

ФГБНУ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова: краткая история*

Гинтер Е.К., Константинова Л.М.

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
Москва, Россия

Медико-генетический научный центр (ФГБНУ МГНЦ) сформировался на базе Института медицинской генетики (ИМГ) АМН СССР. В структуре Института с самого начала была заложена организация научных отделов, в которых разрабатывались бы основные для того времени исследовательские направления: популяционная генетика, клиническая генетика, цитогенетика и биохимическая генетика. Самые заметные изменения в структуре Института и тематике научных исследований произошли в связи с реорганизацией ИМГ АМН СССР во Всесоюзный научный медико-генетический центр в 1989 г. В настоящее время сотрудники ФГБНУ МГНЦ проводят исследования по всем основным направлениям медицинской генетики, разрабатывают уникальные методы эффективной диагностики и новые методы лечения наследственных болезней.

Ключевые слова: Медико-генетический научный центр, Институт медицинской генетики АМН СССР, история, медицинская генетика.

Для цитирования: Гинтер Е.К., Константинова Л.М. ФГБНУ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова: краткая история. *Медицинская генетика* 2019; 18(12): 34-49.

DOI: 10.25557/2073-7998.2019.12.34-49

Автор для корреспонденции: Гинтер Евгений Константинович; **e-mail:** ekginter@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки РФ

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 05.12.2019.

Research Centre for Medical Genetics: Short History

Ginter E.K., Konstantinova L.M.

Research Centre for Medical Genetics
Moscow, Russia

The Research Centre for Medical Genetics (FSBI RCMG) was established based on the Institute of Medical Genetics (IMG) of the USSR Academy of Medical Science. From the very beginning, the structure of the Institute provided for the research departments that would develop the main research areas of that time: population genetics, clinical genetics, cytogenetics and biochemical genetics. The restructuring of the IMG into the All-Union Research Centre for Medical Genetics led to the most noticeable changes in the Institute structure. Research in all major areas of medical genetics, the development of unique methods for the effective diagnosis and treatment of hereditary diseases are currently being carried out at the Center.

Key words: Research Centre for Medical Genetics, Institute of Medical Genetics USSR Academy of Medical Sciences, history, medical genetics.

For citation: Ginter E.K., Konstantinova L.M. Research Centre for Medical Genetics: Short History. *Medical genetics* 2019; 18(12): 34-49. [In Rus]

DOI: 10.25557/2073-7998.2019.12.34-49

Corresponding author: *Eugeny Ginter*; **e-mail:** ekginter@mail.ru

Funding. The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation

Conflict of interest. The author declare no conflict of interests

Accepted: 05.12.2019.

* Статья публикуется по материалам [1] с разрешения издательства.

Медико-генетический научный центр (ФГБНУ МГНЦ) сформировался на базе Института медицинской генетики (ИМГ) АМН СССР, история создания которого связана с инициативой классиков отечественной генетики А.А. Прокофьевой-Бельговской, В.П. Эфроимсона, Е.Ф. Давиденковой, Н.Н. Медведева, С.А. Нейфаха, Е.Е. Погосянц и других. Получив в свое время блестящую научную подготовку в лучших генетических школах страны: у Н.И. Вавилова, С.Н. Давиденкова, Н.К. Кольцова, А.С. Серебровского, Ю.А. Филипченко, — они в начале 60-х годов XX века возглавляли лаборатории в научных медицинских учреждениях. Благодаря их активной позиции по возрождению в СССР медико-генетических исследований, принудительно замороженных в «лысенковско-лепешинский» период, при Президиуме АМН СССР с 1965 г. начал работать Научный совет по комплексной проблеме «Общая и медицинская генетика» (председатель — академик АМН СССР В.Д. Тимаков), а 30 марта 1967 г. был издан приказ № 261 Министерства здравоохранения СССР «Об организации медико-генетических отделений в некоторых поликлиниках Москвы и Ленинграда».

