

- ствительности // Радиационная биология, радиозэкология. 2015. Т. 55, № 4. С. 402–410.
98. Melnikov A.A., Vasilyev S.A., Musabaeva L.I., Velikaya V.V., Gribova O.V., Startseva Zh. A., Urazova L.N., Lebedev I.N., Choyznzonov E.L. Cytogenetic effects of neutron therapy in patients with parotid gland tumors and relapse of breast cancer // *Experimental Oncology*. 2012. V. 34, № 4. P. 354–357.
99. Васильев С.А., Лебедев И.Н., Мельников А.А. Способ определения индивидуальной радиочувствительности больных злокачественными новообразованиями при проведении лучевой терапии: патент РФ на изобретение № 2252507, опубликован 21.05.2014 (приоритет от 12.11.2012).
100. Беленко А.А. Цитогенетические и физиологические эффекты гамма-излучения и импульсно-периодического рентгеновского излучения в соматических клетках человека: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск, 2016. 23 с.
101. Чойнзон Е.Л., Кондакова Е.В., Спирина Л.В., Лебедев И.Н., Гольдберг В.Е., Чижевская С.Ю., Шишкин Д.А., Уразова Л.Н., Какурина Г.В., Бычков В.А., Хричкова Т.Ю., Мельников А.А. Плоскоклеточный рак головы и шеи: молекулярные основы патогенеза / отв. ред. Е.Л. Чойнзон, И.В. Кондакова. М.: Наука, 2016. 224 с.
102. Матвеев О.А. Характеристика хромосомных нарушений в эпителиальных клетках при хроническом гастрите и раке желудка: автореф. ... дис. канд. биол. наук. Томск, 2013. 23 с.
103. Скрябин Н.А. Роль хромосомных нарушений и аберрантного метилирования ДНК в развитии геномной нестабильности при раке молочной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2011. 23 с.
104. Denisov E.V., Skryabin N.A., Gerashchenko T.S., Tashireva L.A., Wilhelm J., Buldakov M.A., Sleptcov A.A., Lebedev I.N., Vtorushin S.A., Zavyalova M.V., Cherdyntseva N.V., Perelmutter V.M. Clinically relevant morphological structures in breast cancer represent transcriptionally distinct tumor cell populations with varied degrees of epithelial-mesenchymal transition and CD44⁺CD24⁻ stemness // *Oncotarget*. 2017. V. 8. P. 61163–61180.
105. Ferguson-Smith M., Pereira J., Kasai F. Chromosome sequencing: the fifth and final era of cytogenetics // *Mol. Cytogenet.* 2017. V. 10 (Suppl. 1): 20. P. 1.

ЛАБОРАТОРИИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ – 28 ЛЕТ

Л.П. Назаренко

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

Люди вместе могут совершить то,
чего не в силах сделать в одиночку.
Единение умов и рук, сосредоточение
их сил может стать почти всемогущим.

Д. Уэбстер

Лаборатория наследственной патологии была создана в декабре 1989 г. Организатором лаборатории и ее руководителем является доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ Людмила Павловна Назаренко. В первые годы лаборатория работала совместно с лабораторией популяционной генетики (руководитель – академик РАН, профессор В.П. Пузырёв) над следующей задачей: разработать и внедрить в практику здравоохранения новую форму оказания специализированной помощи населению – медико-генетический диспансер (1987–1990 гг.). Эта работа определила объем необходимой специализированной помощи населению численностью один миллион человек, прогнозируемую нагрузку на медико-генетическую службу при диспансеризации семей с наследственной и врожденной патологией. Полученные результаты позволили обосновать принципы, определить задачи работы генетической клиники. Идея в последующем была реализована созданием в 1994 г. специализированного отделения наследственных болезней в составе первой в России генетической клиники, главным врачом которой стала Л.П. Назаренко.

