

работу с преподаванием совмещают сотрудники лаборатории: д.б.н. А.Н. Кучер, профессор кафедры цитологии и генетики Национального исследовательского Томского государственного университета; к.м.н. М.С. Назаренко и к.м.н. Н.В. Тарасенко – ассистенты кафедры медицинской генетики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Под руководством научных сотрудников лаборатории выполнено 15 докторских и 50 кандидатских диссертаций.

За годы работы научными сотрудниками лаборатории опубликовано 18 монографий и более 800 статей в отечественных и зарубежных журналах, а также в сборниках статей и материалах конференций. Результаты работы коллектива активно выно-

сятся на обсуждение научной общественностью в виде докладов на отечественных и международных конференциях. Сотрудники лаборатории имеют как личные, так и коллективные награды различного уровня, в том числе за лучшие монографии, публикации циклов статей в научных журналах.

Контактная информация:

Руководитель лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ
к.м.н. **Назаренко Мария Сергеевна**
634050, г. Томск, Набережная р. Ушайки, д. 10
Тел.: +7(3822)51-72-72
E-mail: maria.nazarenko@medgenetics.ru

ИСТОРИЯ ЛАБОРАТОРИИ ЦИТОГЕНЕТИКИ НИИ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

С.А. Назаренко¹

Лаборатория цитогенетики была создана в структуре Томского отдела медицинской генетики московского ИМГ АМН СССР (ТИМГ) при Сибирском филиале ВОНЦ АМН СССР. Организация лаборатории была начата к.б.н. С.А. Назаренко с момента его приезда в Томск 9 декабря 1981 г. ТИМГ был открыт 12 июля 1982 г. К открытию отдела от головного института для лаборатории были получены два микроскопа и другое мелкое оборудование, а также химические реактивы. Было сформулировано научное направление работы лаборатории – цитогенетическая характеристика популяций Западной Сибири; оценка роли варибельности гетерохроматиновых районов хромосом в онтогенезе человека; структура хромосомной патологии среди различных контингентов больных и проблема фенотипических корреляций при хромосомном дисбалансе. В сентябре 1982 г. в лабораторию пришли три молодых выпускника томских вузов – Ю.Э. Бурмакина (биофак ТГУ), М.Ф. Ялова и С.А. Волгушев (медико-биологический факультет ТМИ), а также приняты М.В. Симонова и В.И. Биктимирова. Обучение новых сотрудников цитогенетическим методам были начаты С.А. Назаренко практически сразу же после их приема на работу. В сентябре 1982 г. у пациентов медико-генетической консультации были начаты первые цитогенетические исследования хромосомной патологии. К моменту первой комплексной экспедиции в Шурьшкарский район Тюменской области (ноябрь–декабрь 1982 г.) методы получения препаратов хромосом в полевых условиях были уже отработаны.

Первый же полученный при популяционно-цитогенетических исследованиях северных хантов материал позволил выявить интересный феномен – высокую частоту распространения маркерной Y-хромосомы с субтотальной делецией гетерохроматина в обследованных относительно изолированных популяциях этой северной народности (приблизительно у 20% обследованных лиц мужского пола). Этот эффект трактовался как генетический дрейф маркерной хромосомы в популяциях малой эффективной репродуктивной численности.

С 1983 г. в лаборатории были начаты прикладные исследования по оценке мутагенных эффектов производственных факторов с анализом частоты хромосомных aberrаций и уровня сестринских хроматидных обменов (СХО) у лиц, подвергающихся воздействию вредных внешнесредовых агентов. Особое внимание при этом было уделено открывшейся возможности оценки скорости пролиферации лимфоцитов человека по соотношению клеток, находящихся в различных митотических делениях. Исследование разрешающих возможностей этого метода с оценкой некоторых биологических факторов, влияющих на пролиферативную активность клеток, было поручено Ю.Э. Бурмакиной. В выполненной ею под руководством С.А. Назаренко диссертационной работе (1989) впервые был установлен факт наличия полового диморфизма скорости деления соматических клеток человека: скорость пролиферации клеток лиц мужского пола немного превышала скорость деления женских клеток. Высказано предположение, что это явление может иметь важное биологическое значение в объяснении причин полового диморфизма веса новорожденных, разной продолжительности жизни лиц разного пола и т.д. Популяционно-цитогенетические исследования, выполненные в лаборатории, позволили охарактеризовать изученные популяции по нескольким системам полиморфных хромосомных вариантов, прежде всего по Q-, C- и Ag-полиморфизму хромосом, и провести анализ их взаимосвязи с рядом количественных признаков человека. Полученные результаты были опубликованы в ряде статей и в коллективной монографии Н.В. Васильева, В.П. Пузырёва, В.Д. Подоплека, Л.Н. Рузаева, Т.А. Абаниной, С.А. Назаренко, С.В. Лемзы и Л.П. Назаренко «Комплексное клинико-генетическое исследование коренных народностей Западной Сибири» (1987).

С 1986 г. исследования лаборатории цитогенетики были сконцентрированы на проблемах цитогенетики раннего периода онтогенеза человека. В 1987 г., с момента организации НИИ медицинской генетики, ТИЦ АМН Постановлением ГКНТ СССР для

¹ Написано д.б.н., профессором С.А. Назаренко в 2000 г. Публикуется впервые.

лаборатории была сформирована основная научная задача: разработать и внедрить в практику здравоохранения новые диагностические критерии хромосомного анализа врожденных пороков развития и невынашивания беременности на основе изучения роли изменений хромосом в нормальном и патологическом развитии человека. В 1987 г. руководитель лаборатории С.А. Назаренко принял участие в работе I болгаро-советского симпозиума «Организация, проблемы и достижения медико-генетического консультирования» (Варна, НРБ), а также в работе V съезда Всесоюзного общества генетиков и селекционеров им. Н.И. Вавилова (Москва). В этом же году С.А. Назаренко с соавторами описали синдром частичной трисомии по дистальной части длинного плеча хромосомы 15 у ребенка с краниосиностозом и другими пороками развития. В 2000 г. на II Всероссийском съезде медицинских генетиков в г. Курске в докладе известного цитогенетика И.В. Лурье, работающего в настоящее время в США, это описание упоминалось как одна из первых в мировой литературе работ, указывающих на неслучайную связь трисомии хромосомы 15 с краниосиностозом.

В 1988 г. под руководством С.А. Назаренко была проведена первая пренатальная диагностика хромосомной патологии у женщины со сбалансированной робертсоновской транслокацией, имевшей высокий риск рождения ребенка с хромосомной патологией. В биоптате хориона была диагностирована трисомия по хромосоме 13 – синдром Патау, которая была подтверждена в клетках плода после прерывания беременности. В 1988 г. в группах женщин с высоким риском хромосомных нарушений были сделаны первые 10 трансцервикальных биопсий хориона с последующим цитогенетическим анализом. В 1988 г. С.А. Назаренко принял участие в работе 21-го симпозиума по цитогенетике Чехословацкого научного генетического общества (г. Прага) с докладом «Цитогенетическое исследование патологии раннего периода онтогенеза человека», а также в работе 1-го съезда медицинских генетиков Украинской ССР во Львове с докладом «Некоторые нерешенные вопросы в оценке летальных эффектов хромосомных аномалий во внутриутробном периоде развития человека». В 1989 г. лаборатория стала сотрудничать с болгарскими цитогенетиками из Высшего медицинского института Медицинской академии наук НРБ по теме «Роль хромосомного полиморфизма в эмбриональной гибели человека». В этом же году сотрудники лаборатории сделали четыре доклада на I итоговой конференции Института, а руководитель лаборатории С.А. Назаренко начал преподавательскую деятельность в должности ассистента на открытом курсе медицинской генетики по кафедре нервных болезней ТМИ.

В 1990 г. лаборатория цитогенетики получила первый грант в рамках ГНТП «Геном человека» по проекту «Создание коллекций ДНК клеток плодов и больных с хромосомной патологией и членов их семей с целью молекулярно-генетического исследования природы хромосомных заболеваний». По результатам завершившихся исследований по теме ГКНТ СССР (1987–1990 гг.) утверждены и изданы Минздравом СССР методические рекомендации «Цитогенетическое исследование abortируемого матери-

ала с целью прогноза состояния здоровья матери и потомства» (авторы С.А. Назаренко, О.Г. Карташова и Н.М. Карагеоргий). В лаборатории прошли специализацию по цитогенетике пять врачей-лаборантов цитогенетиков из Владивостока, Улан-Удэ, Иркутска, Кемерово и Целинограда. Лаборатория в рамках договора о научно-техническом сотрудничестве с НРБ приняла двух сотрудников из Болгарии – М. Цанчеву и М. Начеву (май, октябрь 1990 г.). С ответным визитом в НРБ в сентябре 1990 г. были О.Г. Карташева и Н.М. Карагеоргий. В работе III Национального конгресса по медицинской биологии и генетике в г. Варне (НРБ) и Международной школе молодых ученых по применению методов молекулярной биологии в медицине принимала участие Н.В. Островерхова. В работе 2-го съезда ВНОМГ в Алма-Ате принимали участие С.А. Назаренко и Н.В. Островерхова, которые также вместе с В.Н. Евдокимовой участвовали в работе I всесоюзной конференции «Геном человека-90» в г. Переяславле-Залесском.

В 1991 г. С.А. Назаренко принял участие в работе II всесоюзной конференции «Геном человека-91» в г. Переяславле-Залесском. Он также вошел в состав авторского коллектива изданного для студентов медицинского института методического руководства «Методические указания к курсу медицинской генетики». В Китае в журнале *Acta Genetica Sinica* вышла статья С.А. Назаренко с соавторами по исследованию связи полиморфизма гетерохроматинного блока Y-хромосомы с вариабельностью морфофизиологических признаков человека, а в ФРГ в журнале *Human Genetics* – статья С.А. Назаренко, Н.В. Островерховой и Н.К. Спурра по региональному картированию гена контроля клеточного цикла *CDC2*. В этом же году в Москве под редакцией Н.П. Кулешова выходит второе издание «Регистра хромосомных болезней человека», в котором С.А. Назаренко с соавторами описывают восемь случаев редких хромосомных нарушений, выявленных при цитогенетическом обследовании больных из томской популяции.

В феврале 1992 г. О.Г. Карташева защитила в Москве кандидатскую диссертацию, а в октябре С.А. Назаренко – докторскую. На II итоговой конференции института сотрудники лаборатории сделали два доклада. В 1993 г. Издательством ТГУ была опубликована монография С.А. Назаренко «Изменчивость хромосом и развитие человека». Сергей Андреевич принял участие в работе 3-й конференции «Геном человека» в г. Черноголовке Московской области.

В 1994 г. С.А. Назаренко принимал участие в чтении курса лекций для акушеров-гинекологов и педиатров Республики Саха. Летом этого же года институт посетил профессор П. Мале (Франция) с лекцией по применению молекулярных методов в клинической цитогенетике. Был подписан протокол о сотрудничестве лаборатории цитогенетики НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН с лабораторией гистологии, эмбриологии и цитогенетики Овернского университета г. Клермон-Феррана. В ноябре во Флоренции (Италия) состоялся международный симпозиум «Геномный импринтинг», в работе которого приняли участие В.П. Пузырёв и С.А. Назаренко с докладом о родительском происхождении моносомии X при синдроме Тернера, а в декабре – Первый

(Третий) съезд Российского общества медицинских генетиков, где от лаборатории был представлен доклад С.А. Назаренко.

29 сентября 1995 г. институт переехал в новое здание на Набережной р. Ушайки. По приглашению профессора П. Мале в сентябре С.А. Назаренко принял участие в работе 8-го международного коллоквиума цитогенетиков франкоговорящих стран с докладом по изменчивости гетерохроматиновых районов хромосом у спонтанных абортусов. Лаборатория завершила выполнение пятилетней темы НИР по институту «Молекулярно-генетическое исследование хромосомных болезней человека» и двух тем НИР по программе ГНТП «Исследование феномена хромосомного импринтинга при анализе хромосомных болезней человека» и «Исследование индивидуальной и семейной экспрессии ломких участков хромосом для целей генетической токсикологии». После подписания в декабре 1995 г. договора института с СХК «Сравнительный анализ параметров генетического здоровья жителей г. Северска и прилегающих территорий Томской области» лаборатория активно включилась в его выполнение. Существенная активизация молекулярно-цитогенетических исследований в лаборатории была достигнута благодаря приобретению институтом комплекса современного оборудования, в частности системы PowerGene-710 фирмы PSI (США).

В феврале 1996 г. С.А. Назаренко был командирован в США на фирму PSI, где осваивал работу на приборе PowerGene-710. В марте этого же года лаборатория приняла активное участие в организации и проведении школы-семинара для врачей-цитогенетиков Урала, Сибири и Дальнего Востока «Современные методы цитогенетики в практике медико-генетического консультирования» с изданием одноименного методического пособия. В марте Н.В. Островерхова приняла участие в работе 8-й конференции Немецкого общества генетиков человека (г. Геттинген, Германия), а в апреле – в 28-й встрече Европейского общества генетиков человека (г. Лондон, Англия). В апреле на заседании Президиума СО РАМН был представлен доклад С.А. Назаренко «Геномный импринтинг и наследственные болезни». В Томске в ТМИ защитила кандидатскую диссертацию Н.М. Карагеоргий. В августе 1996 г. в г. Рио-де-Жанейро состоялся 9-й международный конгресс по генетике человека, где был сделан доклад С.А. Назаренко и Н.В. Островерховой по идентификации маркерных хромосом и несбалансированных транслокаций у человека с помощью FISH-анализа. В 1996 г. лабораторией цитогенетики совместно с лабораторией молекулярной генетики был получен грант ГНТП «Здоровье населения России» по разработке и внедрению методов молекулярно-генетической диагностики и профилактики наследственных болезней в Сибири со сроком выполнения 3 года – до 1998 г. В 1996 г. лаборатория выигрывает также грант РФФИ «Выявление хромосом, подверженных импринтингу, в патологии эмбрионального развития человека» со сроком выполнения 3 года – до 1998 г.

В апреле 1997 г. С.А. Назаренко было присвоено звание «Соросовский доцент», а решением ВАК РФ от 4 июля 1997 г. – ученое звание профессо-

ра по специальности «Генетика»; он стал первым профессором НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН. В г. Москве в Медико-генетическом центре РАМН защитила кандидатскую диссертацию Н.В. Островерхова – первую по молекулярной цитогенетике человека в сибирском регионе. С.А. Назаренко принял участие в работе 29-й встречи Европейского общества генетиков человека в Генуе (Италия) с докладом по применению интерфазного FISH-анализа для оценки анеуплоидии в разных тканях здоровых индивидов. На научной конференции, посвященной 15-летию института, сотрудники лаборатории сделали семь докладов. В ноябре 1997 г. в Москве С.А. Назаренко сделал доклад о практическом использовании молекулярно-цитогенетических методов в диагностике хромосомной патологии. В 1997 г. сотрудники лаборатории опубликовали 27 работ.

В 1998 г. С.А. Назаренко принял участие в работе 30-й встречи Европейского общества генетиков человека (г. Лиссабон, Португалия) с докладом по применению интерфазного FISH-анализа для оценки анеуплоидии у больных с синдромом Тернера. В июне 1998 г. на региональной научно-практической конференции и школе-семинаре «Медицинская генетика: проблемы диагностики, профилактики и диспансеризации больных с наследственной патологией» С.А. Назаренко совместно с О.Н. Одиноквой был сделан доклад «Молекулярно-генетическая диагностика наследственных болезней человека». В 1998 г. авторский коллектив из шести человек, включая С.А. Назаренко, был удостоен премии администрации Томской области в сфере образования и науки за работу «Разработка и внедрение в практику здравоохранения новых принципов и методов оказания медико-генетической помощи населению Томской области и сопредельных территорий». В г. Томске на заседании диссертационного совета института защитила кандидатскую диссертацию Н.Н. Суханова. На научно-практической конференции института «Медицинская генетика: проблемы диагностики, профилактики и диспансеризации больных с наследственной патологией» сотрудники лаборатории сделали шесть докладов. В 1998 г. лаборатория выигрывает региональный грант РФФИ-Сибирь «Молекулярно-генетический анализ анеуплоидии в интерфазных ядрах клеток – новая тест-система в исследовании генетических эффектов загрязнений окружающей среды» со сроком выполнения 2 года – до 2000 г.

В 1999 г. сотрудники лаборатории опубликовали 25 работ, из них 3 статьи за рубежом. В Американском журнале медицинской генетики публикуется статья С.А. Назаренко с соавторами о региональном картировании рецессивного гена редкого генодерматоза *Keratosis pilaris*. Защитила кандидатскую диссертацию Т.В. Никитина. С.А. Назаренко выигран грант фонда Сороса на поездку на Вторую Европейскую цитогенетическую конференцию в г. Вене (3–6 июля 1999 г.), где совместно с Т.В. Никитиной представил доклад о результатах поиска униродительской дисомии у спонтанно погибших зародышей человека. Аспирантом лаборатории И.Н. Лебедевым был выигран грант фонда Сороса на поездку на школу молодых ученых в г. Сестри-Леванте (Италия).

В 2000 г. лаборатория выиграла грант РФФИ «Оценка частоты мутаций микросателлитных по-

второв ДНК при ранней эмбриональной гибели у человека» со сроком выполнения 3 года – до 2002 г. С.А. Назаренко выступил с докладом «Геномный импринтинг у человека: современное состояние и перспективы исследований» на Втором (Четвертом) Российском съезде медицинских генетиков в Курске (17–19 мая 2000 г.) На I Международной конференции «Проблема вида и видообразования» в г. Томске (3–5 октября 2000 г.) Т.В. Никитина сделала доклад по теме «Микросателлитная нестабильность как возможный фактор внутриутробного отбора у чело-

века». На общественных слушаниях по проблемам строительства в г. Северске атомной станции теплоснабжения АСТ-500 (15 сентября 2000 г., г. Томск) выступил С.А. Назаренко. В 2000 г. сотрудники лаборатории опубликовали 23 работы. В 2000 г. было завершено выполнение темы НИР лаборатории «Импринтинг и униродительская дисомия в патологии онтогенеза человека». На пятилетку 2001–2005 гг. утверждено выполнение темы НИР «Мутации импринтированных районов генома и микросателлитных повторов ДНК в патологии развития человека».

100 ТРУДОВ ЛАБОРАТОРИИ ЦИТОГЕНЕТИКИ НИИ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

И.Н. Лебедев

НИИ медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, г. Томск

Лаборатория цитогенетики была создана в составе томского Отдела медицинской генетики Института медицинской генетики АМН СССР (г. Москва) в 1982 г. 29 декабря 1986 г. на заседании Президиума Томского научного центра АМН СССР (протокол № 3) состоялось утверждение структуры НИИ медицинской генетики как самостоятельного научного учреждения, в составе которого была обозначена лаборатория цитогенетики. Организатором лаборатории и ее руководителем до 2005 г. являлся член-корреспондент РАН, доктор биологических наук, профессор Сергей Андреевич Назаренко. С 2005 г. лабораторию цитогенетики возглавляет его ученик – доктор биологических наук, профессор РАН Игорь Николаевич Лебедев.

Первая научная тема лаборатории – «Цитогенетическая характеристика популяций Западной Сибири в связи с интенсивным промышленным развитием региона» – выполнялась в 1983–1986 гг. вместе с лабораторией популяционной генетики на биологическом материале, полученном в ходе совместных экспедиций на Север. Проведенные исследования позволили охарактеризовать изученные популяции по нескольким системам полиморфных хромосомных вариантов, прежде всего по Q-, C- и Ag-полиморфизму хромосом с анализом их взаимосвязи с некоторыми количественными признаками. Результаты исследований были обобщены в коллективной монографии «Комплексное клинико-генетическое исследование коренных народов Западной Сибири», опубликованной в 1987 г. [1]. При популяционно-цитогенетических исследованиях северных хантов была обнаружена высокая частота распространения маркерной Y-хромосомы с субтотальной делецией гетерохроматинного блока (около 20% обследованных лиц мужского пола), не оказывающей влияния на репродукцию ее носителей. Данный феномен был интерпретирован с позиций явления генетического дрейфа на хромосомном уровне в популяциях с малой эффективной репродуктивной численностью [2, 3]. Позднее, в 1991 г., в Китае в журнале *Acta Genetica Sinica* были опубликованы результаты еще одной работы, в которой был проведен анализ корреляций размеров Y-гетерохроматинного блока с изменчивостью ши-

рокого спектра морфофизиологических характеристик организма [4].

Начиная с момента организации НИИ медицинской генетики как самостоятельного учреждения, в 1987 г. перед лабораторией цитогенетики была сформулирована основная научная задача: разработать и внедрить в практику здравоохранения новые диагностические критерии хромосомного анализа врожденных пороков развития и невынашивания беременности на основе изучения роли изменений хромосом в нормальном и патологическом развитии человека. Решение данной задачи предопределило тематику основных научных исследований лаборатории, сфокусированных на проблемах цитогенетики индивидуального развития и продолжающихся по настоящее время. Примечательным является тот факт, что в рамках этого магистрального направления в лаборатории были получены приоритетные данные о роли цитогенетических и эпигенетических факторов в нарушении процессов эмбрионального развития организма (числовые и структурные хромосомные нарушения [5], различные варианты хромосомного полиморфизма [6], включая CNV [7], хромосомный мозаицизм [8], геномный импринтинг и однородительские дисомии хромосом [9, 10], инактивация X-хромосомы [11], микросателлитная нестабильность ДНК [12] и ряд других), которые со временем стали основой для развития самостоятельных научных направлений и нашли свое применение для интерпретации генетических закономерностей и процессов, выходящих за временные рамки внутриутробного периода онтогенеза. Аналогичная тенденция прослеживается и в развитии арсенала цитогенетических и молекулярно-цитогенетических методов исследования, существующих сегодня на базе лаборатории. Многие из них были разработаны, апробированы и впоследствии внедрены в исследовательскую и диагностическую практику именно при анализе эмбрионального материала. Таким образом, сложившимися приоритетными направлениями научных исследований лаборатории цитогенетики стали и остаются актуальными на сегодняшний день:

1. Цитогенетика онтогенеза – установление роли изменчивости полиморфных и уникальных участков генома в нарушениях пре- и постнатального развития человека.