

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

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

100 ТРУДОВ ЛАБОРАТОРИИ ЦИТОГЕНЕТИКИ НИИ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

И.Н. Лебедев

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

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

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

рокого спектра морфофизиологических характеристик организма [4].

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

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

2. Изучение этиологии и патогенеза хромосомных болезней человека. Разработка и внедрение в практику здравоохранения молекулярно-цитогенетических методов диагностики хромосомной патологии.

3. Исследование связи между нарушением эпигенетической регуляции активности генов и патологией развития человека. Поиск и картирование участков генома, подверженных импринтингу.

4. Изучение закономерностей возникновения геномных и хромосомных мутаций в клетках человека при воздействии факторов радиационной и химической природы.

Рассмотрим кратко ключевые достижения по каждому из этих направлений, опираясь на выборку из 100 работ, опубликованных сотрудниками лаборатории за 35 лет ее существования. Еще пять ссылок в списке цитируемой литературы принадлежат публикациям, так или иначе касающимся различных сторон научной жизни лаборатории цитогенетики.

Цитогенетика индивидуального развития человека

С 1987 г. исследования лаборатории были сфокусированы на проблемах цитогенетики раннего периода онтогенеза человека, и основная научная тема в этом направлении – «Роль изменений хромосом во внутриутробной гибели организма человека», выполняемая в 1987–1990 гг., – касалась разработки новых диагностических критериев хромосомного анализа врожденных пороков развития и невынашивания беременности. По результатам проведенных исследований в 1990 г. были изданы методические рекомендации, утвержденные МЗ СССР: «Цитогенетическое исследование abortируемого материала с целью прогноза состояния здоровья матери и потомства» [13]. По настоящее время лаборатория проводит цитогенетический скрининг abortивного материала с целью установления генетических факторов, лежащих в основе нарушений ранних этапов индивидуального развития человека и невынашивания беременности, а сформированная коллекция образцов тканей спонтанных abortусов, неразвивающихся беременностей и анэмбрионий насчитывает свыше 3 тыс. образцов и является одной из крупнейших в мире. Ведущим специалистом, развивающим это одно из ключевых направлений исследований лаборатории, является к.б.н. Татьяна Владимировна Никитина. Цитогенетический анализ хромосомных препаратов осуществляет к.б.н. Елена Александровна Саженова. Ранее в работах по данному научному направлению принимали участие к.б.н. Ольга Георгиевна Карташева, к.м.н. Наталья Михайловна Карагеоргий, к.б.н. Виктория Николаевна Евдокимова, к.б.н. Наталья Нестеровна Суханова.

В результате проведенных исследований были получены данные о частоте и разнообразии летальных хромосомных мутаций. Эти данные были обобщены в докторской диссертации С.А. Назаренко «Структурно-функциональный полиморфизм хромосом в пре- и постнатальном развитии человека», подготовленной под научным консультированием академика РАМН Н.П. Бочкова и доктора медицинских наук, профессора В.П. Пузырёва и защищенной в Медико-генетическом научном центре РАМН 12 октября

1992 г. [14]. В 1993 г. по итогам проведенных исследований была издана монография «Изменчивость хромосом и развитие человека» [15]. Появление новых молекулярно-цитогенетических технологий в конце 1990-х – начале 2000-х гг., таких как FISH, CGH, aCGH, позволило расширить эти представления за счет возможности анализа образцов с низкой пролиферативной активностью клеток в культуре, недоступных ранее для классического цитогенетического исследования [7, 16–18]. Так, впервые у спонтанных abortусов первого триместра беременности были описаны моносомии по ряду аутосом, традиционно рассматриваемые как хромосомные мутации с ранним летальным эффектом, реализующимся уже на преимплантационных этапах развития [19]. Возможным объяснением наблюдаемого феномена могло быть присутствие хромосомной аномалии в мозаичном состоянии с нормальной клеточной линией, обеспечивающей возможность более продолжительного развития эмбриона, в том числе и на постимплантационных этапах. Была предложена цитогенетическая модель формирования мозаичных хромосомных вариантов в эмбриональном развитии человека [8], получившая экспериментальное подтверждение в исследовании молекулярных механизмов хромосомного нерасхождения в гаметогенезе и в соматических клетках после оплодотворения [20]. В ходе проведенных работ были установлены особенности хромосомного дисбаланса при спорадической потере беременности и при привычном невынашивании [21, 22].

Доказательства ведущей роли хромосомных мутаций в этиологии нарушений эмбриогенеза и формировании врожденных пороков развития, наряду с разработкой цитогенетических методов анализа клеток эмбрионального происхождения, явились идеологической и методологической основой для появления пренатальной диагностики. В 1988 г. под руководством С.А. Назаренко врачами акушерами-гинекологами и цитогенетиками консультативно-диагностического отделения НИИ медицинской генетики одними из первых в России была проведена пренатальная диагностика хромосомной патологии у женщины со сбалансированной робертсоновской транслокацией. В биоптате хориона была диагностирована транслокационная форма синдрома Патау 46,XX,t(13;14), которая подтвердилась в клетках плода после прерывания беременности. Информация об этой работе была представлена в материалах I итоговой конференции НИИ медицинской генетики, состоявшейся в 1989 г. [23]. Также в 1988 г. в группах женщин с высоким риском хромосомных нарушений были сделаны первые 10 трансцервикальных биопсий хориона с последующим цитогенетическим анализом. С этого времени в институте начинаются пренатальные цитогенетические исследования женщин с высоким риском хромосомных нарушений у плода, а лаборатория цитогенетики занимается обучением сотрудников медико-генетических консультаций из других регионов Сибири и Дальнего Востока цитогенетическим методам пре- и постнатальной диагностики хромосомных болезней.

Развивается и международное сотрудничество лаборатории цитогенетики в области изучения молекулярных механизмов возникновения летальных хромосомных мутаций. Так, с октября 2007 г. по но-

ябрь 2008 г. научный сотрудник лаборатории Анна Александровна Кашеварова проводила научные исследования в Университете штата Вашингтон (г. Пуллман, США) в лаборатории профессора Терри Хэссольда (Т. Hassold). Исследования были сфокусированы на изучении особенностей мейоза, синapsиса и рекомбинации у плодов с трисомией по хромосоме 21 и с триплоидией. В центре внимания была обсуждаемая в литературе гипотеза, согласно которой известный эффект зависимости рождения ребенка с синдромом Дауна от возраста матери может быть объяснен хромосомным мозаицизмом по анеуплоидии хромосомы 21 в клетках-предшественниках половых клеток. Было высказано мнение, что присутствие дополнительной хромосомы 21 замедляет темпы пролиферации клеток-предшественников, приводит к задержке мейоза и обеспечивает, таким образом, созревание яйцеклетки в более позднем репродуктивном возрасте. Однако проведенные исследования не подтвердили эту точку зрения, продемонстрировав отсутствие герминативного хромосомного мозаицизма в клетках-предшественниках не только по хромосоме 21, но и по хромосомам 13 и 16, также наиболее часто вовлекаемым в хромосомное нерасхождение в мейозе. Результаты совместной работы были опубликованы в *American Journal of Medical Genetics* в 2013 г. [24].

Заметным этапом в работе лаборатории цитогенетики стало сотрудничество с ООО «Центр репродуктивной медицины» (г. Красноярск) под руководством Анатолия Васильевича Светлакова. Это взаимодействие началось в 2004 г. и было направлено на разработку и внедрение современных методов молекулярно-цитогенетического анализа в практику преимплантационной генетической диагностики. Примечательно, что коммерческий Центр репродуктивной медицины получил академическую научно-методическую поддержку НИИ медицинской генетики под эгидой Президиума СО РАМН (Постановление Президиума СО РАМН № 81 от 19 октября 2005 г.). Проводимые совместные исследования дали возможность сконцентрироваться на более ранних этапах развития человека и получить новую информацию о разнообразии летальных хромосомных мутаций у эмбрионов на преимплантационных стадиях онтогенеза [25]. Первые совместные работы были выполнены с помощью технологии FISH, а дальнейшие исследования были направлены на разработку и оптимизацию методов полногеномной амплификации ДНК для молекулярно-цитогенетического анализа одной клетки в интересах преимплантационной генетической диагностики [26]. Накопленный опыт взаимодействия стал основой для формирования стратегически важного альянса между НИИ медицинской генетики, Центром репродуктивной медицины и Томским областным перинатальным центром, на базе которого в 2012 г. был открыт Центр репродуктивных технологий. В этом же году было приобретено оборудование для микроматричного хромосомного анализа, а научный сотрудник лаборатории цитогенетики к.м.н. Николай Алексеевич Скрябин прошел в 2012 г. стажировку в Центре геномных исследований в г. Дубай (ОАЭ) с целью освоения метода сравнительной гибридизации на ДНК-микрочипах для преимплантационно-

го генетического скрининга хромосомных мутаций. В 2014 г. такой скрининг одним из первых в России был осуществлен в лаборатории цитогенетики. Чуть ранее, в мае 2013 г., научным сотрудником лаборатории, к.б.н. Станиславом Анатольевичем Васильевым была выполнена первая преимплантационная генетическая диагностика с использованием метода FISH с набором ДНК-зондов на хромосомы 13, 18, 21, X и Y, анеуплоидия по которым приводит к хорошо известным хромосомным болезням.

Следует отметить, что сотрудничество с Центром репродуктивной медицины не ограничилось решением задач преимплантационной генетической диагностики. Так в 2007–2009 гг. в рамках выигранного конкурса и государственного контракта Федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007–2012 годы» были проведены совместные исследования по разработке технологии эпигенетического репрограммирования ядер дифференцированных соматических клеток с целью получения аутологичных плюрипотентных клеточных линий. Эта совместная работа стала основой для развития современных клеточных технологий в лаборатории.

Начиная с 2014 г. в лаборатории проводятся исследования внеклеточной ДНК в целомической полости бластоцисты для разработки методов неинвазивной преимплантационной генетической диагностики. Эти исследования поддержаны грантом РФФИ на период 2015–2017 гг. и также впервые в России с одними из первых в мире были начаты в альянсе с красноярским Центром репродуктивной медицины и Томским областным перинатальным центром [27]. Одним из наиболее интересных результатов еще продолжающихся в настоящее время исследований стало описание феномена реципрокных анеуплоидий, представляющих собой одновременное присутствие у эмбриона клеток с трисомией и моносомией (либо с тетрасомией и нуллисомией) по одной и той же хромосоме. Детекция такого вида хромосомного дисбаланса стала возможной благодаря сравнительному молекулярно-цитогенетическому анализу клеток разных зародышевых листков и внеклеточной ДНК в полости бластоцисты [28], при этом реципрокные хромосомные анеуплоидии были независимо подтверждены микроматричным хромосомным анализом и секвенированием нового поколения. Присутствие реципрокных анеуплоидий в эмбриональных клетках является следствием постзиготических митотических ошибок в сегрегации хромосом, что открывает новые перспективы в дифференциальной оценке вклада нарушений мейоза и митоза в возникновение хромосомного мозаицизма у эмбрионов человека.

Следует отметить, что молекулярно-цитогенетические исследования внеклеточной ДНК в лаборатории цитогенетики НИИ медицинской генетики были начаты одними из первых в России. Еще в 2006 г. была успешно защищена кандидатская диссертация аспирантки лаборатории цитогенетики А.Г. Токаревой на тему «Исследование материнской и фетальной внеклеточной ДНК при нормальной беременности и нарушениях развития плода» [29].

В настоящее время цитогенетические исследования спонтанных абортусов в лаборатории цитогене-

нетики продолжают. В фокусе внимания – редкие CNV, ассоциированные с ранней эмбриональной гибелью и привычным невынашиванием беременности. В арсенале методов – матричная сравнительная геномная гибридизация, SNP-чипы, секвенирование нового поколения. В списке партнеров – Институт молекулярной и клеточной биологии Университета г. Тарту (Эстония) и кафедра медицинской генетики медицинского факультета Университета г. Сплит (Хорватия). С последним партнером в 2016 г. в Загребе (Хорватия) издан учебник по медико-генетическому консультированию, в котором представлена глава о значимости цитогенетического обследования abortивного материала при невынашивании беременности [30].

Изучение этиологии и патогенеза хромосомных болезней человека. Разработка и внедрение в практику здравоохранения молекулярно-цитогенетических методов диагностики хромосомной патологии

Исследования хромосомного дисбаланса у человека, проводимые в лаборатории цитогенетики, не оставались ограниченными исключительно эмбриональным периодом онтогенеза, а безусловно, касались и проблем изучения и совершенствования диагностики хромосомных заболеваний. В 1980-е гг. эти задачи решались в основном с использованием классических методов хромосомного анализа, а начиная с 1990-х гг. в лаборатории получают развитие молекулярно-цитогенетические технологии, предоставившие новые возможности для целей высокоразрешающей идентификации хромосомных аномалий. Основная научная тема лаборатории, выполнявшаяся в тот период (1991–1995 гг.) – «Молекулярно-генетическое исследование хромосомных болезней человека», – была ориентирована на разработку и внедрение технологий молекулярно-цитогенетической диагностики хромосомных мутаций. Итогом ее выполнения стало описание серии редких и новых клинически значимых хромосомных мутаций, опубликованных в отечественной и зарубежной литературе. Среди множества интересных находок можно отметить региональное картирование хромосомного региона, ассоциированного с наследственным генодерматозом *Keratosis pilaris*, на коротком плече хромосомы 18 [31], упоминающееся в базе данных OMIM [32], идентификацию частичной трисомии по дистальной части длинного плеча хромосомы 15 у ребенка с краниосиностозом и другими пороками развития [33], определение тканевого мозаицизма и установление гено-фенотипических корреляций при синдроме Шерешевского–Тернера [34].

Нельзя не упомянуть и картирование гена циклин-зависимой киназы *CDC2* (по современной номенклатуре *CDK1*) в регионе 10q21 с помощью метода азотнокислого серебрения и *in situ* гибридизации на хромосомах человека [35]. Клон с последовательностью гена для проведения гибридизации был получен от Найджелла Спурра (Nigel Spurr) из лаборатории регуляции клеточного цикла в Оксфорде. Руководитель этой лаборатории Пол Нерс (Paul M. Nurse) в 2001 г. совместно с Леландом Хартвел-

лом (Leland H. Hartwell) и Тимом Хантом (Tim Hunt) был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине за открытие ключевых регуляторов клеточного цикла.

Появление новых цитогенетических технологий всегда закономерно опиралось на развитие материально-технической базы института и лаборатории, с одной стороны, и на тесное сотрудничество с отечественными и зарубежными коллегами – с другой. Так, в 1995 г. были приобретены первая в России система и программное обеспечение для автоматического кариотипирования и визуализации результатов молекулярно-цитогенетических исследований PowerGene-710 (PSI, США). Освоенные и реализованные на ее базе методы FISH, CISS, CGH, интерфазного цитогенетического анализа обеспечили становление в лаборатории высокоразрешающей молекулярно-цитогенетической диагностики хромосомных болезней, в том числе и пренатальной. Первая российская публикация об использовании метода сравнительной геномной гибридизации (CGH) для молекулярного кариотипирования спонтанных абортусов была опубликована сотрудниками лаборатории цитогенетики в журнале «Генетика» в 2002 г. [16]. Регулярное взаимодействие с коллегами из Института цитологии и генетики в г. Новосибирске, и прежде всего с профессором Николаем Борисовичем Рубцовым, позволило дополнить проводимые исследования некоторыми новыми передовыми технологиями, в частности хромосомной микродиссекцией и обратной *in situ* гибридизацией [36].

С появлением молекулярно-цитогенетических технологий лаборатория начинает оказывать научно-методическую поддержку региональным медико-генетическим консультациям во внедрении и развитии этих методов. Издаются учебные пособия [37, 38], обосновываются стандарты контроля качества цитогенетических исследований в практическом здравоохранении [39]. Итогом такого межрегионального сотрудничества становится накопление данных о пациентах с редкими вариантами хромосомных перестроек, требующими применения сложных, комплексных алгоритмов диагностики с комбинацией различных молекулярно-цитогенетических методов. На решение именно такой задачи был направлен грант Швейцарского научного фонда (SNF) «Молекулярная цитогенетика», выполнявшийся в 2003–2004 гг. и объединивший цитогенетические лаборатории двух институтов с одинаковым названием (Institute of Medical Genetics) в г. Томске и Цюрихе. Директор швейцарского института, президент Европейской ассоциации цитогенетиков с 1999 по 2006 г., профессор Альберт Шинзель (Albert Schinzel) летом 2003 г. посетил в рамках этого гранта г. Томск. Совместно с профессорами С.А. Назаренко и Л.П. Назаренко на базе генетической клиники института он провел консультирование 18 семей, имеющих детей со сложными вариантами хромосомных аномалий, и определил стратегию дальнейших молекулярно-цитогенетических исследований. Выполненные совместные работы в г. Томске и Цюрихе позволили уточнить природу хромосомного дисбаланса у обследованных пациентов [40].

Следующим этапом развития молекулярно-цитогенетических исследований и диагностики стала

программа «Модернизация здравоохранения» в 2012 г., в рамках которой для генетической клиники института было приобретено специализированное оборудование для автоматизации процессов пробоподготовки и цитогенетического анализа хромосомных препаратов – системы HANABI (ADS Biotech) и Metafer (MetaSystems), а также полный пакет программного обеспечения ISIS (MetaSystems) для молекулярно-цитогенетических исследований, включая программы для FISH, mFISH, mBAND и CGH-анализа. В период с 2010 по 2014 г. в институте появляются комплекс для лазерной хромосомной микродиссекции PALM, сканер и оборудование для хромосомного микроматричного анализа Agilent Technologies, секвенатор нового поколения MiSeq, обеспечившие возможность реализации в институте всех современных методов молекулярно-цитогенетического анализа. Начиная с 2010 г., институт медицинской генетики становится базовой организацией проблемной комиссии «Цитогенетика и хромосомные болезни» Межведомственного научного совета РАМН по медицинской генетике, а ее председателем – руководитель лаборатории д.б.н. И.Н. Лебедев. В 2012 г. под редакцией академиков РАМН Н.П. Бочкова, Е.К. Гинтера и В.П. Пузырёва выходит в свет национальное руководство по наследственным болезням, в котором И.Н. Лебедевым были написаны две главы, посвященные вопросам хромосомных заболеваний и методам их цитогенетической диагностики [41, 42]. В 2017 г. вышло второе издание этого руководства [43, 44].