С 1991 г. работа сотрудников лаборатории была сосредоточена на изучении частоты и спектра наследственных болезней в славянской популяции Томской области. Проведенное исследование позволило оценить объем и спектр генетического груза в исследуемой популяции. Выявлена высокая интенсивность миграционных потоков. Об этом свидетельствуют высокие значения индекса брачной миграции и низкие значения индекса локальной эндогамии. Получены невысокие, но статистиче-

ски значимые оценки брачной ассортативности по местам рождения и национальной принадлежности супругов. В сельской популяции установлена связь отягощенности аутосомно-рецессивной патологии с инбридингом. Так, группа с высокими значениями отягощенности населения заболеваниями с аутосомно-рецессивным типом наследования может быть описана линейной зависимостью. Миграция сельских жителей районов проходила на территории области неоднородно и колебалась в довольно больших пределах. Доля лиц, не являющихся уроженцами исследуемых районов, составила от 40%, а в северных районах области до 80–99%. Последнее – это районы интенсивного экономического освоения, край ссылки населения из других районов нашей страны. При этом подразделенность обследованных популяций области в большей степени определяется фактором этнической принадлежности супругов. В условиях интенсивного миграционного давления в славянской популяции такие факторы популяционной динамики, как генетическая подразделенность и брачная ассортативность, находятся на пороге минимума своих эффектов и не оказывают существенного влияния на величину груза наследственной патологии. Исследовательская работа завершена успешной защитой кандидатской диссертации Ольги Александровны Салюковой, работающей в настоящее время доцентом кафедры медицинской генетики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (заведующий кафедрой академик РАН, профессор В.П. Пузырёв). Накопленный опыт она успешно передает студентам и врачам.

Начиная с 1996 г. объектом исследования лаборатории послужило население различных этносов, населяющих Сибирь. Получены новые знания о состоянии здоровья населения Республики Тыва. Определен уровень отягощенности населения наследственными менделирующими заболеваниями для тувинцев в различных районах республики. Особенностью коренного населения Тывы является высокая степень накопления мутантных генов отдельных синдромов, в частности микропии с атрезией слухового прохода и проводящей глухотой. Уточнен спектр наследственной патологии по районам республики. Разработан проспективный генетический регистр, который позволяет планировать профилактические мероприятия в семьях, имеющих детей с наследственной и врожденной патологией. Рада Шериг-ооловна Монгуш обобщила полученные результаты в кандидатской диссертации «Генетико-эпидемиологическое изучение наследственной патологии и опыт организации медико-генетической помощи населению Республики Тыва». В итоге эта работа позволила обосновать необходимость создания медико-генетической консультации в республике.

Инициативная тематика, выполняемая лабораторией, с 1993 г. выявила особенности груза мутантных наследственных болезней и врожденных пороков развития у населения Республики Саха (Якутия). В якутской популяции имеется высокая степень накопления мутантных генов отдельных заболеваний, прежде всего группы аутосомно-доминантных болезней с поздним проявлением, в основе которых лежит механизм экспансии числа тринуклеотидных повторов (спинномозжечковая атаксия I, окулофарингеальная мышечная дистрофия, миотоническая дистрофия), а также наследственной энзимопенической метгемоглобинемии. Результаты работы обобщены в диссертационных работах Анны Николаевны Ноговицыной, Елены Сергеевны Банщиковой и Айталины Лукичны Сухомясовой.

Результатом исследований, проведенных в 2000–2003 гг. совместно с лабораторией и Верой Николаевной Тадиновой, стало определение состояния здоровья населения Республики Алтай. Была проведена оценка уровня отягощенности аутосомно-доминантной, аутосомно-рецессивной, X-сцепленной патологией в национальных группах, населяющих республику (алтайцы, славяне, казахи). Сравнительный анализ разнообразия наследственных болезней показал, что их спектр имеет национальные и внутриэтнические особенности распространения. В республике был установлен факт накопления больных с синдромом микропии и атрезии наружного слухового прохода, а также выявлена этноспецифичность в распространении частот мутаций и генетического полиморфизма в гене *GJB2*. Для сельских популяций Республики Алтай характерны преобладание однонациональных браков, низкая миграционная активность, высокая случайная компонента инбридинга по изонимии.

С 2004 по 2012 г. объектом исследования являлось население Хакасии и Бурятии. Сравнительный анализ разнообразия наследственных болезней показал, что их спектр имеет национальные особенности распространения. Установлен факт накопления в обеих обследованных этнических группах – хака-

сов и бурят – определенного спектра наследственных болезней. Сравнительный анализ спектра и распространенности частых наследственных заболеваний, характерных для русских популяций Сибири, с данными нескольких этнических групп (хакасов, тувинцев, бурят) показал, что имеют место большое сходство по спектру наследственной патологии и существенные отличия по их распространенности.

Изучение динамики распространенности наследственных болезней в городских популяциях Томской области позволило получить дифференцированные оценки отягощенности городского населения Томской области наследственной патологией. Проведенное генетико-демографическое исследование отметило одновременное возрастание величин эндогамии и уменьшение индексов миграции, это косвенно может свидетельствовать о тенденции к повышению во времени параметров генетической подразделенности урбанизированных популяций. На фоне этого процесса наблюдается отчетливое снижение индексов ассортативности по национальностям и местам рождения супругов, что, напротив, свидетельствует об уменьшении генетической подразделенности по данным признакам. Над этой проблемой трудилась Юлия Юрьевна Коталевская, которая в 2006 г. успешно защитила диссертационную работу. В настоящее время она является сотрудником медико-генетической консультации Московской области.

Одним из наиболее адекватных способов контроля за наследственной изменчивостью в популяциях человека является определение частоты рождения детей с врожденными пороками развития (ВПР). Такой контроль может осуществляться достаточно эффективно при соблюдении ряда методологических условий сбора и анализа получаемой информации и, в частности, организации учета тех форм ВПР, которые имеют четко очерченный фенотип и хорошо диагностируются. Определение базовых частот ВПР в конкретных регионах страны и создание регистров ВПР с целью мониторинга за наследственной изменчивостью популяций, проживающих на территории Сибири, стали второй задачей, которую решали сотрудники лаборатории.

В результате проведенных исследований были определены базовые частоты ВПР у детей Томска, Кызыла и Горно-Алтайска на основе использования трех различных систем их регистрации: а) 9 «легко» диагностируемых форм у детей первых семи дней жизни; б) 19 форм, учитываемых в Европейском регистре EUROCAT; в) всех форм ВПР, регистрируемых у детей в возрасте до одного года жизни. Кроме того, были выявлены общие закономерности и территориальные различия в частоте ВПР. Полученные важные научно-практические результаты были обобщены Ларисой Ивановной Минайчевой в докторской диссертации «Генетико-эпидемиологическое исследование врожденных пороков развития в сибирских популяциях: мониторинг, медико-генетическое консультирование, диспансеризация».

С 2013 г. сотрудники лаборатории занимаются изучением молекулярной эпидемиологии наследственных болезней обмена у населения Сибири. Важнейшем разделом в клинической генетике является обнаружение наследственных заболеваний

обмена на доклинической стадии. Учитывая сложность дифференциальной диагностики лизосомных болезней, возникает необходимость разработки дополнительного инструмента для ранней диагностики и выявления случаев тяжелого прогрессирующего мультисистемного заболевания – болезни Фабри. Предложенный алгоритм позволяет выявить определенную группу детей, нуждающихся в повышенном внимании в связи с проявлением минимальных симптомов болезни Фабри.

Кроме того, в лаборатории систематически проводится анализ спектра мутаций гена *CFTR* у больных муковисцидозом сибирского региона. Выполняет этот раздел работы старший научный сотрудник лаборатории, к.б.н. О.Н. Одинокова. В результате обнаружены крупные внутригенные делеции / дупликации, охарактеризованы мутации у представителей коренных народностей Сибири (буряты, хакасы, тувинцы, алтайцы), найдено несколько новых мутаций, характерных для перечисленных этносов.