10 апреля 1968 г. на заседании Президиума АМН СССР по предложению Бюро отделения медико-биологических наук (председатель — академик АМН СССР Н.А. Фёдоров), было принято решение о создании Института медицинской генетики АМН СССР путём реорганизации Института экспериментальной биологии АМН СССР. В течение года последовали все необходимые в таких случаях официальные согласования, и в июле 1969 г. было подписано распоряжение Совета Министров СССР об организации Института медицинской генетики (ИМГ) АМН СССР, который открылся 1 октября 1969 г. Директором его был назначен недавно защитивший диссертацию «Цитогенетические эффекты облучения у человека» 37-летний доктор медицинских наук Николай Павлович Бочков.

Важнейшую роль в возрождении генетики человека в стране сыграла поддержка молодого Института со стороны авторитетных генетиков и биологов старшего поколения: С.И. Алиханяна, Б.Л. Астаурова, Д.К. Беляева, Р.Л. Берг, М.Е. Лобашёва, П.Ф. Рокицкого, Б.Н. Сидорова, Н.Н. Соколова, Н.В. Тимофеева-Ресовского, Р.Б. Хесина, Н.И. Шапиро и других. Московские генетики А.А. Малиновский, Н.Н. Медведев, Е.Е. Погосянц, А.А. Прокофьева-Бельговская были привлечены к работе Учёного совета ИМГ СССР, а также для научного руководства в Институте близкими им направлениями генетики человека и медицинской генетики.

С момента создания ИМГ его исследовательская программа предусматривала изучение генетического материала и генетических процессов в норме и патологии у человека и модельных объектов на всех основных уровнях структурно-функциональной организации живых систем: молекулярном, клеточном, онтогенетическом, популяционном — с целью усовершенствования методов диагностики, лечения и профилактики наследственных и врождённых заболеваний человека. Президиум АМН СССР всесторонне поддерживал развитие ИМГ: уже через 2 года после его организации коллектив переехал в новое просторное здание, постоянно закупалось необходимое оборудование, выделялось дополнительное финансирование на расширение численного состава.

В структуре Института с самого начала была заложена организация научных отделов, в которых разрабатывались бы основные для того времени исследовательские направления: популяционная генетика, клиническая генетика, цитогенетика и биохимическая генетика.

Создание научных подразделений потребовало от руководства Института, и прежде всего директора Института Н.П. Бочкова, серьёзных усилий: готовых молодых специалистов в области генетики человека, а особенно клинической генетики, практически не было. Руководители лабораторий должны были научиться сами, чтобы затем обучать сотрудников. Тем не менее, благодаря организаторскому таланту молодого директора и энтузиазму научного коллектива, за короткое время в каждом подразделении начало просматриваться свое лицо.

НАУЧНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ИНСТИТУТА МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ АМН СССР. ПЕРВЫЕ ДВАДЦАТЬ ЛЕТ РАБОТЫ

К 1972 г. в составе четырёх отделов ИМГ активно функционировали 11 лабораторий.

Отдел генетики человека состоял из трёх лабораторий.

В лаборатории общей генетики человека (руководитель — к.м.н. Анатолий Георгиевич Буланов) начали разрабатываться методы изучения генетической структуры популяций достаточно большой численности с помощью анализа родословных. Одновременно разными методами изучалась структура генетического груза в русских северных популяциях. Инициаторами этой работы были к.м.н. А.А. Ревазов и к.ф.-м.н. В.П. Пасеков. Впервые в Институте были использованы компьютерные программы для анализа обширного генеалогического материала, насчитывавшего тысячи

и десятки тысяч человек, для оценки разных компонентов инбридинга и других характеристик российских популяций.

В лаборатории мутагенеза (руководитель — член-корр. АМН СССР, проф. Николай Павлович Бочков) проводилось изучение интенсивности мутационного процесса в двух направлениях: изучение спонтанного мутационного процесса у человека применительно к некоторым доминантным заболеваниям, на соматических клетках человека *in vitro* и химического мутагенеза. Уже в первые годы существования лаборатории аспирантом А.С. Сергеевым была выполнена работа по оценке частоты мутаций в гене нейрофиброматоза 1. В 1977 г. Н.П. Бочков и м.н.с. Н.П. Кулешов на основе результатов многолетних популяционно-цитогенетических исследований в СССР и за рубежом (обобщённые данные по спонтанным абортam, мертворождённым и живорождённым детям) произвели оценку частоты возникновения хромосомных и геномных мутаций. Её среднее значение составило $31,7 \times 10^{-3}$ мутаций на гамету на одно поколение. Обе работы до сих пор признаются в мире как классические.