Заметным этапом в развитии научных и клинико-диагностических исследований в лаборатории цитогенетики стало участие института в гранте 7-й Рамочной программы Европейского союза по теме «Улучшение диагностики умственной отсталости у детей из стран Центральной и Восточной Европы и Центральной Азии через генетическую характеристику и биоинформационную статистику (CHERISH)». Проект выполнялся в период с 2009 по 2012 г. и объединил коллективы научно-исследовательских институтов и университетов Италии, Чехии, Польши, Эстонии, Литвы, Кипра, Украины, Армении и России. Задачей проекта стала апробация новых технологий молекулярно-цитогенетического (array-CGH) и молекулярно-генетического анализа (экзомное секвенирование) для выявления генетических причин недифференцированных форм умственной отсталости. Проектом были охвачены около 1 500 детей из стран-участниц, в том числе 206 пациентов, обследованных на базе генетической клиники института медицинской генетики в г. Томске. Молекулярно-цитогенетические исследования с использованием микроматричного хромосомного анализа выполнялись на базе трех центров – в Университете г. Болоньи (координатор проекта), Университете г. Тарту (Эстония) и институте медицинской генетики в г. Томске. Участие в проекте и взаимодействие с европейскими партнерами позволили внедрить и развить в Томске микроматричный хромосомный анализ и количественную ПЦР в режиме реального времени для оценки вариабельности в числе копий хромосомных регионов (CNV), отработать алгоритмы клинической и молекулярно-генетической диагностики недифференцированных форм интеллектуальных

нарушений, описать ряд новых интересных случаев микроструктурных хромосомных мутаций, ассоциированных с умственной отсталостью, у пациентов, обследованных по разработанным алгоритмам, как в ходе реализации самого проекта [45–47], так и уже после его завершения [48, 49]. Итоги участия в проекте CHERISH и перспективы развития данного научного направления обсуждались в докладах руководителя лаборатории цитогенетики И.Н. Лебедева на заседаниях Президиума СО РАМН (г. Новосибирск, Постановление № 33, протокол № 3 § 1 от 27 марта 2013 г.), бюро Отделения медицинских наук РАН (г. Москва, Постановление № 61, протокол № 10 от 23 сентября 2015 г.), в пленарном докладе «Архитектура генома и хромосомные болезни» на VII съезде Российского общества медицинских генетиков (г. Санкт-Петербург, 19–23 мая 2015 г.).

Микрочиповая технология, успешно апробированная для диагностики генетических причин интеллектуальных нарушений, оказалась востребованной для решения других научных и практических задач как в самой лаборатории цитогенетики, так и в других структурных подразделениях НИИ медицинской генетики (лаборатория популяционной генетики, генетическая клиника) и Томского НИИ онкологии. Причем исследования были выполнены не только на уровне оценки CNV, но и на уровне анализа характера метилирования ДНК и экспрессии генов. За последние годы было опубликовано несколько интересных работ, порой выходящих за рамки непосредственно цитогенетики и посвященных проблемам эпигенетики эмбрионального развития [50–52], пренатальной и преимплантационной генетической диагностики [7, 53], вопросам генетики и эпигенетики атеросклероза [54, 55] и онкологических заболеваний [56–58].

Говоря о перспективах исследований хромосомного дисбаланса нельзя не отметить участие лаборатории цитогенетики в реализации гранта Российского научного фонда «Клеточные и молекулярные механизмы патогенеза хромосомных болезней», выполнявшегося под руководством профессора РАН в 2014–2016 гг. и получившего поддержку РФНФ на продолжение исследований в 2017–2018 гг. Это проект, реализация которого была бы немыслима без сотрудничества с лабораторией генетики развития (в настоящее время – отделом молекулярных механизмов онтогенеза) в Институте цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск) под руководством доктора биологических наук, профессора Олега Леонидовича Серова. Идея проекта заключалась в оценке изменений в активности генов, затронутых хромосомными перестройками у человека. Для этих целей были получены линии индуцированных плюрипотентных стволовых клеток от пациентов с уникальными микроструктурными хромосомными мутациями, обследованных нами в ходе выполнения проекта CHERISH. Уникальность мутаций заключалась в том, что у пациентов с умственной отсталостью в одной семье делеция в хромосомном субсегменте 3p26.3 затрагивала единственный ген *CNTN6*, а в другой семье была описана дупликация того же самого гена у ребенка с нарушениями интеллекта, причем дупликация передавалась в трех поколениях от клинически здоровых бабушки и отца ребенка [47]. Для изучения активности гена при разнонаправленных

изменениях его копийности индуцированные плюрипотентные стволовые клетки были дифференцированы *in vitro* в нейроны. Оказалось, что в нейронах как у пациентов, так и у здоровых доноров наблюдается преимущественная экспрессия гена *CNTN6* с хромосомы материнского происхождения. При этом в случае с дупликацией удвоенный участок генома отцовского происхождения практически не экспрессируется, несмотря на увеличенную вдвое дозу гена. Вероятно, нарушение структуры хромосомы при хромосомной перестройке оказывает влияние на активность гена и приводит фактически к его гаплонедостаточности. Результаты исследования позволяют объяснить сходство некоторых клинических признаков пациентов с так называемыми синдромами реципрокных хромосомных микроделеций и микродупликаций [59], связанных с разнонаправленными изменениями в копийности определенных участков хромосом.

Другим направлением продолжающихся совместных исследований, поддержанных еще одним грантом РНФ под руководством старшего научного сотрудника лаборатории к.б.н. А.А. Кашеваровой на период 2016–2018 гг., является разработка технологий так называемого хромосомного редактирования, заключающихся в коррекции хромосомных дефектов в индуцированных плюрипотентных стволовых клетках. Эти работы ведутся на линиях клеток пациентов с кольцевыми хромосомами [60]. Кроме того, создаются специальные генетические конструкции, способные интегрироваться в хромосому с мутацией и замкнуть ее в кольцо. Интерес к кольцевым хромосомам не случаен и связан с появляющейся информацией о нестабильном поведении таких хромосом в индуцированных плюрипотентных стволовых клетках и их элиминации. Последующая дупликация оставшегося нормального гомолога может привести к восстановлению нормального числа хромосом в клетке. Если таким процессом научиться управлять, то это может открыть перспективы коррекции крупных хромосомных дефектов, так называемой хромосомной терапии.

Вопросами молекулярно-цитогенетической диагностики хромосомных болезней в лаборатории занимались к.б.н. Надежда Васильевна Островерхова, к.б.н. Владимир Анатольевич Тимошевский, м.н.с. Александр Дмитриевич Черемных. В настоящее время это направление развивают к.м.н. Николай Алексеевич Скрябин (микроматричный хромосомный анализ, лазерная хромосомная микродиссекция, секвенирование нового поколения), к.б.н. Анна Александровна Кашеварова (детекция CNV с помощью количественной ПЦР в режиме реального времени), к.б.н. Станислав Анатольевич Васильев (FISH-метод и его модификации).

Исследование связи между нарушением эпигенетической регуляции активности генов и патологией развития человека. Поиск и картирование участков генома, подверженных импринтингу

С 1994 г. в лаборатории начинаются исследования проблем неканонического наследования у человека. Обзор этих проблем был представлен профессором С.А. Назаренко на страницах монографии В.П.

Пузырёва, В.А. Степанова «Патологическая анатомия генома человека», опубликованной в 1997 г. [61, 62]. По мнению М.Д. Голубовского, высказанному в его монографии «Век генетики: эволюция идей и понятий», вышедшей в свет в 2000 г., этот обзор представлял собой «впечатляющий репертуар неканонического наследования множества патологий» [63]. По существу, это была первая в России сводка информации о наследственных болезнях человека, связанных с неменделевскими механизмами наследования. Чуть ранее, в 1994 г., на Первом (Третьем) съезде Российского общества медицинских генетиков, состоявшемся в Москве, был представлен первый по проблеме неканонического наследования отечественный доклад С.А. Назаренко «Геномный импринтинг при наследственных болезнях человека» [64]. А 20–22 ноября 1994 г. директор института В.П. Пузырёв и руководитель лаборатории цитогенетики С.А. Назаренко приняли участие в работе международного симпозиума «Геномный импринтинг и новые подходы к идентификации и картированию генных синдромов», состоявшегося во Флоренции (Италия), где было представлено сообщение о родителем происхождении единственной X-хромосомы у пациентов с синдромом Шерешевского–Тернера [65]. В 1996 г. на заседании Президиума СО РАН в г. Новосибирске С.А. Назаренко выступил с докладом «Геномный импринтинг и наследственные болезни».

Начатые в те годы работы лаборатории цитогенетики были сфокусированы на изучении роли нарушений импринтированных локусов генома и динамических мутаций в патологии пре- и постнатального развития организма. Так, одно из направлений исследований, поддержанное первым в лаборатории грантом РФФИ «Выявление хромосом, подверженных импринтингу, в патологии эмбрионального развития человека» (1996–1998 гг.), было связано с оценкой селективной значимости однополого наследования хромосом как формы изменений дозы импринтированных генов на ранних этапах внутриутробного развития. Однако проведенные исследования, равно как и немногочисленные зарубежные работы в этом направлении, не продемонстрировали заметного вклада феномена однополого наследования (ОРД) в раннюю эмбриональность у человека [9, 10].

Позднее была высказана гипотеза, что предполагаемый селективный эффект нарушений импринтированных локусов генома может быть реализован не через редкие события аномалий сегрегации хромосом в мейозе и митозе, необходимые для формирования ОРД, а через аномалии эпигенетического статуса импринтированных генов – эпимутации, связанные с нарушением характера метилирования функционально значимых CpG-сайтов в промоторных и регуляторных областях импринтированных генов [66]. Это предположение нашло подтверждение как в наших исследованиях статуса метилирования отдельных импринтированных генов [67, 68], так и в более поздних работах, проведенных с использованием микрочиповых технологий [51, 52]. Применение «широкогеномного» подхода позволило заметить, что нарушения статуса метилирования нередко затрагивают несколько импринтированных

генов одновременно, отражая, по всей видимости, системную разбалансировку процессов установления и поддержания геномного импринтинга в раннем эмбриогенезе. Примечательно, что частота и разнообразие так называемых множественных дефектов метилирования импринтированных генов нарастают при привычном невынашивании беременности, указывая на возможное носительство в некоторых семьях мутаций в генах, ответственных за регуляцию геномного импринтинга. Перспективы исследований, проводимых в лаборатории цитогенетики в этом направлении, связаны с поиском мутаций в ряде генов (*NLRP7*, *NLRP2*, *ZFP57* и некоторых других), предположительно вовлеченных в установление и поддержание моноаллельной импринтированной экспрессии.

