

## Раздел 1

# ОЧЕРКИ ОБ ИСТОРИИ НАУЧНЫХ ПОДРАЗДЕЛЕНИЙ ИНСТИТУТА

### ЛАБОРАТОРИЯ ПОПУЛЯЦИОННОЙ ГЕНЕТИКИ: ВЧЕРА И СЕГОДНЯ

М.С. Назаренко

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

Лаборатория популяционной генетики – научное подразделение, с которого в 1982 г. началось развитие и становление всего НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ. Организатором и руководителем лаборатории до середины 2015 г. являлся Валерий Павлович Пузырёв, в момент основания – кандидат медицинских наук, а сейчас – научный руководитель НИИ медицинской генетики и Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ. В 2015 г. лабораторию популяционной генетики возглавила ученица Валерия Павловна, к.м.н. Мария Сергеевна Назаренко.

У истоков формирования научных направлений лаборатории стояли Т.А. Абанина, Л.П. Назаренко, С.В. Лемза, О.К. Галактионов, В.Б. Салюков, О.А. Салюкова. Впоследствии коллектив лаборатории пополнили М.Г. Спиридонова, Н.М. Карагеоргий, Н.А. Попова, А.Н. Кучер. В настоящее время штат лаборатории представлен ведущим научным сотрудником, 2 старшими научными сотрудниками, 5 научными сотрудниками, 2 младшими научными сотрудниками, 2 лаборантами-исследователями и 2 аспирантами.

Этапы становления лаборатории связаны с изучением генетико-демографических процессов, географией и оценкой уровня здоровья населения Сибири. В результате охарактеризована структура генофонда этнических групп Сибири и сопредельных территорий (ханты, тувинцы, алтайцы, буряты, якуты, киргизы, таджики, городское и сельское население Томской области). Это было сделано с привлечением широкого спектра маркерных систем: классических маркеров (группы крови, эритроцитарные и сывороточные белки, ферменты), квазигенетических признаков (фамилии) и молекулярно-генетических маркеров (аутосомные локусы, митохондриальный геном). Показано, что уровень генетико-демографических процессов различен для разных популяций и определяется как особенностями собственно популяционной структуры, так и социально-экономическим развитием территории. Установлено, что генофонд коренных и пришлых популяций сибирского региона представляет собой динамическую систему и сформировался в результате скоординированного взаимодействия различных демографических составляющих в пределах соответствующих групп популяций.

Далее проводилось изучение закономерностей эволюции совокупности менделирующих и количественных признаков, патогенетически значимых для

ряда многофакторных заболеваний, у коренных и пришлых жителей Сибири. Оценена вовлеченность широкого спектра полиморфных вариантов генов в детерминацию различных патологических состояний (ишемическая болезнь сердца, гипертрофия левого желудочка, инсульт, идиопатическая гипертрофическая кардиомиопатия, гипертоническая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет 1- и 2-го типа, рассеянный склероз, бронхиальная астма, туберкулез, хронические вирусные гепатиты, описторхоз и др.). Выявлена связь генетического полиморфизма с риском развития заболеваний, их патогенетически значимыми признаками и особенностью течения. Показано, что структура ассоциаций генетических маркеров с заболеваниями зависит от этнического происхождения индивидов, а также наличия сочетанной (коморбидной) патологии.

Еще одним направлением исследований является анализ разнообразия митохондриальной ДНК (мтДНК) в популяциях Сибири и в связи с многофакторными заболеваниями. В результате многолетних исследований охарактеризован митохондриальный генофонд наиболее многочисленных народов Сибири и Забайкалья: тувинцев, бурят, алтайцев, якутов, а также популяция русских Западной Сибири. Анализ ассоциаций популяционного полиморфизма митохондриального генома с различными многофакторными фенотипами выявил отдельные линии мтДНК, вносящие вклад в предрасположенность к определенным фенотипам сердечно-сосудистого континуума. Показано, что полиморфизм мтДНК в большей степени вносит вклад в риск развития осложнений и коморбидных фенотипов в пределах синтропии сердечно-сосудистого континуума, чем в предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям в целом.

В настоящее время основные направления научной деятельности лаборатории выходят за рамки только лишь генетики популяций, хотя неразрывно с ней связаны, прежде всего, методологией анализа, масштабностью данных, интегративным «омиксным» подходом. Основное направление научных исследований – генетика многофакторных заболеваний человека, рассматриваемая в рамках концепции синтропных и дистропных заболеваний. Поиск общих и специфических генетических маркеров позволяет выявлять новые генетические факторы риска, обладающие предиктивной и диагностической ценностью, а также новые лекарственные мишени. Изучение изменчивости на пути от генома к фенотипу проводится на всех уровнях: генетический

полиморфизм, эпигенетическое профилирование, РНК-регуляция, изменение копийности генов, взаимодействие со средовыми факторами. Исследования сосредоточены главным образом на болезнях сердечно-сосудистого континуума и инфекционно-аллергических заболеваниях.

