

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. Одиноква. 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-

сы активного внедрения и ассимиляции ДНК-технологий, которые один из ведущих мировых популяционных генетиков Луиджи Лука Кавалли-Сфорца назвал ДНК-революцией в популяционной генетике [7]. Первые плоды этой революции – реконструкция расселения человека по территории земного шара с помощью нерекомбинантных участков генома, обоснование концепций «митохондриальной Евы» и «Y-хромосомного Адама», разработка подходов генетической датировки униродительских линий и геногеографии, анализ ДНК неандертальцев – давали надежды на быстрый прогресс в понимании эволюции и генетической истории современного человека. Росло и понимание того, что глубокий анализ «нормальной» варибельности генома человека является необходимой предпосылкой в исследовании генетических основ заболеваний человека.

После защиты кандидатской диссертации В.А. Степановым в 1995 г. руководимая им небольшая группа в составе лаборатории молекулярной генетики с 1996 г. начала молекулярно-генетическое исследование генетического разнообразия населения Сибири. Появились и первые публикации [8–10]. Необходимость развития этого направления в институте медицинской генетики обсуждалась и в научных дискуссиях, и в неформальных беседах с Валерием Павловичем Пузырёвым, была поддержана им. В сентябре 1998 г. ученым советом института была утверждена тема докторской диссертации

В.А. Степанова «Этногеномика населения Северной Евразии».

Таким образом, к концу 1999 г. сложились все предпосылки для открытия новой лаборатории в структуре НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАН: нерешенность научной проблемы структуры и эволюции генофонда популяций населения Сибири и сопредельных территорий; научный интерес к проблеме группы исследователей во главе с перспективным лидером; соответствие передовым направлениям мировой науки и интересам развития института; наличие материально-технической базы для проведения исследований.

Создание и работа лаборатории в период 2000–2005 гг.

Создание лаборатории

Решение о создании в структуре Института медицинской генетики ТНЦ СО РАН лаборатории эволюционной генетики было принято на заседании ученого совета НИИМГ 24 декабря 1999 г. Приказом директора от 27 декабря 1999 г. руководителем лаборатории был назначен к.б.н. В.А. Степанов. Первыми сотрудниками лаборатории стали к.б.н. М.Г. Спиридонова (Сваровская), к.б.н. А.В. Марусин, аспиранты И.Ю. Хитринская (2000–2003 гг., научный сотрудник с 2003 г.), В.Н. Харьков (2002–2005 гг., научный сотрудник с 2005 г.) (табл. 1).

Таблица 1

Сотрудники лаборатории эволюционной генетики

Ф.И.О.	Должность; ученая степень	Период работы	Индекс Хирша РИНЦ	Индекс Хирша WoS
Степанов Вадим Анатольевич	Рук. лаборатории; д.б.н.	2000 – н.в.	24	12
Сваровская (Спиридонова) Мария Геннадьевна	Н.с.; к.б.н.	2000 – н.в.	12	7
Марусин Андрей Викторович	Н.с.; к.б.н.	2000 – н.в.	7	4
Хитринская Ирина Юрьевна	Аспирант, н.с.; к.б.н.	2000–2014	6	6
Харьков Владимир Николаевич	Аспирант, н.с., с.н.с., в.н.с.; д.б.н.	2002 – н.в.	12	7
Варзарь Александр Михайлович	М.н.с., PhD	2004–2006	–	–
Пельс Янис Рудольфович	Аспирант, лаборант-исследователь	2005–2008	2	–
Трифорова Екатерина Александровна	Аспирант, лаборант-исследователь, м.н.с., н.с.; к.м.н.	2006 – н.в.	6	2
Звекова Ольга Макаровна	Лаборант-исследователь	2010–2016	–	–
Вагайцева (Симонова) Ксения Валерьевна	М.н.с., н.с.; к.б.н.	2010 – н.в.	4	4
Бочарова Анна Владимировна	М.н.с.	2011 – н.в.	4	–
Попович (Чередниченко) Анастасия Андреевна	Аспирант, м.н.с.	2012 – н.в.	2	–
Сереброва Виктория Николаевна	Аспирант, м.н.с.	2013 – н.в.	3	–
Колесников Никита Александрович	Аспирант	2017 – н.в.	–	–
Зарубин Алексей Андреевич	Лаборант-исследователь	2017 – н.в.	–	–

Направления и результаты исследований лаборатории в 2000–2005 гг.

В 2001 г. на срок 2001–2005 гг. была утверждена тема научно-исследовательской работы лаборатории «Молекулярная этногенетика населения Сибири и Средней Азии» (табл. 2). Задачей работы было выявление генетических взаимоотношений этносов

Сибири и Средней Азии на основе комплексного молекулярно-генетического анализа их генофондов. В ходе выполнения работ по теме были разработаны подходы к анализу филогении и филогеографии гаплотипов нерекомбинантных участков Y-хромосомы [11–17], генетического разнообразия популяций человека с помощью различных маркерных систем, включая панели полиморфных инсер-

ций мобильного элемента *Alu* [18–21] и аутосомных микросателлитных маркеров [22–25], внедрены новые методы молекулярно-генетического анализа вариабельности ДНК – фрагментный анализ и автоматическое секвенирование ДНК с помощью капиллярного гель-электрофореза, многолокусная ПЦР с флуоресцентно-мечеными праймерами, биоинформационные методы анализа филогенетики и оценки возраста нерекомбинантных линий в геноме человека и др. Для выполнения работ по теме был существенно пополнен биобанк НИИ

медицинской генетики. Был проведен ряд экспедиций (в том числе поддержанных грантами РФФИ – табл. 2) для сбора биологического материала у представителей коренного населения Сибири, на Север Томской области, в Красноярский край, Ханты-Мансийский автономный округ, Республику Алтай. В совместных работах с Якутским научным центром СО РАМН, с соискателями из Тывы, Алтая, Киргизии были собраны выборки из популяций народов Северной Азии, Южной Сибири и Средней Азии.

Таблица 2

Темы НИР, гранты научных фондов и госконтракты, выполненные в лаборатории эволюционной генетики

Тип темы, источник финансирования	Наименование темы	Руководитель	Годы выполнения	Объем финансирования (тыс. руб.)
Основная тема НИР, РАМН	Молекулярная этногенетика населения Сибири и Средней Азии	В.А. Степанов	2001–2005	4 720,2
Подпрограмма «Геном человека» ФЦНТП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития науки и техники гражданского назначения»	Полиморфизм генов-кандидатов сердечно-сосудистых болезней у больных коронарным атеросклерозом, артериальной гипертензией, гипертрофией левого желудочка и гипертрофической кардиомиопатией	В.А. Степанов	1998–2001	83,6
Грант РФФИ № 00-04-48506-а	Происхождение и эволюция линий Y-хромосомы у народов алтайской языковой семьи	В.А. Степанов	2000–2002	260
Грант РФФИ № 01-04-06372-мас	Программа поддержки молодых ученых (для проекта 00-04 48506)	И.Ю. Хитринская	2001	30
Грант РФФИ № 01-04-06373-мас	Программа поддержки молодых ученых (для проекта 00-04 48506)	В.Н. Харьков	2001	30
Грант РФФИ № 01-04-63076-к	Организация и проведение экспедиции на Север Томской области	В.А. Степанов	2001	30
Грант РФФИ № 01-04-58550-з	Участие в конференции «Геном человека-2001» (Human Genome Meeting)	В.А. Степанов	2001	15
The Wenner-Gren Foundation for Anthropological Research, grant # 6801	The origin and evolution of Y-chromosome lineages in populations of Altaic language family	V.A. Stepanov	2001–2002	560,7 (18,690 \$)
Грант РФФИ № 02-04-49166-а	Характеристика генофонда популяций Северной Евразии с помощью полиморфных <i>Alu</i> -инсерций	М.Г. Спиридонова	2002–2004	420
Грант РФФИ № 02-04-06041-мас	Программа поддержки молодых ученых (для проекта 00-04 48506)	И.Ю. Хитринская	2002	30
Грант РФФИ № 02-04-06042-мас	Программа поддержки молодых ученых (для проекта 00-04 48506)	В.Н. Харьков	2002	30
Грант РФФИ № 02-04-63042-к	Организация и проведение экспедиции в районы проживания южных селькупов	В.А. Степанов	2002	30
Грант РФФИ 02-04-58559-з	Участие в конференции «Геном человека-2002» (Human Genome Meeting, HGM2002)	В.А. Степанов	2002	20
Грант проекта «Базы данных о генофондах человека, животных, растений и микроорганизмов» ФЦНТП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям науки и техники 2002–2004 гг.»	Создание базы медико-генетических данных о генофондах населения Сибири	В.П. Пузырёв	2002–2004	185
Грант РФФИ № 03-04-49021-а	Филогеография линий Y-хромосомы в Сибири и Средней Азии	В.А. Степанов	2003–2005	580
Грант Президента РФ для молодых докторов наук МД-88.2003.04	Этногеномика населения Сибири и Средней Азии и наследственные основы широко распространенных болезней	В.А. Степанов	2003–2005	550

Продолжение табл. 2

Тип темы, источник финансирования	Наименование темы	Руководитель	Годы выполнения	Объем финансирования (тыс. руб.)
Грант VII конкурса научных разработок Томской области	Геномная диагностика наследственной предрасположенности к широко распространенным заболеваниям (сердечно-сосудистые болезни, сахарный диабет, бронхиальная астма, генетически детерминированные венозные тромбозы, осложненное течение беременности)	В.А. Степанов	2003–2004	160
Грант РФФИ № 03-04-06011-мас	Программа поддержки молодых ученых (для проекта 02-04 49166)	И.Ю. Хитринская	2003	30
ФЦНТП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития науки и техники» на 2002–2006 гг., ГК № 02.442.11.7010	Генетическое разнообразие населения Северной Евразии по линиям Y-хромосомы и генам подверженности к сердечно-сосудистым болезням	В.А. Степанов	2005	550
ФЦНТП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития науки и техники» на 2002–2006 гг., ГК № 02.442.11.7074	Генофонд населения Восточной Европы по гаплогруппам Y-хромосомы	В.Н. Харьков	2005	360
Грант РФФИ № 05-04-63048-к	Организация и проведение экспедиции в Ханты-Мансийский автономный округ для обследования популяций хантов и манси в рамках этногенетических проектов	В.А. Степанов	2005	110
Грант РФФИ № 03-04-06012-мас	Программа поддержки молодых ученых (для проекта 02-04 49166)	В.Н. Харьков	2003	30
Грант РФФИ-Обь № 05-04-98007-р_обь_a	Изучение молекулярно-генетических основ подверженности и разработка тест-системы диагностики алкоголизма в Сибирском регионе	А.В. Марусин	2005–2007	600
Основная тема НИР, РАМН	Структура неравновесия по сцеплению, эволюция гаплотипов и генетическое разнообразие участков генома человека различной локализации в популяциях Евразии	В.А. Степанов	2006–2012	28 780
ФЦНТП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития науки и техники» на 2002–2006 гг., ГК № 02.442.11.7317	Эволюция и генетическое разнообразие линий Y-хромосомы человека у населения Северной Евразии	В.А. Степанов	2006	600
ФЦНТП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития науки и техники» на 2002–2006 гг., ГК № 02.442.11.7349	Генофонд коренного населения Южной Сибири по гаплогруппам Y-хромосомы	В.Н. Харьков	2006	400
ФЦНТП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития науки и техники» на 2002–2006 гг., ГК № 02.442.11.7536	Распределение и эволюция гаплотипов гена переносчика дофамина в Северной Евразии, ассоциации с риском формирования алкогольной зависимости в русской популяции	А.В. Марусин	2006	600
ФЦНП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития науки и техники» на 2002–2006 гг., ГК № 02.444.11.7247	Структура разнообразия Y-хромосомы в различных популяциях человека	В.А. Степанов	2006	460
Грант РФФИ № 06-04-48274-а	Эволюция и филогеография линий Y-хромосомы человека у населения Северной Евразии	В.А. Степанов	2006–2008	1 200
Государственный контракт № 164 с администрацией Томской области	Формирование и развитие рынка услуг по геномной диагностике предрасположенности к широко распространенным заболеваниям	В.А. Степанов	2006	500