В лаборатории биохимической генетики (руководитель — д.м.н. Генрих Антонович Анненков) началось изучение ряда ферментов в нормальных клетках и клетках с различными хромосомными нарушениями. А группа к.м.н. К.Д. Краснопольской занялась разработкой методов массового обследования детей и новорождённых для выявления наследственных нарушений обмена веществ, особенно обмена аминокислот и углеводов. Апробированные в отношении детей с умственной отсталостью методы показали свою работоспособность и в дальнейшем стали основными в деятельности всей лаборатории.

В Отдел генетики наследственных болезней человека входили 2 лаборатории.

Лаборатория генетики нервно-психических заболеваний (руководитель — д.м.н. Константин Николаевич Назаров) занялась изучением причин клинического полиморфизма фенилкетонурии, болезни Дюшенна, болезни Дауна и детской шизофрении, исследуя влияние факторов внешней и генотипической среды. Заметную часть работы лаборатории составляли близнецовые исследования, которыми руководил к.м.н. Е.Т. Лильин. Это было восстановление одного из главных направлений в исследованиях Медико-биологического (позже — Медико-генетического) института им. А.М. Горького, которым в 1930—36 гг. руководил проф. С.Г. Левит — оценка значимости наследственных факторов в становлении нормальных и патологических признаков путём сравнения конкордантности по этим признакам моно- и дизиготных близнецов. Ла-

боратория генетики внутренних болезней (руководитель — к.м.н. Раиса Фёдоровна Гарькавцева) сконцентрировалась на изучении генетической гетерогенности эритроцитопатий, в первую очередь, талассемии, генетики муковисцидоза и идиопатического сколиоза. Эти работы, особенно касающиеся эпидемиологии и генетики гемоглобинопатий и муковисцидоза, были пионерскими в нашей стране.

Отдел цитогенетики включал 3 лаборатории.

Лаборатория общей цитогенетики (руководитель — д.б.н. Александр Фёдорович Захаров) в качестве основного направления выбрала проблему линейной неоднородности митотических хромосом. В 1972 г. А.Ф. Захаровым и м.н.с. Н.А. Еголиной на хромосомах китайского хомячка был разработан метод выявления их линейной сегментированности после включения в ДНК в процессе её репликации аналога тимидина — 5-бромдезоксимуридина (БДУ). На основе данного метода было установлено, что сегментация, возникшая после включения БДУ, отражает порядок репликации определённых участков хромосом. Этими же исследователями была предсказана, а затем и экспериментально показана возможность использования метода включения БДУ в течение двух циклов репликации хромосом для изучения сестринских хроматидных обменов. Л.И. Барановской метод включения БДУ был успешно использован для выявления структурно-функциональных особенностей X-хромосомы человека в норме и при заболеваниях, связанных с её изменениями. Профессор А.Ф. Захаров приобрёл широкую известность среди цитогенетиков всего мира благодаря разработке оригинальных методов дифференциального окрашивания хромосом, которые позволили лаборатории стать ведущей как в проведении цитогенетической диагностики у больных с хромосомными аномалиями, так и в подготовке специалистов-цитогенетиков для создававшейся тогда системы медико-генетического консультирования. В рамках исследований по репликационной организации генома млекопитающих, которые начались в лаборатории с 1974 г., Ю.Б. Юровым и Н.А. Ляпуновой с использованием усовершенствованной методики введения и анализа тритиевой метки на радиоавтографах молекул ДНК было показано, что в постнатальных соматических клетках человека и в культурах клеток теплокровных животных размеры репликационных сегментов составляют сотни, а не десятки микронов, как считалось ранее.

