

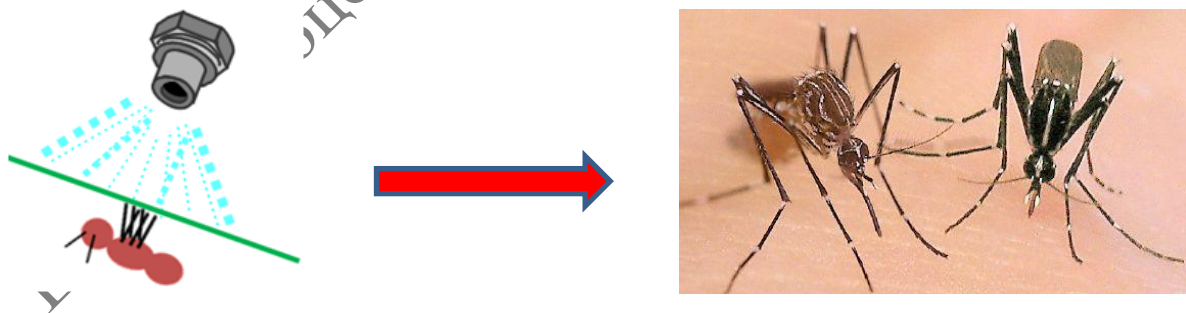
## НАУЧНА ИНФОРМАЦИЯ

### Резистентност на компетентни вектори от род *Aedes* и *Anopheles* към синтетични инсектициди от групата на пиретроидите

Комарите са векторни преносители на множество патогени, които засягат и убиват множество хора и животни всяка година. С въвеждането на синтетични инсектициди за борба с векторите през 1940-те и 1950-те години в световен мащаб се наблюдава тенденция за намаляване на векторно предаваните заболявания. За съжаление обаче, при прилагане на макар и различни класове инсектицидни продукти, векторните популации не намаляват, а резистентността на векторите към тези инсектициди се увеличава.

Род *Aedes*, *Culex* и *Anopheles* са едни от основните компетентни векторни преносители на вируса на Западно нилска треска, Денга, Чикунгуния и Зика вируси и се срещат все по-често не само в тропическите ширини, а и в Европа. Все по-нарастващото разпространение на векторно предаваните заболявания се дължи от части на неуспехи в текущите методи за контрол на векторите, които все още се основават главно на инсектициди.

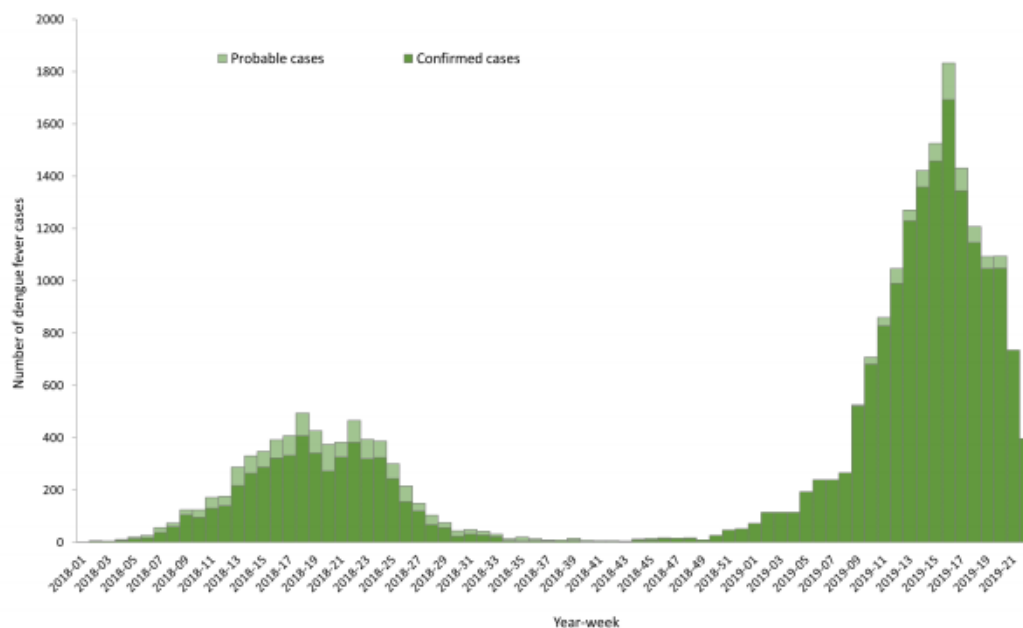
Пиретроидните инсектициди са едни от широко използваните продукти за контрол на популациите комари, особено по време на огнища на заболяванията. За съжаление все по-често се докладва за резистентност към този клас инсектициди. Широко разпространената употреба на пиретроиди в годините доведе до появата на много популации с различни нива на резистентност в световен мащаб, макар и със значителни географски различия. При възрастни *A. aegypti* и *A. albopictus*, нивата на резистентност обикновено са по-ниски в Азия, Африка и САЩ и по-високи в Латинска Америка. Устойчивостта на пиретроиди в ларвите на векторите също е широко разпространена.



Пиретроидите са предпочитани съединения и като репелент в домашни условия поради тяхното бързо действие, по-ниска токсичност за бозайници и по-малко дразнещ мирис.

## Ключови факти/Статистика:

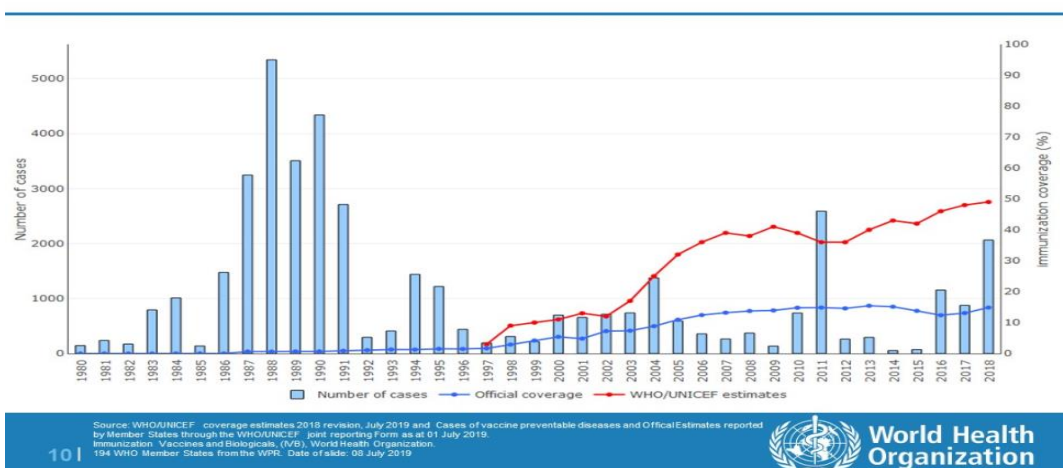
Денга вирусните инфекции протичат като грипоподобни заболявания и рискът за населението възлиза на над 40% в световен мащаб. Има около 50 до 100 милиона регистрирани Денга вирусни инфекции в световен мащаб. Наскоро е завършена фаза III от проучванията за създаване на ваксина срещу Денга вируса (CYD-TDV) в пет страни на латинска Америка: Бразилия, Колумбия, Хондурас, Мексико и Пуерто Рико, като продуктът е одобрен за употреба в Мексико, Филипините и Бразилия. Ефективността на ваксината *CYD-TDV (Dengvaxia®)* на *Sanofi Pasteur* е 65,6% за подрастващи над девет години и 44,6% за деца на възраст под девет години. Две други ваксини в момента са в клинична фаза на изпитване: *TV003 (NIAID / институт Butantan)* и *TDV (Такеда)*.



Фиг. 1: Потвърдени/непотвърдени случаи на Денга вирусни инфекции до 02.06.2019г., източник WHO

Жълтата треска е вирусна хеморагична треска, векторно предавано заболяване. Вирусът на жълтата треска е арбовирус от рода на флавивирусите и се предава от комари, принадлежащи към видовете *Aedes* и *Haemogogus*. Въпреки наличието на ваксина, все още има докладвани около 200 000 случая на заболели пациенти и 30 000 смъртни случаи от жълта треска в световен мащаб всяка година.

