

Подсистема «Молекулярная эпидемиология».

Структура документа (оглавление).

1. Подсистема «Молекулярная эпидемиология».....	1
2. Общее описание системы.....	1
3. Описание функционирования программного компонента “Авторизация пользователя”..	3
3.1. Администрирование прав пользователей.....	3
3.2. Функции подсистемы «Молекулярная эпидемиология».....	5
3.3. Действия при анализе экспериментальных данных по молекулярной эпидемиологии социально-значимых заболеваний.....	7
3.4. Действия при работе с модулем молекулярно-генетического мониторинга инфекционных заболеваний.....	15
3.5. Действия при просмотре данных генных сетей.....	16
3.6. Действия при комплексной обработке и анализе медицинских, социально-экономических, экологических и других данных с применением геоинформационной системы и их предоставление для анализа и принятия решений.....	21
3.6.1. Действия при работе с модулем визуализации данных из БД GPathogen, EpiDB, EcoData.....	22
3.6.2. Построение трендов на основе данных БД EpiDB, EcoData.....	24
3.6.3. Получение информации о выбранном объекте на карте.....	26

1. Подсистема «Молекулярная эпидемиология».

Цели и задачи подсистемы «Молекулярная эпидемиология».

Для успешной профилактики и борьбы с эпидемиями социально-значимых инфекционных заболеваний **необходимо решение следующих задач:**

- **прогнозирование** распространения возбудителей инфекционных заболеваний с учетом их генетической изменчивости, социально-популяционной структуры групп риска, экологических, географических и других особенностей для подготовки и проведения профилактических мероприятий и выбора оптимальных противоэпидемических стратегий, включая фармакологические аспекты проблемы.
- **моделирование** пространственно-временной динамики развития инфекционных заболеваний с целью принятия управленческих решений, позволяющих оптимизировать затраты для снижения уровня заболеваний и предотвращения развития эпидемий.

Подсистема «Молекулярная эпидемиология» позволяет проводить накопление, хранение и анализ экспериментальных данных по молекулярной эпидемиологии заболеваний для молекулярно-генетического мониторинга социально-значимых инфекционных заболеваний, прогноза их развития и представления данных для принятия решений

2. Общее описание системы

Назначение подсистемы «Молекулярная эпидемиология»

- Поддержка принятия управленческих решений в области молекулярной эпидемиологии социально-значимых инфекционных заболеваний.
- Оптимизация затрат на снижение уровня эпидемических заболеваний и предотвращение развития эпидемий.

Задачи подсистемы «Молекулярная эпидемиология»

- Молекулярно-генетический мониторинг инфекционных заболеваний на основе массового генотипирования.
- Прогнозирование распространения возбудителей инфекционных заболеваний.
- Моделирование развития инфекционного процесса в организме человека.
- Моделирование пространственно-временной динамики инфекционных заболеваний для оценки влияния управленческих решений.
- Оптимизация расходования средств для улучшения показателей здоровья населения при эпидемических заболеваниях.
- Комплексная обработка медицинских, социально-экономических, экологических и других данных с применением геоинформационной системы и их предоставление для анализа и принятия решений.

Общий программный интерфейс, предоставляет “прозрачный” для пользователя доступ к различным компонентам реализуемой системы.

Компьютерная подсистема «Молекулярная эпидемиология» является распределенной системой (Рис.1), которая может работать как в локальной сети, так и в сети интернет. В зависимости от настроек серверная часть может состоять из сервера БД, в случае локальной сети, и из связки сервера БД и Web сервиса в случае удаленной работы с данными через сеть интернет. Клиентской частью является расширение продукта ArcMap, либо приложение, использующее свободно распространяемые прикладные программы для просмотра пространственных данных (ArcExplorer).



Рис. 1. Архитектура системы.

Прикладное программное обеспечение “ArcGis”.

ГИС предназначена для:

- визуализации пространственно распределенных данных;

- организации хранения информации в географической базе данных;
- проведения комплексного анализа разнородных данных.

ГИС предоставляет инструмент для получения справочной информации и составления отчетов для поддержки принятия решений.

Задачи, решаемые с помощью геоинформационной системы:

- Выявление географического распределения и уровней заболеваний, определение популяций и индивидуальных генотипов с особым риском возникновения заболевания;
- Анализ пространственных и временных трендов, выявление причин заболеваний;
- Обнаружение пространственно-временных закономерностей распространения резистентности различных патогенов к лекарственным средствам, в частности, к антибиотикам, в том числе, множественной лекарственной устойчивости;
- Обнаружение пробелов в иммунизации;
- Создание баз данных с простыми для потребителя функциями доступа и обработки;
- Моделирование и прогноз развития эпидемий, оценка пространственно-временных закономерностей эпидемиологического процесса;
- Мониторинг результатов интервенций;
- Визуализация данных реализации различных сценариев по молекулярной эпидемиологии, разработанных на основе программных расчетных модулей, в виде карт, графиков, таблиц, диаграмм и генерация отчетов, согласно запросам пользователя системы.

3. Описание функционирования программного компонента “Авторизация пользователя”.

3.1. Администрирование прав пользователей

Разграничение прав пользователей производится администратором системы.

Пользователи могут объединяться в группы, в этом случае права присваиваются группе пользователей в целом. Перечень прав может настраиваться и изменяться по мере развития системы. Панель управления приведена на рисунке 4.

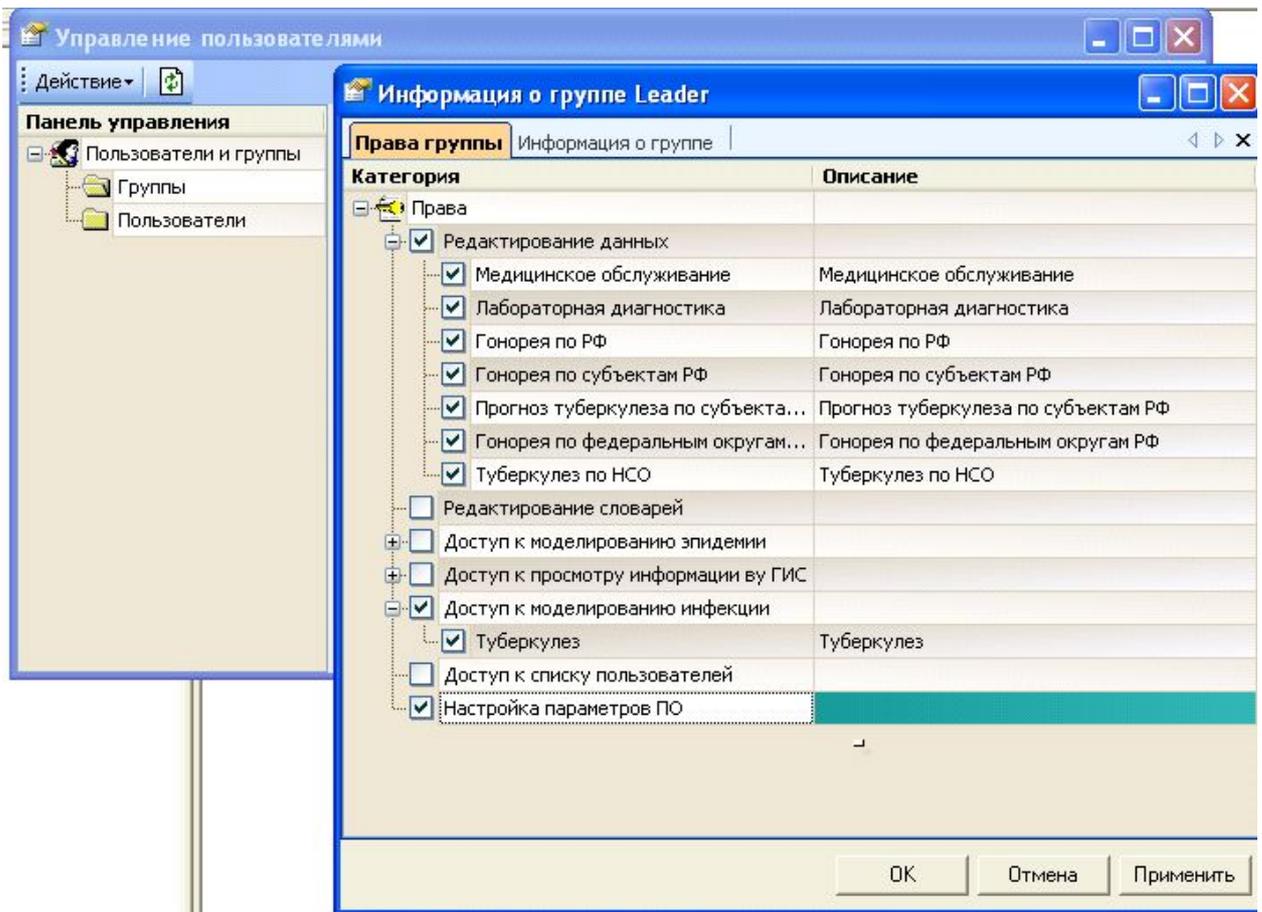


Рис. 2. Вид панели “Управление пользователями”

Работа пользователей.

Успешно вошедший в систему пользователь может получить справочную информацию о функционировании программы в целом (за предоставление справочных данных по конкретным компонентам системы, которым отвечают соответствующие модули, выбираемые пользователем в процессе работы), изменить настройки и, при наличии административных полномочий, добавить/изменить/удалить учетные записи пользователей.

Сценарий работы с системой может иметь вид, показанный на рисунке 3.

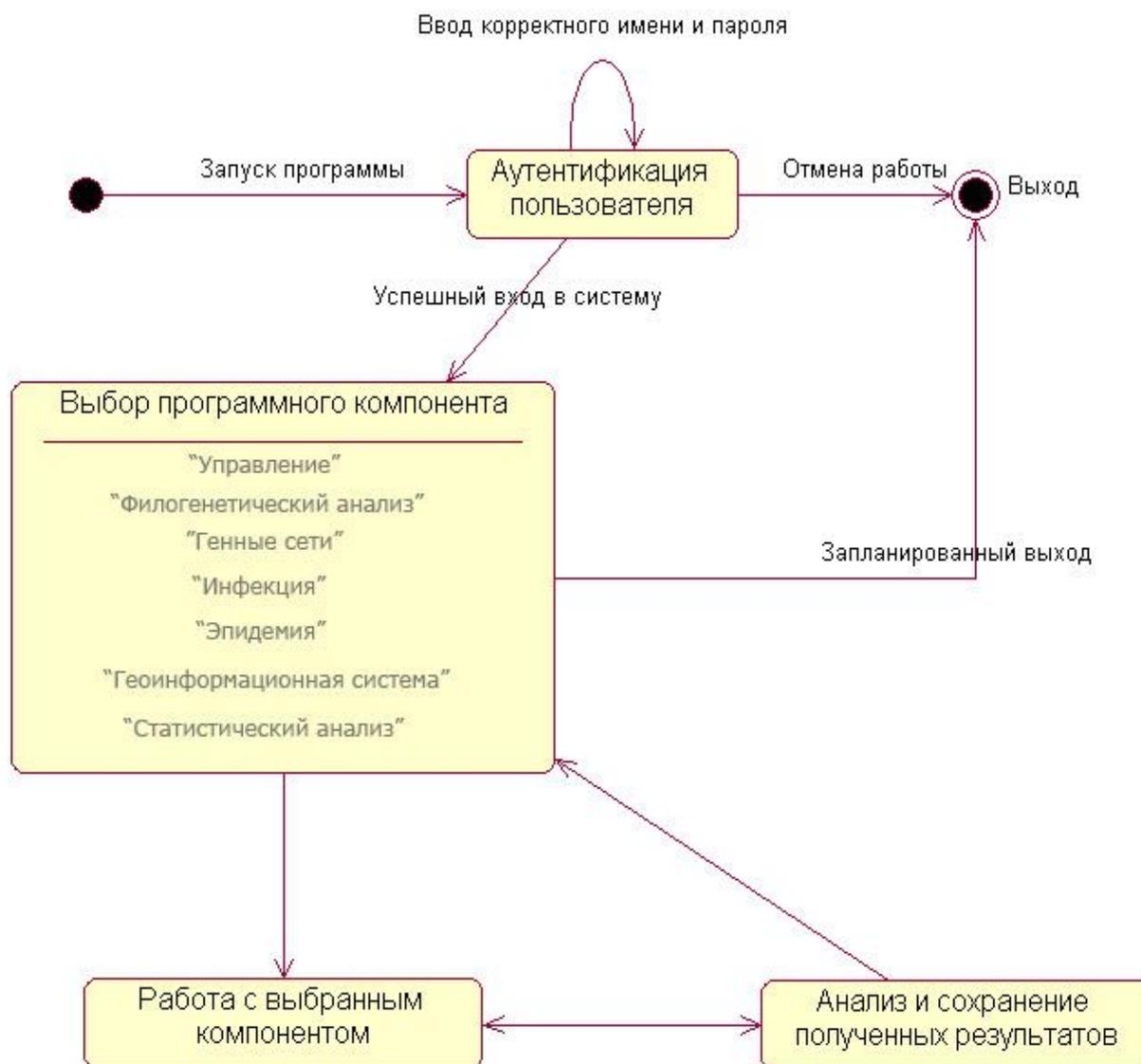


Рис.3. Сценарий работы пользователя

После запуска программа запрашивает имя пользователя и пароль; система аутентификации нужна для обеспечения санкционированного доступа к данным, хранящимся в БД «Эпидемиология». В случае успешного входа производится запуск менеджера расширений, который ищет и загружает доступные для подключения программные компоненты, а также формирует внешний вид пользовательского интерфейса.

Далее пользователь выбирает компонент для проведения требуемых исследований. Каждый подключаемый блок представляет собой самостоятельную динамическую библиотеку (или их набор), поэтому разные модули формируют различные типы пользовательских интерфейсов. Возможно взаимодействие (вызов открытых методов) модулей друг с другом посредством менеджера расширений.

3.2. Функции подсистемы «Молекулярная эпидемиология»

Вход в систему

Перед началом работы необходимо пройти авторизацию. Без авторизации недоступно проведение ни одной операции. Изначально в систему встроен пользователь “Admin” с пустым паролем.

Разграничение прав пользователей

Функциональный блок предназначен для управления пользователями в АСНИ «СИСТЕМНАЯ БИОЛОГИЯ-03». Каждый пользователь характеризуется набором персональной информации и списком прав для работы в системе. Выделены следующие права пользователей:

- Доступ к списку пользователей – право на работу с программным модулем “Разграничение прав пользователей”. Дает возможность создания / редактирования /удаления пользователей.
- Доступ к моделированию эпидемии – право на работу с модулем “Эпидемия”. Назначается на каждый тип заболевания.
- Доступ к моделированию инфекции– право на работу с модулем “Инфекция”. Назначается на каждый тип заболевания.
- Доступ к просмотру информации в ГИС – определяет набор данных, обрабатываемых в модуле “ГИС”. Назначается на каждую область данных.
- Редактирование данных – определяет набор данных, в которые пользователь может вносить изменения: добавлять/редактировать/удалять.
- Для удобства разграничения прав пользователей введены группы пользователей. Группе пользователей определяется свой набор прав. Любого пользователя можно определить в группу, при этом пользователю назначается набор прав группы.

Создание новой группы пользователей

Группа пользователей имеет следующий набор атрибутивной информации:

“Имя” – наименование группы.

“Описание” – описание группы.

Изменение информации о группе пользователей

Изменять можно весь набор атрибутивной информации о группе.

Изменение списка прав группы пользователей

При изменении списка прав группы пользователей у всех пользователей, принадлежащих группе, список прав изменяется в соответствии с изменениями в группе пользователей.

Удаление группы пользователей

При удалении группы все права пользователей, относящихся к группе, будут очищены.

Создание нового пользователя

Пользователь имеет следующий набор атрибутивной информации:

“Логин” – имя пользователя для входа в систему

“Группа” – группа пользователей

“Фамилия” – персональные данные

“Имя” - персональные данные

“Отчество” - персональные данные

“Доп. описание”- персональные данные

“Пароль” – пароль пользователя для входа в систему

Изменение информации о пользователе

Изменять можно весь набор атрибутивной информации о пользователе, кроме поля “Логин”.

Управление данными

Функциональный блок предназначен для просмотра/изменения данных, из БД GDPathogen, EpiDB, EcoData.

Все области данных разбиты по географическим регионам. В данный момент в БД занесены следующие географические регионы: “Субъекты РФ”, “Федеральные округа”, “Новосибирская область”.

Доступ к данным предоставляется в соответствии с правами пользователя.

Реализованы следующие функции:

- Построение запросов к БД

- Просмотр и печать результата запроса к БД
- Изменение данных, полученных в результате запроса к БД

Функции блока “ГИС”

Функциональный блок предназначен для представления, анализа и визуализации пространственно-временных данных по молекулярной эпидемиологии бактериальных инфекционных заболеваний.

Визуализация данных из БД GDPathogen, EpiDB, EcoData

Каждый набор данных, из “области данных” БД EpiDB, EcoData можно представить в виде карты.

Из БД GDPathogen можно дополнительно представить в виде карты устойчивость штаммов к различным медикаментам.

Построение трендов на основе данных БД EpiDB, EcoData

На основе данных БД, можно представить тенденцию изменения данных в виде карты. Для построения тренда необходимо, чтобы в “область данных” входили данные минимум за 2 года.

Получение информации о выбранном объекте на карте

Выбрав инструмент “Информация по выбранному объекту” и кликнув правой кнопкой мыши в объект на карте, пользователю открывается окно, содержащее информацию о выбранном объекте. В открывшемся окне можно получить информацию по всем областям данных, относящуюся к географическому региону выбранного объекта. Доступ к данным предоставляется в соответствии с правами пользователя.

3.3. Действия при анализе экспериментальных данных по молекулярной эпидемиологии социально-значимых заболеваний.

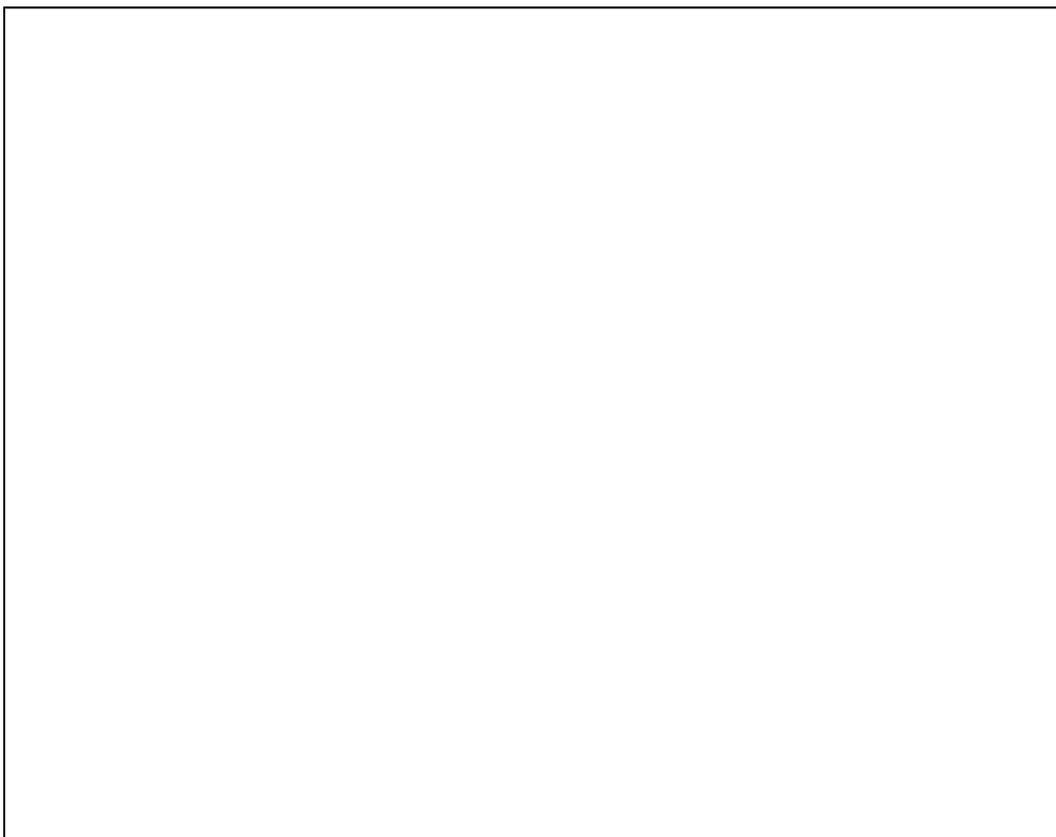
Разграничение прав пользователей

Права пользователей определяются Администратором системы.

Вход в окно управления пользователями осуществляется через меню Сервис-Управление пользователями. Вид и основные его функции приведены на рисунке 4.



Рисунок 4. Главное окно программного модуля “Разграничение прав пользователей”



Список пр
Спис
конт
права
Список ко
прав больш
удобства в
контекста
осуществл
отдельном
нажатии в
"Добавить"
П
на
от

Информация о пользователе Test

Права пользователя **Информация о пользователе**

Логин* Test Доп. описание
Группа Guest Тестовый пользователь
Фамилия Сидоров
Имя Петр
Отчество Петрович
Пароль:
Подтверждение:

ОК Отмена Применить

Информация о группе Administrator

Права группы **Информация о группе**

Имя* Administrator
Описание Администратор

ОК Отмена Применить

Рисунок 7. Окно информации о группе пользователей

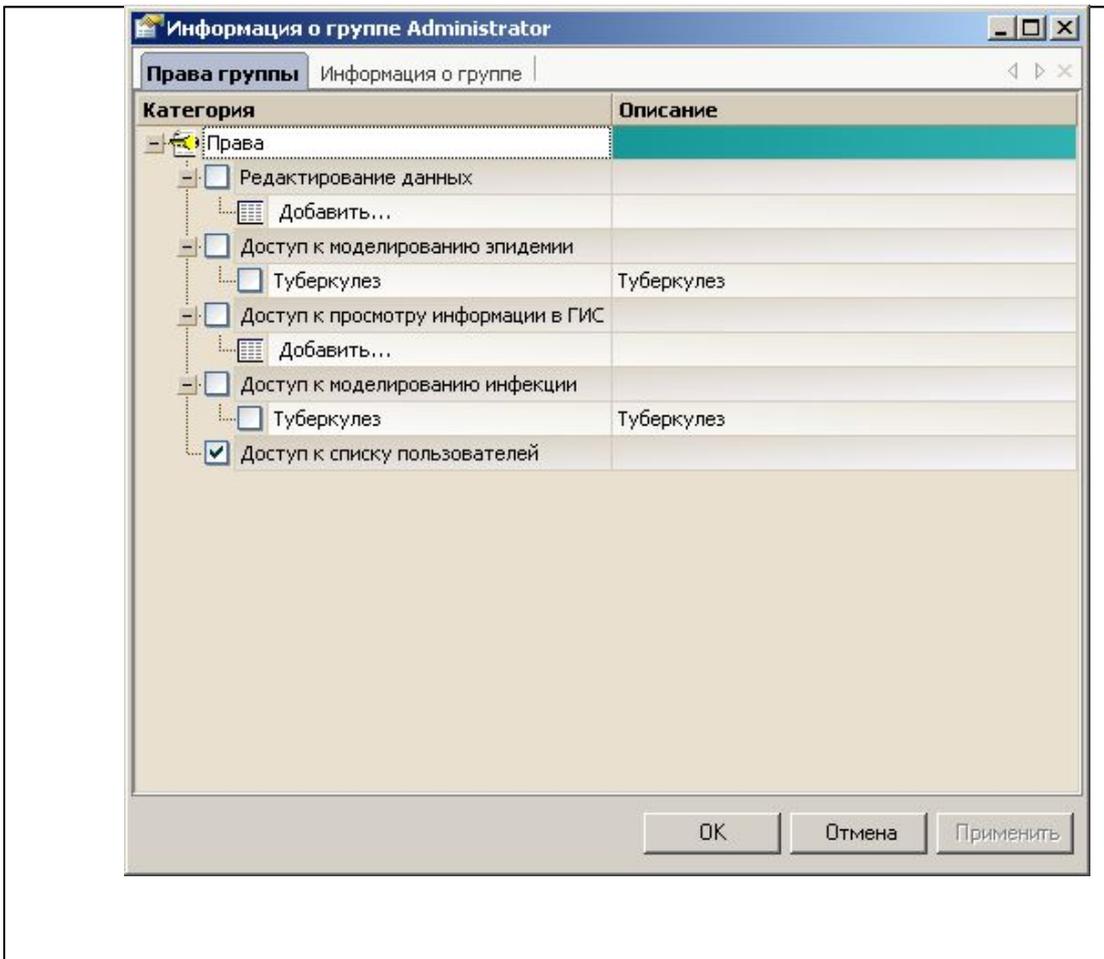


Рисунок 8. Окно права группы пользователей

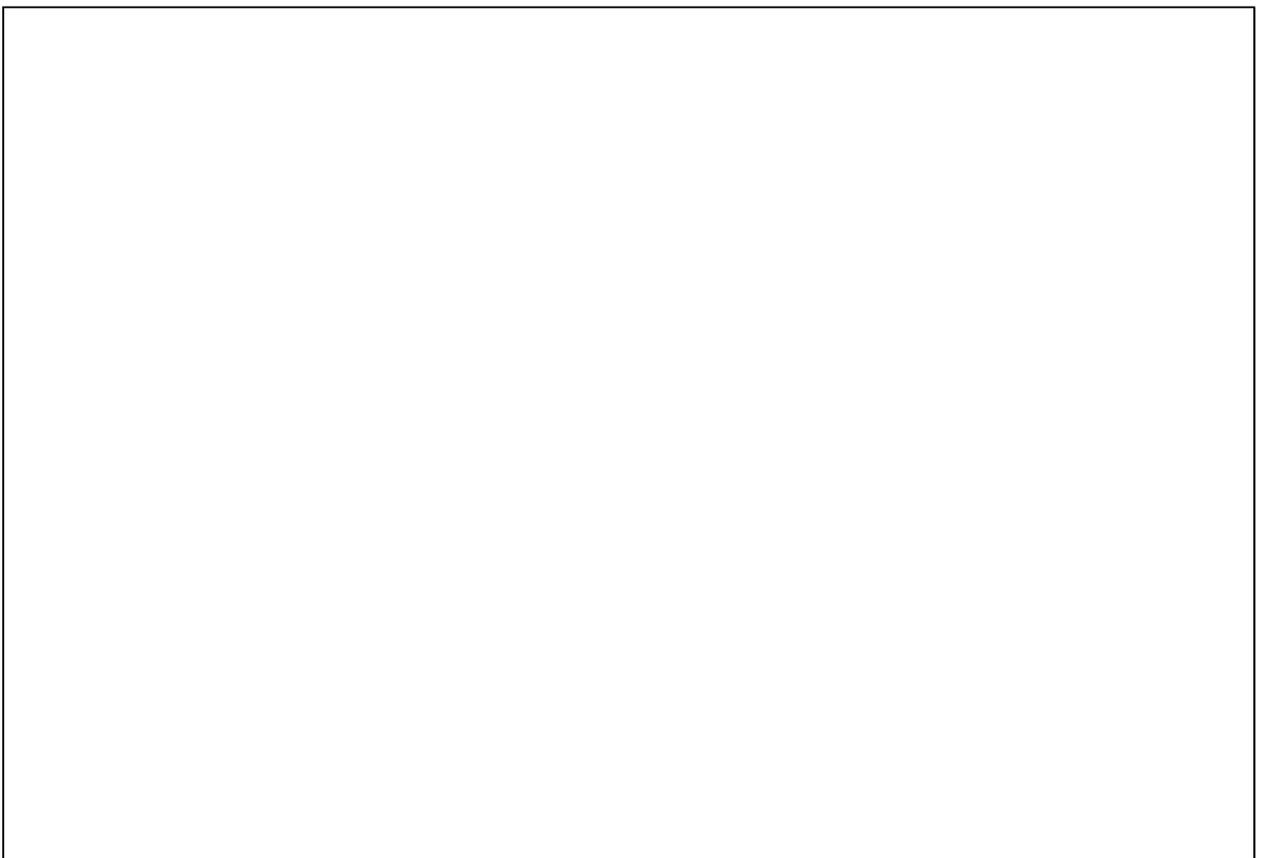
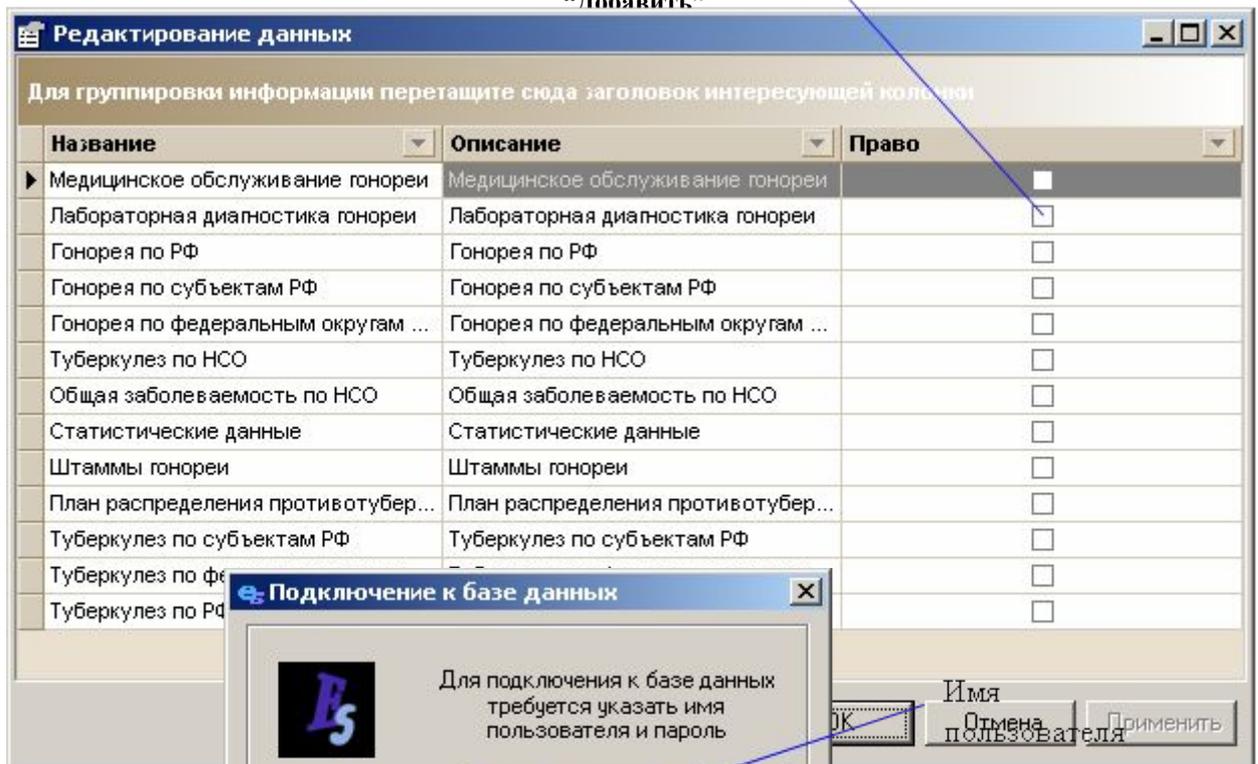
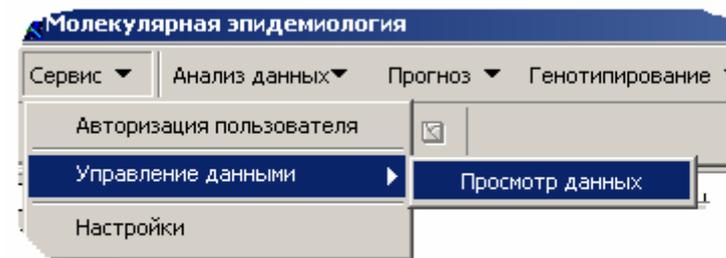


Рисунок 8. Окно выбора прав для группы/пользователя. Вызывается по нажатию на пункт "Добавить"



Операций тех
Для начала
данными->Прос

Имя
Отмена
пользователя
Применить
данными
Пароль
Меню Сервис-> Управление
пользователя