Лабораторией цитогенетики человека руководила член-корреспондент АМН СССР, проф. А.А. Прокофьева-Бельговская. Вот как отражены исследования этого коллектива в воспоминаниях самой Александры Алексеевны: «К.Н. Гринберг развил новое ори-

гинальное направление — выяснение последствий хромосомного дисбаланса на клеточном уровне путём всестороннего анализа особенностей культивируемых клеток, полученных от больных и абортусов с хромосомными аномалиями. Плодотворность такого анализа была подтверждена А.М. Кулиевым при изучении хромосомных эмбриолеталей. Сравнительный анализ клеточных циклов нормальных клеточных линий и линий клеток с хромосомным дисбалансом, проведённый В.Н. Кухаренко, и данные, полученные К.Н. Гринбергом, выявили принципиально новый феномен — переход большинства клеток с хромосомным дисбалансом на эмбриональный тип развития и утерю способности клеток к дифференцировке. В процессе этих исследований был создан Музей культивируемых клеток человека с хромосомными и генными мутациями».

Для исследования проблемы полиморфизма гетерохроматических районов хромосом у человека, связанной с тонким анализом хромосом каждого индивидуума в обширных группах населения, под руководством и при непосредственном участии А.А. Прокофьевой-Бельговской и А.Ф. Захарова была создана комплексная программа «Полиморфизм хромосом человека», в осуществлении которой помимо сотрудников трёх лабораторий ИМГ принимали участие цитогенетики из 10 других учреждений страны. Интенсивные поиски методических подходов в этой области привели к созданию в 1976 г. документа, который был рекомендован в качестве базового для цитогенетиков, работающих по проблеме полиморфизма хромосом, как в нашей стране, так и за рубежом.

Лаборатория цитологии (руководитель — д.м.н. Сергей Сергеевич Лагучёв) всесторонне исследовала ранние этапы оогенеза человека, в том числе с использованием электронной микроскопии, гистологического и автордиографического методов. Кроме того, в лаборатории был разработан и в дальнейшем использовался метод органных структур эмбриональных гонад человека. Впервые в мире, удалось установить, что именно 8–9 недели развития плода представляют собой критический период, после которого герминативные клетки способны вступать в профазу мейоза *in vitro*. Е.Ф. Гапиенко и И.В. Маркеловой были получены данные о клеточном цикле оогоний, о продолжительности синтеза ДНК в премейотических ооцитах и в профазе мейоза; определены параметры продолжительности развития женских герминативных клеток человека. После безвременной кончины С.С. Лагучёва в 1974 г. работы по изучению оогенеза человека были остановлены, и лаборатория цитологии прекратила своё существование.

В состав Отдела экспериментальной генетики входили 3 лаборатории.

Лаборатория экспериментальной генетики (руководитель — д.б.н. Владимир Ильич Иванов) изучала взаимодействие генов в онтогенезе многоклеточных организмов, сосредоточившись на двух аспектах этой проблемы: 1) генетическая регуляция процесса детерминации; 2) роль межгенных взаимодействий в морфогенезе отдельных органов и систем. Экспериментальным объектом для рассмотрения первого аспекта была выбрана дрозофила, у которой разделение во времени детерминации и дифференцировки позволило анализировать эти процессы порознь, применяя трансплантацию закладок имажинальных органов и индуцированный соматический мозаицизм. Основу исследований по взаимодействию генов составило фенотипическое изучение маркированных линий организмов, несущих определённые сочетания нормальных и мутантных аллелей, контролирующих морфогенетические процессы (гомеозисные гены). Для установления степени общности получаемых результатов работы велись на филогенетически разных объектах (мышь, дрозофила), при этом у мыши исследовали мутации гомологичные или весьма близкие конкретным наследственным аномалиям развития у человека. Кроме того, проводились работы по экспериментальной иммуногенетике, направленные на изучение генетического контроля антителогенеза и анализ иммуногенетических механизмов гомеостаза внутренней среды организма млекопитающих.