Исследования нарушений импринтированных локусов генов, равно как и хромосомных мутаций, о чем писалось выше, не остались ограниченными проблемами пренатального развития. В лаборатории цитогенетики были проведены работы, позволившие установить спектр молекулярной изменчивости кластера импринтированных генов хромосомы 15 у пациентов с классическими болезнями геномного импринтинга – синдромами Прадера–Вилли и Энгельмана в Западно-Сибирском регионе России [69]. Были исследованы гено-фенотипические корреляции при различных типах мутаций импринтированных генов [70]. Разработаны алгоритмы молекулярно-генетической диагностики заболеваний, связанных с нарушениями функций импринтированных генов. Лаборатория приняла участие в международном проекте по валидации панели референсных образцов ВОЗ для молекулярно-генетической диагностики синдромов Прадера–Вилли и Энгельмана [71].

Функционально близким к явлению импринтинга процессом является инактивация X-хромосомы, обеспечивающая дозовую компенсацию X-сцепленных генов у женщин. Аномалии равновероятной инактивации X-хромосомы обсуждаются в литературе как одна из возможных эпигенетических причин остановки эмбрионального развития (если нарушения обнаруживаются в эмбриональных клетках) или привычного невынашивания беременности (если такие нарушения есть в соматических клетках самой женщины) [72, 73]. Исследования, проведенные в лаборатории цитогенетики, в целом поддерживают эти гипотезы [11, 74]. Более того, в наших работах впервые была продемонстрирована зависимость нарушений инактивации X-хромосомы у спонтанных абортусов с мозаичными трисомиями по хромосоме 16 от числа анеуплоидных клеток, указывая на наличие ауtosомных трансрегуляторных факторов, возможно CTCF (16q22.1), вовлеченных в регуляцию X-инактивации [75].

Кроме изучения проблем геномного импринтинга и инактивации X-хромосомы в лаборатории проводились исследования и других эпигенетических феноменов. В частности, у населения Сибири впервые были определены особенности молекулярного полиморфизма области тринуклеотидных повторов некоторых генов, динамические мутации которых лежат в основе болезней экспансии тринуклеотидных повторов [76, 77]. Особое внимание было уделено синдрому Мартина – Белл, экспансия CGG-повторов

при котором сопровождается метилированием и инактивацией гена *FMR1*, связанного с развитием одной из самых распространенных форм X-сцепленной умственной отсталости [78]. Разработана и внедрена в практику молекулярно-генетическая диагностика данного заболевания.

Кроме того, в лаборатории исследованы эпигенетические механизмы, обуславливающие возникновение хромосомных мутаций и нестабильности генома при патологии эмбрионального развития. Они были обобщены в докторской диссертации И.Н. Лебедева «Эпигенетические модификации генома в эмбриональном периоде онтогенеза человека», защищенной 19 ноября 2008 г. в Институте цитологии и генетики СО РАН в г. Новосибирске [79]. Охарактеризованы аномалии метилирования ряда генов клеточного цикла и мобильного генетического элемента LINE-1 у эмбрионов с хромосомной патологией, в том числе в мозаичном состоянии [80–82]. В совместных исследованиях с лабораторией популяционной генетики института выявлен ряд генов, эпигенетический статус которых при атеросклерозе изменяется в соответствии с гипотезой парадоминантного наследования [83]. Ведущими специалистами, развивающими в настоящее время в лаборатории цитогенетики исследования в области эпигенетики, являются к.б.н. Елена Александровна Саженова (работы по геномному импринтингу) и к.б.н. Екатерина Николаевна Толмачёва (анализ характера инактивации X-хромосомы, оценка статуса метилирования мобильных генетических элементов в геноме).

Изучение закономерностей возникновения геномных и хромосомных мутаций в клетках человека при воздействии факторов радиационной и химической природы

Исследование проблем мутагенеза всегда оставалось в поле приоритетных научных интересов основателя лаборатории цитогенетики профессора С.А. Назаренко. Одним из источников этого интереса, несомненно, являлась научная школа академика РАМН Николая Павловича Бочкова, под руководством которого аспирант С.А. Назаренко выполнил и защитил в 1977 г. в Институте медицинской генетики АМН СССР в г. Москве кандидатскую диссертацию на тему «Комбинированное действие химических мутагенов на хромосомы человека» [84]. Задачей исследования являлось определение характера взаимодействия двух химических мутагенов, производных этиленимина – тиофосфамида и дипина, применявшихся в онкологической практике для лечения некоторых злокачественных опухолей. В ходе работы было установлено, что при отдельном или совместном действии соединений на хромосомы лимфоцитов человека наблюдаемый эффект по всем цитогенетическим показателям не подчиняется линейной зависимости от концентрации мутагенов, а с изменением соотношения между тиофосфамидом и дипином, при постоянном суммарном числе их молекул, величина цитогенетического эффекта зависит прямо пропорционально от доли каждого мутагена в комбинации [84]. Таким образом, впервые была продемонстрирована аддитивность мутагенного действия двух химических соединений при

учете нелинейной зависимости эффекта от концентрации веществ. Это показало несостоятельность господствовавших в то время представлений о возможности проверки гипотезы об аддитивности взаимодействия соединений путем простого суммирования их индивидуальных эффектов. В диссертации был предложен оригинальный метод оценки комбинированного действия химических мутагенов на хромосомы человека и получены математические уравнения, адекватно описывающие регистрируемые цитогенетические эффекты.

Практически с самого основания лаборатории цитогенетики, с 1983 г., в ней были начаты исследования по оценке мутагенных эффектов производственных факторов у лиц, профессионально контактирующих с вредными внешнесредовыми агентами. Были отработаны методы учета частоты хромосомных аберраций и сестринских хроматидных обменов, изучены особенности темпов пролиферации лимфоцитов периферической крови человека, находящихся на разных стадиях митотического деления. Результаты этих исследований были обобщены в первой кандидатской диссертации, выполненной в лаборатории цитогенетики Юлией Эдуардовной Бурмакиной, «Цитогенетическая оценка межиндивидуальной вариабельности скорости пролиферации ФГА-стимулированных лимфоцитов человека», защищенной в 1988 г. в Институте медицинской генетики АМН СССР в г. Москве [85].

Накопленный опыт генотоксикологических исследований оказался востребованным для оценки последствий радиационного инцидента, произошедшего 6 апреля 1993 г. на Сибирском химическом комбинате в г. Северске, расположенном рядом с областным центром. Свежие воспоминания о событиях, связанных с Чернобыльской катастрофой, создали в то время напряженную обстановку в обществе, поставившую под сомнение перспективы развития стратегически важной для региона и страны отрасли. При поддержке губернатора Томской области Виктора Мельхиоровича Кресса и генерального директора Сибирского химического комбината (СХК) Геннадия Петровича Хандорина институт получает задание на проведение генетической экспертизы последствий инцидента как для работников предприятия, так и для жителей г. Северска, Томска и прилегающих территорий. В декабре 1995 г. был заключен договор с СХК на проведение научно-исследовательских работ по теме «Сравнительный анализ параметров генетического здоровья жителей г. Северска и прилегающих территорий». Эти работы были выполнены по четырем направлениям исследований, охватывающим популяционный, организменный, клеточный и молекулярный уровни организации живых систем. Во-первых, был проведен ретроспективный популяционный мониторинг наследственных болезней за 30-летний период в г. Северске и Томске. Во-вторых, была оценена распространенность врожденных пороков развития среди 200 тыс. новорожденных детей. В-третьих, были изучены частота и спектр хромосомных аберраций у работников предприятия, непосредственно контактирующих в своей профессиональной деятельности с источниками радиационного излучения, а также у жителей обследуемых населенных пунктов.

Наконец, еще один блок работ был посвящен анализу мутаций минисателлитных повторов ДНК, при этом он был выполнен в сотрудничестве с кафедрой генетики Университета Лестера (Великобритания). В целом проведенные исследования не продемонстрировали заметных генетических эффектов у населения, проживающего вблизи предприятия ядерно-химического комплекса. С результатами этой масштабной работы можно подробно ознакомиться в монографии С.А. Назаренко, Н.А. Поповой, Л.П. Назаренко и В.П. Пузырёва «Ядерно-химическое производство и генетическое здоровье», опубликованной в 2004 г. [86]. В предисловии к монографии новый генеральный директор Сибирского химического комбината В.В. Шидловский отметил, что итоги исследования помогут лучше понять степень экологической безопасности предприятий атомной отрасли, а также послужат необходимой основой для разработки адекватных мероприятий по охране здоровья не только персонала СХК, но и, возможно, аналогичных предприятий России.

Этот тезис не остался без внимания, и на протяжении нескольких последующих лет была проведена серия совместных с СХК научно-исследовательских работ, посвященных цитогенетическому мониторингу работников различных производств предприятия, имеющих профессиональный контакт с различными источниками радиационного излучения, химическими агентами или их комбинацией [87]. Следует отметить, что чуть ранее, в конце 1990-х гг., лаборатория приняла участие в комплексных генетико-эпидемиологических исследованиях населения Якутии, в том числе в экологически неблагоприятных регионах [88].