Продолжение табл. 2

Тип темы, источник финансирования	Наименование темы	Руководитель	Годы выполнения	Объем финансирования (тыс. руб.)
Грант РФФИ № 06-04-58557-з	Участие в европейской конференции по генетике человека	В.А. Степанов	2006	25
Договор с ООО «Бионем»	Анализ генетического полиморфизма микросателлитных локусов генома человека в популяциях Сибири	В.А. Степанов	2007	102
Грант РФФИ № 07-04-01629-а	Архитектура неравновесия по сцеплению, эволюция гаплотипов и генетическое разнообразие участков генома человека различной локализации в популяциях Евразии	М.Г. Спиридонова	2007–2009	1 100
Грант РФФИ № 07-04-01749-а	Характеристика популяций и населения мегаполисов Российской Федерации по аллелям локусов, используемых для ДНК-идентификации в судебно-медицинской экспертизе	Н.К. Янковский	2007–2009	100
Грант РФФИ № 07-04-08174-з	Участие в Европейской конференции по генетике человека	В.А. Степанов	2007	25
Грант РФФИ № 07-04-10173-к	Организация и проведение экспедиции в Хакасию для обследования популяции хакасов в рамках этногенетических проектов	В.А. Степанов	2007	120
Грант РФФИ № 07-04-10177-к	Организация и проведение экспедиции в Приморский край в рамках этногенетических проектов	М.Г. Спиридонова	2007	120
Гос. контракт № 5027р/7339 Старт-2007 Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере	Поиск геномных маркеров предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям и разработка экспериментального ДНК-чипа	В.А. Степанов	2007–2009	750
Грант Президента РФ МК-3362.2008	Структура генофонда коренных этносов Южной Сибири по гаплогруппам Y-хромосомы	В.Н. Харьков	2008–2009	300
Грант РФФИ № 08-04-08114-з	Участие в Европейской конференции по генетике человека (EHGC-2008)	В.А. Степанов	2008	35
Грант РФФИ 08-04-10100-к	Организация и проведение экспедиции в Хакасию в рамках этногенетических проектов	В.А. Степанов	2008	150
Грант РФФИ № 09-04-00143-а	Генетическая история населения Северной Евразии по данным гаплотипов X и Y-хромосомы	В.А. Степанов	2009–2011	1050
Грант РФФИ № 09-04-99083-р_офи	Генетические факторы в этиологии и патогенезе алкоголизма у населения Западной Сибири	А.В. Марусин	2009–2010	900
Грант РФФИ № 09-04-99028-р_офи	Оценка эффективности предиктивных генетических тестов и разработка экспертной системы прогнозирования развития осложненного течения беременности в популяциях различного этнического происхождения	В.А. Степанов	2009–2010	1 500
Грант РФФИ № 09-04-92665-ИНД_a	Происхождение и расселение индоевропейцев: филогеография Y-хромосомной гаплогруппы R1a1	В.А. Степанов	2009–2010	690
Seventh Framework Programme of the European Union FP7-HEALTH-2009. Grant # 242257	ADAMS – Genomic variations underlying common behavior diseases and cognition trait in human populations	V.A. Stepanov	2009–2012	7 010
Гос. контракт ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития науки и техники» на 2007–2012 гг. № 02.512.11.2289.	Работы по проведению проблемно-ориентированных поисковых исследований и созданию научно-технического задела в области живых систем с участием научных организаций Индии	В.А. Степанов	2009–2010	3 000

Продолжение табл. 2

Тип темы, источник финансирования	Наименование темы	Руководитель	Годы выполнения	Объем финансирования (тыс. руб.)
Грант РФФИ № 09-04-10062-к	Организация и проведение экспедиции на Дальний Восток в рамках этногенетических проектов	М.Г. Спиридонова	2009	200
Грант РФФИ № 09-04-10065-к	Организация и проведение экспедиции в Удмуртию в рамках этногенетических проектов	В.А. Степанов	2009	150
Грант РФФИ № 09-04-90744-моб_ст	Научная работа российского молодого ученого Куртанова Харитона Алексеевича в ГУ НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН по теме планируемой диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Молекулярно-генетический механизм накопления окулофарингеальной миодистрофии (ОФМД) в Якутии»	В.А. Степанов	2009	300
ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг. Госконтракт № П321	Изучение генетического разнообразия в современных популяциях человека	В.А. Степанов	2010–2012	3 800
Грант РФФИ № 10-04-10148-к	Организация и проведение экспедиции в Республику Коми в рамках этногенетических проектов	В.А. Степанов	2010	120
ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007–2013 гг.», Госконтракт № 16.512.11.2033	Разработка систем генетических маркеров Y-хромосомы и митохондриальной ДНК для идентификации личности в криминалистике и судебной медицины	В.А. Степанов	2011–2012	5 000
Грант РФФИ № 11-04-10097-к	Организация и проведение экспедиции в Калмыкию в рамках этногенетических проектов	В.А. Степанов	2011	200
Грант РФФИ № 11-04-98069-р_сибирь_a	Структура неравновесия по сцеплению и эволюция гаплотипов генов серотонинергической системы в популяциях Западно-Сибирского региона: взаимосвязь с психодиагностическими признаками в русской популяции Томской области	А.В. Марусин	2011–2012	600
ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг. Соглашение № 8042	Этническая геномика населения Сибири (НОЦ)	В.А. Степанов	2012–2013	3 657
ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007–2013 гг.», ГК № 11.519.11.2036	Работы по проведению проблемно-ориентированных поисковых исследований и созданию научно-технического задела в области наук о жизни с участием научно-исследовательских организаций Австралии	В.А. Степанов	2012–2013	5 500
ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг. Соглашение № 8118	Интегрированный анализ полногеномных и транскриптомных данных для идентификации эволюционных аспектов формирования репродуктивных заболеваний человека	Е.А. Трифонова	2012–2013	1 200
Грант РФФИ № 12-04-00595-а	Этническая геномика нейropsychиатрических заболеваний в популяциях России	В.А. Степанов	2012–2014	1 550
Грант РФФИ № 12-04-10082-к	Организация и проведение экспедиции в Карелию в рамках этногенетических проектов	В.А. Степанов	2012	150

Окончание табл. 2

Тип темы, источник финансирования	Наименование темы	Руководитель	Годы выполнения	Объем финансирования (тыс. руб.)
Основная тема / Тема госзадания, РАНХ / ФАНО	Адаптивная эволюция генетического разнообразия в популяциях Северной Евразии	В.А. Степанов	2013–2019	26 415
Договор с ТГУ № 2407	Анализ однонуклеотидных маркеров генома человека в генах, ассоциированных с когнитивными признаками	В.А. Степанов	2013	510
Грант РФФИ № 13-04-02023-а	Структура и филогеография гаплогрупп N1b и N1c Y-хромосомы	В.Н. Харьков	2013–2014	880
Грант РФФИ № 13-04-10083-к	Научный проект проведения экспедиции в Республику Карелия	В.А. Степанов	2013	200
Грант РФФИ № 13-04-10185-к	Организация и проведение экспедиции в Иркутскую область в рамках этногенетических проектов	В.Н. Харьков	2013	200
ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 гг.». Соглашение № 14.604.21.0019	Разработка системы генетических маркеров X-хромосомы для ДНК-идентификации в криминалистике и судебной медицине	В.А. Степанов	2014–2015	10 000
Грант РФФИ № 14-04-01467-а	Выявление этно-популяционных характеристик подверженности к преэклампсии в популяциях России с использованием подходов геномики и транскриптомики	Е.А. Трифонова	2014–2016	1 500
Грант РФФИ № 15-04-02442-а	Поиск генетических маркеров адаптации к климату у населения Северной Евразии	В.А. Степанов	2015–2017	1 880
Грант РФФИ № 16-15-00020	Генетические основы вариативности когнитивных функций у людей пожилого возраста и у пациентов с болезнью Альцгеймера	В.А. Степанов	2016 - 2018	18 000
Грант Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – докторов наук № МД-8886.2016.4	Адаптивная эволюция генетического разнообразия и естественный отбор в популяциях человека	В.Н. Харьков	2016–2017	2 000
Грант РФФИ № 16-34-60222 мол_а_дк	Исследование адаптивной эволюции генофонда популяций человека и естественного отбора в условиях высокогорья	В.Н. Харьков	2016–2018	6 000
Грант РФФИ № 16-31-01104/16	Анализ родоплеменной структуры коренных этносов Южной Сибири на основе изучения популяционного генофонда по ДНК-маркерам Y-хромосомы	В.Н. Харьков	2016–2019	1 500
Научно-техническая программа Союзного государства «Разработка инновационных геногеографических и геномных технологий идентификации личности и индивидуальных особенностей человека на основе изучения генофондов регионов Союзного государства», мероприятие № 4 «Разработка технологии ДНК-идентификации и определения популяционной принадлежности неизвестного индивида»	Выявление генетических маркеров, наиболее информативных для дифференциации генофондов основных этно-региональных групп населения Союзного государства и ДНК-идентификации индивида в рамках	В.А. Степанов	2017	10 988

Наряду с популяционно-генетическими исследованиями в лаборатории продолжалась и начатая ранее тематика по поиску генетических маркеров многофакторных болезней сердечно-сосудистой системы – коронарного атеросклероза, ишемической болезни сердца, кардиомиопатий. Эти работы поддерживались грантами Российской программы «Геном человека», грантом Президента РФ для молодых докторов наук и ФЦНТП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития науки и техники» на 2002–2006 гг. [26–40].

В результате выполнения исследований по теме 2001–2005 гг. выявлен высокий уровень наследственного разнообразия и степени генетической дифференциации населения Северной Евразии на различных уровнях иерархической организации генетической структуры народонаселения. Проведена целостная реконструкция процессов эволюции генофондов у населения исследуемого региона, что позволило выявить генетические взаимоотношения между современными этническими группами, проживающими на территории Сибири и Средней Азии, реконструировать процесс заселения современным человеком этой территории, выявить пути, источники и ориентировочные датировки миграционных событий. С помощью филогеографического анализа распределения линий Y-хромосомы выявлены основные этапы и пути расселения современного человека по территории Старого Света.

Показана корреляция генетического разнообразия по шести различным системам маркеров (классические маркеры, две системы аутосомного молекулярно-генетического полиморфизма, две системы маркеров отцовских линий Y-хромосомы, материнские линии мтДНК). Выявлена роль антропологических, лингвистических и географических факторов в формировании структуры генетической дифференциации популяций и показано, что эффект географической дифференциации на генетическую структуру популяций является гораздо более выраженным, чем роль лингвистических различий, что подчеркивает пространственный характер организации генетической вариабельности популяций человека [41–47].

Достижения, гранты, премии

Выполнение основной темы НИР лаборатории эволюционной генетики в 2001–2005 гг. было бы невозможным без активной грантовой поддержки исследований коллектива (см. табл. 2). В этот период в лаборатории выполнялись работы по 13 исследовательским грантам – 3 грантам ФЦНТП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям науки и техники 2002–2004 гг.», 8 грантам РФФИ, гранту Президента РФ для молодых докторов наук, гранту международного фонда Веннера–Грена. Кроме того, 3 грантами РФФИ были поддержаны экспедиции лаборатории, 2 грантами – проведение конференций. В период 2001–2005 гг. сотрудниками лаборатории было опубликовано более 100 работ, включая 2 монографии и 32 статьи в рецензируемых журналах (в том числе, 27 в журналах, входящих в Web of Science). По результатам работы было сделано более 30 устных докладов на крупнейших российских и международных форумах, включая международную конференцию по геному человека (Human Genome Meeting), международную конференцию по биоразнообразию Северной Евразии (BDNE), итоговые конференции российской программы «Геном человека», съезд Российского общества медицинских генетиков и др. Участие сотрудников лаборатории во многих конференциях было поддержано специальными грантами РФФИ, стипендиями Европейского общества генетики человека (ESHG) и Международного общества по изучению генома человека (HUGO).

Лаборатория активно включилась в международное научное сотрудничество. Совместные исследования, реализовавшиеся, в том числе, в серию публикаций в высокорейтинговых журналах, проводились с Эстонским биоцентром (г. Тарту), Университетом имени Максимилиана-Людвига (г. Мюнхен, Германия) [48–53].

Сотрудники лаборатории стали лауреатами различных премий и наград, среди которых можно отметить премию и медаль Президиума РАМН 2002 г. в области фундаментальных медицинских исследований (В.А. Степанов, 2003). По результатам выполнения темы НИР лаборатории эволюционной генетики 2001–2005 гг. были защищены одна докторская (В.А. Степанов) и две кандидатские (И.Ю. Хитринская, В.Н. Харьков) диссертации (табл. 3).