Лаборатория молекулярной биологии (руководитель — д.б.н., профессор Давид Михайлович Спитковский) занималась исследованием принципов структурной организации конденсированного и диффузного хроматина методами биохимического и физико-химического анализа. Этот научный коллектив одним из первых в мире начал изучать проблему хромосомных территорий в интерфазном ядре. Помимо того, использовался разработанный в лаборатории термомеханический метод, уникальный по возможностям анализа структурных переходов модельных систем хроматина в среде, приближающейся по своим параметрам к физиологической. Исследовались: хроматин непосредственно в клетках человека и различные системы выделенного из клеток хроматина, моделирующие его состояние *in vivo*. На клетках человека проводился анализ возможного изменения структурной организации и функциональной активности хроматина при некоторых наследственных заболеваниях. В 1974–83 гг. отдельной группой, основным направлением исследований которой было исследование молекулярно-генетической природы бета-талассемии, руководила к.б.н. С.А. Лим-

борская. В 1980 г. Светлана Андреевна была удостоена звания лауреата премии Ленинского комсомола за цикл работ по изучению структуры генома методами генетической инженерии.

В лаборатории биофизики (руководитель — д.б.н., профессор Павел Иосифович Цейтлин) основное направление работ стало развиваться как следствие обнаруженного её сотрудниками феномена образования качественно нового соединения при взаимодействии ядерных белков с ДНК. В связи с этим научный коллектив стал изучать характер первичных нарушений, вызываемых мутагенами физической и химической природы в макромолекулах дезоксирибонуклеопротеидов.

В деятельности ИМГ, особенно связанной с организацией конференций и подготовкой научных сборников, а также с международным сотрудничеством, заметную роль играл научно-организационный отдел (НОО). Сначала его возглавлял д.м.н. Сергей Захарович Пашенков, а затем д.м.н. Геннадий Васильевич Порядин. Помимо уже названных функций НОО занимался подготовкой отчётов о научной работе Института, установлением связей с другими научными учреждениями, прежде всего Москвы, а затем — созданием филиалов Института, сначала в Минске, а затем — в Томске. Понадобилось совсем немного времени, чтобы эти филиалы превратились в самостоятельные Институты с оригинальной тематикой и огромной продуктивностью. С точки зрения придания большего веса медицинской генетике в стране, это было исключительное событие. Инициатива в создании филиалов принадлежала директору ИМГ академику Н.П. Бочкову, а обучение их сотрудников, в том числе в аспирантуре, нередко проходило в стенах разных лабораторий Института.

Необходимо также упомянуть, что в Институте с самого начала его работы существовал виварий, который в соответствии с утверждённой тематикой обеспечивал различными линиями мышей и крыс ряд лабораторий Института. Долгое время виварий возглавлял и поддерживал в образцовом порядке Анатолий Николаевич Чичков. В 90-х годах, когда для науки наступили материально трудные времена, возможности удовлетворять потребность в экспериментальных животных резко уменьшились, и виварий был закрыт.

Уже в 1975 г. было подготовлено небольшое издание «Современное состояние исследований по медицинской генетике в СССР» [2], где были представлены достижения сотрудников ИМГ в изучении мутагенеза (В.С. Журков с соавт.), генетики наследственных болезней (С.С. Дяченко с соавт.), иммуногенетики человека (Л.А. Певницкий, В.С. Федрунова), цитогене-

тики человека (А.Ф. Захаров, Г.Л. Леликова), наследственных болезней обмена веществ (К.Д. Краснополянская), а также гено- и феноекологии наследственных болезней (А.А. Ревазов).

Таким образом, в перечень главных направлений научных исследований Института в первые 5–6 лет его работы входили: генетика наследственных болезней, хромосомы человека в норме и патологии, биохимическая и молекулярная генетика наследственных болезней, генетическая характеристика популяционных процессов в населении России и сопредельных стран, мутагенез у человека, молекулярная биология хроматина, экспериментальная генетика, иммуногенетика, а также организация медико-генетической службы в стране.

Актуальные научные направления, хорошая для того времени материально-техническая база, широкое вовлечение молодых кадров в научную работу уже в первое десятилетие создали высокий авторитет ИМГ АМН СССР у нас в стране и за рубежом. Институт посещали и выступали с лекциями в его аудиториях выдающиеся генетики В. Маккьюсик, Ж. Лежен, Ф. Фогель, А. Мотульский, К. Берг, Ш. Ауэрбах, Ф. Собельс, Дж. Ниль, У. Шелл, Ц. