛ, ГЛПС с проведением картографирования.

- Впервые в РК разработана ПЦР тест-система для выявления ДНК чумного микроба в режиме реального времени по генам: YPO-2088, *caf1* и *pst*, отвечающим за синтез F1 и пестицина 1. Разработаны нормативные документы (СОП, стандарт организации) на разработанную тест-систему для регистрации в Государственном реестре изделий медицинского назначения РК.

- Впервые в программе EpiInfo 7 создана база данных 104 референтных штаммов холерного вибриона из различных областей Казахстана для индикации, идентификации и дифференциации возбудителя при эпидемиях, завозных случаях; проведена электронная паспортизация референтных штаммов в программе ArcGIS 10.6.

- Впервые в Казахстане разработаны научные основы изучения иксодовых клещей – переносчиков возбудителей, циркулирующих в природных очагах ООИ юга, юго-востока и северо-запада Казахстана. Составлена электронная база данных по 33 видам иксодовых клещей Казахстана. Впервые в программе ArcMap составлены карты распространения 27 видов иксодовых клещей изучаемых регионов.

- Впервые проведена ревизионная оценка технологии и методов хранения микробной коллекции бруцелл, сибирской язвы, туляремии, холерного вибриона и чумного микроба с оценкой степени биологической безопасности при формировании национального фонда микроорганизмов ООИ;

- Впервые усовершенствованы научные информационно-справочные каталоги по коллекционным штаммам сибирской язвы, бруцелл, туляремии, холеры и чумного микроба РКМДВООИ КНЦКЗИ с помощью PACS версии 5.8;

- Впервые сформирована, отвечающая международным стандартам, коллекция штаммов особо опасных, возвращающихся, вновь возникающих и завозных инфекций человека и животных, для консолидации и хранения на базе депозитария в ЦРЛ.

- Впервые разработаны индикаторы и аналитические программы для определения биорисков, а также стратегия управления рисками для предупреждения заражения персонала при работе с возбудителями чумы, бруцеллеза, туляремии в специализированных лабораториях.

- Впервые создана система быстрого информационного обеспечения эпидемиологического мониторинга сибирской язвы и чумы. Разработана система синдромального эпидемиологического надзора за геморрагическим синдромом с лихорадкой и комплексная система подготовки специалистов в области эпидемиологии и биобезопасности с использованием тематических исследований.

- Впервые в Казахстане созданы и внедрены информационные прогнозно-аналитические системы для обеспечения и анализа мониторинга природных очагов ООИ (чума, туляремия, сибирская язва и ККГЛ).

Степень внедрения: изданы 3 методических рекомендации; получено 10 патентов РК, 1 Европатент, 6 свидетельств на объект авторского права. Издана 1 монография. Опубликовано: 69 научных статей, из них 5 - в рейтинговых зарубежных изданиях; 39 тезисов в материалах международных и 1 - в материалах республиканской конференций. Получен 51 акта внедрения.

По результатам Государственной научно-технической экспертизы, заключительный отчет по НТП «Разработка научных основ единой для Республики Казахстан системы мониторинга, диагностики и микробного коллекционирования возбудителей особо опасных, «возвращающихся», вновь возникающих и завозных инфекций» (2018-2020 г.г.) набрал 28 баллов с пороговой оценкой - высокая.

По гранту AP05133153 МОН РК 2018-2020 гг. «Популяционные экологические варианты носителя, переносчика и возбудителя чумы в Среднеазиатском природном пустынном очаге чумы»: изучены фенотипические свойства и различия популяций *R. orimus*, рода *Xenopsylla* и *Y. pestis* из автономных очагов Центрально-Азиатского очага чумы: Прибалхашского, Бетпақдалинского и Предустюртского. Выявлены отличия в параметрах черепа между *R. orimus* из различных популяций ареала. Блохи рода *Xenopsylla* дифференцированы по морфометрическим параметрам. Блохи *X. hirtipes*, отловленные в Прибалхашском и Бетпақдалинском очагах, отличаются от блох из других очагов по расстоянию между глазной и теменной щетинками, между теменной и угловой щетинками.