данными

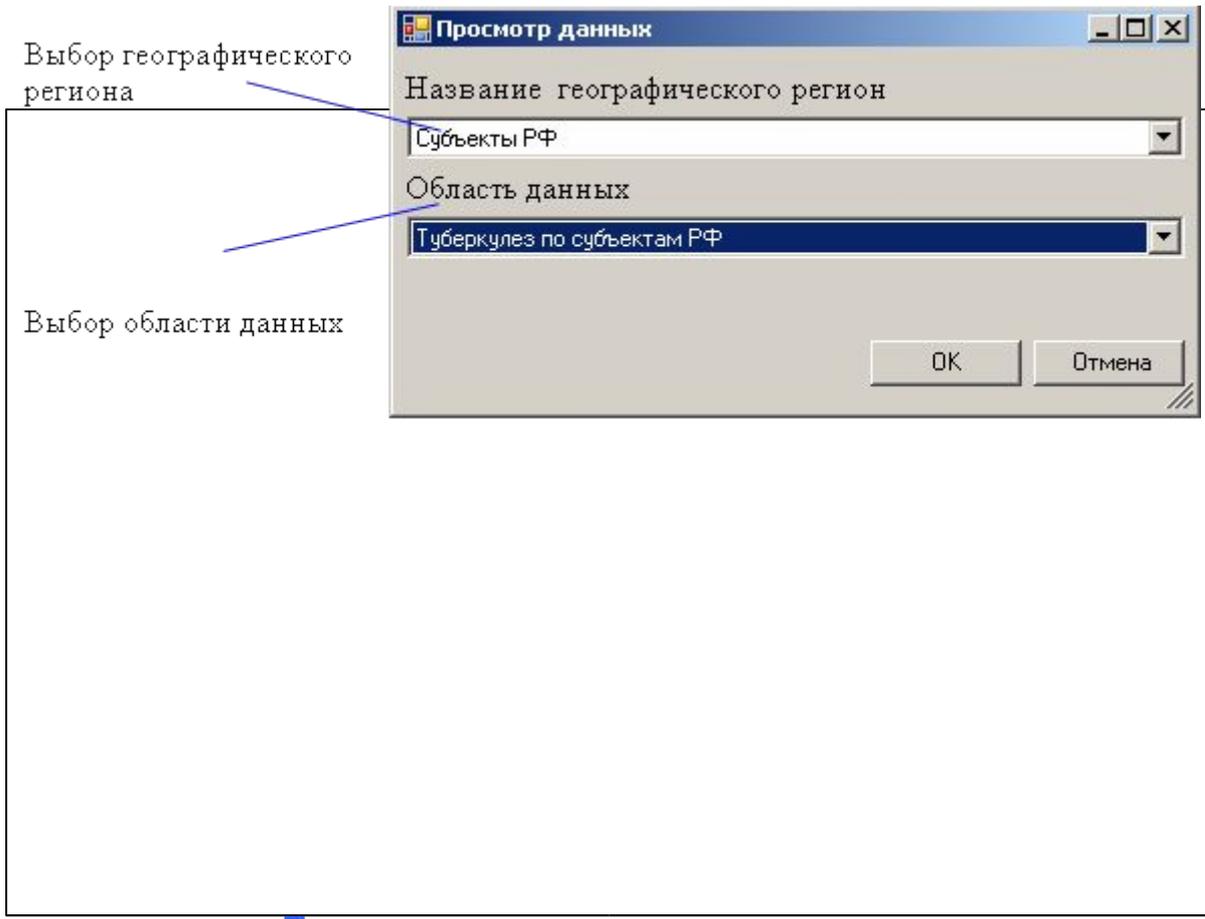


Рисунок 12. Окно просмотра данных.

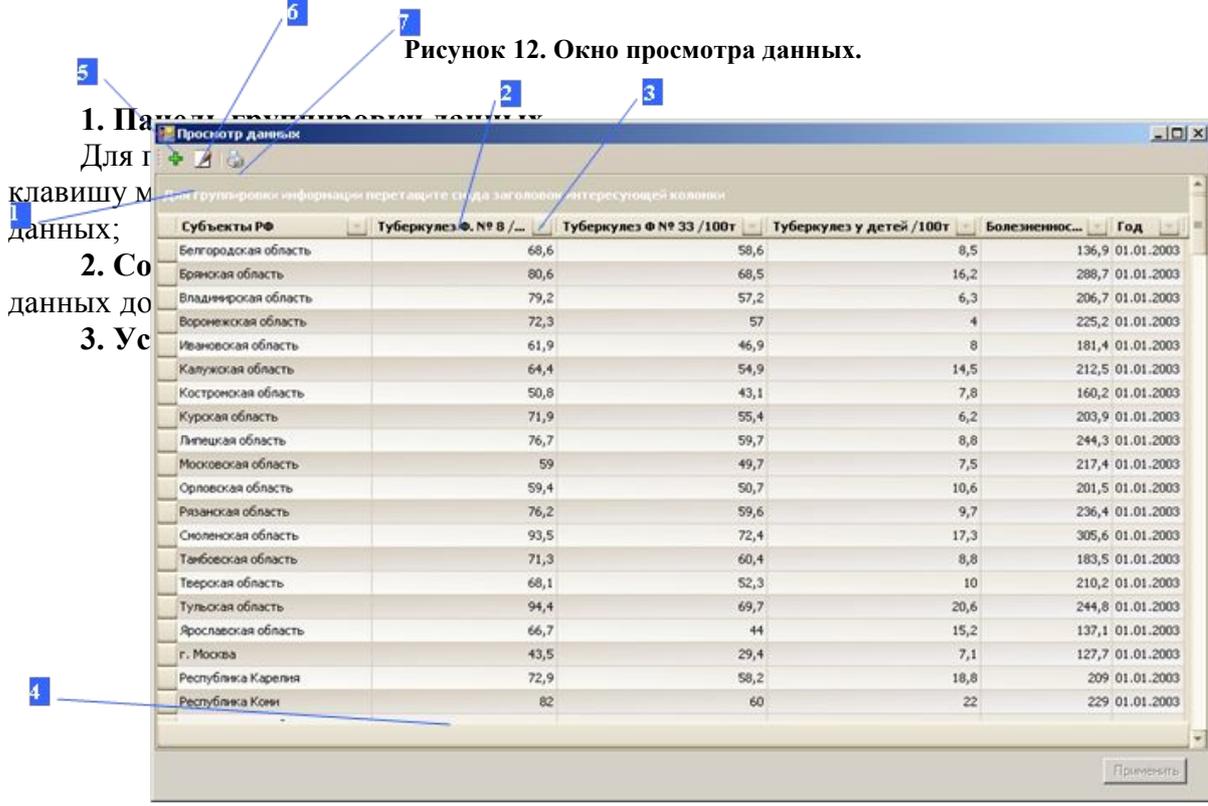


Рисунок 13. Окно настройки фильтра

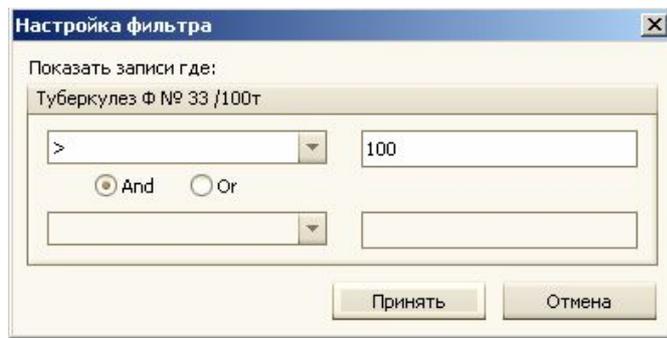


Рисунок 14. Всплывающее окно фильтра

В открывшемся окне (Рис. 13) можно выбрать значение, по которому будет отфильтрован весь набор данных. При выборе значения “Настроить” откроется окно настройки фильтра (Рис. 14).

4. Панель установки суммарной информации по выбранной колонке

По выбранной колонке можно рассчитать некоторую (Рис. 15.) суммарную информацию. Результат представлен на рис. 16.



Рисунок 0-1 Всплывающее окно выбора операции для расчета суммарной информации.

Год	Среднее=76,63	Среднее=22,81	Среднее=300,94	Среднее=91,45
Год: 01.01.2004				
Агинский Бурятски...	132	5,2	391,8	
Алтайский край	121,6	20	368,8	1
Амурская область	120,3	22,3	484	1
Архангельская обл...	54,5	12,8	122,2	
Астраханская обла...	78,3	30,6	290,6	
Белгородская обла...	61,7	10,2	123,5	
Брянская область	74	14,8	224	
Владимирская обла...	54,5	10,1	153,4	
Волгоградская обл...	81,1	12,8	295,5	1
Вологодская область	43,2	20,1	99,4	
Воронежская область	51,9	6,5	184,4	
г. Москва	26,1	8,7	96	
	Макс=345	Среднее=23,18	Среднее=280,36	Среднее=92,68

Рисунок 16. Окно просмотра данных. Группировка по колонке “Год”. Вывод суммарной информации по колонкам

Добавить новую запись



Рисунок 17. Окно добавления данных

6. Переход в режим редактирования

В режиме редактирования заголовки колонок "Просмотр данных" (F1)

Если колонка представлена в БД как в виде словаря, то в поле значения колонки встраивается выпадающий список со значениями словаря.

Регион	Туберкулез Ф. № 8 /100г	Туберкулез Ф. № 33 /100г	Туберкулез у детей /100г	Болезненность туберкулезом/100г
Новосибирская область				
Омская область				
Томская область				
Читинская область	107,4		117,0	13,6
Агинский Бурятский автономный округ	132		132	5,2
Республика Саха (Якутия)	92,4		84,2	57,6
Приморский край	154,5		119,4	19,2
Хабаровский край	121,2		101,1	23,4
Амурская область	148,9		120,3	22,3
Камчатская область	91,9		74,7	94,9
Корякский автономный округ	357,3		345	365,5
Магаданская область	80,7		74	54,3
Сахалинская область	97,2		82,9	19,7
Еврейская автономная область	157		133,3	11,7
Чукотский автономный округ	62,2		62,2	38

Рисунок 18. Окно просмотра данных. Режим редактирования.

7. Печать

На печать данные отправляются в том виде, как они отображаются в окне "Просмотр данных" (Рис. 19).

Субъекты РФ	Туберкулез Ф. № 6 /100г	Туберкулез Ф. № 33 /100г
Год: 01.01.2003		
	Среднее=91,48	Среднее=76,63
Год: 01.01.2004		
Белгородская область	71,2	61,7
Брянская область	64,9	74
Владимирская область	72,1	54,5
Воронежская область	67,5	51,9
Ивановская область	62	41
Калужская область	72,4	57,8
Костромская область	58,3	45,8
Курская область	73,8	59,9
Липецкая область	68,2	57,7
Московская область	55,5	47
Орловская область	61,4	50,4
Рязанская область	60,9	64,2
Смоленская область	100,7	79,8
Тамбовская область	77,1	67,3
Тверская область	77,4	59,7
Тульская область	106,8	78,6
Ярославская область	66,9	46,6
г. Москва	38,6	26,1

Рисунок 19. Окно предварительного просмотра.

3.4. Действия при работе с модулем молекулярно-генетического мониторинга инфекционных заболеваний.

Функция визуализация данных из БД GPathogen

Функция визуализация данных из БД GPathogen представлена в виде последовательности шагов, на каждом шаге пользователь выполняет одну операцию (см. Рис. 20, 21, 22).

Для визуализации данных из БД GPathogen необходимо выполнить Меню Генотипирование->Генотипирование гонореи->Визуализация

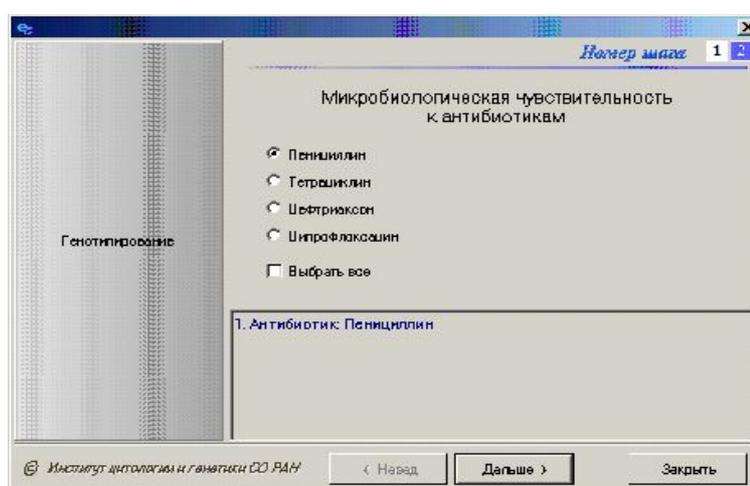


Рисунок 20. Выбор антибиотика.