Кроме практической значимости проведенные изыскания способствовали и развитию научных исследований в лаборатории. Так, например, были изучены кластогенный и анеугенный эффекты ионизирующих излучений [89–91]. Были разработаны и апробированы молекулярно-цитогенетические подходы к тестированию мутагенного воздействия производственных факторов на персонал ядерно-химического комплекса [92, 93]. В лаборатории были освоены и внедрены такие специфические методы генотоксикологического анализа, как комет-тест и микроядерный тест в комбинации с FISH на цитокинез-блокированных клетках. Работы по цитогенетической оценке внешнесредовых мутагенных воздействий проводились научными сотрудниками лаборатории к.б.н. Натальей Алексеевной Поповой и к.б.н. Владимиром Анатольевичем Тимошевым. Принимали в них участие и сотрудники клинико-диагностической лаборатории генетической клиники института – к.б.н. Юлия Сергеевна Яковлева, к.б.н. Елена Олеговна Васильева, Светлана Леонидовна Вовк, Наталья Борисовна Торхова. В настоящее время ответственным исполнителем работ по данному направлению является с.н.с., к.б.н. Станислав Анатольевич Васильев. После его стажировки в Институте экспериментальной онкологии в г. Братиславе (Словакия) в 2010 г. список методов оценки мутагенных эффектов был дополнен методом иммунофлуоресцентной детекции фокусов белков репарации двунитевых разрывов ДНК [94–97].

Со временем арсенал внедренных методов оказался востребован не только в сфере атомной

энергетики, но и в области практической онкологии, прежде всего для мониторинга эффектов лучевой терапии. Совместно с коллегами из Томского НИИ онкологии были проведены работы по оценке цитогенетических эффектов нейтронной терапии у пациентов с раком молочной железы, опухолями головы и шеи [98, 99], а также импульсно-периодического рентгеновского излучения в системе *in vitro* [100]. Тесное научное сотрудничество со специалистами НИИ онкологии отражено в совместных публикациях по вопросам молекулярной генетики [101] и цитогенетики [102], эпигенетики [103] и генетической гетерогенности опухолей [58, 104]. Перспективы исследований связаны с анализом дифференциальной экспрессии генов у индивидов с различной радиочувствительностью и возможностью управления ею с применением технологий редактирования генома.

В заключение хотелось бы отметить, что в наступивший период массового применения высокопроизводительных технологий геномного секвенирования все чаще с трибун научных конгрессов и конференций звучит тезис о закате цитогенетики. С одной стороны, взгляд на хромосому как на некоторую последовательность нуклеотидов определенного участка генома, по мнению самих же цитогенетиков, ознаменует не просто начало нового периода, а начало «последней и финальной эры цитогенетики» [105]. С другой стороны, никто не оспаривает существования хромосомного уровня организации наследственной информации со своими законами наследственности и изменчивости. В дни своего юбилея, оглядываясь на пройденный путь и опираясь на накопленный опыт, лаборатория цитогенетики с уверенностью смотрит в будущее.

Основные научные темы лаборатории цитогенетики

- 1983–1986 гг. «Цитогенетическая характеристика популяций Западной Сибири в связи с интенсивным промышленным развитием региона».
- 1987–1990 гг. «Роль изменений хромосом во внутриутробной гибели организма человека».
- 1991–1995 гг. «Молекулярно-генетическое исследование хромосомных болезней человека».
- 1996–2000 гг. «Импринтинг и униродительская дисомия в патологии онтогенеза человека».
- 2001–2005 гг. «Мутации импринтированных районов генома и микросателлитных повторов ДНК в патологии развития человека».
- 2006–2012 гг. «Эпигенетические механизмы возникновения геномных мутаций в патологии эмбрионального развития человека».
- 2013–2020 гг. «Эпигенетический компонент соматической вариабельности генома при патологии ранних этапов онтогенеза человека».

Персональные достижения и награды сотрудников лаборатории цитогенетики

1. Назаренко Сергей Андреевич – профессор по специальности «Генетика» (1997 г.).
2. Назаренко Сергей Андреевич – Соросовский доцент (1997 г.).
3. Назаренко Сергей Андреевич – член-корреспондент РАМН (2004 г.).
4. Лебедев Игорь Николаевич – грант Президента РФ (2005–2006 гг.).
5. Лебедев Игорь Николаевич – профессор РАН (2016 г.).
6. Лебедев Игорь Николаевич – лауреат премии Томской области в сфере образования, науки, здравоохранения и культуры в номинации «Премии научным и научно-педагогическим работникам, внесшим значительный личный вклад в развитие науки и образования» (2016 г.).
7. Васильев Станислав Анатольевич – лауреат премии Томской области в сфере образования, науки, здравоохранения и культуры в номинации «Премии молодым научным и научно-педагогическим работникам, специалистам, докторантам и аспирантам» (2016 г.).
8. Васильев Станислав Анатольевич – стипендия Президента РФ (2015–2017 гг.).
9. Кашеварова Анна Александровна – грант Фонда Fulbright (2007–2008 гг.).
10. Кашеварова Анна Александровна – лауреат премии Томской области в сфере образования, науки, здравоохранения и культуры в номинации «Премии молодым научным и научно-педагогическим работникам, специалистам, докторантам и аспирантам» (2016 г.).
11. Скрыбин Николай Алексеевич – победитель конкурса разработок молодых ученых в номинации «Биомедицина» в рамках форума U-NOVUS 2017 (2017 г.).

Сотрудники лаборатории цитогенетики (2017 г.)

Лебедев Игорь Николаевич – *руководитель лаборатории цитогенетики, доктор биологических наук, профессор РАН.*

Васильев Станислав Анатольевич – *старший научный сотрудник, кандидат биологических наук.*

Кашеварова Анна Александровна – *старший научный сотрудник.*

Никитина Татьяна Владимировна – *научный сотрудник, кандидат биологических наук.*

Саженова Елена Александровна – *научный сотрудник, кандидат биологических наук.*

Скрыбин Николай Алексеевич – *научный сотрудник, кандидат медицинских наук.*

Толмачёва Екатерина Николаевна – *научный сотрудник, кандидат биологических наук.*

Контактная информация:

Руководитель лаборатории цитогенетики
НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ

д.б.н., профессор РАН

Лебедев Игорь Николаевич

634050, г. Томск, Набережная р. Ушайки, д. 10
Тел.: +7(3822) 51-31-46. Факс: +7(3822) 51-37-44

E-mail: igor.lebedev@medgenetics.ru

**Диссертации, выполненные
на базе лаборатории цитогенетики**

1. *Бурмакина Юлия Эдуардовна*. Цитогенетическая оценка межиндивидуальной вариабельности скорости пролиферации ФГА-стимулированных лимфоцитов человека. Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.15 – «Генетика». Научный руководитель – к.б.н. С.А. Назаренко. 1988 г.
2. *Карташева Ольга Георгиевна*. Полиморфизм ядрышко-образующих районов хромосом у медицинских и спонтанных абортусов. Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.15 – «Генетика». Научный руководитель – к.б.н. С.А. Назаренко. 1992 г.
3. *Назаренко Сергей Андреевич*. Структурно-функциональный полиморфизм хромосом в пре- и постнатальном развитии человека. Диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.00.15 – «Генетика». Научный консультант – член-корр. РАН В.П. Пузырёв. 1992 г.
4. *Карагеоргий Наталья Михайловна*. С-полиморфные варианты хромосом в механизме нарушения эмбрионального развития человека. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.00.15 – «Генетика». Научный руководитель – д.б.н., проф. С.А. Назаренко. 1996 г.
5. *Островерхова Надежда Васильевна*. Молекулярно-цитогенетическое исследование структурных хромосомных перестроек в практике медико-генетического консультирования. Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.15 – «Генетика». Научные руководители – д.б.н., проф. С.А. Назаренко, член-корр. РАН, д.м.н., проф. В.П. Пузырёв. 1997 г.
6. *Суханова Наталья Нестеровна*. Молекулярно-генетический анализ и фенотипическое проявление чистых и мозаичных форм синдрома Шерешевского–Тернера. Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.15 – «Генетика». Научный руководитель – д.б.н., проф. С.А. Назаренко. 1998 г.
7. *Никитина Татьяна Владимировна*. Исследование однородительской дисомии и микросателлитной нестабильности при ранней эмбриональной гибели человека. Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.15 – «Генетика». Научный руководитель – д.б.н., проф. С.А. Назаренко. 1999 г.
8. *Евдокимова Виктория Николаевна*. Исследование связи инактивации X-хромосомы с эмбриолетальностью у человека. Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.15 – «Генетика». Научный руководитель – д.б.н., проф. С.А. Назаренко. 2000 г.
9. *Яковлева Юлия Сергеевна*. Частота и спектр хромосомных нарушений у работников ядерно-химического производства и населения сопредельных территорий. Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.15 – «Генетика». Научный руководитель – д.б.н., проф. С.А. Назаренко. 2000 г.
10. *Толмачёва Екатерина Николаевна*. Молекулярно-генетическая характеристика двух локусов синдрома ломкой X-хромосомы у жителей Западно-Сибирского региона. Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.15 – «Генетика». Научный руководитель – д.б.н., проф. С.А. Назаренко. 2001 г.
11. *Лебедев Игорь Николаевич*. Молекулярно-цитогенетическая характеристика хромосомных аномалий при анэмбрионии и неразвивающейся беременности. Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.15 – «Генетика». Научный руководитель – д.б.н., проф. С.А. Назаренко. 2001 г.
12. *Тимошевский Владимир Анатольевич*. «Молекулярно-цитогенетическое исследование уровня анеуплоидии в интерфазных ядрах клеток человека». Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.15 – «Генетика». Научный руководитель – д.б.н., проф. С.А. Назаренко. 2002 г.
13. *Саженова Елена Александровна*. Молекулярная изменчивость кластера импринтированных генов хромосомы 15 у больных с синдромами Прадера–Вилли и Энгельмана. Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.15 – «Генетика». Научный руководитель – д.б.н., проф. С.А. Назаренко. 2003 г.
14. *Ахмадшин Александр Юрьевич*. Эпидемиология врожденных пороков развития в Сургутском районе Ханты-Мансийского автономного округа: оценка эффективности дородовой диагностики и профилактики. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.00.15 – «Генетика». Научный руководитель – член-корр. РАН, д.б.н., проф. С.А. Назаренко. 2004 г.
15. *Токарева Анастасия Григорьевна*. Исследование материнской и фетальной внеклеточной ДНК при нормальной беременности и нарушениях развития плода. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.00.15 – «Генетика». Научные руководители – член-корр. РАН, д.б.н., проф. С.А. Назаренко, к.б.н. И.Н. Лебедев. 2006 г.
16. *Лебедев Игорь Николаевич*. Эпигенетические модификации генома в эмбриональном периоде онтогенеза человека. Диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.00.15 – «Генетика». Научные консультанты – академик РАН, проф. В.П. Пузырёв, член-корр. РАН, проф. С.А. Назаренко. 2008 г.
17. *Васильев Станислав Анатольевич*. Действие малых доз инкорпорированного плутония-239 на частоту анеуплоидии в соматических клетках человека. Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – «Генетика». Научный руководитель – д.б.н. И.Н. Лебедев. 2010 г.
18. *Кашеварова Анна Александровна*. Цитогенетическая характеристика и эпигенетические механизмы формирования хромосомного мозаицизма при нарушении эмбрионального развития человека. Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – «Генетика». Научный руководитель – д.б.н. И.Н. Лебедев. 2010 г.
19. *Скрябин Николай Алексеевич*. Роль хромосомных нарушений и аберрантного метилирования ДНК в развитии геномной нестабильности при раке молочной железы. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.07 – «Генетика». Научные руководители – д.м.н. М.В. Завьялова, д.б.н. И.Н. Лебедев. 2011 г.
20. *Матвеев Ольга Альбертовна*. Характеристика хромосомных нарушений в эпителиальных клетках при хроническом гастрите и раке желудка. Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – «Генетика». Научные руководители – д.б.н., проф. Л.Н. Уразова, д.б.н. И.Н. Лебедев. 2013 г.
21. *Мельников Александр Александрович*. Цитогенетические эффекты нейтронной терапии у больных злокачественными новообразованиями. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.07 – «Генетика». Научные руководители – академик РАН, проф. Е.Л. Чойнзонов, д.б.н. И.Н. Лебедев. 2013 г.
22. *Беленко Андрей Александрович*. Цитогенетические и физиологические эффекты гамма-излучения и импульсно-периодического рентгеновского излучения в соматических клетках человека. Диссертация на соискание

ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 03.02.07 – «Генетика», 03.03.01 – Физиология. Научные руководители – д.б.н., проф. РАН И.Н. Лебедев, д.б.н., проф. М.А. Большаков. 2016 г.

Литература

1. Васильев Н.В., Пузырёв В.П., Подоплекин В.Д., Рузаев Л.Н., Абанина Т.А., Назаренко С.А., Лемза С.В., Назаренко Л.П. Комплексное клинико-генетическое исследование коренных народностей Западной Сибири. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1987. 165 с.
2. Назаренко С.А., Пузырёв В.П. Высокая частота субтотальной делеции гетерохроматина Y-хромосомы у нижеобских хантов // Генетика. 1984. Т. 20, № 9. С. 1549–1553.
3. Nazarenko S.A., Puzyrev V.P. Genetic drift of marker Y-chromosome del(Y)(q12) in Khanty from lower Ob river // Human Genetics. 1985. V. 71, № 2. P. 100–102.
4. Nazarenko S.A., Puzyrev V.P., Lemska S.V. Y-chromosome heterochromatin and human morphophysiological variability // Acta Genetica Sinica. 1991. V. 18, № 5. P. 424–430.
5. Суханова Н.Н., Лебедев И.Н., Никитина Т.В., Саженова Е.А., Назаренко С.А. Структура хромосомных нарушений у 552 спонтанных абортусов Томской популяции // Медицинская генетика. 2002. Т. 1, № 6. С. 271–276.
6. Назаренко С.А., Карагеоргий Н.М. Межканевые различия С-поллиморфных районов хромосом и эмбрионов человека: возможная роль метилирования ДНК // Генетика. 1995. Т. 31, № 11. С. 1578–1581.
7. Лебедев И.Н., Кашеварова А.А., Скрябин Н.А., Никитина Т.В., Лопаткина М.Е., Мельников А.А., Саженова Е.А., Иванова Т.В., Евтушенко И.Д. Матричная сравнительная геномная гибридизация (агау-СГН) в диагностике хромосомного дисбаланса и CNV-полиморфизма при анембрионии // Журнал акушерства и женских болезней. 2013. Т. 62, вып. 2. С. 117–125.
8. Лебедев И.Н., Назаренко С.А. Тканеспецифичный плацентарный мозаицизм по аутосомным трисомиям у спонтанных абортусов человека: механизмы формирования и фенотипические эффекты // Генетика. 2001. Т. 37, № 11. С. 1459–1474.
9. Евдокимова В.Н., Назаренко С.А. Отсутствие однородительского наследования X-хромосом у спонтанных абортусов с 46,XX-кариотипом // Онтогенез. 2000. Т. 31, № 3. С. 201–204.
10. Никитина Т.В., Саженова Е.А., Суханова Н.Н., Лебедев И.Н., Назаренко С.А. Оценка роли однородительской дисомии в ранней эмбриональной летальности человека // Онтогенез. 2004. Т. 35, № 4. С. 238–246.
11. Толмачёва Е.Н., Васильев С.А., Саженова Е.А., Жигалина Д.И., Григорович Э.И., Никитина Т.В., Мельников А.А., Жабина Е.С., Иванова Т.В., Евтушенко И.Д., Лебедев И.Н. Асимметричная инактивация X-хромосомы у внутриутробно погибших эмбрионов человека // Цитология. 2015. Т. 57, № 11. С. 808–812.
12. Никитина Т.В., Лебедев И.Н., Суханова Н.Н., Назаренко С.А. Гаметические мутации тетраплектидных последовательностей ДНК в норме и патологии раннего периода онтогенеза человека // Генетика. 2005. Т. 41, № 7. С. 770–778.
13. Назаренко С.А., Карташева О.Г., Карагеоргий Н.М. Цитогенетическое исследование abortируемого материала с целью прогноза состояния здоровья матери и потомства: методические рекомендации МЗ СССР. М., 1990. 16 с.
14. Назаренко С.А. Структурно-функциональный полиморфизм хромосом в пре- и постнатальном развитии человека: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М.: МГНЦ РАМН, 1992. 45 с.
15. Назаренко С.А. Изменчивость хромосом и развитие человека. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1993. 200 с.
16. Островерхова Н.В., Назаренко С.А., Лебедев И.Н., Черемных А.Д., Никитина Т.В., Суханова Н.Н. Детекция анеуплоидии у спонтанных абортусов методом сравнительной геномной гибридизации // Генетика. 2002. № 12. С. 1435–1442.
17. Лебедев И.Н., Островерхова Н.В., Никитина Т.В., Суханова Н.Н., Назаренко С.А. Молекулярно-цитогенетическая характеристика хромосомного дисбаланса в клетках спонтанных абортусов с низкой пролиферативной активностью *in vitro* // Генетика. 2003. Т. 39, № 8. С. 1112–1122.
18. Lebedev I.N., Ostroverkhova N.V., Nikitina T.V., Sukhanova N.N., Nazarenko S.A. Features of chromosomal abnormalities in spontaneous abortion cell culture failures detected by interphase FISH analysis // European Journal of Human Genetics. 2004. V. 12, № 7. P. 513–520.
19. Лебедев И.Н., Назаренко С.А. Особенности фенотипической экспрессии аутосомных моносомий при патологии постимплантационного развития человека // Онтогенез. 2004. Т. 35, № 1. С. 53–60.
20. Lebedev I.N. Mosaic aneuploidy in early fetal losses // Cytogenetic and Genome Research. 2011. V. 133, № 2–4. P. 169–183.
21. Никитина Т.В., Лебедев И.Н. Цитогенетика привычного невынашивания беременности // Генетика. 2014. Т. 50, № 5. С. 501–514.
22. Nikitina T.V., Sazhenova E.A., Tolmacheva E.N., Sukhanova N.N., Kashevarova A.A., Skryabin N.A., Vasilyev S.A., Nemtseva T.N., Yuriev S.Y., Lebedev I.N. Comparative cytogenetic analysis of spontaneous abortions in recurrent and sporadic pregnancy losses // Biomedicine Hub. 2016. 1. P. 46099.
23. Лаврова Л.И. Синдром Патау, диагностированный в первом триместре беременности // Генетика человека и патология: материалы I итоговой конференции НИИ медицинской генетики / Под ред. В.П. Пузырёва. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1989. С. 20–21.
24. Rowsey R., Kashevarova A., Murdoch B., Dickenson C., Woodruff T., Cheng E., Hunt P., Hassold T. Germline mosaicism does not explain the maternal age effect on trisomy // American Journal Medical Genetics. Part A. 2013. V. 161A, № 10. P. 2495–2503.
25. Артюхова В.Г., Лебедев И.Н., Маркова Е.В., Светлаков А.В. Структура числовых хромосомных нарушений и особенности их фенотипических эффектов на преимплантационных этапах развития человека // Медицинская генетика. 2009. Т. 8, № 2. С. 19–24.
26. Лебедев И.Н., Черемных А.Д., Назаренко С.А., Светлаков А.В. Полногеномная амплификация ДНК: современные достижения и перспективы использования в преимплантационной генетической диагностике // Проблемы репродукции. 2005. Т. 5. С. 60–67.
27. Скрябин Н.А., Лебедев И.Н., Артюхова В.Г., Жигалина Д.И., Степанов И.А., Кривошекова Г.В., Светлаков А.В. Молекулярное кариотипирование по внеклеточной ДНК из жидкости бластоцеллы как основа неинвазивного преимплантационного генетического скрининга анеуплоидий // Генетика. 2015. Т. 51, № 11. С. 1301–1307.
28. Жигалина Д.И., Скрябин Н.А., Артюхова В.Г., Светлаков А.В., Лебедев И.Н. Распространение реципрокных анеуплоидий на преимплантационном этапе развития на основе данных молекулярного кариотипирования внеклеточной ДНК бластоцисты // Медицинская генетика. 2016. Т. 15, № 4. С. 46–49.
29. Токарева А.Г. Исследование материнской и фетальной внеклеточной ДНК при нормальной беременности и нарушениях развития плода: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2006. 22 с.
30. Lebedev I.N. Cytogenetika probačaja (Cytogenetics of spontaneous abortions) // Genetičko informiranje u praksi (Genetic information in practice) / eds. V. Čulič, J. Pavelič, M. Radman. Zagreb.: Medicinska Naklada, 2016. P. 259–263.
31. Nazarenko S.A., Ostroverkhova N.V., Vasiljeva E.O., Nazarenko L.P., Puzyrev V.P., Malet P. Keratosis pilaris and ulerythema ophryogenes associated with an 18p deletion caused by a Y/18 translocation // American Journal of Medical Genetics. 1999. V. 85. P. 179–182.