Выявлена дискретность популяций *R. orimus* по гену цитохрома *b* митохондриального генома из трех автономных очагов чумы. Филогенетический анализ *R. orimus* кластеризовал три крупных кластера. Первый кластер – последовательности *R. orimus*, отловленных в Казахстане и Китае. Второй и третий – последовательности песчанки, отловленной в Иране.

У блох рода *Xenopsylla* *g. minax* обнаружены генетические различия по нуклеотидной последовательности *Cox2* гена митохондриальной ДНК.

Штаммы *Y. pestis* относятся к трем биологическим вариантам: *Antiqua*, *Mediaevalis* и *Orientalis*.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что географическая, экологическая изоляция и естественный отбор привели к гетерогенности трех описываемых популяций большой песчанки, блох переносчиков и возбудителя чумы. Опубликовано 3 статьи и 1 монография. Соисполнителями данного грантового проекта являлись КазНУ им. Аль-Фараби и НЦБ МОН РК.

По результатам Государственной научно-технической экспертизы, заключительный отчет по гранту AP05133153 «Популяционные экологические варианты носителя, переносчика и возбудителя чумы в Среднеазиатском природном пустынном очаге чумы» (2018-2020 г.г.) набрал 19 баллов с пороговой оценкой - средний.

По гранту AP05134541 МОН РК 2018-2020 гг. «Совершенствование экспериментальных исследований с лабораторными животными в Республике Казахстан»: организовано производство 4-х линий SPF лабораторных животных: 1) аутбредные мыши ICR, 2) аутбредные крысы Sprague Dawley, 3) инбредные мыши C57BL/6, 4) инбредные мыши BALB/c

Впервые в Казахстане проведен мониторинг здоровья лабораторных животных (мышей, крыс и кроликов) с использованием ИФА анализа и ПЦР в реальном времени, наборов производства ООО «Белки Биотехнологии» (Россия) для оценки качества и здоровья лабораторных животных (мышей, крыс и кроликов), в соответствии с рекомендациями FELASA. Получены сертификаты обучения по мониторингу здоровья лабораторных животных. В питомнике ННЦООИ внедрена технология «чистых помещений», класс D, для сохранения SPF микробиологического статуса лабораторных животных.

Разработана учебная программа «Организация работы вивария конвенциональных и SPF лабораторных животных» и проведено обучение персонала SPF вивария ННЦООИ; разработана и внедрена Институциональная программа по содержанию и использованию лабораторных животных, включая Animal Research Protocol, создан IACUC; разработано «Руководство по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) и организации работы с экспериментальными животными» и получено свидетельство на объект авторского права №12930 от 30.10.2020 г. Поданы на публикацию 2 статьи в рецензируемые журналы с ненулевым импакт фактором:

По результатам Государственной научно-технической экспертизы заключительный отчет по гранту AP05134541 «Совершенствование экспериментальных исследований с лабораторными животными в Республике Казахстан» (2018-2020 г.г.) набрал 25 баллов с пороговой оценкой - высокий.

2) В 2020 г. ННЦООИ разработана и представлена в МЗ РК новая актуальная, основанная на современных цифровых технологиях, математическом моделировании и оценке рисков особо опасных инфекций, научно-техническая программа «Разработка и научное обоснование технологий общественного здравоохранения, биологической безопасности для воздействия на профилактику опасных инфекционных заболеваний».

Целью программы является усиление комплексной системы мониторинга и контроля особо опасных и природно-очаговых инфекций бактериальной и вирусной этиологии на основе современных технологий, для разработки новых подходов к обеспечению биологической безопасности населения Казахстана.

Планируемые исследования по новой НТП ННЦООИ позволят:

1) создать базу генетических данных штаммов возбудителей особо опасных инфекционных заболеваний в РК;

2) создать биологическую модель особо опасных инфекционных заболеваний на SPF лабораторных животных для проведения медико-биологических исследований;

3) внедрить современные методы генотипирования, диагностики, моделирования и биобезопасности, основанные на международных стандартных методах, позволяющих получить репрезентативные научно обоснованные и сопоставимые данные с аналогичными данными других стран;

4) усилить устойчивость системы здравоохранения Республики Казахстан к чрезвычайным ситуациям в области общественного здравоохранения за счёт разработки инновационной системы обучения биобезопасности, что позволит снизить профессиональные риски.