## Yellow fever Global annual reported cases and YFV coverage 1980-2018



Фиг. 2: Брой случаи на жълта треска за периода 1980-2018г. според WHO

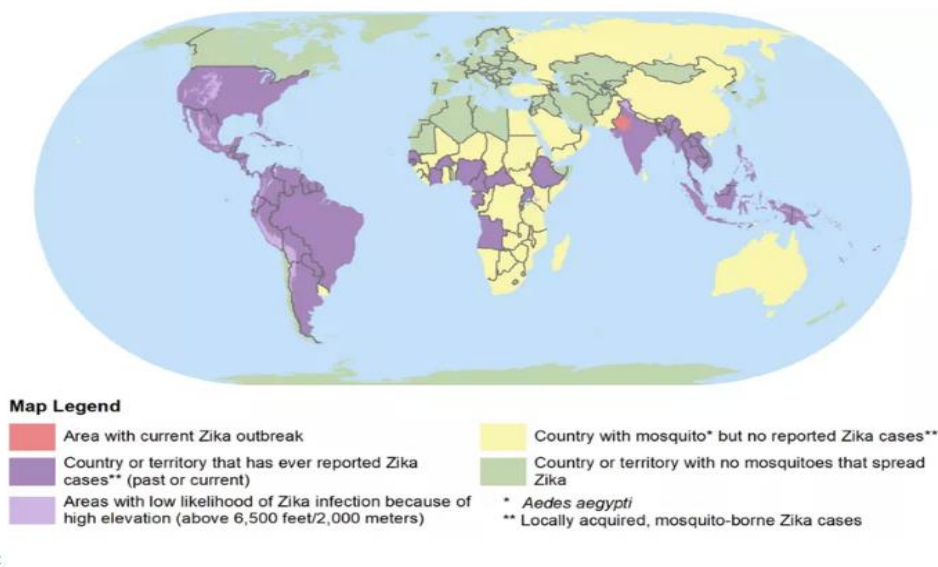
**Чикунгуния и Зика вирусите** засягат повече от един милион индивида по време на огнищата между 2005 и 2006 г. в страните около Индийския океан. *A. aegypti* е основният вектор на това заболяване. Вирусът Чикунгуния, пренасян чрез *A. Albopictus* има заместена аминокиселина в гликопротеиновата си обвивка E1 (A226V), което повишава (>100-кратно) инвазивността му. Чикунгуния вирусът вече не е инвазия на слабо развитите страни или на страните с ниски доходи, а може да засяга дори богатите и развити страни на умерените райони. По статистика през 2007 г. почти 300 заразени пациенти с Чигунгуния вируса са докладвани само от Италия, а през 2010 г. това заболяване е регистрирано и във Франция.

Зика вирусът се предава чрез комарите от род *Aedes* и тази инфекция е от голямо значение за човешкото здраве поради високата инвазивност на вируса, тъй като е достигнала до Северна и Южна Америка през 2014 г. Зика вирусите предизвикват микроцефалия и синдром на *Guillain-Barré*.

### Geographical distribution of chikungunya cases reported worldwide, May to July 2019

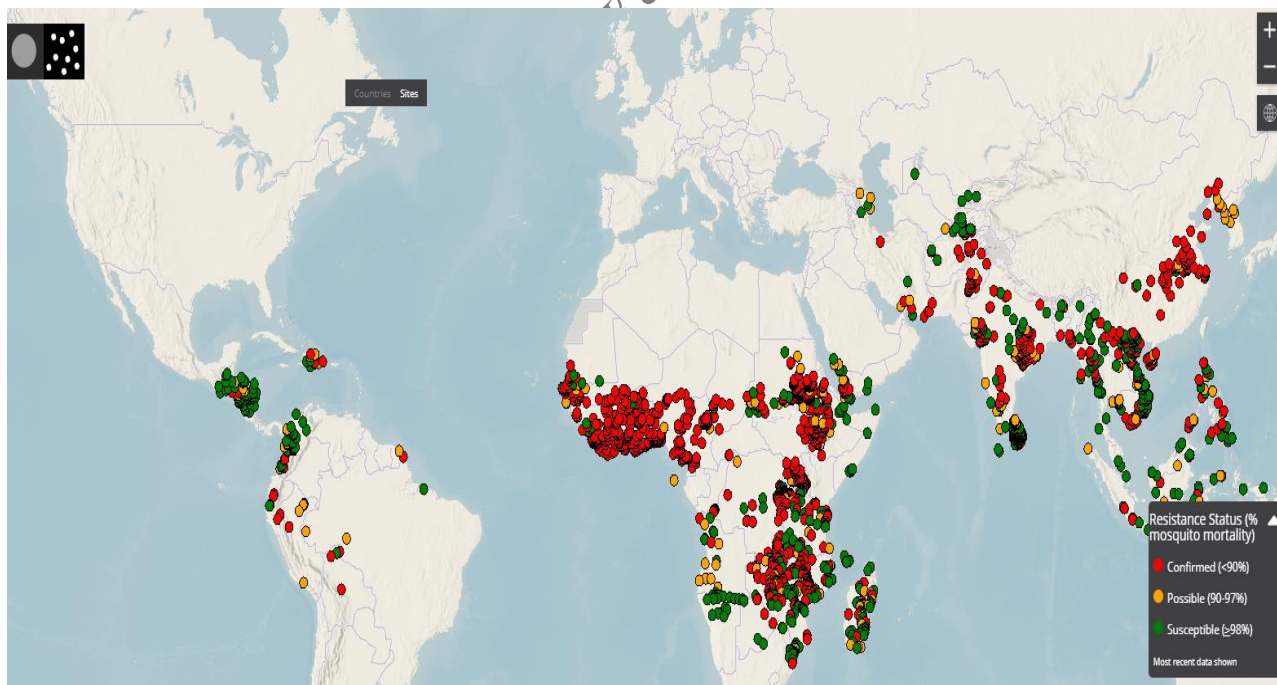
Source: ECDC





**Фиг. 3 и 4:** Географско разпространение на случаи на Чикунгуния и Зика вирусни инфекции според Европейския център за превенция и контрол на заболяванията (ECDC)

*A. aegypti* се срещат в Африка, Южна и Централна Америка, южна Северна Америка, Близкия изток, Югоизточна Азия, Тихия океан и Индийски острови, северна Австралия и спорадично в Европа. *A. albopictus* първоначално е открит в Югоизточна Азия, но се разпространява по целия свят (включително Америка и няколко европейски и африкански държави) поради динамичното движение на стоки (внос и износ) и поради непрестанните климатични флуктоации.



**Фиг. 5:** Географско разпространение на компетентните вектори

## Контрол

Поради фактът, че комарите добре се развиват в градска среда и поради това, че са вирусни гостоприемници, те представляват **сериозен риск** за човешкото здраве и здравето на животните, следователно **контролът на популациите и мониторингът на векторно предаваните заболявания са неотменна задача за справяне и намаляване на заболяемостта**, предаването на заболяванията и резистентността към инсектицидите и ларвицидите.

Контролът на популациите комари понастоящем зависи от контрола на местообитанията им, намаляване на местата за загнезждане на ларвите и ограничаване на използването на различни класове инсектициди.



Фиг. 6: Ларви на комари във водоизточник

Химическите методи за контрол на популациите комари включват използване на ларвициди, инсектициди както и мрежи, третирани с инсектициди. Четири са основно използваните химични съединения: **пиретроиди, органофосфати, карбамати и органохлорини**. Пиретроидите и органофосфатите са най-широко използваните за контрол на популации от възрастни комари в световен мащаб.

#### **Характеристики на пиретроидните инсектициди:**

Пиретроидните инсектициди са невротоксини, които взаимодействат с натриевите канали (VSSC). Натриевите канали на насекомите са по-чувствителни към тези съединения отколкото натриевите канали при бозайници. **Пиретроидите проявяват токсичния си ефект, като удължават отварянето на натриевите канали**. Тези инсектициди са класифицирани като тип I, тип II или междинен продукт. Пиретроидите от тип I нямат  $\alpha$ -циано група, докато тип II пиретроидите имат  $\alpha$ -циано-3-феноксibenзилова група. Има подчертани разлики в кинетиката на пиретроидното взаимодействие на VSSC и пиретроиди тип I и II. Транс-изомерите на пиретроидите обикновено са по-малко токсични от цис-изомерите, тъй като те могат да се метаболлизират по-лесно чрез хидролиза на естерната връзка. Изомерите могат също да се различават по своята способност да влияят на VSSC и по отношение на нивата на наблюдаваната резистентност към тях.