32. База данных «Менделеевское наследование у человека» (OMIM). <http://omim.org/entry/604093>
33. Назаренко С.А., Назаренко Л.П., Баранова В.А. Трисомия по дистальному участку 15q, обусловленная семейной сбалансированной транслокацией t(15;16)(q24;p13) и необычный мозаицизм у матери пробанда // Цитология и генетика. 1987. Т. 21, № 6. С. 434–437.
34. Nazarenko S.A., Timoshevsky V.A., Sukhanova N.N. High frequency of tissue specific mosaicism in Turner syndrome patients // *Clinical Genetics*. 1999. V. 56, № 1. P. 59–65.
35. Nazarenko S.A., Ostroverkhova N.V., Spurr N.K. Regional assignment of the human cell cycle control gene *CDC2* to chromosome 10q21 by *in situ* hybridization // *Human Genetics*. 1991. V. 87. P. 621–622.
36. Ostroverkhova N.V., Nazarenko S.A., Rubtsov N.B., Nazarenko L.P., Bunina E.N. Characterization of a small supernumerary ring marker derived from chromosome 2 by forward and reverse chromosome painting // *American Journal of Medical Genetics*. 1999. V. 87, № 3. P. 217–220.
37. Назаренко С.А., Яковлева Ю.С. Цитогенетика человека и хромосомные болезни // Методическое пособие. Томск: STT, 2001. 83 с.
38. Назаренко С.А., Саженова Е.А. Однородительские дисомии и болезни геномного импринтинга: учеб.-метод. пособие. Томск: Печатная мануфактура, 2004. 38 с.
39. Назаренко С.А., Васильева Е.О. Тест-система внешнего контроля качества цитогенетических исследований в учреждениях медико-генетической службы: пособие для врачей. Томск: Печатная мануфактура, 2003. 34 с.
40. Nazarenko S., Sazhenova E., Baumer A., Schinzel A. Segmental maternal heterodisomy of the proximal part of chromosome 15 in an infant with Prader-Willi syndrome // *European Journal of Human Genetics*. 2004. V. 12, № 5. P. 411–414.
41. Лебедев И.Н. Методы цитогенетической диагностики хромосомных болезней // Наследственные болезни: национальное руководство / под ред. Н.П. Бочкова, Е.К. Гинтера, В.П. Пузырёва. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. Гл. 17. С. 453–478.
42. Лебедев И.Н. Хромосомные болезни // Наследственные болезни: национальное руководство / под ред. Н.П. Бочкова, Е.К. Гинтера, В.П. Пузырёва. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. Гл. 22. С. 555–609.
43. Лебедев И.Н. Методы цитогенетической диагностики хромосомных болезней // Наследственные болезни: национальное руководство / под ред. Е.К. Гинтера, В.П. Пузырёва. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. Глава 4. С. 71–91.
44. Лебедев И.Н. Хромосомные болезни // Наследственные болезни: национальное руководство / под ред. Е.К. Гинтера, В.П. Пузырёва. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. Гл. 10. С. 201–228.
45. Кашеварова А.А., Скрябин Н.А., Черемных А.Д., Толмачёва Е.Н., Саженова Е.А., Салюкова О.А., Четчикина Н.Н., Диденко Л.И., Суханова Н.Н., Яковлева Ю.С., Торхова Н.Б., Назаренко Л.П., Magini P., Graziano C., Romeo G., Лебедев И.Н. Клинико-генетическая характеристика недифференцированной умственной отсталости на основе матричной сравнительной геномной гибридизации // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013. Т. 113, № 9. С. 70–74.
46. Kashevarova A.A., Nazarenko L.P., Skryabin N.A., Salyukova O.A., Chechetkina N.N., Tolmacheva E.N., Sazhenova E.A., Magini P., Graziano C., Romeo G., Kučinskas V., Lebedev I.N. Array CGH analysis of a cohort of Russian patients with intellectual disability // *Gene*. 2014. V. 536, № 1. P. 145–150.
47. Kashevarova A.A., Nazarenko L.P., Schultz-Pedersen S., Skryabin N.A., Salyukova O.A., Chechetkina N.N., Tolmacheva E.N., Rudko A.A., Magini P., Graziano C., Romeo G., Joss Sh., Tümer Z., Lebedev I.N. Single gene microdeletions and microduplication of 3p26.3 in three unrelated families: *CNTN6* as a new candidate gene for intellectual disability // *Molecular Cytogenetics*. 2014. V. 7. P. 97.
48. Lebedev I.N., Nazarenko L.P., Skryabin N.A., Babushkina N.P., Kashevarova A.A. A *de novo* microtriplication at 4q21.21-q21.22 in a patient with a vascular malignant hemangioma, elongated sigmoid colon, developmental delay, and absence of speech // *American Journal of Medical Genetics. Part A*. 2016. V. 170A, № 8. P. 2089–2096.
49. Беляева Е.О., Назаренко Л.П., Кашеварова А.А., Скрябин Н.А., Лебедев И.Н. Микродупликация 12q24.12 у пациента с фармакорезистентной эпилепсией и задержкой развития // *Медицинская генетика*. 2016. Т. 15, № 4. С. 6–9.
50. Толмачёва Е.Н., Кашеварова А.А., Скрябин Н.А., Лебедев И.Н. Профиль метилирования ДНК в плацентарных тканях человека // *Молекулярная биология*. 2011. Т. 45, № 3. С. 538–545.
51. Саженова Е.А., Скрябин Н.А., Суханова Н.Н., Лебедев И.Н. Мультилокусные эпимутации импринтома при патологии эмбрионального развития человека // *Молекулярная биология*. 2012. Т. 46, № 2. С. 204–213.
52. Саженова Е.А., Никитина Т.В., Скрябин Н.А., Минайчева Л.И., Иванова Т.В., Немцева Т.Н., Юрьев С.Ю., Емтушенко И.Д., Лебедев И.Н. Эпигенетический статус импринтированных генов в плаценте при привычном невынашивании беременности // *Генетика*. 2017. Т. 53, № 3. С. 364–377.
53. Жигалина Д.И., Скрябин Н.А., Артюхова В.Г., Светлаков А.В., Лебедев И.Н. Молекулярное кариотипирование внеклеточной ДНК из внутритропостной жидкости blastocисты человека, клеток эмбриобласта и трофэктодермы // *Цитология*. 2016. Т. 58, № 6. С. 488–492.
54. Nazarenko M.S., Sleptcov A.A., Lebedev I.N., Skryabin N.A., Markov A.V., Golubenko M.V., Koroleva Iu.A., Kazancev A.N., Barbarash O.L., Puzyrev V.P. Genomic structural variations for cardiovascular and metabolic comorbidity // *Scientific Reports*. 2017. V. 7. P. 41268.
55. Nazarenko M.S., Markov A.V., Lebedev I.N., Freidin M.B., Sleptcov A.A., Koroleva I.A., Frolov A.V., Popov V.A., Barbarash O.L., Puzyrev V.P. A comparison of genome-wide DNA methylation patterns between different vascular tissues from patients with coronary heart disease // *PLoS ONE*. 2015. V. 10 (4). e0122601.
56. Скрябин Н.А., Лебедев И.Н., Толмачёва Е.Н., Вторушин С.В., Слонимская Е.М., Чердынцева Н.В. Эпигенетика процесса раннего лимфогенного метастазирования при раке молочной железы // *Вопросы онкологии*. 2011. Т. 57, № 6. С. 717–721.
57. Скрябин Н.А., Толмачёва Е.Н., Лебедев И.Н., Завьялова М.В., Слонимская Е.М., Чердынцева Н.В. Динамика аномалий метилирования функциональных групп генов при развитии рака молочной железы // *Молекулярная биология*. 2013. Т. 47, № 2. С. 302–310.
58. Denisov E.V., Skryabin N.A., Vasilyev S.A., Gerashchenko T.S., Lebedev I.N., Zavyalova M.V., Cherdyntseva N.V., Perelmuter V.M. Relationship between morphological and cytogenetic heterogeneity in invasive micropapillary carcinoma of the breast: a report of one case // *Journal of Clinical Pathology*. 2015. V. 68, № 9. P. 758–762.
59. Кашеварова А.А., Лебедев И.Н., Назаренко Л.П. Архитектура генома и хромосомные болезни. Синдромы реципрокных микроделетий и микродупликаций: атлас / под ред. В.П. Пузырёва. Томск: Печатная мануфактура, 2014. 56 с.
60. Беляева Е.О., Кашеварова А.А., Никонов А.М., Плотникова О.В., Скрябин Н.А., Назаренко Л.П., Лебедев И.Н. Значимость молекулярного кариотипирования для уточнения диагноза при цитогенетически визуализируемой хромосомной патологии // *Медицинская генетика*. 2016. Т. 17, № 7. С. 17–20.
61. Геномный импринтинг и болезни импринтинга // Пузырев В.П., Степанов В.А. Патологическая анатомия генома человека. Новосибирск: Наука, 1997. С. 100–109.
62. Болезни экспансии тринуклеотидных повторов и антиципация // Пузырев В.П., Степанов В.А. Патологическая анатомия генома человека. Новосибирск: Наука, 1997. С. 119–131.