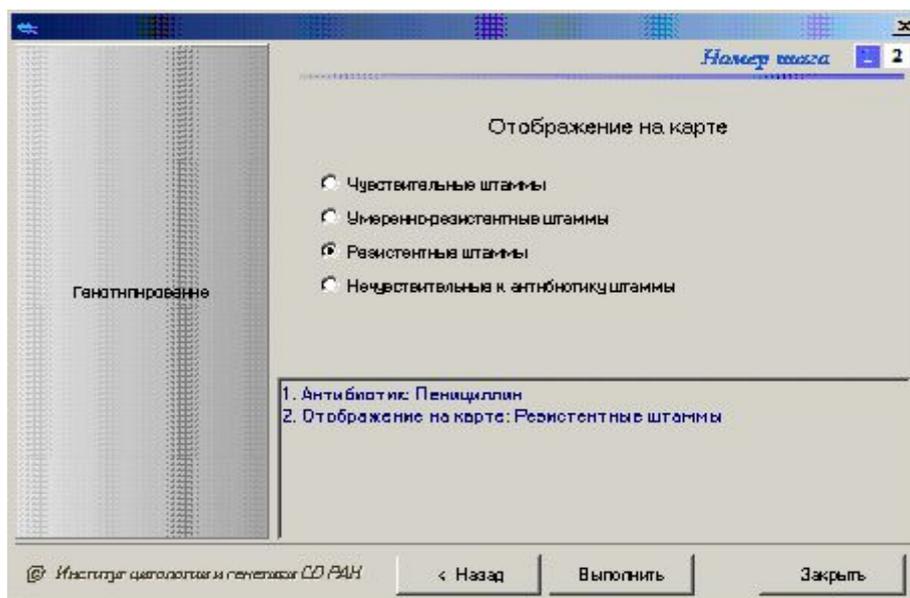


Рисунок 21. Выбор характеристики устойчивости штамма к антибиотику

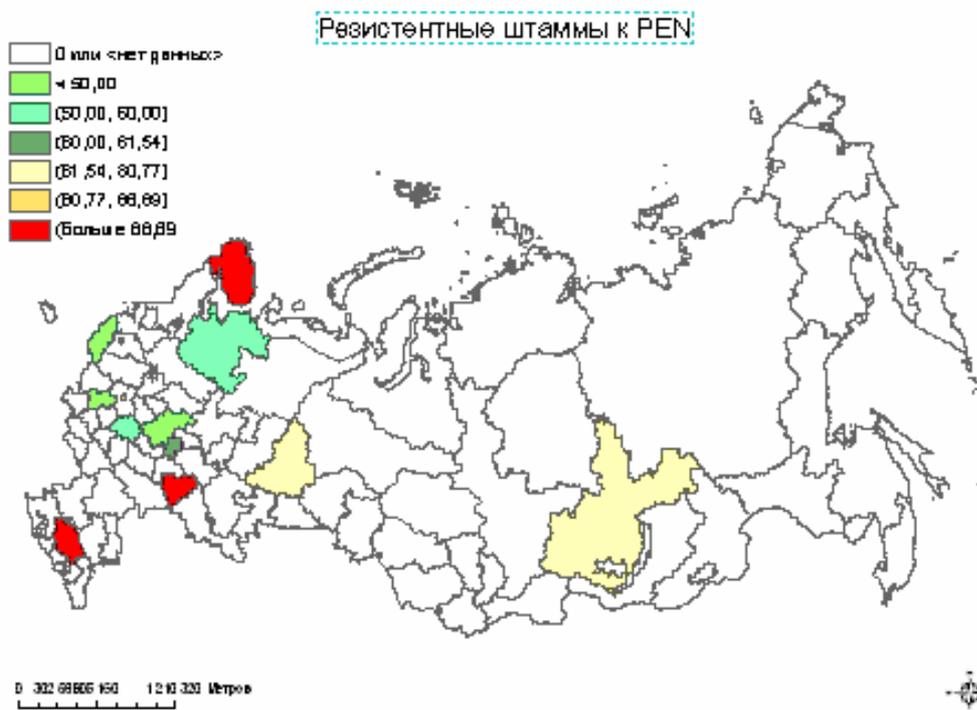


Рисунок 22. Отображение на карте наличия резистентных штаммов

3.5. Действия при просмотре данных генных сетей

Список генных сетей представлен на вкладке Меню “Генные сети”. Для просмотра генной сети достаточно выбрать одну из них левой кнопкой мыши. В результате откроется окно с генной сетью (рис. 23).

Каждый элемент генной сети обладает своим набором свойств и характеристик, для просмотра достаточно кликнуть левой кнопкой мыши на элемент генной сети (рис. 24).

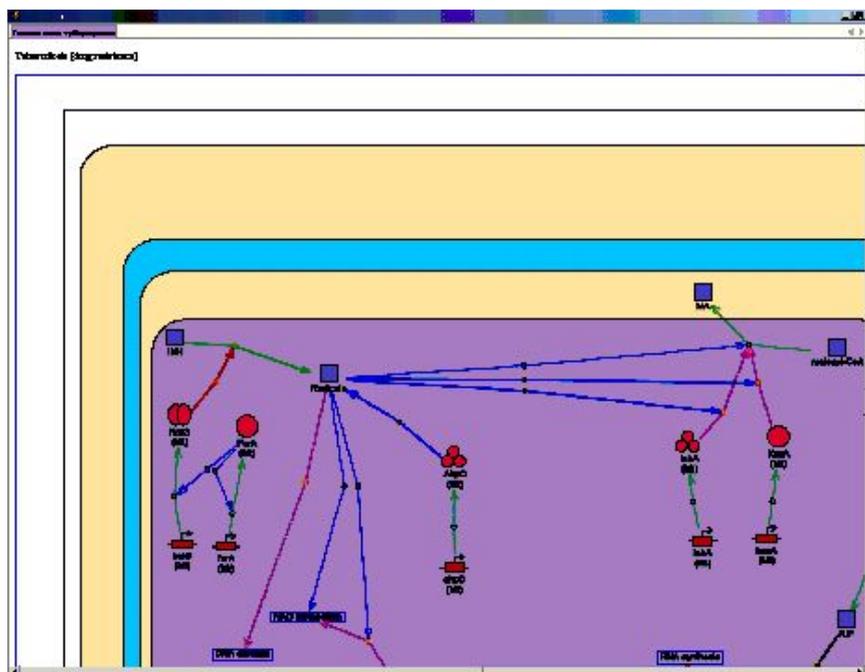


Рисунок 23. Окно “Генная сеть устойчивости *M. tuberculosis* к антибиотикам”.

INH	
Элемент	Значение
Объект	INH
Аббревиатура	INH
Название	Isoniazid
Синоним	Isonicotinic acid hydrazide
Ссылка на внешнюю базу данных	
name	INH
ac	037051
Дата модификации	24.01.2006; Arankin E. A.; created
Дата модификации	31.01.2006; Arankin E. A.; updated
z	102,00050

FurA	
Элемент	Значение
Объект	FurA
Аббревиатура	FurA
Название	Furic uptake regulation protein
Синоним	Furic uptake regulator
Организм	
Latin	Mycobacterium tuberculosis
English	tuberculosis
Ген	
Аббревиатура	FurA
Синоним	Fur
Название	Furic uptake regulation protein furA
Организм	
Latin	Mycobacterium tuberculosis
English	tuberculosis
Функциональное состояние	active
Состояние	no data
Ссылка	
Авторы	Zobit T.C., Soap J., Shih J., Denton...

Рисунок 24. Окно “Генная сеть устойчивости *M. tuberculosis* к антибиотикам”, просмотр атрибутов элементов сети.

Генные сети бактерий, значимые для течения молекулярно-эпидемиологического процесса

Основой действия антибактериальных препаратов является угнетение более или менее специфичного для возбудителя болезни метаболического процесса. Угнетение происходит в результате связывания антибиотика с мишенью, в качестве которой может выступать либо фермент, либо структурная молекула микроорганизма.

Резистентность микроорганизмов к антибиотикам может быть природной и приобретенной. Природная устойчивость характеризуется отсутствием у

микроорганизмов мишени действия антибиотика и является постоянным видовым признаком. Под приобретенной устойчивостью понимают свойство отдельных штаммов сохранять жизнеспособность при концентрациях антибиотиков, которые подавляют основную часть микробной популяции. Формирование резистентности обусловлено генетически: либо приобретением новой генетической информации, либо изменением уровня экспрессии собственных генов. Механизмы, посредством которых возникает приобретенная устойчивость микроорганизмов к антибактериальным препаратам, многообразны. Мы исследуем их на примере резистентности гонококка и туберкулезной палочки к разным антибиотикам.

Схемы генных сетей формирования устойчивости этих микроорганизмов к антибиотикам можно просмотреть с помощью редактора генных сетей (см. Руководство пользователя АСНИ-01, раздел 4.2.7.7) и с помощью модуля "Молекулярная эпидемиология" (см. Руководство пользователя АСНИ-03, раздел 4.2.2.2.2).

Генная сеть устойчивости *N. Gonorrhoeae* к антибиотикам **Устойчивость к фторхинолонам**

Мишенью фторхинолонов являются ферменты топоизомеразы IV (*GyrA*) и ДНК-гираза (*ParC*). Устойчивость к фторхинолонам связана с мутациями генов *GyrA* и *ParC*, препятствующие связыванию фторхинолонов с топоизомеразой IV ДНК-гиразой.

Второй механизм формирования устойчивости к фторхинолонам связан с эффективным выведением их из бактерии. Мутации в промоторной области гена *norM*, кодирующего эффлюксный белок приводит к увеличению устойчивости к фторхинолонам (норфлоксацину и ципрофлоксацину).

Устойчивость к макролидам

Механизм действия макролидов основан на способности их ингибировать биосинтез белка в результате связывания с 50S субъединицей рибосомы.

Устойчивость к макролидам может быть связана с (1) модификацией мишени, (2) активным выведением антибиотика.

(1) **Модификация 23S рРНК** осуществляется двумя путями

(А) метилирование аденина в положении 2058.

Осуществляется ферментами семейства №6 метилтрансфераз, которые кодируются генами семейства *erm* (erythromycin ribosome methylation). Метилирование приводит к снижению аффинности мишени к макролидам. Гены *erm* локализованы на плазмидах. Описано 2 типа экспрессии генов *erm* – конститутивный и индуцибельный. Штаммы несущие конститутивные гены *erm*, проявляют устойчивость к широкому спектру макролидов.

Индукцибельная экспрессия фермента определяется способностью индуктора (макролида) связываться со шпилькой в аттенуаторном районе мРНК гена *erm*, в результате чего происходит изменение конформации и становится возможным синтез полноразмерной мРНК.

(Б) Нуклеотидные замены последовательности 23S рРНК или рибосомальных белков, приводящих к конформационным изменениям пептидилтрансферазного центра, и соответствующему снижению аффинности для макролидов.

(2) **Активное выведение макролидов** осуществляется эффлюксными белками, которые кодируются оперонами *mtrCDE*, *macAB* и конъюгативной плазмидой *mefA*.

Сверхэкспрессия генов оперона *mtrCDE*, кодирующих эффлюксные белки, обеспечивается мутациями в промоторе регуляторного гена *mtrR*, или его кодирующей части, а так же в межгенном участке между генами *mtrR* и *mtrC* приводит к усилению выведение макролидов из бактериальной клетки.

Конъюгативная плазида *mefA*, приобретаемая устойчивыми к макролидам штаммами. Ген *mefA* кодирует эффлюксный белок, который усиливает выведение макролидов из бактериальной клетки.

Эффлюксные белки, кодирующиеся опероном *macAB*. Мутация в промоторе оперона *macAB* приводит к формированию устойчивости к макролидам у ранее гиперчувствительного к ним штамма. Эффект мутации проявляется при отсутствии других детерминант устойчивости к макролидам.