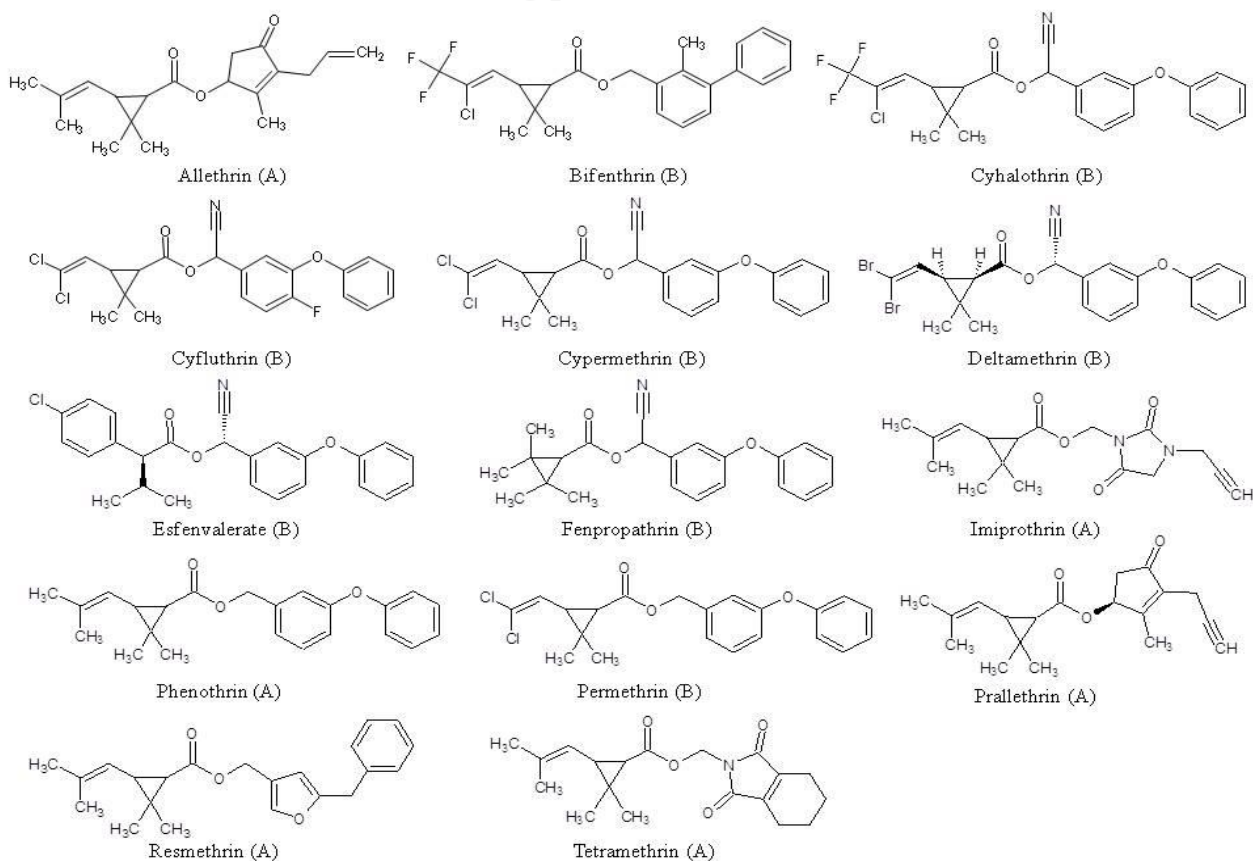
Пиретроидите обикновено са нискотоксични вещества с  $LD_{50}$  *per os* от 60 до 10 000 mg/kg м. Възможност за интоксикация настъпва, когато животните се третират външно срещу ектопаразити, особено с по-токсичните пиретроиди, при използването на разтвори с концентрации по-високи от препоръчаните, както и след приемане на фуражи и растения, при непазване на карентните срокове. **Синтетичните пиретроиди** имат отличителното

свойството да се разграждат бързо в околната среда и поради това някои от тях (Вазтак, Децис, Суперсект и др.) имат само 1 ден карантинен срок, но при други той продължава до 21 – 28 дни (Данитол, Маврик и др.). Пиретроидите са селективно най-токсични за насекомите, по-слабо за рибите и са най-ниско токсични за топлокръвните животни.

### Токсикокинетика и патогенеза:

Синтетичните пиретроиди попадат орално, дермално или инхалаторно. Те са мастноразтворими и лесно се резорбират след постъпването им в организма. **Метаболизирането им е бързо** и се осъществява още в храносмилателната система, на този факт се дължи и **ниската им перорална токсичност**. Като естери пиретроидите бързо се разграждат оксидативно в черния дроб с помощта на микрозомни ензими - хидролизират се до нетоксични метаболити, които се свързват с глицин, глюкуронова киселина и сулфати и се излъчват от организма чрез урината. По този начин те престават да действат като отрова. Основните метаболити на пиретроидите се разграждат в срок от 24 до 72 часа. Пиретроидните инсектициди притежават основно **нервнотропно действие**, което се дължи на: нарушаване на натриево-калиевата проводимост в мембраните на аксоните, инхибиране на АТФ-азата и потискане на гама-аминомаслената киселина (ГАМК). Поради липофилния характер на пиретроидите малки части от неметаболизираната субстанция остава в различни тъкани на организма, предимно кожата, черния дроб и бъбреците. Изключително малки количества са намерени в мозъка и периферните нерви. След еднократно венозно или орално прилагане на пиретроиди при опитни животни (мишки и плъхове) концентрацията в мозъка и периферните нерви достига изходното си ниво след 8 до 48 часа.

Някои от най-често използваните продукти, пиретроидни инсектициди, са перметрин, делтаметрин, циперметрин и цифлутрин, обикновено за превенция или по време на епидемия.



**Фиг. 7:** Структурни формули на пиретроидни съединения

**Устойчивостта на векторните популации** и ограничаването им посредством инсектициди се сблъсква с два основни проблема. **Първият** проблем е свързан с развитието на резистентност при компетентните вектори. **Вторият** проблем засяга **ограниченият брой нови инсектициди, които се комерсиализират** за ограничаване на векторните популации. По тези причини е необходимо всеки инсектицид, който понастоящем е достъпен на пазара за ограничение на векторното разпространение, да бъде употребяван съобразно добрите ветеринарномедицински и растителнозащитни практики, за да се забави нарастващата резистентност на компетентните векторини преносители към инсектицидните продукти.

Намирането на стратегии за забавяне развитието на резистентност при компетентните вектори към малкото налични инсектициди е от критично значение. За целта е от съществено значение да се идентифицират мутациите, отговорни за резистентността, за да се разработят чувствителни и прецизни програми за мониторинг, да се разбере генетиката на популацията и развитието на резистентността и да се създадат ефективни мерки за противодействие, които да забавят развитието на резистентността.

Резистентността към пиретроиди при *A. aegypti* и *A. albopictus* е глобален проблем и има значителна географска вариабилност. При възрастните индивиди като цяло нивата на резистентност са по-ниски в Азия, Африка и САЩ, по-високи нива на резистентност се срещат в Карибите, Мексико и Южна Америка, но има изключения. Нивата на устойчивост на пиретроидни съединения при мъжките и женските индивиди обикновено са сходни, а при ларвите на *A. aegypti* и *A. albopictus* резистентността е също широко разпространена.

Разработват се нови и нови стратегии за управление на популациите вектори, които включват генетично модифициране на мъжки комари, които дават поколение, което не преживява зрялост, а още на ниво ларви умира преждевременно.



**Фиг. 8.** Генетично модифицирани ларви на комари

Компанията *Oxitec*, разработила метода, развъжда **мъжки генномодифицирани комари, които не създават жизнено потомство**. Когато женските се чифтосват с мъжките ГМ индивиди, те снасят яйца, но жизненият цикъл достига до ниво ларви, които умират преди зряла възраст. Проучванията, проведени в Бразилия и други застрашени страни през последното десетилетие, показват, че успеваемостта на тази стратегия за намаляне на популацията *Aedes aegypti* е 90%. Въпреки това, **тази стратегия е недостатъчна** като самостоятелно прилагана за векторно управление и ако има огнище на векторно предавано заболяване трябва да има допълнителен контрол.

### **Мониторинг на устойчивостта на инсектициди:**

Надзорът на появата и разпространението на резистентност е съществена стъпка в управлението на устойчивостта на компетентните вектори към инсектициди (IRM), предоставяща изходни данни за програмно планиране и избор на инсектицид. **Ефективният мониторинг на резистентността може да подобри ефикасността на векторния контрол и може също така да забави или предотврати появата и разпространението на резистентност.** Устойчивостта на инсектициди обикновено се оценява чрез излагане на комари на диагностична доза инсектицид, като се използват стандартни протоколи, публикувани от СЗО. Ако обаче алелите за резистентност са частично или напълно рецесивни, като **kdr**, биоанализите ще открият резистентност само когато алелите вече са достигнали достатъчно висока честота, за да се появят устойчиви хомозиготи. **Откриването на резистентност на молекулярно ниво е по-чувствителна методика и може да осигури ранно предупреждение за целева и метаболитна резистентност.**

### **Механизми на резистентност:**

Два основни механизма на пиретроидна резистентност са идентифицирани при комари от род *Aedes*: повишена детоксикация чрез цитохром P450 монооксигенази и мутации във Vssc гените (т.е. *knockdown resistance* или *kdr*). И двата механизма на резистентност могат да присъстват, но изглежда, че всеки механизъм е представен в различните популации в различна степен (например само *kdr* механизъм на резистентност или както *kdr*, така и P450-медирана резистентност). Устойчивостта на векторите, дължаща се на *kdr*, се проявява на всички етапи от жизнения цикъл, докато устойчивостта, дължаща се на P450 монооксигенази може да бъде специфична за определен жизнен етап.

### **Цитохром P450-медирана детоксикация:**

Цитохром P450-зависимите монооксигенази (P450) са жизненоважна биохимична система, която метаболизира ксенобиотици като пестициди, лекарства и растителни токсини и регулира нивата на ендогенни съединения като хормони и мастни киселини. Цитохром P450, участващи в ксенобиотичния метаболизъм, обикновено са разположени върху гладкия и груб ендоплазмен ретикулум (ЕПР). Центрофугираната фракция, използвана за изолиране на P450 се нарича "микрозом". P450 се наименоват CYP (цитохром P450), последвани от число, буква и число, указващо семейството, подсемейството и гена (изоформа) съответно. Алелите са обозначени v1, v2 и т.н.

Има голям диапазон в броя на P450 гени за резистентност при различните насекоми, с *Pediculus humanus* (37) и *Apis mellifera* (46), представляващи долния обхват, и *A. aegypti* (160), и *A. albopictus* (186), представляващи горния обхват. Като цяло CYP450 от неблизкородствени видове варират драстично (въз основа на общата аминокиселинна последователност) и дори между два тясно свързани вида, огромното мнозинство от ксенобиотици, метаболизиращи P450 показват малка (<45%) обща идентичност на аминокиселинната последователност. Съществуват големи различия в субстратната специфичност на различните P450. Различни P450 могат да имат един (например CYP7A1) или повече от 20 субстрата.