63. Голубовский М.Д. Век генетики: эволюция идей и понятий. СПб.: Борей Арт, 2000. С. 262.
64. Назаренко С.А. Геномный импринтинг при наследственных болезнях человека // Тезисы докладов 1 (3) Съезда медицинских генетиков. М., 1994. С. 121–122.
65. Nazarenko S.A., Puzyrev V.P., Sukhanova N.N. Prenatal origin of Turner's syndrome in the Siberian populations in connection with analysis of chromosomal imprinting // International Symposium on genomic imprinting and new approaches in identification and mapping of genetic syndromes. November 20–22, 1994. Florence, 1994. P. 100.
66. Лебедев И.Н., Саженова Е.А. Эпимутации импринтированных генов в геноме человека: классификация, причины возникновения, связь с наследственной патологией // Генетика. 2008. Т. 44, № 10. С. 1356–1373.
67. Саженова Е.А., Лебедев И.Н. Эпимутации центра импринтинга KCNQ1OT1 хромосомы 11 при ранней эмбриональной гибели у человека // Генетика. 2008. Т. 44, № 12. С. 1608–1614.
68. Саженова Е.А., Лебедев И.Н. Эпимутации импринтированного гена *PLAGL1* при привычном невынашивании беременности // Медицинская генетика. 2010. Т. 9, № 11. С. 34–38.
69. Саженова Е.А. Молекулярная изменчивость кластера импринтированных генов хромосомы 15 у больных с синдромами Прадера–Вилли и Энгельмана: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск, 2003. 22 с.
70. Саженова Е.А., Лебедев И.Н., Назаренко С.А., Назаренко Л.П., Филимонова М.Н., Корягина О.Ю., Напалкова О.В., Масленников А.Б. Гено-фенотипические корреляции у пациентов с клинической картиной синдрома Прадера–Вилли // Медицинская генетика. 2006. Т. 5, № 1. С. 24–30.
71. Boyle J., Hawkins M., Barton D.E., Meaney K., Guitart M., O'Grady A., Tobi S., Ramsden S.C., Elles R., Gray E., Metcalfe P., Hawkins J.R. Establishment of the first WHO International genetic reference panel for Prader Willi and Angelman Syndromes // European Journal of Human Genetics. 2011. V. 19, № 8. P. 857–864.
72. Евдокимова В.Н., Назаренко С.А. Инактивация X-хромосомы у онтогенезе человека // Онтогенез. 1997. Т. 28, № 4. С. 175–178.
73. Толмачева Е.Н., Кашеварова А.А., Лебедев И.Н. Инактивация X-хромосомы и патология человека // Медицинская генетика. 2009. Т. 8, № 7. С. 9–15.
74. Евдокимова В.Н., Никитина Т.В., Лебедев И.Н., Суханова Н.Н., Назаренко С.А. К вопросу о соотношении полов при ранней эмбриональной летальности у человека // Онтогенез. 2000. Т. 31, № 4. С. 251–257.
75. Толмачева Е.Н., Кашеварова А.А., Суханова Н.Н., Харьков В.Н., Лебедев И.Н. Асимметричная инактивация X-хромосомы у эмбрионов человека с мозаичной трисомией хромосомы 16 // Генетика. 2011. Т. 47, № 3. С. 401–405.
76. Евдокимова В.Н., Путинцева Е.А., Назаренко С.А. Полиморфизм тринуклеотидных CAG-повторов первого экзона гена рецептора андрогенов в популяции г. Томска // Генетика. 2000. Т. 36, № 6. С. 859–862.
77. Толмачева Е.Н., Назаренко С.А. Полиморфизм тринуклеотидных повторов локусов *FRAXA* и *FRAXE* у жителей г. Томска // Генетика. 2002. Т. 38, № 2. С. 268–273.
78. Толмачева Е.Н. Молекулярно-генетическая характеристика двух локусов синдрома ломкой X-хромосомы у жителей Западно-Сибирского региона: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск, 2001. 21 с.
79. Лебедев И.Н. Эпигенетические модификации генома в эмбриональном периоде онтогенеза человека: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Новосибирск, 2008. 32 с.
80. Толмачева Е.Н., Кашеварова А.А., Суханова Н.Н., Саженова Е.А., Лебедев И.Н. Эпигенетическая инактивация гена *RB1* как фактор нестабильности генома: возможный вклад в этиологию хромосомного мозаицизма в эмбриональном периоде развития человека // Генетика. 2008. Т. 44, № 11. С. 1461–1467.
81. Кашеварова А.А., Толмачева Е.Н., Суханова Н.Н., Саженова Е.А., Лебедев И.Н. Оценка статуса метилирования промоторного региона гена контроля клеточного цикла *P14ARF* в плацентарных тканях спонтанных абортусов с хромосомным мозаицизмом // Генетика. 2009. Т. 45, № 6. С. 849–856.
82. Васильев С.А., Толмачева Е.Н., Кашеварова А.А., Саженова Е.А., Лебедев И.Н. Статус метилирования ретротранспозона LINE-1 при хромосомном мозаицизме на ранних стадиях эмбрионального развития человека // Молекулярная биология. 2015. Т. 49, № 1. С. 165–174.
83. Назаренко М.С., Лебедев И.Н., Марков А.В., Слепцов А.А., Кашеварова А.А., Толмачева Е.Н., Фролов А.В., Попов А.В., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Феномен парадоминантного наследования при атеросклерозе // Медицинская генетика. 2014. Т. 13, № 10. С. 41–48.
84. Назаренко С.А. Комбинированное действие химических мутагенов на хромосомы человека: автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 1977. 24 с.
85. Бурмакина Ю.Э. Цитогенетическая оценка межиндивидуальной варибельности скорости пролиферации ФГА-стимулированных лимфоцитов человека: автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 1988. 23 с.
86. Назаренко С.А., Попова Н.А., Назаренко Л.П., Пузырёв В.П. Ядерно-химическое производство и генетическое здоровье. Томск: Печатная мануфактура, 2004. 272 с.
87. Тимошевский В.А., Лебедев И.Н., Васильев С.А., Суханова Н.Н., Яковлева Ю.С., Торхова Н.Б., Пузырёв В.П. Хромосомный и цитомный анализ соматических клеток работников радиохимического производства с инкорпорированным ²³⁹Pu // Радиационная биология и радиоэкология. 2010. Т. 50, № 6. С. 672–680.
88. Назаренко Л.П., Назаренко С.А., Кириллина В.И., Прокопьева Ю.Н. Генетико-экологическая оценка состояния здоровья жителей Якутии. Якутск: С.К.Имидж, 2001. 132 с.
89. Васильев С.А., Тимошевский В.А., Лебедев И.Н. Анеугенный эффект ионизирующего излучения в соматических клетках млекопитающих и человека // Генетика. 2009. Т. 45, № 12. С. 1589–1599.
90. Лебедев И.Н., Тимошевский В.А., Васильев С.А. Анеугенный эффект ионизирующих излучений: новый компонент в оценке генотоксических рисков // Вестник РАМН. 2011. № 9. С. 82–88.
91. Васильев С.А. Действие малых доз инкорпорированного плутония-239 на частоту анеуплоидии в соматических клетках человека: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск, 2010. 22 с.
92. Тимошевский В.А., Лебедев И.Н., Назаренко С.А. Биологическая индикация мутагенных воздействий: анализ числовых хромосомных нарушений в интерфазных клетках человека: учеб. пособие для интернов, ординаторов и слушателей курсов последипломной подготовки / под ред. В.П. Пузырёва. Томск: Печатная мануфактура, 2006. Вып. 7. 40 с. (Серия: Наследственность и здоровье).
93. Назаренко С.А., Тимошевский В.А. Способ оценки мутагенных воздействий: патент РФ на изобретение № 2223494, опубликован 10.02.2004 (приоритет от 15.07.2002).
94. Vasilyev S., Markova E., Belyaev I., Kubes M. DNA damage response in CD133+ stem / progenitor cells from umbilical cord blood: low level of endogenous foci and high recruitment of 53BP1 // International Journal of Radiation Biology. 2013. V. 89, № 4. P. 301–309.
95. Markova E., Somsedikova A., Vasilyev S., Belyaev I., Pobijakova M., Lackova A., Lukacko P. DNA repair foci and late apoptosis / necrosis in peripheral blood lymphocytes of breast cancer patients undergoing radiotherapy // International Journal of Radiation Biology. 2015. V. 91, № 12. P. 934–945.
96. Markova E., Vasilyev S., Belyaev I. 53BP1 foci as a marker of tumor cell radiosensitivity // Neoplasma. 2015. V. 62, № 5. P. 770–776.
97. Васильев С.А., Величевская А.И., Вишневецкая Т.В., Беленко А.А., Грибова О.В., Плаксин М.Б., Старцева Ж.А., Лебедев И.Н. Фоновое количество фокусов γH2AX в клетках человека как фактор индивидуальной радиочув-

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

ЛАБОРАТОРИИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ – 28 ЛЕТ

Л.П. Назаренко

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

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

Д. Уэбстер

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

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

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