Таблица 3

Диссертации, защищенные сотрудниками, аспирантами и соискателями лаборатории эволюционной генетики

Диссертант	Название	Степень	Руководитель (научный консультант)	Год защиты
В.А. Степанов	Этногеномика населения Сибири и Средней Азии	Д.б.н.	Акад. РАМН В.П. Пузырёв, д.б.н. В.Н. Стегний	2001
И.Ю. Хитринская	Генетическое разнообразие коренного населения Сибири и Средней Азии по полиморфным Alu-инсерциям	К.б.н.	Д.б.н. В.А. Степанов	2003
В.Н. Харьков	Структура линий Y-хромосомы в популяциях Сибири	К.б.н.	Д.б.н. В.А. Степанов	2005
А.М. Варзарь	Population History of the Dniester-Carpathians: Evidence from Alu Insertion and Y-Chromosome Polymorphisms	PhD	Dr. W. Stephan, Dr. V.A. Stepanov	2006
Е.А. Трифонова	Структура неравновесия по сцеплению гена <i>MTHFR</i> в популяциях Северной Евразии и у больных коронарным атеросклерозом	К.м.н.	Д.б.н. В.А. Степанов, акад. РАМН В.П. Пузырёв	2007

О к о н ч а н и е т а б л . 3

Диссертант	Название	Степень	Руководитель (научный консультант)	Год защиты
Н.Р. Максимова	Клинико-генеалогическая и молекулярно-генетическая характеристика этноспецифических форм наследственной патологии у якутов	Д.м.н.	Акад. РАН В.П. Пузырёв, д.б.н. В.А. Степанов	2009
Х. Гамаль Абдель Азиз Наср	Структурно-функциональная характеристика генов-модификаторов иммунного ответа при заболеваниях печени различной этиологии	К.б.н.	Д.б.н. В.А. Степанов	2011
К.К. Павлова	Генетический анализ предрасположенности к гестозу в якутской популяции	К.м.н.	Д.б.н. В.А. Степанов, д.м.н. Р.Д. Филиппова	2011
В.Н. Харьков	Структура и филогеография генофонда коренного населения Сибири по маркерам Y-хромосомы	Д.б.н.	Д.б.н. В.А. Степанов	2012
А.Ю. Ворожищева	Генетические факторы развития преэклампсии в популяциях различного этнического происхождения	К.м.н.	Д.б.н. В.А. Степанов	2014
С.К. Степанова	Генетическая вариабельность локуса миотонинпротеинкиназы в якутской популяции	К.б.н.	Д.б.н. В.А. Степанов	2015
Х.А. Куртанов	Окулофарингеальная миодистрофия и генетическая вариабельность локуса ОФМД в популяциях Якутии	К.м.н.	Д.б.н. В.А. Степанов	2015
К.В. Вагайцева	Генетическое разнообразие популяций Северной Евразии по STR и SNP маркерам X-хромосомы и их ДНК-идентификационный потенциал	К.б.н.	Д.б.н. В.А. Степанов	2015
А.А. Попович	Эволюция генетического разнообразия популяций человека по генам, ассоциированным с иммунозависимыми фенотипами	К.б.н.	Член-корр. РАН В.А. Степанов	2017

Подготовка кадров

В лаборатории с момента ее создания огромное внимание уделялось подготовке кадров и подбору молодых талантливых исследователей. На ее базе выполняли дипломные и магистерские работы студенты ТГУ и СибГМУ, наиболее заинтересованные и талантливые из которых впоследствии пополняли коллектив в качестве аспирантов и научных сотрудников. Яркими примерами работы по подготовке кадров явились успехи первых аспирантов лаборатории И.Ю. Хитринской (ныне – к.б.н., ученый секретарь НИИМГ ТНИЦ и ТНИМЦ СО РАН) и В.Н. Харьковской (ныне – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории). Ирина и Владимир пришли в институт еще студентами младших курсов, активно и творчески включились в научную работу и быстро добились признания своих талантов. Ирина стала обладателем престижных студенческих наград – медали Российской академии медицинских наук за лучшую научную работу студентов вузов РФ по разделу «Медицинские науки» (1998 г.); ее магистерская диссертация, первой за 20 лет среди томских студентов, получила медаль Российской академии наук как победитель конкурса Российской академии наук для молодых ученых и студентов вузов (2002 г.). В том же году она стала лауреатом конкурса Томской области в сфере образования и науки. Владимир чуть позже почти след в след повторил тот же путь, получив медаль Министерства образования РФ «За лучшую научную студенческую работу» по направлению «Биология» (2002 г.), став лауреатом

конкурса Томской области в сфере образования и науки среди студентов (2002 г.) и завоевав медаль Российской академии наук как победитель 14-го конкурса Российской академии наук среди студентов вузов по направлению «Биология» (2003 г.).

Исследования лаборатории в 2006–2012 гг.

Основная тема – неравновесие по сцеплению

В конце 2005 г. была утверждена новая основная тема лаборатории на срок 2006–2010 гг.: «Структура неравновесия по сцеплению, эволюция гаплотипов и генетическое разнообразие участков генома человека различной локализации в популяциях Евразии», которая впоследствии была продлена на 2011–2012 гг. Цель работы заключалась в выявлении структуры неравновесия по сцеплению в некоторых участках генома человека, эволюционных и демографических факторов ее формирования. В качестве моделей анализа структуры неравновесия по сцеплению были выбраны локусы генома, представляющие особый интерес либо с точки зрения генетической истории популяций человека, либо в отношении подверженности к распространенным многофакторным болезням. В ходе выполнения работ по основной теме лаборатории был проведен молекулярно-генетический анализ структуры неравновесия по сцеплению в различных популяциях Северной Евразии по унитарным линиям Y-хромосомы, гаплотипам локуса ZFX X-хромосомы и по ряду аутосомных локусов генома, входящих в состав

наследственной компоненты таких многофакторных заболеваний, как коронарный атеросклероз, преэклампсия, алкоголизм.

В рамках новой темы был продолжен анализ филогении и филогеографии гаплогрупп Y-хромосомы в популяциях Евразии с привлечением новых популяций, новых диаллельных и микросателлитных маркеров и новых методов анализа. Было выявлено, что Y-хромосомный пул популяций Северной Евразии высоко разнообразен и представлен 16 основными кладами. Основные компоненты Y-хромосомного генного пула в Северной Евразии включают компоненты западно-евразийского (R1, I, J), протуральского (N3, N2), восточно-евразийского (O, C) и палеоазиатского (Q) происхождения. Основными факторами, определяющими генетические взаимоотношения коренных этносов Сибири, являются различное соотношение в их генофондах западно-евразийских и восточно-евразийских гаплогрупп Y-хромосомы и степень представленности уральско-самодийского компонента и палеолитического генетического субстрата. Результаты филогенетического и дисперсионного анализа показали, что состав и структура микросателлитных гаплотипов Y-хромосомы для всех основных гаплогрупп и уровень генетического разнообразия и внутриэтнической генетической дифференциации сибирских популяций в пределах отдельных линий Y-хромосомы являются высокоспецифичными для каждого этноса [54–60].

Параллельно с анализом линий Y-хромосомы в рамках темы лаборатории в 2006–2012 гг. впервые в России был проведен филогенетический и филогеографический анализ гаплотипов локуса ZFX X-хромосомы в популяциях Евразии. Было обнаружено, что в локусе ZFX наблюдается полное неравновесие по сцеплению во всех популяциях вне Африки. Древо гаплотипов ZFX имеет африканское происхождение с тремя производными от африканского корня кластерами, характеризующимися меньшей, по сравнению с Y-хромосомой, географической специфичностью, сопряженной с меньшей генетической дифференциацией популяций. При сравнении результатов анализа Y- и X-хромосомы мы показали, что Y- и X-хромосомные данные дают принципиально сходную картину кластеризации популяций, но уровень дифференциации Y-хромосомного пула в 4–5 раз выше степени дифференциации по ZFX. Северная Евразия представляет собой общее протяженное генетическое пространство с градиентно меняющимися частотами основных клад Y- и X-хромосом. В европейском генетическом ландшафте Центральная и Восточная Европа отделена выраженными генетическими барьерами от Западной Европы, Южной Европы (Балкан), Северной Европы (финны) и Урала (финно-угры Восточной Европы) [61–63].

Для анализа структуры неравновесия по сцеплению в аутомных локусах мы выбрали несколько регионов генома, в которых расположены кандидатные гены таких значимых патологических фенотипов, как ишемическая болезнь сердца и атеросклероз (ген *MTHFR*) [64–68], множественная устойчивость к лекарствам (ген *MDR1*, *CYP2C9* и др.) [69, 70], невынашивание беременности и пре-

эклампсия (гены *VEGF* и *ACVR2A*) [71–77], алкоголизм и аддитивные состояния (гены *DAT*, *CYP2E1* и др.) [78–83]. Наиболее интересные результаты в этой части работы касались связи гаплотипов локуса *MTHFR* с коронарным атеросклерозом. Были выявлены существенные различия в структуре неравновесия по сцеплению гена *MTHFR* как в популяциях различного этнического происхождения, так и в выборках из одной популяции, дифференцированных по наличию / отсутствию коронарного атеросклероза. Была обнаружена высокодостоверная ассоциация определенных гаплотипов *MTHFR* с атеросклерозом коронарных артерий при отсутствии ассоциаций на уровне отдельных SNP, а также взаимосвязь генетической вариабельности *MTHFR* с патогенетически значимыми показателями липидного обмена; продемонстрирована высокая информативность гаплотипического подхода в анализе ассоциаций с МФЗ методом случай – контроль [66–68].

Популяционно-генетические проекты

В дополнение к основной теме лаборатория продолжала активно работать по конкурсным грантовым и контрактным тематикам: за этот период было выполнено более 30 исследовательских проектов по грантам РФФИ, госконтрактам ФЦП «Исследования и разработки...», соглашениям ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России», международным грантам (см. табл. 2). Так, совместно с Университетом имени Джавахарлала Неру (г. Дели, Индия) на основании анализа филогеографии Y-хромосомной гаплогруппы R1a1 были реконструированы процессы происхождения и расселения индоевропейцев [84, 85]. Это исследование было поддержано российско-индийским грантом РФФИ и госконтрактом ФЦП «Исследования и разработки...» на проведение работ в области живых систем с участием научных организаций Индии.

В описываемый период лаборатория принимала активное участие в двух крупнейших российских популяционно-генетических проектах. Первый из них был нацелен на характеристику популяций Российской Федерации по панели локусов, используемых для ДНК-идентификации и в судебно-медицинской экспертизе, и на разработку референсных баз данных по частотам аллелей этих локусов. Проект выполнялся под руководством член-корр. (ныне – академика) РАН Н.К. Янковского совместными усилиями НИИ медицинской генетики СО РАМН (г. Томск), Института общей генетики имени Н.И. Вавилова РАН (г. Москва), Экспертно-криминалистического центра МВД РФ (г. Москва), Института биохимии и генетики УНЦ РАН (г. Уфа), Медико-генетического научного центра РАМН (г. Москва). В результате работы были охарактеризованы генетическое разнообразие и дифференциация популяций России по стандартной панели STR-маркеров, используемых для ДНК-идентификации, и впервые для российских популяций получены референсные частоты аллелей для использования криминалистами [86, 87]. Этот проект заложил основы для дальнейших фундаментальных и прикладных работ в области разработки новых подходов, методов и маркерных систем для ДНК-идентификации, которые были продолжены и

в лаборатории, и в рамках крупных российских консорциумов в последующий период.

Второй проект – первое российское полногеномное исследование генетического разнообразия в популяциях человека. Инициатором этой работы был Е.Б. Прохорчук (Центр «Биоинженерия» РАН под руководством академика РАН Н.К. Скрябина), а участниками – В.А. Степанов (НИИ медицинской генетики, г. Томск) и Э.К. Хуснутдинова (Институт биохимии и генетики УНЦ РАН, г. Уфа) и их коллективы. Методической основой работы были первые полногеномные (genome-wide) биочипы компании Illumina на 370–610 тыс. генетических маркеров, распределенных по всему геному, а материалом – выборки из 34 популяций Евразии, включая Сибирь, Дальний Восток, Волго-Уральский регион, Восточную Европу, Кавказ, Среднюю Азию. Этот проект можно назвать первой работой в России в области популяционной геномики человека. Его результаты впервые были доложены на VI съезде Российского общества медицинских генетиков в г. Ростове-на-Дону в мае 2010 г., а затем представлены в устных докладах на ряде международных форумов – конференции Forensica-2010 (г. Телч, Чехия), 9-й азиатско-тихоокеанской конференции по геному человека (Гонконг) [88–90].

Исследования лаборатории в области генетики поведенческих фенотипов и аддиктивных состояний проводились и в рамках крупного международного проекта ADAMS, финансируемого 7-й рамочной программой Евросоюза. Проект ADAMS (Alzheimer's Disease, Alcoholism, Memory, Schizophrenia) был нацелен на выявление геномной вариативности, лежащей в основе поведенческих признаков, нейропсихиатрических заболеваний и когнитивных функций. Проект выполнялся консорциумом из 12 научных организаций из Германии, Швейцарии, Нидерландов, Великобритании и России. Координаторами проекта были профессор Ханс Лерах из Института молекулярной генетики Общества Макса Планка (Германия) и профессор Андреас Папассотиropулос из Университета г. Базеля (Швейцария). Задачей российской стороны было выявление вариативности генетических маркеров, ассоциированных с алкоголизмом, болезнью Альцгеймера и шизофренией в российских популяциях [91–93].

Начало исследований в области эволюционной медицины

Ряд работ лаборатории был выполнен на стыке медицинской генетики и популяционной генетики человека, которые в последующем превратились в новое важное направление работ лаборатории – эволюционную медицину [94]. Одним из исследований в этом направлении был анализ происхождения и распространения редких мутаций, приводящих к моногенным наследственным заболеваниям, специфичным для якутских популяций. В области генетики «якутских болезней» сотрудники лаборатории работали совместно с соискателями из Республики Саха (Якутия), выполнявшими диссертационные работы на базе НИИ медицинской генетики, – Н.Р. Максимовой, С.К. Степановой, Х.А. Куртановым, К.К. Павловой. В этих работах было доказано, что

популяционным механизмом накопления наследственных заболеваний в Якутии (3-М синдром; окулофарингеальная миодистрофия (ОФМД); SCOP – аутосомно-рецессивный синдром низкорослости с колбочковой дисфункцией, атрофией зрительных нервов и пельгеровской аномалией лейкоцитов; миотоническая дистрофия) является эффект основателя. Возраст мутаций, специфичных для якутов при этих болезнях, совпадает либо с докурыканским (гуннским) периодом формирования предков якутов в конце I тыс. до н. э. (ОФМД, миотоническая дистрофия), либо с двумя волнами экспансии численности якутского населения в XI и XVII вв. (3-М синдром, SCOP) [95–98].

Важным для формирования и дальнейшего развития исследований в области эволюционной медицины было сотрудничество лаборатории со Школой детского здоровья Университета Западной Австралии (г. Перт) под руководством профессора Питера Ле Сёфа. Работа была начата в 2006 г. с гранта ФЦП «Исследования и разработки...» на стажировку в Австралии, продолжена в рамках двустороннего договора о научном сотрудничестве между НИИ медицинской генетики и Университетом Западной Австралии и российско-австралийского проекта, профинансированного госконтрактом ФЦП «Исследования и разработки...» для проведения исследований в области наук о жизни с участием научно-исследовательских организаций Австралии. В этой работе мы изучили эволюцию генетического разнообразия в генах иммунного ответа в ходе расселения человека из Африки и показали, что высокая частота некоторых иммунозависимых болезней в современных популяциях человека может быть связана с изменением инфекционной нагрузки и климатических условий в ходе миграций человека из тропиков в зоны умеренного и арктического климата и сдвигом баланса между клеточным (опосредованным Т-хелперами 1) и гуморальным (Т-хелперы 2) типами иммунного ответа [99–102].

В период 2006–2012 гг. сотрудниками лаборатории было опубликовано около 160 научных работ, включая 46 статей в рецензируемых журналах (из них 21 в журналах, входящих в Web of Sciences), 2 монографии, 1 патент. Было сделано 59 докладов на научных форумах, включая устные доклады на крупных российских и международных конференциях, таких как съезд Вавиловского общества генетиков и селекционеров, съезд Российского общества медицинских генетиков, международная конференция по геному человека (Human Genome Meeting), международный конгресс по биохимии и молекулярной биологии, конгресс азиатско-тихоокеанского общества генетики человека, азиатско-тихоокеанского общества респирологии, международный конгресс по приполярной медицине и др.

Люди и достижения

Штат лаборатории эволюционной генетики в описываемый период пополнили научный сотрудник Александр Варзарь, который приехал для продолжения работы, начатой в Университете Максимилиана-Людвига в г. Мюнхене, аспиранты Янис Пельс и Екатерина Трифонова, ставшая впоследствии штат-

ным сотрудником лаборатории. Позднее в коллектив пришли м.н.с. Ксения Симонова (Вагайцева) и Анна Бочарова. На базе лаборатории работали соискатели Н.Р. Максимова (Якутск), Хеба Гамаль Абдель Азиз Наср (Египет), К.К. Павлова, С.К. Степанова, Х.А. Куртанов (все – Якутск). Лаборатория активно развивала зарубежные связи и принимала коллег из зарубежных организаций. Так, для проведения и планирования совместных работ дважды приезжал профессор Питер Ле Сёф (Университет Западной Австралии). Амит Шривастава (Университет имени Джавахарлала Неру, Индия) стажировался в лаборатории в рамках работ по анализу Y-хромосомы. В свою очередь сотрудники лаборатории выезжали на рабочие места в г. Перт (В.А. Степанов), в Институт молекулярной генетики АН Чешской Республики (В.Н. Харьков). В.А. Степанов читал цикл лекций по генетике человека в Университете имени Джавахарлала Неру (г. Дели, Индия), проводил рабочие семинары в Институте геномных исследований (Сингапур), Институте молекулярной генетики АН Чешской республики (г. Прага), Университете г. Базеля (Швейцария).

В период 2006–2012 гг. сотрудники лаборатории защитили одну докторскую диссертацию (В.Н. Харьков), одну кандидатскую (Е.А. Трифонова) и одну диссертацию на соискание степени доктора философии (А.М. Варзарь). Под руководством В.А. Степанова также были защищены диссертации соискателей лаборатории: Н.Р. Максимова получила степень доктора медицинских наук (научные консультанты – В.П. Пузырёв и В.А. Степанов), Х. Гамаль – степень кандидата биологических наук, а К.К. Павлова – степень кандидата медицинских наук.

Лаборатория продолжала работу по сбору биологического материала и пополнению популяционных коллекций образцов ДНК. За период 2006–2012 гг. было проведено 9 экспедиций в различные уголки России – Хакасию (2007 г., 2008 г.), Приморский край (2007 г.), на Сахалин (2009 г.), в Удмуртию (2009 г.), Республику Коми (2010 г.), Калмыкию (2011 г.), Дагестан (2011 г.), Карелию (2012 г.).

Из премий и наград, полученных сотрудниками лаборатории в этот период, стоит отметить премию Томской области в сфере образования, науки, здравоохранения и культуры 2011 г. в номинации «Премии научным работникам и преподавателям, внесшим значительный личный вклад в развитие науки» (В.А. Степанов, 2011 г.), премию Хансена, присуждаемую Международным обществом приполярной медицины (В.Н. Харьков, 2006 г.), Диплом победителя конкурса Сибирского отделения РАН в номинации «Лучший молодой научный сотрудник СО РАН» (В.Н. Харьков, 2009 г.) и медаль РАН за лучшую магистерскую диссертацию с премией для студентов вузов (студент лаборатории К.В. Хамина, 2012 г.).

Современные исследования лаборатории

Основная тема лаборатории на 2013–2020 гг. – адаптивная эволюция генетического разнообразия в популяциях Северной Евразии

Текущая основная тема лаборатории, название которой вынесено в подзаголовок этого раздела, была утверждена ученым советом НИИ медицинской генетики и затем экспертным советом СО

РАН в конце 2012 г. на срок 2013–2015 гг. В 2014 г. после перехода НИИ медицинской генетики в ведение ФАНО России тема, как входящая в Программу фундаментальных научных исследований (ФНИ) государственных академий наук на 2013–2020 гг., была включена в Государственное задание ФАНО НИИ медицинской генетики. Позднее в целях синхронизации сроков выполнения тем со сроками государственной Программы ФНИ решением СО РАН тема с модификацией задач и этапов работы была продлена на срок до 2020 г.

Целью работы является выявление сигналов естественного отбора в геноме и транскриптоме человека, связанных с адаптацией к климатическим условиям и распространением комплексных болезней в популяциях Северной Евразии. В рамках этой темы с помощью геномного анализа однонуклеотидных полиморфных маркеров были охарактеризованы основные компоненты генофонда населения России и сопредельных стран. Обнаружена климатическая вариабельность западно- и восточно-евразийского компонента генофондов, а также дифференциация полногеномного генетического разнообразия по оси север–юг. Продemonстрировано, что основной закономерностью структуры генофонда популяций Северной Евразии является географический характер организации генетического разнообразия, проявляющийся как кластеризация географически близких популяций вследствие формирования генофонда в основном за счет миграций и дрейфа генов. Геномный позиционный поиск позволил выявить генетические маркеры и локусы генома, несущие сигналы деканализации геном-феномных отношений и адаптации к климату. Часть вариабельности генома человека, ассоциированная со сменой среды в ходе расселения из Африки, обогащена вариантами, связанными с нейropsychиатрическими заболеваниями и поведенческими признаками, иммунными и инфекционными болезнями, ответом на ксенобиотики. Ключевые биологические процессы, в которые вовлечены эти гены и маркеры, включают регуляцию метаболизма, передачу сигналов, ответ на внешние стимулы, регуляцию нервной системы [103–106].

При анализе геномных компоненты иммунозависимых фенотипов было выявлено системное изменение частот аллелей, играющих роль в воспалительных реакциях и иммунном ответе, в популяциях человека по мере расселения из Африки. Показано, что эти изменения связаны со сменой климато-географических условий среды обитания, опосредованы естественным отбором, имеют отношение к подверженности иммунозависимым распространенным болезням и могут быть объяснены с позиций гипотезы канализации / деканализации взаимоотношений генотип–среда под действием естественного отбора. Обнаружено, что общий уровень генетического разнообразия по исследованным генам возрастает от тропической Африки к популяциям Европы и Азии, локализованным в зоне умеренного и арктического климата. Такая картина противоположна тому, что наблюдается по любым условно-нейтральным маркерам, как и ожиданиям гипотезы нейтральной эволюции. Рост разнообразия по генам, модулирующим иммунный ответ, можно интерпретировать как следствие разрушения сложившегося в предковых

популяциях равновесия (деканализацию) за счет снижения селективной значимости провоспалительных аллелей, стимулирующих Th2-ответ и (или) повышения адаптивной ценности альтернативных аллелей в новых средовых условиях умеренного / арктического климата [107–112].

Популяционная генетика и ДНК-идентификация

Дальнейшие работы лаборатории в области популяционной генетики Y-хромосомы были сконцентрированы на детальном филогенетическом анализе основных гаплогрупп, распространенных на территории Сибири, анализе родоплеменной структуры коренных народов Южной Сибири по данным мужских линий в их генофонде, поиске новых маркеров, детализирующих эволюцию и происхождение гаплогрупп [113–118]. Продолжались работы и по другим маркерным системам [119–125]. Эти исследования финансировались грантами РФФИ, РГНФ, ФЦП «Исследования и разработки...». Прикладной аспект популяционно-генетических работ лаборатории реализовался в разработке новых тест-систем и баз данных для ДНК-идентификации и криминалистики. Так, в рамках ФЦП «Исследования и разработки...» совместно с ООО «Геномная диагностика» были разработаны две генетические системы для идентификации личности в криминалистике и судебной медицине – тест-система на основе мультиплексного генотипирования микросателлитных маркеров Y-хромосомы человека и тест-система на основе мультиплексного генотипирования по технологии SNaPshot однонуклеотидных маркеров митохондриального генома человека [126, 127].

Далее, в рамках еще одного контракта по ФЦП «Исследования и разработки...» была предложена высокоинформативная тест-система SNP-маркеров X-хромосомы, основанная на мультиплексном генотипировании методом многолокусной ПЦР и MALDI-TOF масс-спектрометрии ДНК, а также созданы базы данных референсных частот SNP-маркеров X-хромосомы для популяций России [128–132]. Эта система включает 62 X-хромосомных маркера и по информативности намного опережает существующие аналоги [129].

Внедрение разработанных тест-систем в практику проводится в совместной работе со следственными комитетами регионов России и экспертно-криминалистическими лабораториями. ДНК-анализ по запросам следователей и криминалистов помог раскрыть множество преступлений. Одно из наиболее резонансных дел, раскрытых с помощью технологий, разработанных в лаборатории, – поимка маньяка-педофила, орудовавшего в г. Новосибирске более 10 лет. Это дело широко освещалось в прессе и цифровых масс-медиа [133–135].

Транскриптомика и эволюционная генетика преэклампсии

В рамках направления работ по эволюционной медицине и в продолжение исследований наследственной компоненты осложненного течения беременности в лаборатории был предложен и апробирован новый подход к поиску генетических маркеров

комплексных заболеваний человека. Подход заключается в анализе дифференциальной экспрессии у больных и в контроле, анализе роли естественного отбора в формировании вариативности регуляторных участков генома и проверке наиболее значимых регуляторных полиморфных маркеров в дизайне случай–контроль. Е.А. Трифоновой с соавторами был проведен первый в России полногеномный анализ транскриптома у больных преэклампсией и у женщин с физиологической беременностью из русской и якутской популяций. Интеграция результатов функциональной аннотации дифференциально-экспрессирующихся генов, анализа сетевых взаимодействий протеинов, кодируемых этими генами, и баз данных транскриптома плацентарной ткани позволили выделить ряд новых генов-кандидатов преэклампсии. Далее с помощью детекции сигналов естественного отбора в регуляторных областях этих генов в рамках макро- и микроэволюционных подходов выявлены наиболее значимые полиморфные маркеры, оказывающие влияние на экспрессию ДЭГ, существенная часть которых оказалась ассоциированной с заболеванием при анализе методом случай–контроль [136–139].