Устойчивость к β-лактамам

Устойчивость к β-лактамам (пенициллину и цефтриаксону) осуществляется за счет нескольких механизмов:

(1) продукция β-лактамаз

Одним из основных механизмов устойчивости к β-лактамам является продукция β-лактамаз, ферментов, разрушающих бета-лактамное ядро антибиотика.

tem1 –плазмидный ген, кодирующий β-лактамазу TEM1. Замены аминокислот в β-лактамазе TEM1 приводит к формированию ферментов с расширенным спектром действия.

(2) снижение проницаемости стенки бактерии для β-лактамов за счет изменения свойств пориновых белков

porB (детерминанта устойчивости *PenB*) ген кодирует белок РІВ (порин), обеспечивающий транспорт антибиотика в периплазматическое пространство. Аминокислотные замены в позициях 101, 102, 120 и 121 способствуют формированию устойчивости к пенициллину и тетрациклину.

PenB не может увеличивать устойчивость к пенициллину в отсутствие детерминанты *mtrR*.

(3) активное выведение осуществляется эффлюксными белками.

Осуществляется эффлюксными белками, которые кодируются опероном *mtrCDE*, Сверхэкспрессия генов оперона *mtrCDE*, кодирующих эффлюксные белки, обеспечивается мутациями в промоторе регуляторного гена *mtrR*, или его кодирующей части, а так же в межгенном участке между генами *mtrR* и *mtrC*. Следствием чего является усиление выведение бета-лактамов из бактериальной клетки.

PilQ (детерминанта устойчивости *PenC*) ген *PilQ* член семейства секретинов, главный компонент внешней мембраны *N. Gonorrhoeae*. Мутация G->A в позиции 1996, которая заменяет Glu-666 на Lys. Влияние мутации в *PilQ* проявляется только при наличии одновременно детерминант устойчивости *mtrR* и *penB*.

(4) изменение аффинности пенициллинсвязывающих белков РВР1 РВР2 для бета-лактамов

ponA (детерминанта устойчивости *ponA*) кодирует пенициллинсвязывающий белок РВР1, который обладает транспептидазной активностью и является одним из ферментов, обеспечивающих синтез клеточной стенки бактерии). Мутации снижают аффинность РВР1 к пенициллину и цефтриаксону.

penA (детерминанта устойчивости *penA*) кодирует пенициллинсвязывающий белок РВР2, который обладает транспептидазной активностью и является одним из ферментов, обеспечивающих синтез клеточной стенки бактерии). Аффинность РВР 2 к пенициллину примерно в 10 раз выше, чем у *PBP1*.

Мутации снижают аффинность РВР2 к пенициллину и цефтриаксону.

Повышение устойчивости к пенициллину до высокого уровня (MIC=4 мкг/мл) требует наличия мутаций в пяти генах или локусах: **penA, mtr, penB, penC** и **ponA1**.

Устойчивость к тетрациклину

PilQ (детерминанта устойчивости *PenC*) ген *PilQ* член семейства секретинов, главный компонент внешней мембраны *N. Gonorrhoeae*. Мутация G->A в позиции 1996, которая заменяет Glu-666 на Lys. Влияние мутации в *PilQ* проявляется только при наличии одновременно детерминант устойчивости *mtrR* и *penB*.

porB (детерминанта устойчивости *PenB*) ген кодирует белок РІВ (порин), обеспечивающий транспорт антибиотика в периплазматическое пространство. Аминокислотные замены в позициях 101, 102, 120 и 121 способствуют формированию устойчивости к пенициллину и тетрациклину.

PenB не может увеличивать устойчивость к пенициллину в отсутствие детерминанты **Tet(M)** Плазмидный ген, продукт которого защищает малую субъединицу рибосомы от воздействия антибиотик тетрациклина. Передается от бактерии к бактерии в составе мобильных генетических элементов. Присутствие этого гена приводит к феномену устойчивости к тетрациклину

rpJ ген, кодирующий рибосомальный протеин S10. Мутации в этом белке приводят к снижению эффективности связывания тетрациклина с рибосомой и, как следствие, к формированию резистентности к тетрациклинам. Высокий уровень устойчивости к тетрациклину связан с мутацией в гене **gpJ** в комбинации с **mtrR**, **penB** детерминантами.

Устойчивость к спектиномицину

rrs(16S) мутации G1064C and C1192U (в нумерации нуклеотидов, соответствующей *Escherichia coli*) приводят к формированию устойчивости к спектиномицину за счет снижения аффинности.

Генная сеть устойчивости *M. tuberculosis* к антибиотикам Устойчивость к изониазиду

Изониазид попадает в клетку в неактивной форме. Антибактериальная активность препарата проявляется под действием фермента **каталазы-пероксидазы** (ген **katG**). Мутации в этом гене (наиболее распространенная - в кодоне 315), приводящие к снижению или потере активности фермента, вызывают полную или частичную устойчивость к изониазиду.

Другой механизм устойчивости к изониазиду связан с гиперпродукцией фермента **алкил-гидропероксидазы** (**ahpC**). Этот фермент нейтрализует активные производные изониазида.

Устойчивость к рифамицинам

Мишенью действия рифамицинов (**pifampin**, **rifabutin**, **rifapentine**, **rifalazil**) является **ДНК-зависимая РНК-полимераза**. Устойчивость к рифамицинам связана с мутациями в 27 кодонах (81 пара оснований) β -субъединицы этого фермента (ген **rpoB**), которые приводят к снижению чувствительности фермента к действию антибиотика. Чувствительность к разным рифамицинам не одинакова при мутациях в разных кодонах.

Устойчивость к пипразинамиду

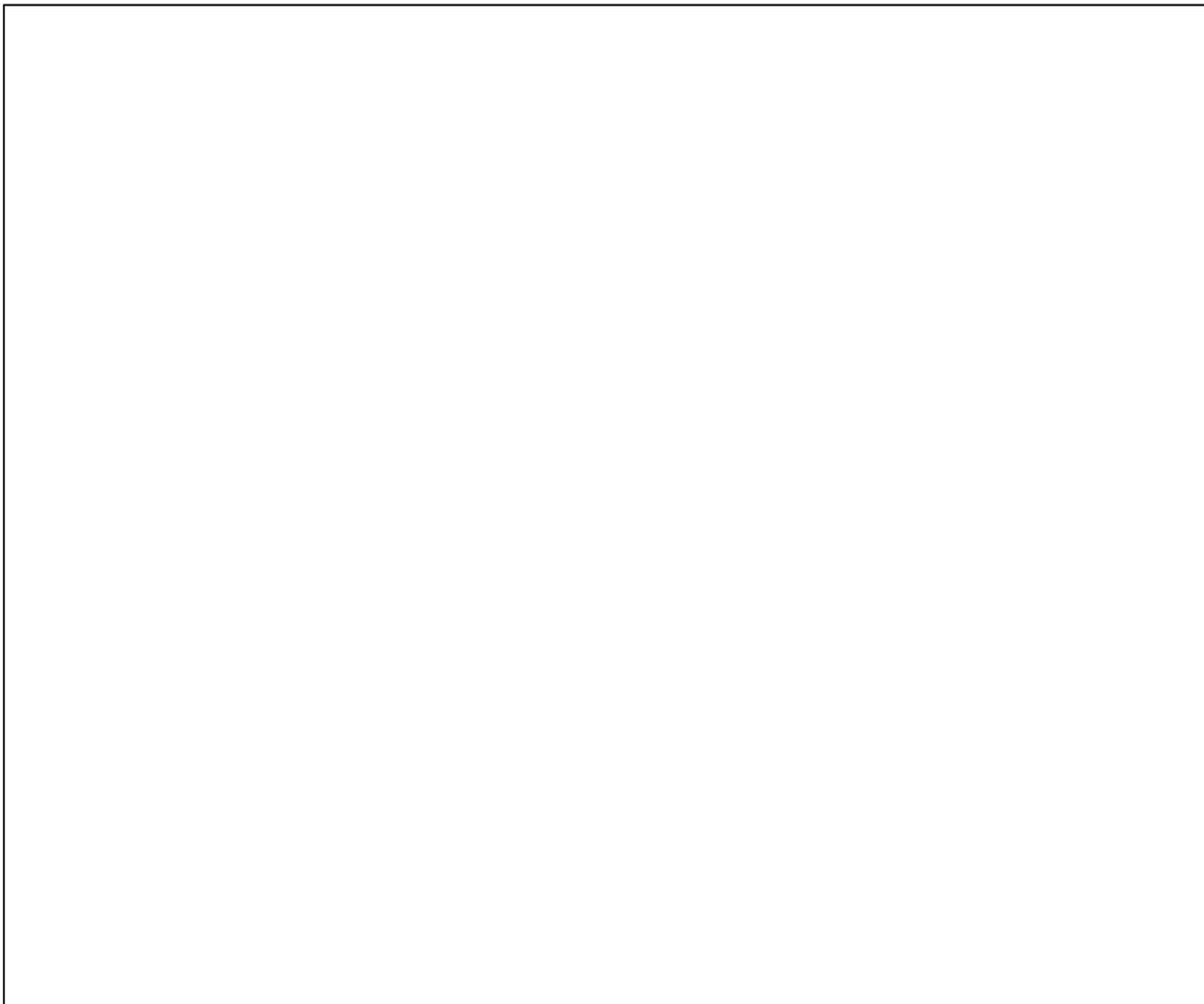
Пипразинамид попадает в клетку в неактивной форме путем пассивной диффузии. Активация происходит под действием фермента **пипразинамидазы** (ген **pncA**), превращающий пипразинамид в пипразиновую кислоту, которая ингибирует ферменты биосинтеза жирных кислот.

Множественная лекарственная устойчивость

Устойчивость микобактерий ко многим антибиотикам связана с гиперпродукцией белков, участвующих в биосинтезе и транспорте основного компонента клеточной стенки - миколевой кислоты. Как правило, к повышенному содержанию миколевой кислоты в клеточной стенке приводят мутации в промоторных районах генов **acpM**, **kasA**, **inhA**, кодирующих **ацилированный белок-носитель**, **синтетазу** и **редуктазу белка-носителя**, соответственно.

3.6. Действия при комплексной обработке и анализе медицинских, социально-экономических, экологических и других данных с применением геоинформационной системы и их предоставление для анализа и принятия решений.

Вход в систему осуществляется через главное окно АСНИ «СИСТЕМНАЯ БИОЛОГИЯ-03» (Рис. 25).