Сотрудники лаборатории участвуют в учебном процессе на кафедре медицинской генетики с курсом ФПК и ППС ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России: чтение лекций по клинической генетики для студентов педиатрического, лечебного и медико-биологического факультетов, для слушателей ФПК и ППС. Совместно с лабораториями института лаборатория наследственной патологии активно проводит подготовку кадров: клинических ординаторов, аспирантов. Первыми подготовленными ординаторами, которые в настоящее время успешно работают в области медицинской генетики, являются О.А. Салюкова (Острецова), Л.И. Любомирова, М.Н. Филимонова, Л.И. Лаврова, Л.А. Крылова, Т.Н. Немцева и др. Подготовлен курс обучающихся лекций для врачей различных специальностей: пе-

диатров, акушеров-гинекологов, терапевтов, неврологов, дерматологов. Лаборатория наследственной патологии осуществляет тесное консультативно-диагностическое сотрудничество с медико-генетическими службами Уральского, Западно-Сибирского и Дальневосточного федеральных округов. Сотрудники лаборатории принимают активное участие в работе отечественных и международных конференций: опубликовано более 400 печатных трудов, в том числе 6 монографий, 6 учебно-методических работ и 1 пособие для врачей.

Основные направления научной деятельности лаборатории наследственной патологии:

- изучение отягощенности и закономерностей формирования груза наследственной патологии в сибирских популяциях;
- организация регионального медико-генетического консультирования;
- характеристика спектра мутаций и изучение полиморфизма локусов генома человека, связанных с моногенной патологией в сибирском регионе.

Диагностические возможности лаборатории наследственной патологии и помощь практическому здравоохранению:

- консультативный прием сложных случаев патологии;
- молекулярно-генетическая диагностика широкого спектра моногенных заболеваний, включая пренатальную.

Контактная информация:

Руководитель лаборатории наследственной патологии НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ
Назаренко Людмила Павловна
 Тел.: +7(3822) 53-56-83
 E-mail: ludmila.nazarenko@medgenetics.ru

ЛАБОРАТОРИЯ ЭВОЛЮЦИОННОЙ ГЕНЕТИКИ НИИ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ. ИСТОРИЯ, ДОСТИЖЕНИЯ, ПЕРСПЕКТИВЫ

В.А. Степанов

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

Предыстория

Исследования в области популяционной генетики и генетико-демографической структуры коренного населения Сибири были одним из главных направлений исследований с момента создания томского Отдела медицинской генетики Института медицинской генетики АМН СССР в 1982 г., а затем с 1987 г., – Научно-исследовательского института медицинской генетики. В области генетической демографии населения Сибири, описания структуры генофонда с помощью «классических» белковых маркеров в 1980-х – начале 1990-х гг. в институте работали В.П. Пузырёв, Т.А. Абанина, А.Н. Кучер, С.В. Лемза [1–4].

Одной из первых российских работ по популяционной генетике человека с использованием молекулярно-генетических маркеров стало исследование полиморфизма митохондриальной ДНК у населения г. Томска, опубликованное в 1991 г. в «Бюллетене СО

АМН СССР» [5] и в 1992 г. в журнале «Генетика» [6]. В этот период экспериментальные исследования в институте были переведены на базу современных (на тот момент) молекулярно-генетических технологий, основанных на гибридизации нуклеиновых кислот, полимеразной цепной реакции и секвенировании ДНК. К середине 1990-х гг. в НИИ медицинской генетики была создана материально-техническая база, позволившая внедрить одними из первых в стране наиболее передовые технологии того времени, включая молекулярную цитогенетику, автоматизированное секвенирование и анализ фрагментов ДНК, многолокусную ПЦР и др. Начала формироваться и пополняться в экспедиционных работах выборками коренного населения Сибири и коллекция образцов ДНК.

Развитие направлений исследований и приборной базы института вполне соответствовало трендам мировой науки. В популяционной и эволюционной генетике человека в то время происходили процес-