В рамках данных направлений коллективом лаборатории выполнено более 130 научных тем, в том числе 7 основных научных тем по базовому финансированию и 5 международных грантов. Научные исследования сотрудников лаборатории поддержаны различными отечественными и международными грантами, программами и фондами, в том числе грантами Российского фонда фундаментальных исследований, Российского гуманитарного научного фонда, Президента РФ по поддержке ведущих научных школ и молодых ученых, «Здоровье человека в Сибири», ГНТП «Здоровье населения России», «Генодиагностика и генотерапия», «Геном человека», «Приоритетные направления генетики», «Борьба с наиболее распространенными болезнями», фондом INTAS, ФЦНТП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям науки и техники на 2007–2012 годы», ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 годы». В настоящее время в лаборатории выполняются гранты Фонда Фольксваген в рамках трехстороннего сотрудничества между учеными России, Украины, Германии; Российского научного фонда; Российского фонда фундаментальных исследований. Молодые ученые лаборатории получают поддержку в виде стипендии Президента РФ.

Научные разработки коллектива находят применение в практике здравоохранения. Результаты исследований по генетике многофакторных заболеваний, связанные с изучением полиморфизма генов синтаз оксида азота, генов ренин-ангиотензиновой системы, генов гемостаза, генов метаболизма ксенобиотиков, генов интерлейкинов и их рецепторов и других генных систем, послужили основой для инновационных разработок лаборатории. Среди них панели геномных маркеров подверженности к тромботическим осложнениям, бронхиальной астме, сердечно-сосудистым и другим заболеваниям, а также связанных с чувствительностью к варфарину. Научные исследования вариабельности митохондриального генома легли в основу разработки панели маркеров, которая может быть использована в криминалистике. В настоящее время в лаборатории разрабатываются панели для молекулярно-генетической диагностики митохондриальных заболеваний и дислипидемий с помощью технологии массового параллельного секвенирования ДНК. По результатам исследований коллективом лаборатории получены пять патентов и свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Сотрудниками лаборатории проведено более 20 научных экспедиций в различные регионы Сибири и сопредельных территорий (Приморский, Хабаровский края, Томская область, Ямало-Ненецкий автономный округ, республики Тыва, Саха (Якутия), Бурятия, Алтай, Таджикистан и др.), в ходе которых собран богатый демографический и клинико-генетический материал, который впоследствии лег в основу биобанка тканей и ДНК института. В настоя-

щее время в коллекцию биологического материала лаборатории входит более 3 тыс. образцов крови, тканей сосудов и ДНК индивидов с различными патологиями, включая сердечно-сосудистые, аллергические, аутоиммунные, инфекционные и другие заболевания, а также ДНК представителей этнических групп Сибири и Средней Азии (русские, тувинцы, буряты, эвенки, алтайцы, якуты, сибирские татары и др.). Коллекция тканей и ДНК постоянно пополняется за счет увеличения количества образцов, расширения этнического и клинического спектра выборок.

Сотрудники лаборатории всегда стремились осваивать и использовать в научной работе различные методы. Так, для описания особенностей структуры генофонда народонаселения на первых этапах использовали классические маркерные системы (группы крови, эритроцитарные и сывороточные маркеры), а с конца 80-х гг. XX в. стали активно применять молекулярно-генетические методы, которые сейчас являются основными. В настоящее время кроме рутинных методов генотипирования (ПЦР, ПДРФ, гель-электрофорез) в лаборатории применяются количественная ПЦР в режиме реального времени, цифровая капельная ПЦР, микрочипы, секвенирование ДНК по Сэнгеру, пиросеквенирование, метод однонуклеотидного удлинения праймеров (SNaPShot), мультиплексное генотипирование с помощью масс-спектрометрии MALDI-TOF, массовое параллельное секвенирование ДНК. В лаборатории также активно развивается направление исследований, связанное с биоинформатическим анализом больших массивов клинических и молекулярно-генетических данных.

Лаборатория сотрудничает с различными научными и медицинскими учреждениями: Федеральным государственным бюджетным научным учреждением «Медико-генетический научный центр» (г. Москва), Медико-генетическим центром Перинатального центра ГАУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины» (г. Якутск), НИИ цитологии и генетики (г. Новосибирск), НИИ онкологии Томского НИМЦ, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (г. Томск), НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (г. Кемерово). Также активно развивается международное сотрудничество с рядом научно-исследовательских центров. В их числе: Королевский колледж Лондонского университета, Университет г. Билефельд, Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, Эстонский биоцентр Тартуского университета.

С первых дней своей деятельности лаборатория является базой для прохождения производственной практики, выполнения курсовых и дипломных работ студентами ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и Национального исследовательского Томского государственного университета. Сотрудники лаборатории читают лекции по современным аспектам генетики многофакторных заболеваний и количественных признаков, основам популяционной генетики для студентов, интернов и ординаторов, а также слушателей курсов факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Научную

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. Назаренко<sup>1</sup>**

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

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