Панель
управления

Рисунок 25. Главное окно АСНИ «СИСТЕМНАЯ БИОЛОГИЯ-03»

Окно карты

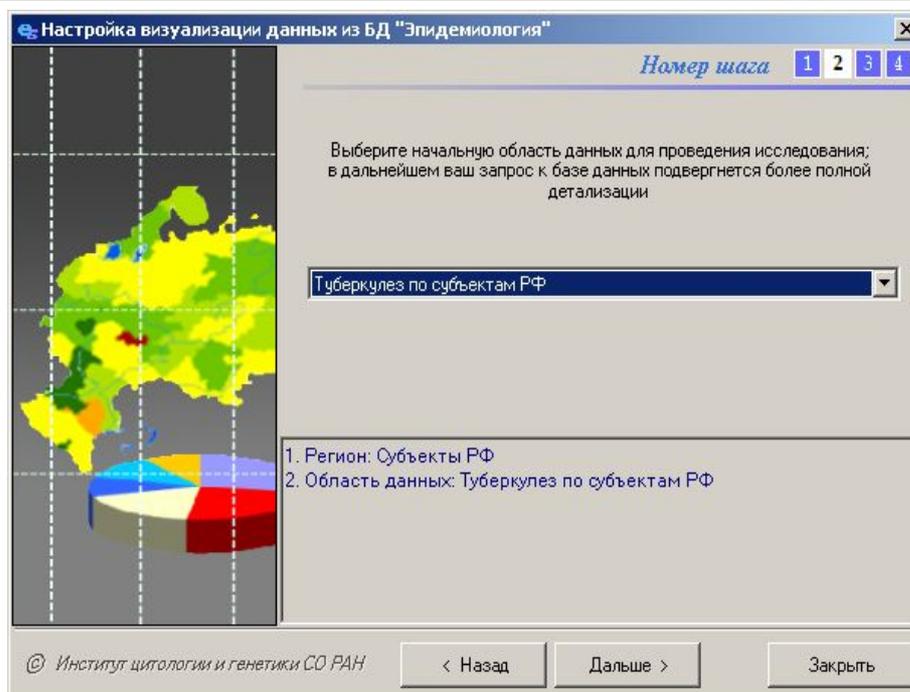
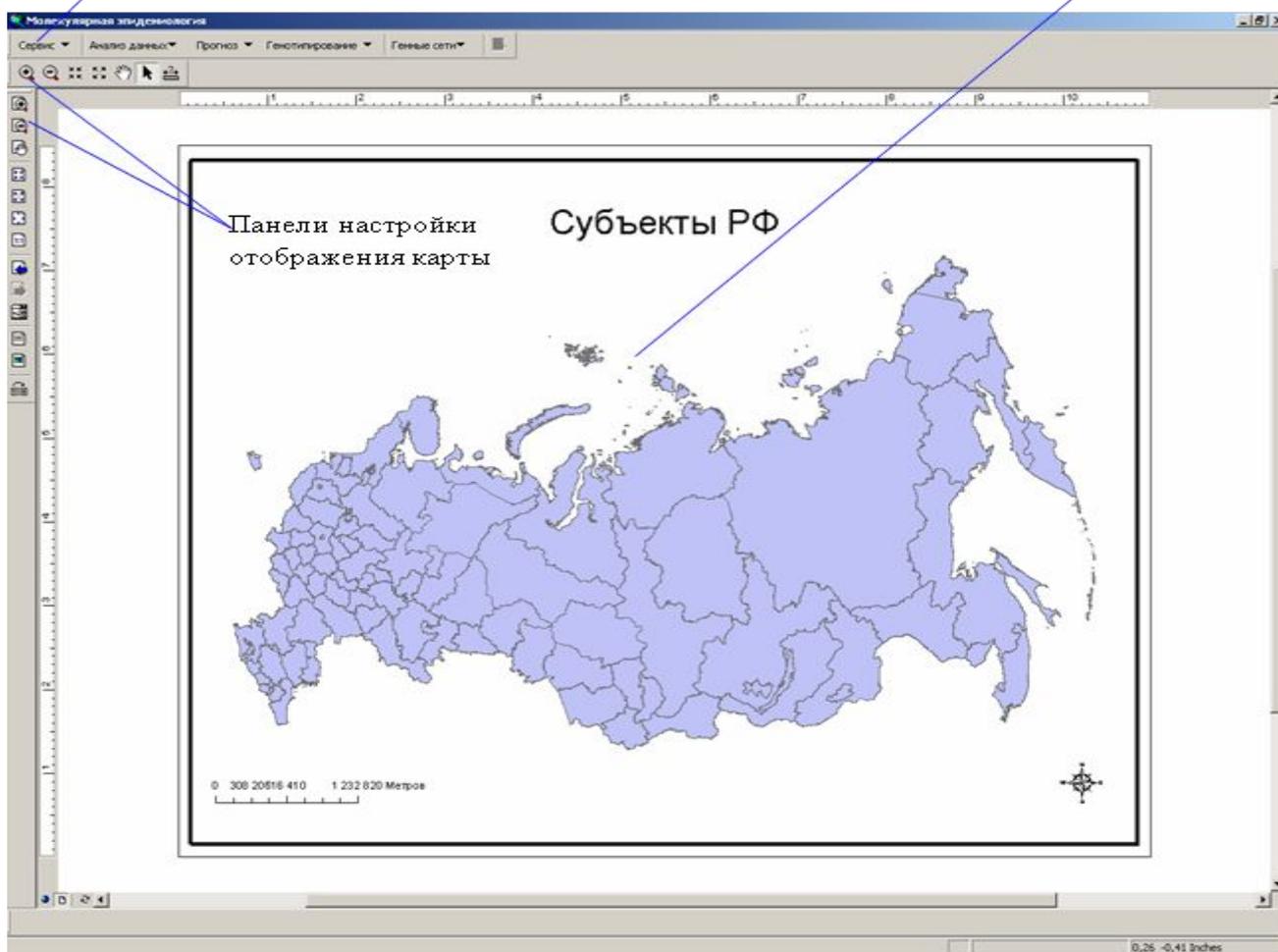


Рисунок 27. Выбор области данных.

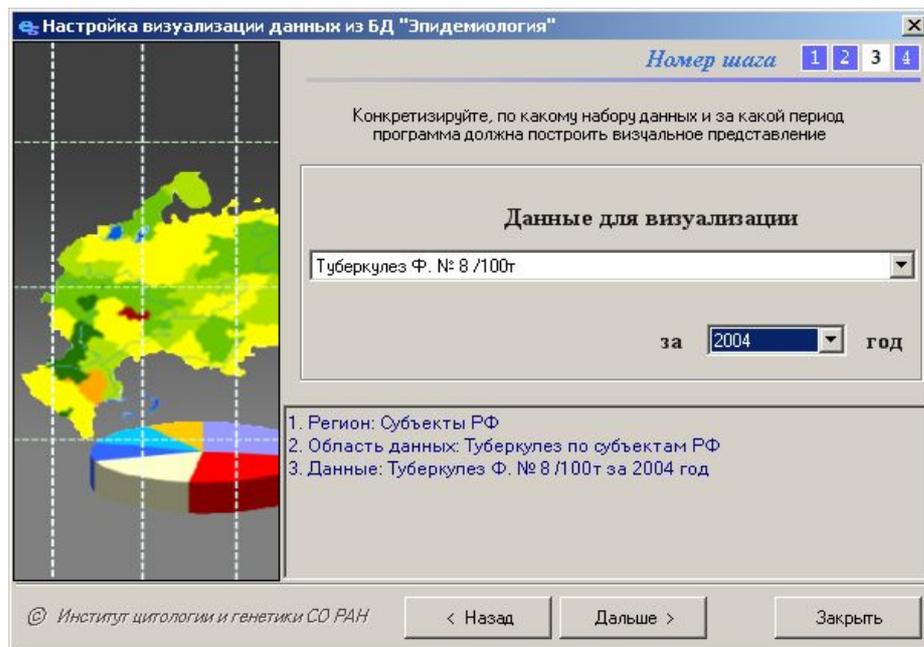


Рисунок 28. Выбор данных для визуализации

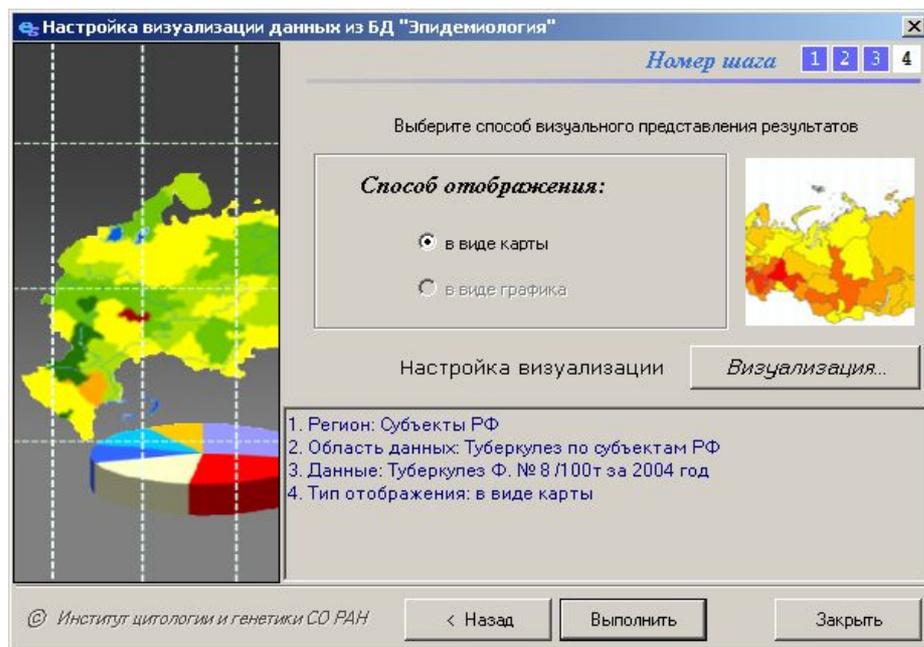


Рисунок 29. Выбор способа отображения

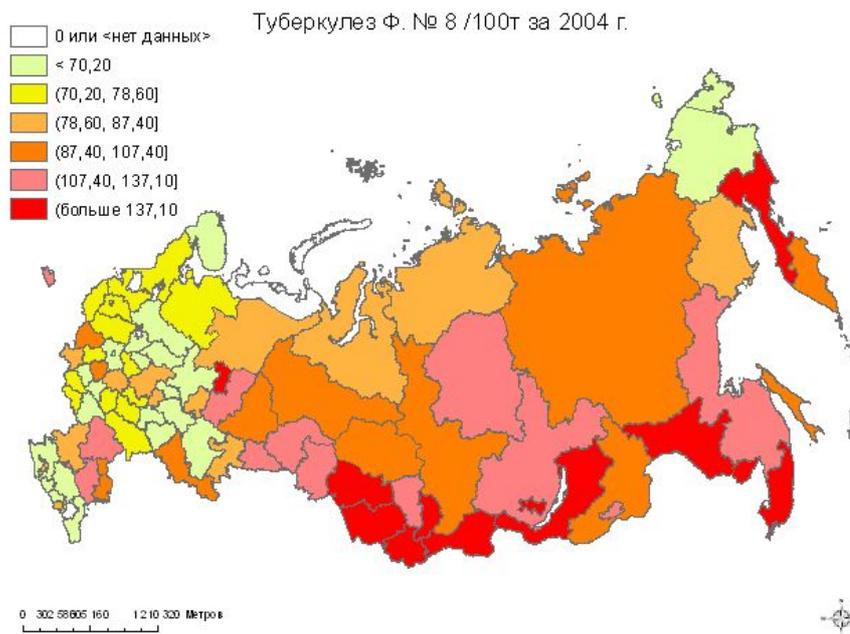


Рисунок 30. Результат визуализации.

3.6.2 Построение трендов на основе данных БД EpiDB, EcoData

Функция построение трендов на основе данных из БД EpiDB, EcoData представлена в виде последовательности шагов, на каждом шаге пользователь выполняет одну операцию (Рис. 31, 32, 33, 34).

Для начала работы необходимо выполнить Меню Анализ данных->Построение трендов...