Эволюционная геномика нейropsychиатрических заболеваний

В 2012–2014 гг. в лаборатории при поддержке РФФИ был осуществлен проект «Этническая геномика нейropsychиатрических заболеваний в популяциях России». Проект направлен на поиск генетических маркеров, ассоциированных с болезнью Альцгеймера (БА) и шизофренией (ШЗ) в популяциях России, характеристику популяционной структуры генетического разнообразия по этим маркерам в широком массиве популяций Северной Евразии и анализ роли естественного отбора как возможного механизма формирования различий в частотах генов нейropsychиатрических болезней. В результате репликации результатов полногеномного анализа ассоциаций (GWAS) были выявлены маркеры и комбинации взаимодействующих генов, связанные с БА и ШЗ в русских популяциях и ассоциированные с ювенильной формой ШЗ в популяции казахов. Показана частичная общность генетической компоненты шизофрении в различных популяциях как при внутриэтнических (в русских популяциях), так и при межэтнических сравнениях. Обнаружены пересекающиеся поля генетических ассоциаций ШЗ и БА, демонстрирующие некоторую общность наследственной компоненты этих заболеваний. Такая общность может реализоваться, вероятно, через общие неизвестные звенья патогенеза БА и ШЗ, опосредованные когнитивными эндофенотипами. Роль естественного отбора в формировании генетического разнообразия для генов нейropsychиатрических заболеваний и их эндофенотипов оказалась более выраженной, чем для генов других мультифакторных заболеваний. Некоторые из маркеров, для которых в нашем исследовании были обнаружены ассоциации с БА или ШЗ, демонстрируют устойчивый паттерн отклонения от селективной нейтральности в ряде популяций, что позволяет сделать вывод о значимости естественного отбора в формировании

генетического разнообразия в генах, ассоциированных с БА и ШЗ, в ходе расселения современного человека [140, 141].

В продолжение этой тематики в настоящее время в лаборатории при поддержке РФФИ реализуется проект «Генетические основы вариативности когнитивных функций у людей пожилого возраста и у пациентов с болезнью Альцгеймера». На первом этапе проекта был проведен перекрестный анализ ассоциаций генетических маркеров с когнитивными параметрами и деменцией по причине болезни Альцгеймера, который выявил, что генетическая компонента нормальной вариативности когнитивных функций в пожилом возрасте и генетическая составляющая болезни Альцгеймера с поздним проявлением частично пересекаются. Те же варианты (на уровне как аллелей, так и гаплотипов), которые являются рисковыми для БА, у здоровых пожилых людей связаны с более низким когнитивным статусом. Тем самым нормальная вариативность когнитивных признаков может рассматриваться как эндотип БА. В настоящее время в рамках этого проекта проводится поиск новых маркеров вариативности когнитивных функций в пожилом возрасте на основе полноэкзомного секвенирования [142–144].

По результатам фундаментальных исследований в лаборатории были разработаны две новые медицинские технологии в рамках поисковых научных исследований – «Маркеры ранней неинвазивной диагностики умеренных когнитивных нарушений по причине болезни Альцгеймера с поздним началом» и «Генетическое тестирование когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера» [145–146].

Люди и достижения

В описываемый период штат лаборатории пополнили закончившие аспирантуру сотрудники А.А. Попович (Чередниченко) и В.Н. Сереброва. В 2017 г. в аспирантуру был зачислен Н.А. Колесников и принят лаборант-исследователь А.А. Зарубин. За этот период защищено 5 кандидатских диссертаций (сотрудники лаборатории К.В. Вагайцева и А.А. Попович и соискатели А.Ю. Ворожищева, С.К. Степанова и Х.А. Куртанов). В 2013–2017 гг. сотрудники лаборатории опубликовали более 150 научных работ, включая 46 статей в рецензируемых изданиях (в том числе 26 статей в журналах, входящих в Web of Sciences), и 2 монографии. Получены 1 патент и 3 свидетельства о государственной регистрации баз данных [147–150]. В 2017 г. коллектив лаборатории стал лауреатом премии Томской области в сфере образования, науки, здравоохранения и культуры в номинации «Премии научным и научно-педагогическим коллективам».

Лаборатория продолжала активное представление результатов своих исследований на различных научных форумах (более 60 докладов). Из российских научных мероприятий, на которых сотрудниками лаборатории были сделаны устные пленарные и приглашенные доклады, можно отметить Международную конференцию «Проблемы генетики населения и этнической антропологии», посвященную памяти выдающегося генетика и антрополога Юрия Григорьевича Рычкова (г. Москва, 2013 г.), конфе-

ренцию «Высокопроизводительное секвенирование в геномике» (г. Новосибирск, 2013 г., 2017 г.), Всероссийскую научно-практическую конференцию «Молекулярная диагностика» (г. Москва, 2014 г., 2017 г.), IV Международную научно-практическую конференцию «Постгеномные методы анализа в биологии, лабораторной и клинической медицине» (г. Казань, 2014), VI съезд ВОГиС (г. Ростов-на-Дону, 2014 г.), VII съезд Российского общества медицинских генетиков (г. Санкт-Петербург, 2015 г.), Всероссийскую конференцию «50 лет ВОГиС: успехи и перспективы» (г. Москва, 2016 г.). Из ведущих международных конференций, на которых делались устные доклады, можно назвать мультikonференцию «Биоинформатика и системная биология» (BGRS, г. Новосибирск, 2014 г.); 7-ю конференцию по перспективной биологии и системной медицине (Санторини, 2014 г.); международную конференцию по геному человека (Human Genome Meeting, г. Куала-Лумпур, 2015 г.); 16-й Международный конгресс по приполярной медицине (г. Оулу, 2015 г.); 9-ю конференцию международного общества по прикладной биологии (ISABS, г. Брач, Хорватия, 2015 г.); 11- и 12-ю азиатско-тихоокеанские конференции по генетике человека (г. Ханой, 2015 г.; г. Бангкок, 2017 г.); 6-ю Панарабскую конференцию по генетике человека (г. Дубай, 2016 г.); I международную конференцию Founder Genomics (г. Хайфа, Израиль, 2016 г.); Европейскую неделю биобанков (г. Вена, 2016 г.).

Лаборатория организовала первую в России конференцию по эволюционной медицине, когда в 2014 г. X традиционная конференция «Генетика человека и патология» прошла под титулом «проблемы эволюционной медицины». В 2016 г. сотрудники лаборатории приняли активное участие в организации и проведении международной научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы медицинской генетики», посвященной 50-летию первого издания каталога менделевских болезней человека под редакцией Виктора Маккьюсика (г. Томск, 2016 г.).

Существенно расширилась технологическая и материальная база лаборатории. Были внедрены новые технологии – секвенирование следующего поколения, масс-спектрометрия молекул ДНК, анализ транскриптома, новые биоинформационные подходы. Продолжилось пополнение биокolleкции «Биобанк населения Северной Евразии». При поддержке РФФИ были проведены экспедиции в Карелию (2013 г.), Иркутскую область (2013 г.), а при финансировании со стороны проекта «Российские геномы» – в Хакасию (2016 г.) и в районы проживания сибирских татар в Томской области (2016 г.).

Перспективные проекты

В перспективе ближайших нескольких лет лаборатория продолжит исследования в области адаптивной эволюции генетического разнообразия в популяциях человека, популяционной геномики и эволюционной медицины. В рамках основной темы лаборатории будет продолжен поиск сигналов адаптивной эволюции в геноме человека на основе данных полногеномного и полноэкзомного секвенирования.

В направлении поиска эволюционно-генетических основ многофакторных заболеваний человека

будет продолжена работа над выявлением основ вариативности когнитивных функций в норме и патологии, поддерживаемая грантом РФФИ. Продолжится работа по выявлению генетической компоненты осложнений беременности в рамках эволюционно-генетических концепций. Планируется новый проект по эволюционной генетике ожирения.

В области популяционной геномики лаборатория будет работать над проблемой характеристики генофонда населения Евразии на основе анализа полных геномов. Эти исследования будут проведены, в том числе, при участии лаборатории в двух крупных геномных проектах. Первый из них – проект «Российские геномы», осуществляемый на базе Санкт-Петербургского государственного университета консорциумом российских исследователей под руководством выдающегося генетика Стивена О’Брайена. Второй – один из крупнейших международных геномных проектов «100 000 азиатских геномов», основанный Наньянским технологическим университетом (NTU), Сингапур, и компаниями «Макроген» (Корея) и «МедГеном» (США). Научный руководитель проекта – доктор Штефан Шустер (NTU, Сингапур). Первые результаты проекта «100 000 азиатских геномов» будут представлены на конференции, которой посвящен настоящий сборник.

Еще один крупный геномный проект, ориентированный на трансляцию результатов фундаментальных исследований лаборатории в практику, – Научно-техническая программа Союзного государства России и Белоруссии «Разработка инновационных геногеографических и геномных технологий идентификации личности и индивидуальных особенностей человека на основе изучения генофондов регионов Союзного государства» («ДНК-идентификация»), стартовавшая осенью 2017 г. и рассчитанная на срок 2017–2021 гг. Руководит работой по программе, в которой участвуют ИОГен РАН (г. Москва), НИИ медицинской генетики ТНИМЦ РАН (г. Томск), МГНЦ (г. Москва), ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск), Институт биохимии и генетики УНЦРАН (г. Уфа), академик РАН Н.К. Янковский (ИОГен РАН). Лаборатория эволюционной генетики НИИ медицинской генетики ТНИМЦ выполняет одно из 10 мероприятий программы «ДНК-идентификация» – разработку технологии ДНК-идентификации и определения популяционной принадлежности неизвестного индивида.

Заключение

Лаборатория эволюционной генетики НИИ медицинской генетики ТНИМЦ РАН, созданная в 2000 г., прошла большой путь, став одним из ведущих научных коллективов России в области популяционной и эволюционной генетики и геномики человека. С самого начала научных исследований лаборатория зарекомендовала себя как чрезвычайно эффективно и продуктивно работающий коллектив. За эти годы опубликованы сотни научных работ, выполнены десятки научных и научно-технологических проектов, защищено полтора десятка диссертаций. Успехи лаборатории основаны на постоянном пополнении своей базы знаний, внедрении новых методов и подходов в исследования, развитии материально-технической базы института, продуктивной кооперации

с другими подразделениями института, научными организациями России и мира, постоянном акценте поиск и подготовку талантливой научной молодежи – от студентов до докторантов.

Лаборатория занимается изучением закономерностей эволюции генофонда в популяциях человека. Исследования лаборатории направлены на характеристику генофонда населения России и сопредельных стран с помощью широкого спектра генетических маркеров, генетическую реконструкцию процессов расселения современного человека в Евразии и формирования генофондов в популяциях коренных народов континента, выявление популяционно-генетических механизмов адаптации к климато-географическим условиям среды обитания и особенностей генетической структуры популяций, связанных с этими процессами, выявление эволюционно-генетических основ распространения многофакторных и менделевских заболеваний человека.

Работа лаборатории базируется на современных технологических и аналитических платформах, включая секвенирование геномов и экзоменов, масс-спектрометрию молекул ДНК, транскриптомику, биоинформатику. Возможность проведения исследований обеспечивает коллекция биологического материала «Биобанк населения Северной Евразии», насчитывающая более 20 тыс. образцов ДНК и постоянно пополняемая в экспедиционных работах.

Основные направления исследований лаборатории:

1. Популяционная геномика человека. В рамках этого направления проводится анализ генетического разнообразия по маркерам Y-хромосомы, полным геномам и экзонам, системам генетических маркеров, связанным с адаптацией к условиям среды обитания (холодному климату, высокогорью). Результаты исследований нацелены на решение как фундаментальных задач популяционной и эволюционной генетики человека (расселение человека в Евразии; роль естественного отбора в формировании генетического разнообразия в популяциях; эволюция, филогения и филогеография унитарных генетических линий), так и мультидисциплинарных научных проблем (формирование этнической структуры населения; характеристика родо-племенной структуры коренных народов Сибири и Средней Азии; взаимосвязь эволюции генофонда, культуры и языка).

2. Эволюционная медицина. Поиск генетических основ распространенных заболеваний исходя из эволюционных концепций позволяет ставить задачи понимания происхождения, распространения и поддержания патологических фенотипов в популяциях, а также осуществлять поиск новых маркеров болезней человека. На примере ряда многофакторных заболеваний и их эндофенотипов (иммунозависимые болезни, ожирение, нейро-психиатрические заболевания, когнитивные функции) в лаборатории развивается концепция деканализации геном-феномных отношений в ходе расселения современного человека. С помощью синтеза медико-генетических и эволюционно-генетических подходов проводятся исследования популяционно-генетических механизмов распространения некоторых мутаций, приводящих к моногенным заболеваниям.

3. Разработка новых подходов, методов и тест-систем для целей ДНК-идентификации и геномной медицины. Трансляция результатов фундаментальных исследований лаборатории в практику осуществляется путем разработки новых решений для задач криминалистики и судебной медицины (тест-системы для ДНК идентификации, референсные базы данных, технологии определения этнотерриториального происхождения неизвестного индивида), а также для персонифицированной медицины (новые медицинские технологии и тест-системы для диагностики многофакторных и моногенных заболеваний).