II. Внедрение результатов НИР в практику работы.

Новые тест-системы. В январе 2020 г. казахстанскими учёными Национального научного центра особо опасных инфекций им. М.Айкимбаева и Алматинского филиала Национального центра биотехнологий МОН РК в течение пяти дней с момента получения генетической формулы нового коронавируса были самостоятельно, без участия иностранных учёных синтезированы диагностические праймеры на COVID-19 (рисунок 129).



синтезированы праймеры на COVID-19 (рисунок 129).

Праймеры ННЦООИ были синтезированы на основе нуклеотидных последовательностей, рекомендованных специалистами из КНР (National Institute for Viral Disease Control and Prevention (IVDC), China CDC), согласно рекомендациям ВОЗ.

Получена Благодарность Президента Касым-Жомарта

Токаева, за разработку, синтез и производство учеными нашего Центра, в сотрудничестве с Центром биотехнологий МОН РК, Казахстанских диагностических праймеров на COVID-19, позволивших стране, на первом этапе борьбы с пандемией, самостоятельно проводить диагностику и выявление больных, а на втором этапе – обеспечить расходными материалами все лаборатории ННЦООИ и сотрудничающих организаций.

С 30 января 2020 года по 16 февраля 2020 года, до получения другими лабораториями тест-систем из России и КНР, Центральная референтная лаборатория ННЦООИ была единственной лабораторией Республики Казахстан, которая проводила диагностические исследования на COVID-19 с использованием собственных тест-систем.

3 июля 2020 г. ННЦООИ получил Регистрационное удостоверение РК-ИМН -5N020687 на диагностическую тест-систему для постановки ОТ ПЦР.

В 2020 г.: Выпущено 2 серии тест - систем на 35800 исследований.

Медицинскому Центру Управления делами Президента Республики Казахстан, на основании заключённого договора, переданы тест-системы на 5000 исследований.

Филиалы ННЦООИ обеспечены тест-системами на 4000 исследований.

III. Международные проекты, соглашения:

Завершена работа по Проекту МНТЦ К-2366 «Пространственно-временная характеристика эпидемических вспышек чумы и холеры среди населения Казахстана» (2018-2020 гг.).

Продолжается работа в рамках международных Соглашений: Соглашение в рамках Германско-Казахстанского сотрудничества по биобезопасности с Институтом микробиологии Бундесвера, ФРГ (2020-2022 гг.); Соглашение о сотрудничестве с Региональным секретариатом Центров передового опыта по химическим, биологическим, радиологическим и ядерным материалам в Центральной Азии (2020-2024 гг.); Соглашение о сотрудничестве с Республиканским научно-практическим центром эпидемиологии и микробиологии Республики Беларусь (2020-2024 гг.).

IV. Научные исследования на базе ЦРЛ ННЦООИ.

В 2020 г. ННЦООИ, в сотрудничестве с Международным центром вакцинологии Казахского Национального аграрного университета МОН РК, Университетом штата Огайо

(США), Компанией Vaxine Pty Ltd (Аделаида, Австралия) на базе лабораторий УББ-3 и питомника лабораторных животных SPF-класса проводится разработка, испытания новых перспективных нано-вакцин COVID-19.

В 2020 г.: получена вакцина на основе наночастиц (хитозан с маннозой) для интраназального применения. Ведутся исследования по разработке лабораторной модели животных для оценки эффективности SARS-CoV-2 вакцинных кандидатов в ABSL-3 лаборатории ННЦООИ; приготовлена субъединичная вакцина на основе нано-эмульсионного адьюванта. 17 августа 2020 года на мышах линии BALB/c начаты испытания безопасности и иммуногенности этой вакцины в единственной в Центральной Азии ABSL-3 лаборатории (уровень биологической безопасности 3 для животных) ННЦООИ; обе вакцины зарегистрированы в реестре вакцин-кандидатов ВОЗ. Завершено полное секвенирование белка S трех изолятов вируса SARS-CoV-2, которые размещены в базе данных GISAID. Работа продолжается.