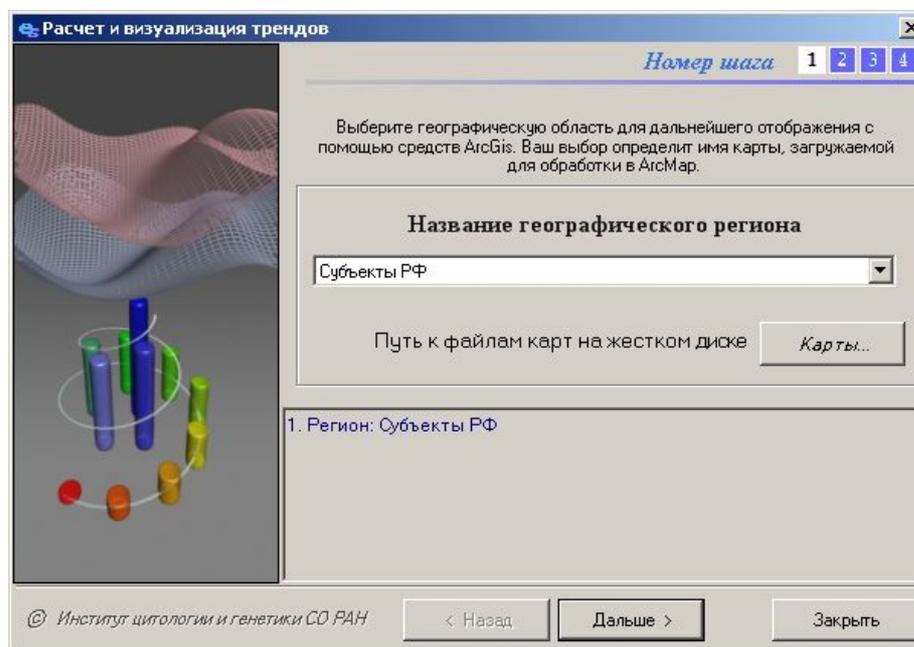


Рисунок 31. Выбор географического региона.

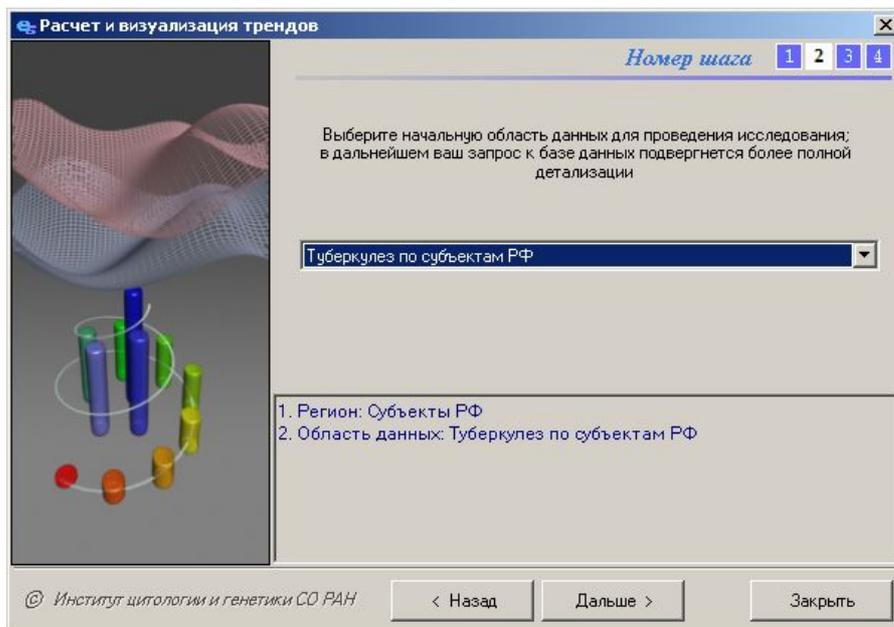


Рисунок 32. Выбор области данных.

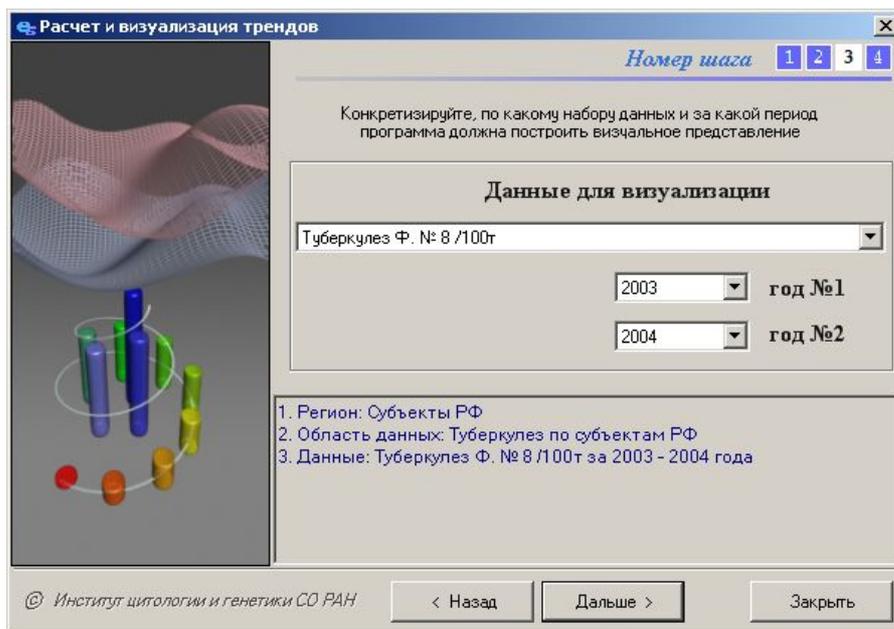


Рисунок 33. Выбор данных для построения тренда

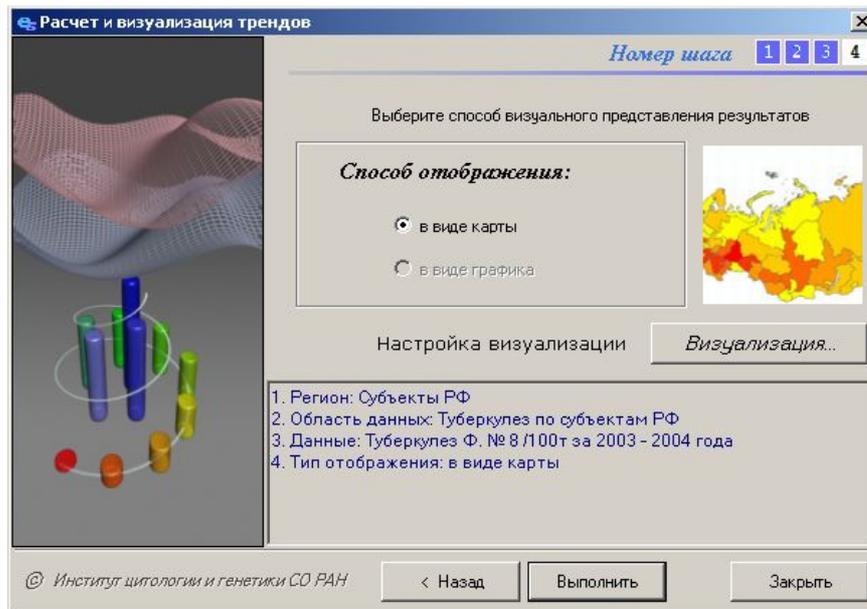


Рисунок 34. Выбор способа отображения

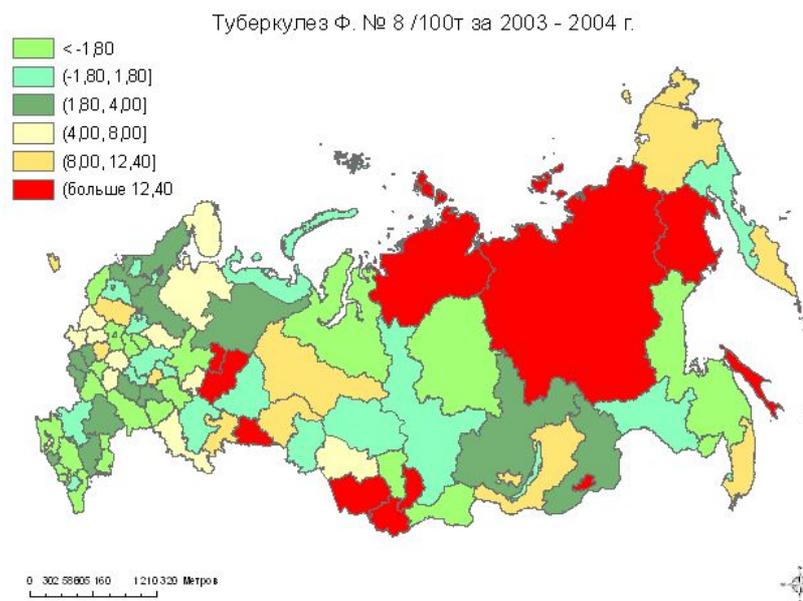


Рисунок 35. Результат построения тренда

3.6.3. Получение информации о выбранном объекте на карте

Инструмент “Информация по выбранному объекту”

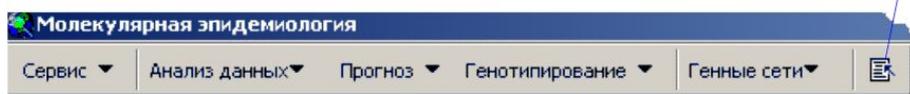
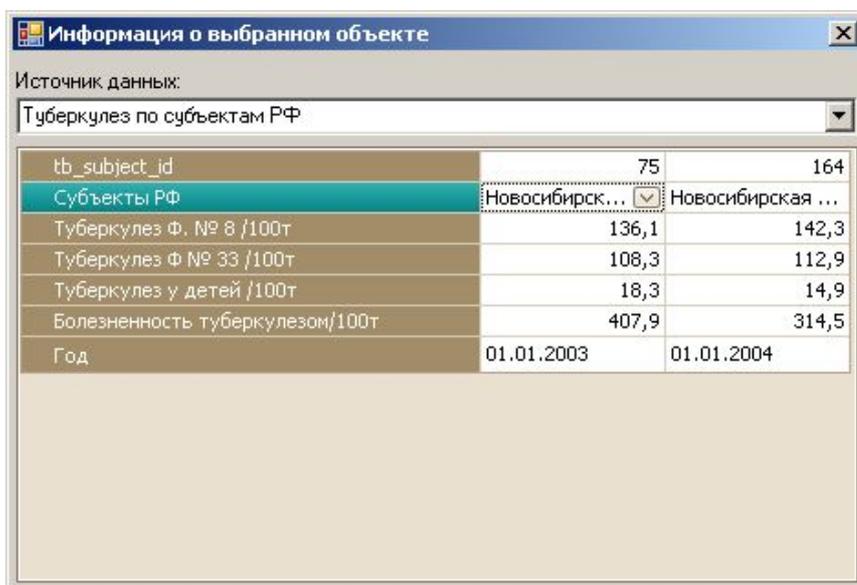


Рисунок 36. Выбор инструмента “Информация по выбранному объекту”

Выбрав инструмент “Информация по выбранному объекту” (рис. 34) и кликнув мышкой на объект карты, пользователь увидит окно “Информация о выбранном объекте” (Рис 37). Список источник данных состоит из всех “областей данных”, относящихся к географическому региону выбранного объекта и непосредственно информации с карты.



Информация о выбранном объекте

Источник данных:
Туберкулез по субъектам РФ

tb_subject_id	75	164
Субъекты РФ	Новосибирск...	Новосибирская ...
Туберкулез ф. № 8 /100т	136,1	142,3
Туберкулез ф № 33 /100т	108,3	112,9
Туберкулез у детей /100т	18,3	14,9
Болезненность туберкулезом/100т	407,9	314,5
Год	01.01.2003	01.01.2004

Рисунок 37. Окно “Информация о выбранном объекте”