Литература

1. Абанина Т.А. Генетические и демографические характеристики популяций хантов и лесных ненцев // *Материалы 1-го Всесоюзного съезда медицинских генетиков*. 1983. С. 5–7.
2. Пузырёв В.П., Абанина Т.А., Назаренко Л.П. и др. Медико-генетическое исследование хантыйского населения сельского совета Овгорт Ямало-Ненецкого АО // *Генетика*. 1985. Т. 21, № 2. С. 332–337.
3. Кучер А.Н., Пузырёв В.П., Назаренко Л.П. Генетические процессы в сельских популяциях Томской области (характеристика миграций) // *Генетика*. 1991. Т. 27, № 6. С. 1084–1094.
4. Пузырёв В.П. Медико-генетическое исследование населения приполярных регионов. Томск: Изд-во ТГУ, 1991. 200 с.
5. Лемза С.В., Соколова О.В. Полиморфизм митохондриальной ДНК среди русского населения г. Томска // *Бюллетень СО АМН СССР*. 1991. № 2. С. 27–31.
6. Лемза С.В., Соколова О.В. Полиморфизм митохондриальной ДНК среди русского населения г. Томска // *Генетика*. 1992. Т. 28, № 5. С. 136–140.
7. Cavalli-Sforza L.L. The DNA revolution in population genetics // *Trends in Genetics*. 1998. V. 14, № 2. P. 60–65.
8. Stepanov V.A., Lemza S.V. PvuII restriction fragment length polymorphism at the lipoprotein lipase gene in Russians from West Siberia // *Hum. Hered.* 1993. V. 43, № 6. P. 388–390.
9. Stepanov V.A., Puzyrev V.P. A study of apolipoprotein B gene polymorphism in a Russian population // *Hum. Biol.* 1994. V. 66, № 3. P. 527–531.
10. Степанов В.А., Пузырёв В.П., Спиридонова М.Г., Хитринская И.Ю. Анализ полиморфизма Alu-инсерций в городской и сельской русской популяции Сибири // *Генетика*. 1999. Т. 35, № 8. С. 1138–1143.
11. Степанов В.А., Пузырёв В.П. Гаплотипы двух диаллельных локусов Y-хромосомы у коренного и пришлого населения Сибири // *Генетика*. 2000. Т. 36, № 1. С. 87–92.
12. Степанов В.А., Пузырёв В.П. Анализ аллельных частот семи микросателлитных локусов Y-хромосомы в трех популяциях тувинцев // *Генетика*. 2000. Т. 36, № 2. С. 241–248.
13. Степанов В.А., Пузырёв В.П. Микросателлитные гаплотипы Y-хромосомы демонстрируют отсутствие подразделенности и наличие нескольких компонентов в мужском генофонде тувинцев // *Генетика*. 2000. Т. 36, № 3. С. 377–384.
14. Степанов В.А., Харьков В.Н., Солтобаева Ж.О. и др. Гаплотипы Y-хромосомы в популяциях Средней Азии // *Генетика*. 2001. Т. 37, № 2. С. 191–194.
15. Пузырёв В.П., Степанов В.А., Голубенко М.В. и др. Линии мтДНК и Y-хромосомы в популяции якутов // *Генетика*. 2003. Т. 39, № 7. С. 975–981.
16. Харьков В.Н., Степанов В.А., Боринская С.А. и др. Структура генофонда восточных украинцев по гаплогруппам Y-хромосомы // *Генетика*. 2004. Т. 40, № 3. С. 326–331.
17. Харьков В.Н., Степанов В.А., Пузырёв В.П. и др. Частоты диаллельных гаплогрупп Y-хромосомы у белорусов // *Генетика*. 2005. Т. 41, № 8. С. 1132–1136.
18. Степанов В.А., Хитринская И.Ю., Пузырёв В.П. Генетическая дифференциация населения Тувы по полиморфным Alu-инсерциям // *Генетика*. 2001. Т. 37, № 4. С. 563–569.
19. Хитринская И.Ю., Степанов В.А., Пузырёв В.П. и др. Генетическое своеобразие населения Якутии по данным аутосомных локусов // *Молекулярная биология*. 2003. Т. 37, № 2. С. 234–239.
20. Хитринская И.Ю., Степанов В.А., Пузырёв В.П. Alu-повторы в геноме человека // *Молекулярная биология*. 2003. Т. 37, № 3. С. 382–391.
21. Хитринская И.Ю., Степанов В.А., Пузырёв В.П. и др. Генетическая дифференциация населения Средней Азии по данным аутосомных маркеров // *Генетика*. 2003. Т. 39, № 10. С. 1389–1397.
22. Степанов В.А., Пузырёв В.П. Популяционно-генетический анализ четырех микросателлитных локусов у населения Тувы // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2000. Т. 129, прил. 1. С. 56–59.
23. Степанов В.А., Спиридонова М.Г., Тадинова В.Н., Пузырёв В.П. Анализ генетического разнообразия популяций Северной Евразии по аутосомным микросателлитным локусам // *Генетика*. 2003. Т. 39, № 10. С. 1381–1388.
24. Степанов В.А., Спиридонова М.Г., Пузырёв В.П. Сравнительное филогенетическое исследование коренных этносов Северной Евразии по панели аутосомных микросателлитных локусов // *Генетика*. 2003. Т. 39, № 11. С. 1564–1572.
25. Шорохова Д.А., Степанов В.А., Удовенко Ю.Д. и др. Генетическая вариабельность и дискриминирующий потенциал четырех микросателлитных локусов в русской популяции // *Молекулярная биология*. 2005. Т. 39, № 6. С. 965–970.
26. Stepanov V.A., Puzyrev V.P., Karpov R.S., Kutmin A.I. Genetic markers in coronary artery disease in Russian population // *Hum. Biol.* 1998. V. 70, № 1. P. 47–57.
27. Степанов В.А., Пузырёв В.П. Геномные исследования наследственных кардиомиопатий // *Генетика*. 1998. Т. 34, № 3. С. 325–334.
28. Степанов В.А., Пузырёв В.П., Цымбалюк И.В. Роль полиморфизма генов аполипопротеина В и липазы липопротеинов в изменчивости уровня липидов плазмы крови // *Вестник РАМН*. 1998. № 10. С. 3–6.
29. Степанов В.А., Пузырёв В.П., Спиридонова М.Г. и др. Полиморфизм генов ангиотензин-превращающего фермента и эндотелиальной синтазы окиси азота у лиц с артериальной гипертензией, гипертрофией левого желудочка и гипертрофической кардиомиопатией // *Генетика*. 1998. Т. 34, № 11. С. 1578–1581.
30. Степанов В.А., Спиридонова М.Г., Пузырёв В.П., Карлов Р.С. Генетический полиморфизм аполипопротеина А1, ангиотензин-конвертирующего фермента и эндотелиальной синтазы окиси азота у больных коронарным атеросклерозом // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1999. Т. 127, прил. 1. С. 96–97.
31. Косьянкова Т.В., Пузырёв В.П., Степанов В.А. и др. Взаимосвязь полиморфизма T174M гена ангиотензиногена с клиническими проявлениями эссенциальной гипертензии // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1999. Т. 127, прил. 1. С. 98–100.
32. Степанов В.А., Пузырёв В.П., Карлов Р.С. Анализ ассоциаций полиморфизма гена ангиотензин-конвертирующего фермента с коронарным атеросклерозом, уровнем липидов и давлением крови // *Сибирский медицинский журнал*. 1998. Т. 13, № 3–4. С. 20–25.
33. Спиридонова М.Г., Степанов В.А., Пузырёв В.П., Карлов Р.С. Анализ полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы у больных коронарным атеросклерозом // *Генетика*. 2000. Т. 36, № 9. С. 1269–1273.
34. Спиридонова М.Г., Степанов В.А., Пузырёв В.П. и др. Связь полиморфного варианта T174M гена ангиотензиногена с коронарным атеросклерозом в Томской популяции // *Молекулярная биология*. 2001. Т. 35, № 1. С. 14–18.
35. Спиридонова М.Г., Степанов В.А., Пузырёв В.П. О роли полиморфных вариантов гена 5,10-метилентетрагидро-

- фолат редуктазы (*MTHFR*) в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний // Клиническая медицина. 2001. № 2. С. 10–16.
36. Карпов Р.С., Пузырев К.В., Павлюкова Е.Н., Степанов В.А. Молекулярно-генетическая основа гипертрофии миокарда левого желудочка // Кардиология. 2001. Т. 41, № 6. С. 25–30.
 37. Spiridonova M.G., Stepanov V.A., Puzyrev V.P., Karlov R.S. The estimation of gametic disequilibrium between DNA markers in candidate genes for coronary artery disease (CAD) and the associations of gene complexes with risk factors for CAD // Int. J. Circumpolar Health. 2001. V. 60, № 2. P. 222–227.
 38. Спиридонова М.Г., Степанов В.А., Пузырёв В.П., Карпов Р.С. Анализ генных комплексов подверженности к коронарному атеросклерозу // Генетика. 2002. Т. 38, № 3. С. 383–392.
 39. Спиридонова М.Г., Степанов В.А., Максимова Н.Р., Пузырёв В.П. Популяционное исследование частоты полиморфизма С677Т гена метилентетрагидрофолат-редуктазы в Якутии // Генетика. 2004. Т. 40, № 5. С. 704–708.
 40. Марусин А.В., Степанов В.А., Спиридонова М.Г., Пузырёв В.П. Полиморфизм генов алкогольдегидрогеназы *ADH1B* и *ADH7* в русских популяциях Сибирского региона // Молекулярная биология. 2004. Т. 38, № 4. С. 625–631.
 41. Степанов В.А. Этногеомика населения Сибири и Средней Азии // Медицинская генетика. 2002. Т. 1, № 3. С. 113–123.
 42. Степанов В.А. Этногеомика населения Северной Евразии. Томск: Печатная мануфактура, 2002. 244 с.
 43. Кучер А.Н., Ондар Э.А., Степанов В.А. и др. Тувинцы: гены, демография, здоровье. Томск: Печатная мануфактура. 2003. 232 с.
 44. Степанов В.А. Этногеомика и наследственные основы широко распространенных болезней // Вестник РАМН. 2003. № 12. С. 85–88.
 45. Пузырёв В.П., Степанов В.А., Назаренко С.А. Геномные исследования наследственной патологии и генетического разнообразия сибирских популяций // Молекулярная биология. 2004. Т. 38, № 1. С. 129–138.
 46. Степанов В.А. Генетическое разнообразие и этногенез тувинцев // Вестник этнической медицины. 2004. Т. 1, № 1. С. 22–27.
 47. Степанов В.А., Харьков В.Н., Пузырёв В.П. Эволюция и филогеография линий Y-хромосомы человека // Вестник ВОГиС. 2006. Т. 10, № 1. С. 57–73.
 48. Kivisild T., Rootsi S., Metspalu M. et al. The genetic heritage of the earliest settlers persists both in Indian tribal and caste populations // Am. J. Hum. Genet. 2003. V. 72, № 2. P. 313–332.
 49. Tambets K., Tolk H.V., Kivisild T. et al. Complex signals for population expansions in Europe and beyond. In: Examining the farming / language dispersal hypothesis / Eds. Peter Bellwood and Colin Renfrew. Cambridge, 2003. Ch. 35. P. 449–457. (McDonald Institute Monograph series,).
 50. Reidla M., Kivisild T., Metspalu E., et al. Origin and Diffusion of mtDNA Haplogroup X // Am. J. Hum. Genet. 2003. V. 73, № 6. P. 1178–1190.
 51. Loogvali E.L., Roostalu U., Malyarchuk B.A. et al. Disuniting Uniformity: A Pied Cladistic Canvas of mtDNA Haplogroup H in Eurasia // Mol. Biol. Evol. 2004. V. 21, № 11. P. 2012–2021.
 52. Varzari A., Stephan W., Stepanov V. et al. Population history of the Dniester-Carpathians: evidence from Alu markers // J. Hum. Genet. 2007. № 2. P. 1434–1443.
 53. Tamm E., Kivisild T., Reidla M. et al. Beringian Standstill and Spread of Native American Founders // Plos ONE. 2007. V. 2, № 9. e829. P. 1–9.
 54. Харьков В.Н., Степанов В.А., Медведева О.Ф. и др. Различия в структуре генофондов северных и южных алтайцев по гаплогруппам Y-хромосомы // Генетика. 2007. Т. 43, № 5. С. 675–687.
 55. Харьков В.Н., Степанов В.А., Медведева О.Ф. и др. Происхождение якутов: анализ гаплотипов Y-хромосомы // Молекулярная биология. 2008. Т. 42, № 2. С. 226–237.
 56. Varzari A., Kharkov V., Stephan W. et al. Searching for the origin of Gagauzes: Inferences from Y-chromosome analysis // Am J. Hum. Biol. V. 21, № 3. P. 226–236.
 57. Харьков В.Н., Медведева О.Ф., Лузина Ф.А. и др. Сравнительная характеристика генофонда телеутов по данным маркеров Y-хромосомы // Генетика. 2009. Т. 45, № 8. С. 1132–1142.
 58. Штыгашева О.В., Агеева Е.С., Харьков В.Н., Степанов В.А. Гены и болезни хакасов. Красноярск: Поликор, 2010. 296 с.
 59. Skobeltzyna L.M., Pyshnyi D.V., Ivanova E.M. et al. Short Oligonucleotide Tandem Ligation Assay for Genotyping of Single-Nucleotide Polymorphisms in Y Chromosome // Molecular Biotechnology. 2010. V. 45, № 1. P. 1–8.
 60. Харьков В.Н., Хамина К.В., Медведева О.Ф. и др. Разнообразие генофонда хакасов: внутриэтническая дифференциация и структура гаплогрупп Y-хромосомы // Молекулярная биология. 2011. Т. 45, № 3. С. 448–458.
 61. Stepanov V.A., Khitrinskaya I.Y. X-chromosomal haplotypes in global human populations // Europ. J. Hum. Genet. 2009. V. 17, Suppl. 2. P. 268.
 62. Степанов В.А. Генетическая история населения Евразии. Данные Y- и X-хромосомных гаплотипов и аутосомных SNP // Тезисы V съезда Вавиловского общества генетиков и селекционеров. Москва, 21–28 июня 2009 г. М., 2009. Ч. 1. С. 503.
 63. Хитринская И.Ю., Харьков В.Н., Степанов В.А. Генетическое разнообразие X-хромосомы в популяциях коренных этносов Сибири: структура неравновесия по сцеплению и филогеография гаплотипов локуса ZFX // Молекулярная биология. 2010. Т. 44, № 5. С. 804–815.
 64. Трифонова Е.А., Спиридонова М.Г., Степанов В.А. Генетическое разнообразие и структура неравновесия по сцеплению в локусе MTHFR // Генетика. 2008. Т. 44, № 10. С. 1410–1419.
 65. Трифонова Е., Спиридонова М., Пузырёв В., Степанов В. Структура гаплотипов локуса метилентетрагидрофолатредуктазы: популяционная специфичность и ассоциация с атеросклерозом коронарных артерий // Медицинская генетика. 2009. № 1. С. 39–47.
 66. Трифонова Е.А., Спиридонова М.Г., Максимова Н.Р. и др. Генетическое разнообразие и структура гаплотипов локуса MTHFR в якутской популяции // Якутский медицинский журнал. 2009. Т. 26, № 2. С. 40–42.
 67. Трифонова Е.А., Еремина Е.Р., Урнов Ф.Д., Степанов В.А. Генетическое разнообразие и структура неравновесия по сцеплению гена MTHFR в популяциях Северной Евразии // Acta Naturae. 2012. Т. 4, № 1. С. 80–96.
 68. Трифонова Е.А., Спиридонова М.Г., Габидулина Т.В. и др. Анализ структуры неравновесия по сцеплению и ассоциации полиморфных вариантов гена MTHFR с коронарным атеросклерозом // Генетика. 2012. Т. 48, № 10. С. 1207–1220.
 69. Пельс Я.Р., Марусин А.В., Спиридонова М.Г., Степанов В.А. Полиморфизм гена MDR1 в популяциях Сибири и Средней Азии // Молекулярная биология. 2007. Т. 41, № 6. С. 982–988.
 70. Makeeva O., Stepanov V., Puzyrev V. et al. Global pharmacogenetics: genetic substructure of Eurasian populations and its effects on variants of drug metabolizing enzymes // Pharmacogenomics. 2008. V. 9. P. 847–868.
 71. Спиридонова М.Г., Трифонова Е.А., Фадюшина С.В. и др. Молекулярно-генетический анализ полиморфных маркеров генов, ответственных за функционирование факторов эндотелиальной системы в связи с осложнённым протеканием беременности // Медицинская генетика. 2007. Т. 6, № 7. С. 38–42.
 72. Трифонова Е.А., Спиридонова М.Г., Степанов В.А., Пузырёв В.П. Роль полиморфных вариантов некоторых генов, участвующих в развитии эндотелиальной дисфункции, в формировании гестоза // Молекулярная медицина. 2009. № 1. С. 3–8.
 73. Павлова К.К., Трифонова Е.А., Готовцева Л.В. и др. Роль полиморфизмов генов eNOS, ACE и MTHFR в развитии

- гестоза в якутской популяции // Якутский медицинский журнал. 2010. Т. 31, № 3. С. 29–32.
74. Трифонова Е.А., Габидулина Т.В., Агаркова Т.А. и др. Гомотистеин, полиморфизмы гена *MTHFR* и осложнения беременности // Акушерство и гинекология. 2011. № 2. С. 8–15.
75. Павлова К.К., Трифонова Е.А., Готовцева Л.В. и др. Клинические особенности гестоза в якутской популяции // Якутский медицинский журнал. 2011. Т. 34, № 2. С. 86–89.
76. Трифонова Е.А., Едачева А.А., Павлова К.К. и др. Ассоциации tagSNP и гаплотипов гена *VEGF* с развитием гестоза в популяциях различного этнического происхождения // Медицинская генетика. 2012. № 1. С. 28–35.
77. Ворожищева А.Ю., Трифонова Е.А., Бутко Ю.К. и др. Роль генетической вариативности локуса *ACVR2A* в формировании подверженности к преэклампсии // Медицинская генетика. 2013. Т. 12, № 10. С. 35–40.
78. Марусин А.В., Степанов В.А., Спиридонова М.Г. и др. Полиморфизм генов этанол-метаболизирующих ферментов *ADH1B*, *ADH7* и *CYP2E1* и риск развития алкоголизма в русской популяции Западно-Сибирского региона // Медицинская генетика. 2006. Т. 5, № 7. С. 51–56.
79. Марусин А.В., Степанов В.А., Спиридонова М.Г. и др. Анализ ассоциаций генетического полиморфизма ферментов метаболизирующих этанол *ADH1B*, *ADH7* и *CYP2E1* с риском формирования коронарного атеросклероза // Генетика. 2007. Т. 43, № 3. С. 409–416.
80. Марусин А.В., Спиридонова М.Г., Абушаева М.О. и др. Ассоциация полиморфизма 1342 A/G в экзоне 9 и длин тандемных повторов (VNTR) в 3'-некодирующей области (3'-UTR) гена переносчика дофамина *DAT1* (*SLC6A3*) с риском формирования алкогольной зависимости в Западно-Сибирской популяции русских // Медицинская генетика. 2008. № 6. С. 31–35.
81. Borinskaya S., Marusin A., Kal'ina N. et al. Distribution of alcoholism protecting alcohol dehydrogenase *ADH1B**47His allele in Eurasia // Amer. J. Hum. Genet. 2009. V. 84, № 1. P. 89–94.
82. Li H., Borinskaya S., Yoshimura K. et al. Refined Geographic Distribution of the Oriental *ALDH2**504Lys (nee 487Lys) Variant // Ann Hum Genet. 2009. V. 73, № 3. P. 335–345.
83. Марусин А.В., Максимова Н.Р., Матвеева Н.П. и др. Ассоциация полиморфизма генов переносчика дофамина *DAT1* (*SLC6A3*) и этанол-метаболизирующих ферментов *ADH1B* и *CYP2E1* с риском формирования алкогольной зависимости в якутской популяции // Якутский медицинский журнал. 2009. Т. 26, № 2. С. 148–150.
84. Степанов В.А., Харьков В.Н., Хитринская И.Ю. и др. Работы по проведению проблемно-ориентированных поисковых исследований и созданию научно-технического задела в области живых систем с участием научных организаций Индии // Тезисы 8-й Международной конференции «Живые системы и биологическая безопасность населения» Москва, 17–18 ноября 2009 г. С. 93–94.
85. Stepanov V.A., Kharkov V.N. Origin and dispersion of Indo-Europeans: phylogeography of R1a1 Y-chromosomal lineage // The sevens ISABS conference in forensic, anthropology and medical genetics and Mayo Clinic lectures in translational medicine: Final Program and Abstracts. 2011. P. 163.
86. Stepanov V.A., Melnikov A.V., Lash-Zavada A.Y. et al. Genetic variability of 15 autosomal STR loci in Russian populations // Legal Medicine. 2010. V. 12, № 5. P. 256–258.
87. Степанов В.А., Балановский О.П., Мельников А.В. и др. Характеристика популяций Российской Федерации по панели пятнадцати локусов, используемых для ДНК-идентификации и в судебно-медицинской экспертизе // Acta Naturae. 2011. Т. 3, № 2. С. 59–71.
88. Степанов В.А., Прохорчук Е.Б., Хуснутдинова Э.К. и др. Евразийский генетический ландшафт: геногеография в зеркале полногеномной вариативности // Материалы VI Российского съезда общества медицинских генетиков. Ростов-на-Дону, 14–18 мая 2010 г. // Медицинская генетика. 2010. с. 171.
89. Stepanov V.A., Prokhorchuk E.B., Khusnutdinova E.K. et al. Genetic diversity in Eurasia revealed by whole-genome SNPs // Forensica 2010: The second international conference on forensic genetics. 24–26 May 2010. Telc, Czech Republic: Conference Proceedings. P. 29–30.
90. Stepanov V.A., Prokhorchuk E.B., Khusnutdinova E.K. et al. Eurasian genetic landscape: Gene geography in the mirror of Genome-wide variability // 9th Asian Pacific Conference on Human Genetics. Hong Kong. 29 Nov. – 6 Dec. 2010. Program and Abstracts. P. 118–119.
91. Stepanov V.A. Genetic markers associated with common mental and neurological disorders demonstrate wide variability in North Eurasian populations // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2010. V. 48, № 8. P. A59.
92. Голенкина С.А., Гольцов А.Ю., Кузнецова И.Л. и др. Анализ общего полиморфизма в гене кластерина (*CLU/APOJ*) при болезни Альцгеймера в российских популяциях // Молекулярная биология. 2010. Т. 44, № 4. С. 620–626.
93. Низамутдинов И.И., Андреева Т.В., Степанов В.А. и др. Биочип для выявления генетических маркеров риска развития спорадической формы болезни Альцгеймера у славянского населения России // Молекулярная биология. 2013. Т. 47, № 6. С. 949–958.
94. Степанов В.А. Геномы, популяции, болезни: этническая геномика и персонализированная медицина // Acta Naturae. 2010. № 4. С. 18–34.
95. Максимова Н.Р., Николаева И.А., Коротов М.Н. и др. Клинико-генеалогическая и молекулярно-генетическая характеристика окулофарингеальной миодистрофии в республике Саха (Якутия) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008. Т. 108, № 6. С. 52–60.
96. Куртанов Х.А., Максимова Н.Р., Марусин А.В., Степанов В.А. Полиморфизм локуса *ОФМД* в популяциях Якутии // Якутский медицинский журнал. 2009. Т. 26, № 2. С. 52–54.
97. Спиридонова М.Г., Трапп Н.В., Степанова С.К. и др. Анализ полиморфных маркеров в гене мышечной протеинкиназы и ассоциация с миотонической дистрофией в якутской популяции // Якутский медицинский журнал. 2009. Т. 26, № 2. С. 156–159.
98. Галеева Н.М., Воевода М.И., Спиридонова М.Г. и др. Популяционная частота и возраст мутации с.806С>Т в гене *CYB5R3*, являющейся причиной наследственной метгемоглобинемии первого типа в Якутии // Генетика. 2013. Т. 49, № 4. С. 523–530.
99. Stepanov V., Khoo S.-K., Bizzantino J. et al. Variability in inflammatory immune response genes in human populations of North Eurasia // Europ. J. Hum. Genet. 2007. V. 15, Suppl. 1. P. 1179. P. 296.
100. Candelaria P.V., Stepanov V., Backer V. et al. Climate influences the evolution of the human immune response // The Thoracic Society of Australia and New Zealand. Annual Scientific Meeting (TSANZ 2007). 25–28 March 2007. Auckland (New Zealand). Respiriology. V. 12, Suppl. 1. P. A70.
101. Candelaria P., Khoo S.K., Hayden C. et al. Distribution of Th1/Th2 protective immune responses in modern humans. Molecular Evolution as a Driving Force in Infectious Diseases (D4) // Part of the Keystone Symposia Global Health Series. April 8–13, 2008. Beaver Run Resort. Breckenridge, Colorado.
102. Candelaria P., Zhang G., Khoo S.K. et al. Natural selection and the immune response: the role of ancestral climate on the adaptation of TH1-TH2 immunity in modern humans // The Toracic Society of Australia and New Zealand Annual Meeting. TP197. P. 54.
103. Степанов В.А. Генетическое разнообразие популяций человека и проблемы эволюционной медицины // Генетика человека и патология. Проблемы эволюционной медицины: сборник научных трудов. Томск, 2014. Вып. 10. С. 7–17.
104. Степанов В.А. Эволюция генетического разнообразия и болезни человека // Генетика. 2016. Т. 52, № 7. С. 852–864.
105. Stepanov V.A., Vagaitseva K.V., Bocharova A.V., Kharkov V.N. Development of multiplex genotyping method of