Някои P450 имат припокриваща се субстратна специфичност (например CYP2C подсемейство), така че едно съединение може да се метаболизира от няколко P450. Освен това някои P450 произвеждат само един метаболит от даден субстрат, докато други P450 могат да произвеждат множество метаболити.



### **Идентифициране на P450, участващи в резистентността към инсектициди:**

Идентифицирането на специфичен P450, отговорен за резистентността, е предизвикателство поради няколко причини: 1) множествения брой на P450 при всеки вид; 2) невъзможност за изолация на ксенобиотични субстрати на базата на P450 класификация, 3) неспособност да бъдат разделени субстрати от индуктори; 4) липса на ясни ортолози на много P450 между видовете, 5) различни популации от един и същи вид проявяват резистентност посредством различни P450, 6) резистентността може да се дължи на генни полиморфизми и/или свръхекспресия на гени, и 7) различните P450 имат променлива и припокриваща се субстратна специфичност.

**Моноксигеназа-медираната инсектицидна резистентност** е основно демонстрирана посредством използването на *in vitro* (използвайки микросоми  $\pm$  NADPH) и/или *in vivo* метаболитни тестове.

Значението на P450 медираната резистентност може еднозначно да бъде демонстрирана в някои проучвания на силно резистентната верига *Singapore* на *A. aegypti*, като основно е наблюдаван метаболизма на перметрин и *A. aegypti* от Пуерто Рико и *A. albopictus* в Малайзия. Въпреки това, поради наличието на >150 P450 и при двата вида *A. aegypti* и *A. albopictus* е трудно да се определят специфичните P450, отговорни за резистентността към инсектициди. В изследване на *Strode et al.* е установено, че 54% от свръхекспресираните гени принадлежат към семейството на CYP9 на P450 или на епсилон глутатион трансферазата. Въпреки тези многобройни изпитвания не е възможно да се определи точната връзка между свръхекспресираните гени и инсектицидната резистентност.

	Strain/collection site (sex used for the experiments) [reference]													
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L <sup>2</sup>	M	
CYP														
4C50										†	†		-	
4H33													†	
4J15													†	
4J16	↓												-	
6AA5											†		-	
6AH1	↓												-	
6BB2	†	†						†		†	†		†	
6CB1		†		†									†	
6CB2			†			†				†			-	
6F2										†	†		†	
6F3										†	†		-	
6M5		†											-	
6M6			†							†		-	-	
6M9		†											-	
6M11		†	†									†	†	
6N12	†									†			†	
6N13													†	
6P12		↓											-	
6S3	†												-	
6Z6			†	↓		†	†		†		†	†	†	
6Z7										†	†		-	
6Z8		†								†	†	†	↓	
6Z9	†			†	↓								-	
9J6		†	†										-	
9J8		†		↓	†								-	
9J9	†	†						†					-	
9J10	†	†		†	†			†					†	
9J19	†				†								↓	
9J20	†	†			†								†	
9J22		†	†			†		†				-	-	
9J23		†						†					†	
9J24					†								-	
9J26	†	†		†							†		†	
9J27	†	†		†	†						†		†	
9J28	†	†			†	†			†	†			-	
9J31		†											†	
9J32				†	†		†						-	
9M4										†	†		-	
9M5	†									†	†		-	
9M6			↓	†						†	†		-	
9M9			†									† <sup>2</sup>	-	
12F6					†								†	
12F7		†											-	
304C1		↓	↓	†									-	
325E3										†			-	
325Q1	†												-	
329B1	†	†		↓									-	

Фиг. 9: P450, свръх експресирани в резистентни на пиретроиди възрастни *Aedes aegypti*, сравнени с напълно чувствителни диви видове

Валидирането на ролята на специфични P450 в резистентността на векторите ще изисква допълнителни проучвания.

### **Vssc мутации:**

Пиретроидните инсектициди упражняват токсичните си ефекти върху насекомите чрез удължаване на времето, когато чувствителният натриев канал (VSSC) остава отворен. Резистентността срещу DDT например е картографирана на хромозома 3 от генома на домашната муха и е наречена *knockdown resistance* (kdr). В последствие е доказано, че kdr придава кръстосана резистентност към пиретроиди и се дължи на мутация L1014F във Vssc.

Многобройни Vssc мутации са открити при насекоми, резистентни към пиретроидни съединения и някои от тези мутации са потвърдени чрез хетероложна експресия/електрофизиологични изследвания за намаляване на чувствителността на VSSC към пиретроидите. В този случай kdr се явява синоним на фенотипна, генна, алелна или специфична мутация. Общият термин kdr служи за обозначаване на алели Vssc, които придават устойчивост на инсектите към пиретроиди и може да се използва наименованието „Vssc; мутация(и)“, за да се съотнесе до конкретни алели.

V1016G мутацията причинява например нечувствителност към перметрин и делтаметрин, докато мутацията F1534C е отговорна за резистентността само към перметрина. S989P мутацията не причинява резистентност или е много малко чувствителна към пиретроиди. Мутацията S989P + V1016G повишава резистентността на VSSC към двата пиретроида. Комбинацията от S989P + V1016G + F1534C повишава нечувствителността както към делтаметрин, така и към перметрин.

Изводът е че, много високите нива на VSSC резистентност, дължащи се на S989P + V1016G + F1534C мутациите, могат да направят пиретроидите до голяма степен неефективни при популации, които имат тази тройна мутация. За съжаление, *A. aegypti* с тази тройна мутация са документирани в Мианмар. Наблюдава се географско различие във Vssc мутациите: например V1016G се открива често в Азия, но не и в Америка, докато V1016I се среща в Северна и Южна Америка, но не и в други региони.

Данните за взаимовръзката между мутациите в генома на инсектите и резистентността към пиретроиди са доста противоречиви. Известно е, че компетентните вектори имат полиморфизми в техните Vssc последователности. Друга вероятна причина за резистентността е свързана с това, че мутацията на V1016I не предизвиква сама по себе си резистентност, но действа за повишаване на нечувствителността, причинена от друга мутация. Това е наблюдавано за други Vssc мутации. Трета възможност е, мутацията V1016I да няма никаква роля в развитието на резистентност, *per se*, но компенсира отрицателните ефекти при експресията на различни мутантни гени за резистентност във Vssc.

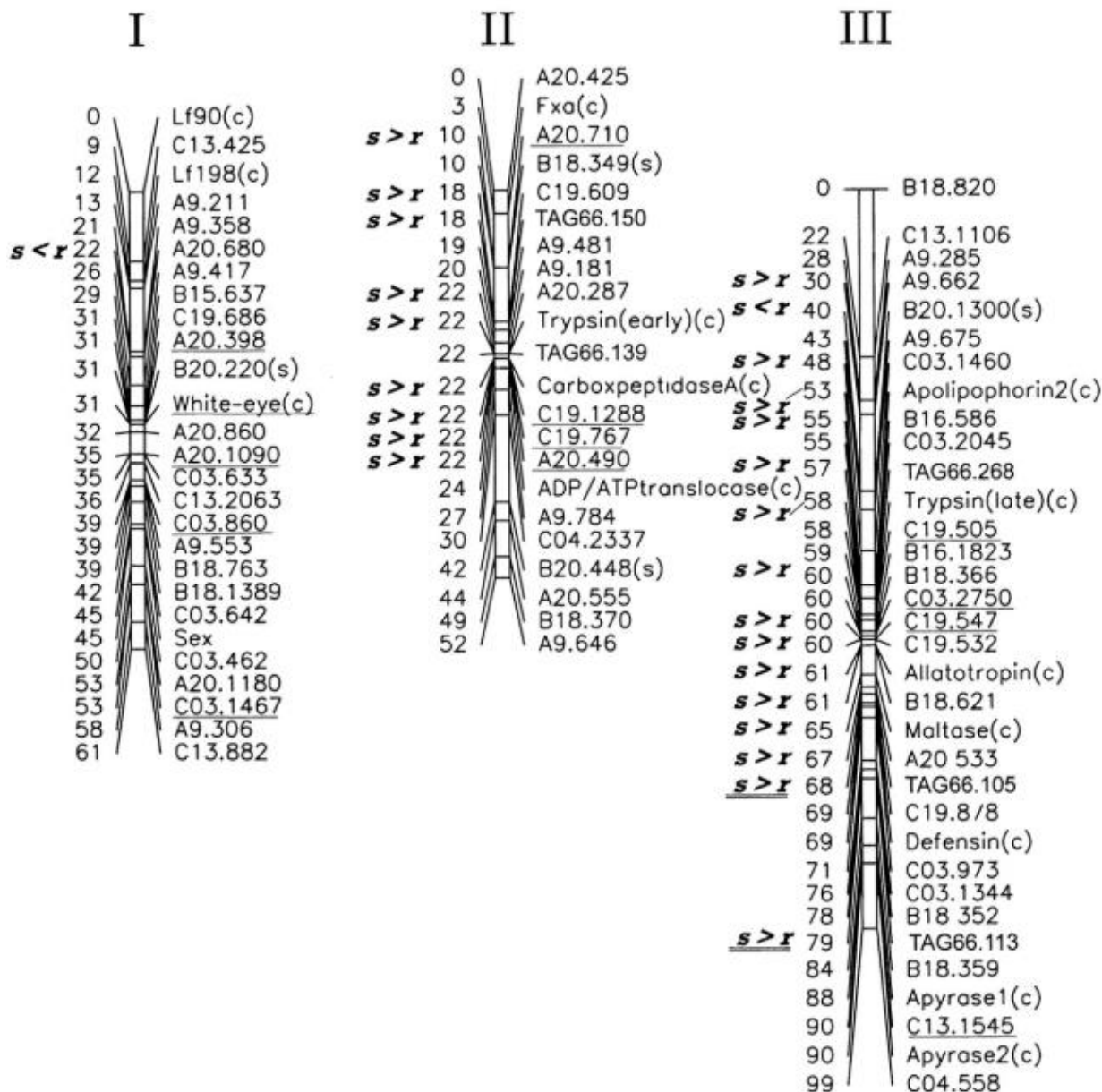
Species	Mutation	Country
<i>Aedes aegypti</i>	<b>V1016G</b>	Thailand
		Indonesia
		Vietnam
		Malaysia
		Multiple Latin
	V1016I <sup>a</sup>	American
		Columbia
		Mexico
		Grand Cayman
		Brazil
	L982W <b>S989P + V1016G</b>	Venezuela
		Vietnam
		Thailand
		Singapore
		Myanmar
<b>F1534C</b>	China	
	Indonesia	
	Vietnam	
	Thailand	
	Singapore	
	Myanmar	
	Indonesia	
	Malaysia	
	India	
	Venezuela	
<b>V1016G + F1534C<sup>b</sup></b> <b>S989P + V1016G + F1534C</b> <b>V1016I + F1534C</b>	Singapore	
	Myanmar	
	Grand Cayman	
	Brazil	
	Venezuela	
T1520I + <b>F1534C</b> <b>V1016G + D1763Y</b> I1011V	India	
	Taiwan, ROC	
	Multiple Latin	
	American	
	Thailand	
I1011M + G923V	French Guyana	
	Brazil	
	Martinique	
I1011M	Brazil	
<i>Aedes albopictus</i>	<b>F1534C</b>	Singapore
	F1534L	USA (NJ)

Фиг. 10: Vssc мутации, открити в устойчиви на пиретроиди *Aedes aegypti* или *A. albopictus*

#### Генетични анализи на резистентност:

Количествено картиране на 32 локуса в генома на инсектите (QTL) на 32 локуса и взаимовръзката им с резистентността към пиретроидни съединения е статистически подход, използван за свързване и сравняване на два вида информация – данни от фенотипни изпитвания и генотипни данни (обикновено молекулни маркери) – в опит да се обясни генетичната основа на вариабилността на дадена популация (Falconer & Mackay, 1996; Kearsey, 1998; Lynch & Walsh, 1998). QTL анализът позволява на учените в различни области, като хуманна и ветеринарна медицина, биология, екология и др., да

правят на база статистически анализ взаимовръзка между определени фенотипни характеристики на дадена популация/група индивиди и специфични генетични последователности в хромозомите. **Целта на този метод е да се идентифицира действието, взаимодействието, броя и точното местоположение на тези генни региони и кои от тях са отговорни за резистентността към пиретроидни инсектицидни съединения в случая на компетентните вектори.**



Фиг. 11: Пример за QTL анализ на семейство *A. Aegypti*

Най-често генни участъци, свързани с резистентност, са открити в хромозоми I, II и III, като най-голям процент са в хромозома III. Маркери като *Sex*, *CYP6BB2*, *CYP6P12V1* в I хромозома, *CYP12F5* и *CYP9M8* в хромозома II, и *CSEae1o* и *CYP4H32* в хромозома III са идентифицирани посредством QTL анализа.

## Методи, използвани за изследване на механизмите за устойчивост:

**Мониторингът на резистентността** срещу инсектициди е от **съществено значение**, за да се разбере действителната заплаха и как се разпространява резистентността сред компетентните вектори. След като резистентността достигне много високи нива (в популацията), повечето стратегии за управление на устойчивостта на инсектициди, които се основават на възстановяване на чувствителността, няма да работят. Следователно, редовният мониторинг е от решаващо значение. **Три метода** (Таблица 1) могат да се използват **при мониторинга на инсектицидната резистентност**, като всеки метод предоставя различна информация. Биологичните изследвания са най-популярният начин за наблюдение на резистентността, когато комарите са изложени на фиксирани дози инсектициди за определено време и процентната смъртност се регистрира 24 часа след експозиция. Въпреки че те са лесни за изпълнение, биоанализите имат няколко недостатъка, като: изискват голям брой улов на комари или могат да бъдат компрометирани от колебания във влажността, температурата и времето на деня. Някои автори твърдят, че **биологичните анализи трябва да бъдат допълнени с ДНК маркери или дори частично заменени от тези ДНК маркери**. Трябва да се отбележи, че ДНК маркерите обикновено са специфични за определени механизми на резистентност, поради което необходимостта от тяхното изпълнение е свързано с предотвратяване възможността определени допълнителни механизми на резистентност да останат неразкрити.

Тестове за чувствителност на компетентни вектори	Биохимични тестове	Молекулярнобиологични тестове
Описание/предимства	Описание/предимства	Описание/предимства
Векторите са изложени на фиксирани концентрации на инсектициди и впоследствие се записва нивото на смъртността на векторите. Резултатите се изразяват като процентно съотношение живи/умрели индивиди. Тестването на чувствителност изисква улови от най-малко 100 индивида от мястото за пробовземане. Тези тестове за чувствителност обикновено се използват за рутинен мониторинг, тъй като те могат да се прилагат на място и предоставят стандартизирани данни, които се интерпретират сравнително лесно. Може да се използват протоколи за биоанализ на СЗО или тези на CDC. Резултатите, получени с двата метода, не	Биохимичните анализи откриват наличието на определен механизъм на резистентност или повишаване на ензимната активност. Те изискват пресни улови от комари, но много по-малко, отколкото за биологичните анализи. За разлика от биологичните изследвания, биохимичните анализи могат да идентифицират някои специфични резистентни механизми и да покажат повишаване на метаболитната ензимна активност. Биохимичните анализи обикновено се използват синергистично в комбинация с молекулярни анализи.	Молекулярните тестове се използват върху действителния ген, отговорен за резистентността, позволявайки подробен и директен анализ на резистентните гени. Тестването може да се извърши с директни техники за PCR с ДНК или в по-сложни микрочипови тестове с РНК. По-съвременните молекулярни методи могат да осигурят сложна генетична информация, включително дали мутацията е уникална или се е разпространила. Това са най-точните тестове за измерване на честотата на резистентност във векторните популации. Молекулярните тестове обаче трябва да са свързани

са съпоставими. За да се наблюдават надлъжни или времеви модели на резистентност, държавите и академичните институции във всички региони трябва да използват един и същ метод последователно във времето.		с тестовете за чувствителност.
<b>Ограничения</b>	<b>Ограничения</b>	<b>Ограничения</b>
Тестовете за чувствителност идентифицират съществуването на резистентност, след като тя е на откриваемо ниво, но не установяват механизма на резистентност. Те може също да не идентифицират устойчивост към даден инсектицид, ако честотата е твърде ниска. Няколко държави съобщават и за проблеми с консумативите за тестване и са преминали от тестовете на СЗО към тези на CDC, което прави резултатите трудни за сравняване, а в някои случаи са и ограничили тестовете си.	Методът е по-труден за използване в областта, тъй като изисква сложно оборудване, а интерпретацията на резултатите изисква сериозни технически познания. Освен това, връзката между химичните реакции в тези тестове и повишената способност за метаболизиране на инсектициди все още не е добре дефинирана.	Методът изисква сложно и скъпоструващо оборудване и ентомологичен капацитет. Може да се използва за откриване на резистентност на целеви локуси и за обследване на няколко идентифицирани метаболитни механизма. Следователно тестовете за чувствителност трябва да се използват за допълване на молекулярните данни, тъй като липсата на идентифицируема генотипна резистентност не означава непременно, че резистентност няма.

**Таблица 1.** Различни методи за мониторинг и изпитване на резистентност и чувствителност към инсектициди на компетентни вектори и техните ограничения

Необходима е допълнителна работа, за да се гарантира, че методите са стандартизирани и че има сътрудничество между професионалните таксономи и по-широката аудитория биолози, занимаващи се с векторно преносими заболявания.

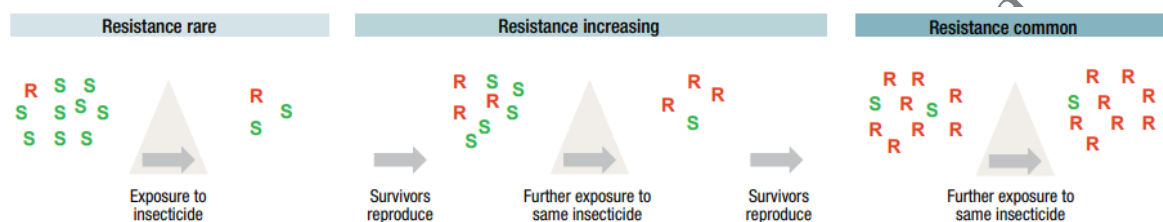
В допълнение към баркодинга като методология е необходима по-задълбочена работа по разбиране структурата на популацията на векторните видове и поведенческата екология, тъй като интраспецифичното изменение е от съществено значение за характеризиране на ролята на анофелесовите видове в предаването на вирусните инфекции.

При видове *Anopheles* се прилагат по-евтини и по-бързи вече **методи за пълно геномно секвениране** чрез технологиите от следващо поколение; особено за африканските изолати на *An. gambiae* комплекс, за идентифициране на наследствени признаци, които отговарят за предаването на вирусните инфекции; тези признаци включват екзо- и ендофилия, антропо- и зоофилия, вроден имунитет и характеризиране на таргетни участъци от генома на инсектите и степен на метаболитна резистентност. Необходимо е да се разширят изследванията върху стандартизираните методи за събиране на данни, пълното геномно секвениране, статистическите методи за обработка и анализ на получените данни

и проучвания на база геномен анализ на тези важни фенотипни параметри и определяне на структурата на популацията.

### Обобщение и бъдещи насоки:

**Пиретроидната резистентност при комари от вид *Aedes* и *Anopheles* е глобален проблем.** Високите нива на резистентност в ларвите на комарите не са изненадващи, макар пиретроидите да не са насочени пряко към тях, както и местообитанията им. Различни проучвания са идентифицирали няколко P450 мутации, които може да играят роля в пиретроидната резистентност, по-специално **CYP6BB2** и **CYP9J26**. Необходима е обаче **повече работа, за да се оцени ролята им в пиретроидна резистентност.** Няколко Vssc мутации са документирани в *A. aegypti*, самостоятелно и в комбинации, което свидетелства, че **има последователно натрупване на мутации вследствие прекомерната употреба на инсектициди, които водят до по-високи нива на резистентност.**



Фиг. 12: Схема на развитие на инсектицидна резистентност

### Какво може да бъде направено и какво се прави?

Определянето на **подходящата стратегия за IR** (insecticide resistance – резистентност към инсектициди) за дадена ситуация е много сложно, тъй като зависи от множество ентомологични, екологични, епидемиологични и оперативни фактори. Техническите препоръки, предложени в **GPIRM** (GLOBAL PLAN FOR INSECTICIDE RESISTANCE MANAGEMENT), се основават на препоръките в документа на СЗО, “Техническата основа за координирани действия срещу резистентността към инсектициди”. Препоръките на GPIRM са валидни от май 2012 г. Те са първоначални работни предложения за стратегии за управление на IR и подлежат на преразглеждане, тъй като ще станат достъпни повече доказателства и резултати от изпитвания. Актуализираните версии на тези препоръки са достъпни на:

<https://www.who.int/malaria/publications/atoz/gpirm/en/> .

В крайна сметка е необходимо разработването на нови активни вещества за борба с компетентните вектори и за управление на резистентността към инсектициди в средносрочен и дългосрочен план. Трябва да се използват **продукти с не-пиретроидни активни вещества**; ако е възможно активните вещества да бъдат включени в смеси, за да се забави разпространението на резистентността към новорегистрирания инсектицид. За предотвратяване и управление на устойчивостта на компетентните вектори към инсектициди трябва да се предприеме специфичен подход съобразно текущите мерки за справяне с компетентните вектори, съобразно степента на резистентност на популациите компетентни вектори към специфични инсектициди и епидемиологичната обстановка.

По справка на Европейския център за превенция и контрол на заболяванията (ECDC) и WHO за Европа: „Съобщава се за устойчивост към четирите класа инсектициди в Турция, към DDT в Азербайджан и на карбамати и органофосфати в Узбекистан. Настоящата ситуация е тревожна. И все пак вероятно е проблемът с векторно предаваните заболявания и контрола на векторните популации да е бил подценен, като е необходимо повечето



държави да прилагат по-адекватни рутинни тестове за чувствителност. Резистентността е широко разпространена и включва почти всеки клас инсектициди и много от основните компетентни вектори.“

Глобалният доклад на СЗО за резистентност към инсектициди на векторните преносители на малария за периода 2010 – 2016 г. показва, че резистентността към четирите най-често използвани класа инсектициди – пиретроиди, органохлорини, карбамати и органофосфати – е широко разпространена сред всички основни вектори на малария в изследваните региони: Африка, Северна и Южна Америка, Югоизточна Азия, Източното Средиземноморие и Западната част на Тихия океан.

От 2010 г. общо 68 страни съобщават за резистентност към поне един клас инсектицид, като 57 от тези страни съобщават за устойчивост на 2 или повече класа. Разбирането за степента на проблема обаче е непълно поради няколко причини:

- много страни не извършват адекватно рутинно наблюдение на устойчивостта на инсектициди на локално разпространените вектори;
- данните от мониторинга често не се отчитат своевременно.

**СЗО, ECDC и ЕОБХ<sup>1</sup> продължават да подчертават неотложната нужда от нови и подобрени инструменти в глобалния отговор на разпространението на компетентни вектори и борбата с резистентността им към инсектициди.** За да се предотврати ерозията на въздействието на основните средства за контрол на векторите, СЗО подчертава и критичната необходимост всички заинтересовани страни с висок процент циркулация на векторно предавани заболявания да разработят и прилагат **ефективни стратегии за управление на резистентността към инсектициди.**

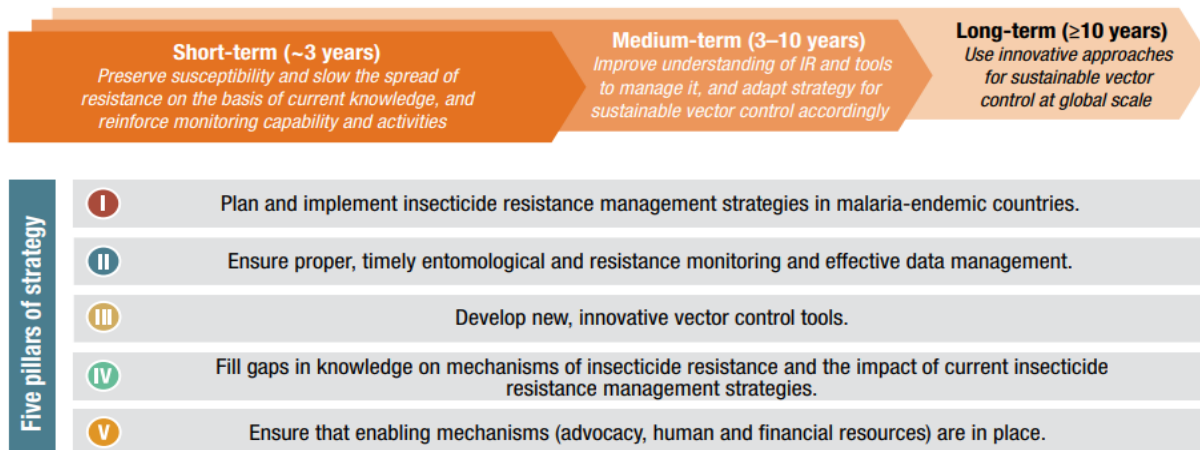
#### *Разработен е глобален план за действие през 2012г.*

Издаден през май 2012 г., **Глобалният план на СЗО за управление на резистентността към инсектициди при векторите на малария (GPIRM)** е план за действие за всички заинтересовани страни, ангажирани в борбата с маларията. Документът предоставя подробни технически препоръки за управление на устойчивостта на инсектициди в различни ситуации.

**GPIRM** призовава за предприемане на следните ключови действия:

- планиране и прилагане на стратегии за управление на резистентност към инсектициди в ендемични за малария страни;
- гарантиране на правилно, навременно наблюдение на ентомологичния и резистентния мониторинг и ефективно управление на данните;
- разработване на нови иновативни инструменти за контрол на вектори;
- запълване на пропуски в познанията за механизмите на резистентност към инсектициди и въздействието на настоящите подходи за управление на резистентността към инсектициди; и да се гарантира, че са налице механизми за предоставяне на помощ (застъпничество, човешки и финансови ресурси).

<sup>1</sup> ЕОБХ – Европейски орган по безопасност на храните (EFSA)



Към днешна дата 40 страни са завършили планове за мониторинг и управление на резистентността към инсектициди, в съответствие с GPIRM. СЗО продължава да работи с правителствата на ендемични държави, донорски организации, агенции на ООН и научноизследователски и промишлени партньори за изпълнение на стратегията от 5 стълба, съдържаща се в GPIRM; това включва непрекъснатата подкрепа за разработването на нови и иновативни инструменти и стратегии за контрол на векторното разпространение и ограничаване на резистентността към инсектициди.

Ендемичните страни се призовават да разработят и приложат всеобхватни стратегии за управление на резистентността към инсектициди и да осигурят своевременно ентомологично и резистентно наблюдение.

Съществува глобална база данни за резистентност на компетентни вектори на инсектициди към СЗО, която е създадена през 2014 г. Тази база данни на СЗО обединява информация от страни, научни публикации и партньори относно състоянието на чувствителността на инсектициди на комари от род *Anopheles* и *Aedes* в ендемични страни. Това е най-голямата и най-съвременна база данни за биоанализ на инсектициди, прегледани и стандартизирани; данните се събират чрез платформа DHIS2, специално разработена за тази цел. Такива данни са необходими за информиране на национално и световно ниво относно предприетите мерки за контрол на векторното разпространение.