- polymorphic markers for genes involved in human adaptation to cold climate // *Science Evolution*. 2016. V. 1, № 2. P. 92–101.
106. Степанов В.А., Харьков В.Н., Вагайцева К.В. и др. Поиск генетических маркеров адаптации к климату у населения Северной Евразии // *Генетика*. 2017. Т. 53 (в печати).
 107. Степанов В.А., Канделария П., Кхо С. и др. Декаанизация иммунного ответа при расселении современного человека: связь генетического разнообразия в генах иммунной системы с климато-географическими факторами // *Медицинская генетика*. 2013. Т. 12, № 4. С. 8–18.
 108. Степанов В.А., Трифонова Е.А., Симонова К.В., Чердниченко А.А. Вариабельность генов интерлейкина 4 и его рецептора в популяциях коренных народов Сибири // *Медицинская генетика*. 2013. Т. 12, № 4. С. 38–40.
 109. Степанов В.А., Трифонова Е.А. Мультиплексное генотипирование однонуклеотидных полиморфных маркеров методом MALDI-TOF масс-спектрометрии: частоты 56 SNP в генах иммунного ответа в популяциях человека // *Молекулярная биология*. 2013. Т. 47, № 6. С. 976–986.
 110. Чердниченко А.А., Трифонова Е.А., Вагайцева К.В. и др. Связь полиморфизма генов цитокинов и их рецепторов в популяциях человека с климатическими и географическими факторами // *Генетика*. 2014. Т. 50, № 10. С. 1254–1258.
 111. Чердниченко А.А., Трифонова Е.А., Вагайцева К.В. и др. Распространенность аллелей полиморфных вариантов генов, ассоциированных с иммунозависимыми заболеваниями, в популяциях Северной Евразии // *Молекулярная биология*. 2015. Т. 49, № 6. С. 984–992.
 112. Чердниченко А.А., Степанов В.А., Трифонова Е.А. и др. Связь генетического разнообразия по полиморфным вариантам генов, ассоциированных с иммунозависимыми фенотипами, с распространенностью инфекционных и паразитарных заболеваний в популяциях человека // *Медицинская генетика*. 2016. Т. 15, № 5. С. 56–60.
 113. Varzari A., Kharkov V., Nikitin A.G. et al. Paleo-Balkan and Slavic contributions to the genetic pool of Moldavians: insights from the Y chromosome // *PLoS ONE*. 2013. 8 (1). e53731.
 114. Харьков В.Н., Хамина К.В., Медведева О.Ф. и др. Структура генофонда тувицев по маркерам Y-хромосомы // *Генетика*. 2013. Т. 49, № 12. С. 1416–1425.
 115. Харьков В.Н., Хамина К.В., Медведева О.Ф. и др. Генофонд бурят: клинальная изменчивость и территориальная подразделенность по маркерам Y-хромосомы // *Генетика*. 2014. Т. 50, № 2. С. 203–213.
 116. Харьков В.Н., Степанов В.А. Разнообразие населения Якутии по данным Y-хромосомы // *Генетические исследования населения Якутии* / под ред. В.П. Пузырёва, М.И. Томского. Якутск, 2014. С. 61–77.
 117. Глазунова Е.О., Харьков В.Н., Раджабов Н.О. и др. Генофонд коренных народов Дагестана цезской группы по маркерам Y-хромосомы // *Медицинская генетика*. 2016. Т. 15, № 4. С. 29–31.
 118. Харьков В.Н., Новикова Л.М., Лузина Ф.А. и др. Анализ генофонда и родоплеменной структуры шорцев по маркерам Y-хромосомы // *Медицинская генетика*. 2016. Т. 15, № 5. С. 48–51.
 119. Хитринская И.Ю., Харьков В.Н., Воевода М.И., Степанов В.А. Генетическое разнообразие и взаимоотношения популяций Северной Евразии по полиморфным инсерциям Alu-элемента // *Молекулярная биология*. 2014. Т. 48, № 1. С. 69–80.
 120. Сваровская М.Г., Степанова С.К., Марусин А.В. и др. Генетическая вариабельность и структура SNP-гаплотипов в гене *DMPK* у якутов и других этносов Северной Евразии в связи с миотонической дистрофией // *Генетика*. 2015. Т. 51, № 6. С. 724–732.
 121. Makeeva O.A., Sleptsov A.A., Kulish E.V. et al. Genomic study of cardiovascular continuum comorbidity // *Acta Naturae*. 2015. V. 7, № 3 (26). P. 67–78.
 122. Сваровская М.Г., Степанова С.К., Марусин А.В. и др. Анализ СТГ-повторов в гене *DMPK* в популяциях Якутии, Сибири и Средней Азии // *Медицинская генетика*. 2015. Т. 14, № 7. С. 17–20.
 123. Сваровская М.Г., Марусин А.В., Тачеева Т.И. и др. Анализ 8 полиморфных Alu-элементов в популяции телеутов // *Генетика*. 2015. Т. 51, № 8. С. 963–966.
 124. Марусин А.В., Куртанов Х.А., Максимова Н.Р. и др. Гаплотипический анализ локуса оculoфарингеальной мидоistroфии (ОФМД) в Якутии // *Генетика*. 2016. Т. 52, № 3. С. 376–384.
 125. Polonikov A.V., Vykanova M.A., Ponomarenko I.V. et al. The contribution of *CYP2C* gene family involved in epoxygenase pathway of arachidonic acids metabolism to hypertension susceptibility in Russian population // *Clin. Experim. Hypertens*. 2017. V. 39, № 4. P. 306–311.
 126. Харьков В.Н., Вагайцева К.В., Степанов В.А. Применение маркеров Y-хромосомы для ДНК-идентификации // Сборник тезисов молодежной конференции «Популяционная генетика и геногеография: наука и практика», посвященной памяти выдающегося генетика и антрополога Юрия Григорьевича Рычкова. М.: ИОГен РАН, 2013. С. 18.
 127. Харьков В.Н., Вагайцева К.В., Степанов В.А. Определение этнотерриториального происхождения индивида с помощью филогеографического анализа гаплотипов Y-хромосомы // VIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Молекулярная диагностика-2014»: сб. науч. тр. / отв. ред. В.И. Покровский. М., 2014. Т. 2. С. 327–328.
 128. Вагайцева К.В., Харьков В.Н., Черпинская К.В. и др. Генетическая вариабельность X-сцепленных STR-маркеров в популяциях Сибири // *Молекулярная биология*. 2015. Т. 49, № 2. С. 305–312.
 129. Stepanov V., Vagaitseva K., Kharkov V. et al. Forensic and population genetic characteristics of 62 X chromosome SNPs revealed by multiplex PCR and MALDI-TOF mass spectrometry genotyping in 4 North Eurasian populations // *Legal Medicine*. 2016. V. 18. P. 66–71.
 130. Степанов В.А., Вагайцева К.В., Харьков В.Н. и др. Вариабельность и идентификационный потенциал 60 X-хромосомных SNPs в двух популяциях коренного населения Сибири // *Генетика*. 2016. Т. 52, № 4. С. 493–496.
 131. Степанов В.А., Вагайцева К.В., Харьков В.Н. и др. Панель однонуклеотидных, сцепленных с X-хромосомой, полиморфных маркеров для ДНК-идентификации (XSNPid) на основе мультиплексного генотипирования с использованием методов многолокусной пcr и масс-спектрометрии MALDI-TOF // *Молекулярная биология*. 2016. Т. 50, № 3. С. 445–456.
 132. Вагайцева К.В., Харьков В.Н., Степанов В.А. Взаимоотношения популяций мира по SNP маркерам X-хромосомы, входящим в состав тест-системы для ДНК-идентификации XSNPid // *Медицинская генетика*. 2016. Т. 15, № 4. С. 10–13.
 133. Комякова Е. Схватили за ген, или как сибирские ученые помогли поймать серийного педофила // *Комсомольская правда*. 2015. 18 февр. <https://www.kp.md/daily/26344.4/3226459/>
 134. Бухаев В. Маньяк из Бурятии 10 лет терроризировал Новосибирск. 2015. 10 июля. <http://www.infpol.ru/news/incidents/67238-manyak-iz-buryatii-10-let-terroriziroval-novosibirsk/>
 135. Боринская С. Российско-белорусская ДНК-дактилоскопия поможет в борьбе с преступностью // *Коммерсантъ-наука*. 2015. № 06. <https://www.kommersant.ru/doc/2835930>
 136. Трифонова Е.А., Габидулина Т.В., Ершов Н.И. и др. Характеристика транскрипта плацентарной ткани у женщин с физиологической беременностью и преэклампсией // *Acta Naturae*. 2014. Т. 6, № 2. С. 16–30.
 137. Трифонова Е.А., Габидулина Т.В., Бухарина И.Ю., Степанов В.А. Роль факторов наследственной предрасположенности в развитии преэклампсии: обзор данных метаанализов // *Молекулярная медицина*. 2016. № 1. С. 8–14.
 138. Сереброва В.Н., Трифонова Е.А., Степанов В.А. Роль регуляторных участков гена *CORO2A* в формировании

- наследственной предрасположенности к преэклампсии // Медицинская генетика. 2016. Т. 15, № 5. С. 32–34.
139. Сереброва В.Н., Трифонова Е.А., Габидуллина Т.В. и др. Выявление новых маркеров предрасположенности к преэклампсии путем анализа регуляторных участков генов, дифференциально экспрессирующихся в плацентарной ткани // Молекулярная биология. 2016. Т. 50, № 5. С. 870–879.
140. Степанов В.А., Бочарова А.В., Марусин А.В. и др. Репликативный анализ ассоциаций генетических маркеров когнитивных признаков с болезнью Альцгеймера в российской популяции // Молекулярная биология. 2014. Т. 48, № 6. С. 952–962.
141. Степанов В.А., Бочарова А.В., Садуакасова К.З. и др. Репликативное исследование подверженности шизофрении с ранним началом у казахов // Генетика. 2015. Т. 51, № 2. С. 227–235.
142. Марусин А.В., Корнетов А.Н., Сваровская М.Г. и др. Ассоциация генов подверженности к алкоголизму, шизофрении и болезни Альцгеймера с психодиагностическими признаками в популяции русских // Бюллетень сибирской медицины. 2016. Т. 15, № 5. С. 83–96.
143. Бочарова А.В., Степанов В.А., Марусин А.В. и др. Анализ ассоциаций генетических маркеров шизофрении и ее когнитивных эндофенотипов // Генетика. 2017. Т. 53, № 1. С. 100–108.
144. Вагайцева К.В., Бочарова А.В., Марусин А.В. и др. Разработка метода мультиплексного генотипирования полиморфных маркеров генов, ассоциированных с когнитивными способностями // Генетика. Т. 53, № 1. С. 100–108.
145. Макеева О.А., Маркова В.В., Минайчева Л.И. и др. Маркеры ранней неинвазивной диагностики умеренных когнитивных нарушений по причине болезни Альцгеймера с поздним началом: методические рекомендации по медицинским технологиям диагностики и лечения хромосомных, орфанных и многофакторных заболеваний человека / под ред. проф. В.А. Степанова. Новосибирск: Академиздат, 2016. С. 229–244.
146. Макеева О.А., Бочарова А.В., Вагайцева К.В. и др. Генетическое тестирование когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера: методические рекомендации по медицинским технологиям диагностики и лечения хромосомных, орфанных и многофакторных заболеваний человека / под ред. В.А. Степанова. Новосибирск: Академиздат, 2016. С. 245–260.
147. Трифонова Е.А., Степанов В.А., Симонова К.В., Бочарова А.В., Чередниченко А.А., Харьков В.Н. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2013620960 «База данных по частотам аллелей генов иммунного ответа». Правообладатель: ФГБУ «НИИ медицинской генетики» СО РАМН. Дата государственной регистрации 21 августа 2013 г.
148. Вагайцева К.В., Харьков В.Н., Хитринская И.Ю., Степанов В.А. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2014621137 «База данных по частотам аллелей микросателлитных маркеров X-хромосомы в популяциях северной Евразии». Правообладатель: ФГБУ «НИИ медицинской генетики» СО РАМН. Дата государственной регистрации 13 августа 2014 г.
149. Степанов В.А., Харьков В.Н., Голубенко М.В., Симонова К.В., Бочарова А.В. Синтетические олигонуклеотидные праймеры и способ выявления генотипов для идентификации личности с помощью системы микросателлитных ДНК-маркеров Y-хромосомы: патент на изобретение № 2528742. Зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 24 июля 2014.
150. Вагайцева К.В., Харьков В.Н., Степанов В.А., Бочарова А.В., Чередниченко А.А. База данных по частотам аллелей SNP маркеров в популяциях Евразии. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2016620669. Дата государственной регистрации 25 мая августа 2016 г.