Програмата за нововъзникващи векторно предавани заболявания (EVD) допринася за възможностите за подготовка и реагиране в целия ЕС. Тя предоставя на ДЧ достъп до експертиза, актуални оценки на рисковете от болести и инструменти за подкрепа на решения с най-новите научни знания. Програмата EVD подкрепя мрежи, събиране на експертни познания от институти, университети, изследователски проекти и обществени здравни институции в ЕС като: **Възникващи вирусни заболявания - експертна лабораторна мрежа (EVD LabNet)** и **Европейска мрежа за споделяне на данни за географското разпространение на членестоногите, предаващи причинители на болести при хора и животни (VectorNet)**.

Европейската лабораторна мрежа, подпомагаща ECDC за ранно откриване и наблюдение на (повторно) възникващи вирусни заболявания в ЕС/ЕИП и за предоставяне на научни съвети (EVD-LabNet - Emerging Virus Diseases-Expert Laboratory Network) е продължение на мрежата ENIVD. EVD-LabNet предоставя подкрепа на ДЧ на ЕС, страните от ЕИП и страните кандидатки за ЕС в следните области:

- Идентифициране (ранно откриване и наблюдение) и оценка на настоящите и възникващи заплахи за здравето на човека от заразни заболявания, по-специално (нововъзникващи), пренасяни чрез вектори и други вирусни инфекциозни заболявания.
- Провеждане на външна оценка на качеството (EQA) на вирусни патогени, от обхвата на Програмата за възникващи векторно предавани заболявания на ECDC.
- Предоставяне на кратки обучителни курсове и семинари за подобряване на диагностичните възможности на експертните лаборатории в ЕС.

EVD-LabNet се координира от Университетския медицински център Еразъм с подкрепата на мениджърски екип и научен консултативен съвет, съставен от експерти от 11 лаборатории от 9 държави на ЕС. Тя работи в тясно сътрудничество с други европейски мрежи, участващи в мониториране на новопоявилите се инфекциозни заболявания и мерките, предприети за справяне с тях.

### **Европейска мрежа за споделяне на данни за географското разпространение на членестоногите, предаващи причинители на болести при хора и животни (VectorNet):**

**VectorNet** е съвместна инициатива на ЕОБХ и ECDC. VectorNet подкрепя събирането на данни за вектори и патогени, свързани както със здравето на животните, така и при човека. ECDC и ЕОБХ поддържат обща база данни за наличието и разпространението на вектори и патогени във векторите в Европа и Средиземноморския басейн, чрез включване в мрежа на експерти и медицински, и ветеринарномедицински организации. Мрежата от ентомолози и специалисти в областта на общественото здравеопазване, вече създадена по време на предходния проект **VBORNET**, е разширена, за да включва ветеринарни лекари, работещи в областта на векторнопренасими болести в Европа и страните, включващи Средиземноморския басейн. Проектът предоставя също така ad hoc научни съвети в подкрепа на ECDC и EFSA по технически въпроси за векторен надзор и болести, пренасяни от вектори при хора и животни. Проектът извършва целенасочени ентомологични колекции в специфични векторни местообитания за попълване на пропуски в знанията, които бяха събрани чрез предишния проект VBORNET, чрез анализи на съществуващите векторни бази данни и в научни становища на ЕОБХ. Чрез сътрудничеството на EFSA/ECDC по време на проекта VectorNet ще се подобри комуникацията и сътрудничеството между експерти и организации от хуманната ветеринарна медицина. Резултатите от проекта ще допринесат за подобряване на подготвеността и реагирането на болести, пренасяни от вектори в Европейския съюз.

**Infravec2** е друг международен и интердисциплинарен проект за научноизследователска дейност, финансиран от програмата „Хоризонт 2020“ на Европейската комисия (INFRAIA). Infravec2 осигурява БЕЗПАЗХОДЕН достъп до продукти и услуги за изследване на векторните преносители на болести при хора и животни, включително комари, пясъчни мухи и куликоиди. Infravec2 се координира от *Institut Pasteur*, Париж, Франция. Общата цел на проекта Infravec2 е да разработи нови методологии и технологии, необходими за подобряване мерките за контрол на векторите, заплашващи здравето на хората и животните.

### **Ситуацията в България:**

**Министерство на околната среда и водите (МОСВ):** Проект 2017 - **Консултантски услуги за Национална стратегия за адаптация към изменението на климата и План за действие Оценка за сектор „Човешко здраве“, който включва векторно предавани болести и зоонози (ВПБЗ):** „Адаптация към промените в климата – оценка на сектор „Човешко здраве“ носят зоонозни патогени от животни на хора (например, птичия грип).

Домашни и диви животни, включително морски бозайници, риби, морски костенурки и морски птици могат да играят роли в предаването на ВПБЗ, служейки като зоонозни резервоари за човешки патогени или като средство за междувидово пренасяне на патогени. Епидемиологията на ВПБЗ се е променила значително през изминалия век и много болести, които преди това са предизвиквали важни заболявания и смърт, включително малария, тропическа треска, жълта треска, и миши тифус, понастоящем се наблюдават рядко. Това драматично изменение е резултат от международни програми за контрол на вектори, ваксиниране срещу болест, откриване и лекуване на случаи с допълнителни ползи от подобряване на канализацията, развитие и модификация на средата. Примерите за векторно предавани болести, които преобладават понастоящем включват Лаймска болест и ерлихиоза, бактериални болести, които се предават основно от кърлежи. Други важни зоонози, някои от които са също векторно предавани, включват бяс, Q треска, антракс, патогенни ешерихия коли, туларемия, хантавирус, пулмонарен синдром и чума. ... Макар понастоящем ВПБЗ да не са водеща причина за заболяемост или смъртност, има причина за неотложност, свързана с този въпрос. Населението е пряко възприемчиво към ВПБЗ, които циркулират в по-топли климати, и е уязвимо в резултат на глобалната търговия и пътуванията. Понастоящем, нашата способност да отговаряме на такива заплахи на национално и международно ниво е ограничена. В дългосрочен план, потенциалът на изменението на климата да предизвика социални вълнения и преместване на население, може да осигури възможности за възвръщане на дадени ВПБЗ, при които вече има някакво преразпределение на векторни видове. Екологията на ВПБЗ е комплексна, като метеорологичните условия и климатът са сред няколкото фактори, които влияят на циклите на предаване и на честотата на човешките заболявания. Измененията на температурата и на моделите на валежи влияят върху ВПБЗ пряко чрез взаимодействия „патоген-приемник-вектор“, и косвено чрез изменения на екосистемата (влажност, почвена влага, температура на водата, соленост, киселинност) и състав на видовете. Социалното и културното поведение също влияят на предаването на болестта. Много ВПБЗ показват някаква степен на климатична чувствителност, а от екологичните смени, свързани с променливостта на климата и дълготрайното му изменение се очаква да въздействат върху разпространението и честотата на много от тези болести. Също, голямо прекъсване и следващо движение на човешки популации създава условия за по-широко разпространение на патогени и по-голямо излагане на векторни видове. Изменението на климата вече влияе върху биоразнообразието на морски и земни екосистеми, които на свой ред ще променят динамиката на връзката „хищник – плячка“, както и векторните и патогенно резервоарните популации. Това може да промени видовете...“

**Министрство на здравеопазването (МЗ): Национална програма за профилактика и контрол на векторно-предавани трансмисивни инфекции при хората в република България 2014 – 2018 г.:**

**„А. Значение на проблема.**

„...В инфекциозната патология при хората векторно-предаваните трансмисивни инфекции заемат определен дял, който през последното десетилетие значително нарасна. От тази група заразни болести у нас се срещат Марсилска треска (Средиземноморска петниста треска), Лаймска борелиоза (Лаймска болест), Ку-треска, Кримска-Конго хеморагична треска (ККХТ), Хеморагична треска с бъбречен синдром (ХТБС), Кърлежов енцефалит, Туларемия, Западно-Нилска треска, Малария, Висцерална Лайшманиоза. Тези болести подлежат на задължителна регистрация, съгласно действащата Наредба № 21 от 2005 г. за реда за регистрация, съобщаване и отчет на заразните болести, (обн. ДВ бр. 62/2005 г.).

*Векторно-предавани трансмисивни инфекции са инфекции, при които причинителите се предават с кръвосмучещи членестоноги – вектори /кърлежи, комари и флехотомии/. Източници или резервоари на инфекцията в природата са диви животни и птици. При някои от тях източници или резервоари са домашни животни и птици, а при малка част – и човекът.*

*Значението на този вид инфекции се обуславя и от наличието на резервоари или източници на зараза и членестоноги преносители (вектори) в съществуващи вече природни огнища. Настъпилите климатични промени водят до изменения в биотопите (местообитанията) на резервоарите и векторите, увеличаване числеността на техните популации, постепенно заличаване на границата между типично природните огнища и населените места. Това влияе директно или индиректно върху разпространението на патогени в популациите им, като увеличава риска от контакт с хората и вероятността за предаване на зоонозните заболявания. Тези процеси са все още не добре изследовани, но протичат интензивно в Източна Европа и Средиземноморието.*

*Векторно-предаваните трансмисивни инфекции са сериозен проблем за обществото с многостранни измерения (хуманно медицински, ветеринарномедицински, социално-битови, икономически и екологични). В световен мащаб се наблюдава тенденция към нарастване на заболяемостта и разширяване ареала на разпространението им, което отразява промените в природо-географските и климатични фактори, както и засилената миграция на хора и животни. Не случайно предаваните с вектори (кърлежи, комари и флехотомии) инфекции са сред основните направления, на които специално внимание обръщат Европейският център за профилактика и контрол на заболяванията (ECDC), Центърът за Контрол на Болестите в САЩ (CDC) и Световната здравна организация (СЗО).*

*Увеличеният брой човешки дейности на открито водят до нарастване възможностите за контакт с векторите и повишен риск от предаваните с тях болести. Глобалните климатични промени също влияят върху епидемиологията на предаваните с вектори инфекции. Повишаване на средната температура през зимата напоследък ще разшири северната граница на ареала им на разпространение. Географското разположение и климатичните условия на България, разположена на пътя на мигриращи птици, благоприятстват за дисеминиране на заразени вектори с различни патогени, като се осигуряват реални възможности за създаване на нетипични форми на тези инфекции.*

*Освен ендемичните за България хеморагични трески с висок леталитет (ККХТ и ХТБС) все по-голямо значение придобиват и елиминирани от територията на страната векторно-предавани инфекции като маларията и туларемията и непознатия до скоро в Европа, но регистриран вече във всички съседни на България страни, често завършващ фатално Западнонилски енцефалит. Като се има предвид присъствието на установени носители на инфекцията и с появата на огнища на болестта в други региони по света, налице е риск през следващите години местното предаване на други заболявания, например предаваните с комари тропически трески Денга и Чукунгуня, да стане постоянно в страните от Европейския съюз (ЕС). Така предаваните с кърлежи и комари инфекции стават все по-актуални, добиват глобално разпространение и налагат разработване на стратегия за превенция, диагностика и контрол.“*

Създаден е „**Национален референтен център за векторно-предавани инфекции**“ към Национален център по заразни и паразитни болести (НЦЗПБ):

## II. Създаване и цел

Националният референтен център (НРЦ) по предавани с вектори инфекции е създаден със Заповед № 118/15.04.2013 г. на Директора на НЦЗПБ.

НРЦ по предавани с вектори инфекции функционално обединява специалисти 1) от НЦЗПБ - Националната референтна лаборатория по предавани с кърлежи инфекции, Националната референтна лаборатория по рикетсии и тъканни култури, лабораторията по експериментална и приложна паразитология, Националният консултативен кабинет по паразитни и тропически болести, Секция епидемиология, надзор и ранно оповестяване на инфекциите, секция ДДЦ – лаборатория по медицинска арахноентомология и зоология и 2) от Националния диагностичен научно-изследователски ветеринарно медицински институт.

Основната цел на референтния център по предавани с вектори инфекции е осигуряване на интегриран подход при проучване на възникнали случаи от предавани с вектори инфекции, диагностично уточняване, анализ на резултатите от проучването, набелязване на профилактични мерки и насоки за етиологично лечение.

**Министерство на земеделието, храните и горите (МЗХГ): Надзор и превенция на нововъзникващи и възвръщащи се векторно-преносими вирусни заболявания, заплашващи Европа през 2014 г., проф. д-р Георги Георгиев – експерт в Център за оценка на риска към Българска агенция по безопасност на храните (ЦОР към БАБХ):**

*„Заключение: Векторно-преносимите вирусни заболявания представляват голямо предизвикателство за общественото здравеопазване в Европа. Промените в природните и климатичните фактори от околната среда, влияят пряко върху разширяване ареала на разпространение на векторите (комари и кърлежи), на техния жизнен цикъл, на векторната им компетентност и на векторния им капацитет, които са важни условия за разширяване на значението им за разпространение на редица нововъзникващи екзотични, тропически или възвръщащи се вирусни инфекциозни заболявания. Това налага непрекъснато да се актуализират познанията ни за тях и да се усъвършенстват и разширяват програмите за надзор. Нахлуването на нови за дадена територия причинители или на техните вектори, съчетано с наличието на подходящи природо-климатични условия за развитието им или на достатъчна плътност на възприемчиви популации от чувствителни индивиди може да доведе до избухването на неочаквани епидемични взривове или до създаването на естествени ендемични огнища и природна огнищност. Предпазването от излагане на непосредствени ухапвания от комари и кърлежи чрез използването на лични предпазни средства следва да бъде елемент на схемите за ефективна превенция и профилактика. Ефективната активна превантивна имунопрофилактика с използването на високо имуногенни ваксини играе решаваща роля за намаляване на инцидентността. И накрая, но не на последно място една интегрирана система за активен надзор на векторите също следва да стане елемент на ефективна система за предпазване и контрол на векторно-преносимите вирусни заболявания за всяка държава.“*

**СТАНОВИЩЕ от доц. д-р Янко Иванов относно: Риска от биотерористични и агротерористични атаки на територията на България и готовността на БАБХ за противодействие:**

*„Биологичното оръжие може да включва един инфекциозен агент, но може да съдържа и комбинация от няколко причинителя. То притежава голямо проникващо*

действие – прониква във всички укрития, в които навлизат въздух, вода и векторите при векторно преносимите болести.“

**Център за оценка на риска по хранителната верига – организирано специализирано обучение на тема „Идентификация на специфични компетентни вектори, чрез модерни молекулярнобиологични методи (ДНК баркодинг)“ в рамките на международен проект, финансиран от Европейския орган по безопасност на храните.**

Основна цел на проекта е въвеждането на модерни молекулярни методи за векторно идентифициране и използването им за определяне на основните разрези от векторни преносители – *Culicoides*, *Mosquitoes* и флехотомии в България. Основен принос на проекта ще бъде създаването на национална база данни от събраните и анализирани резултати, съпоставими с данните от Европейската референтна лаборатория в Цюрих, Швейцария. Постигнатите резултати по проекта ще бъдат стъпка напред за генериране на нови подходи за контрол на векторно-преносими заболявания и ще укрепят общата рамка за единни системи за контрол на заболяванията. Повече за проекта може да бъде намерено на следният линк: [http://corhv.government.bg/?cat=135&news\\_id=843](http://corhv.government.bg/?cat=135&news_id=843).

Използвана литература:

- Quantitative Trait Locus (QTL) Analysis - Cecelia M. Miles, Ph.D. & Marta Wayne, Ph.D. © 2008 Nature Education ; Citation: Miles, C. & Wayne, M. (2008) Quantitative trait locus (QTL) analysis. Nature Education 1(1):208
- Pyrethroid resistance in *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*: Important mosquito vectors of human diseases - Leticia B. Smith a, Shinji Kasai b, Jeffrey G. Scott
- Children’s Exposures to Pyrethroid Insecticides at Home: A Review of Data Collected in Published Exposure Measurement Studies Conducted in the United States - Article in International Journal of Environmental Research and Public Health · August 2012
- <https://www.vox.com/2019/3/22/18275679/zika-travel-advice-explained>
- Communicable disease threats report, 14-20 July 2019, week 29 - <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/communicable-disease-threats-report-14-july-2019.pdf>
- <https://www.who.int/search?page=1&pagesize=10&query=vector%20borne%20disease&sort=lastmodified&sortdir=desc&default=AND&f.Countries.size=100&f.Lang.filter=e&f.RegionalSites.size=100&f.Topics.size=100&f.contenttype.size=101&facet.field=RegionalSites&facet.field=Topics&facet.field=doctype&facet.field=Countries&facet.field=contenttype&facet.field=Lang&tune=true&tune.0=3&tune.1=2&tune.2=2&tune.3=3&tune.4=180&tune.5=75>
- <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/yellow-fever>
- [https://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/vpd/surveillance\\_type/passive/yf\\_coverage\\_2018.jpg?ua=1](https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/passive/yf_coverage_2018.jpg?ua=1)
- Dengue outbreak in Réunion, France, and associated risk of autochthonous outbreak in the EU/EEA - <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/RRA-dengue-Reunion-18-June-2019.pdf>

- Enhancing preparedness and response capacities to Zika virus infection - [http://applications.emro.who.int/emhj/v22/06/EMHJ\\_2016\\_22\\_06\\_422\\_424.pdf?ua=1](http://applications.emro.who.int/emhj/v22/06/EMHJ_2016_22_06_422_424.pdf?ua=1)
- Insecticide Resistance in Malaria Vectors: An Update at a Global Scale - Jacob M. Riveron, Magellan Tchouakui, Leon Mugenzi, Benjamin D. Menze, Mu-Chun Chiang and Charles S. Wondji
- Quantitative Trait Loci That Control Vector Competence for Dengue-2 Virus in the Mosquito Aedes aegypti - Christopher F. Bosio, Ruth E. Fulton, Mike L. Salasek, Barry J. Beaty and William C. Black IV



*Други научни становища и актуална информация от областта на здравето, хуманното отношение и благосъстоянието на животните, антимикробната резистентност, както и оценка на риска по цялата хранителна верига може да намерите на сайта на Центъра за оценка на риска по хранителната верига:*

**Както и други материали:**

<http://corhv.government.bg/>

<http://corhv.government.bg/?cat=27>

<http://corhv.government.bg/?cat=71>

**Изготвил:**

Красимира Захариева

Главен експерт

Отдел ЗРЖ, дирекция ОРХВ

Център за оценка на риска по хранителната верига

Министерство на земеделието, храните и горите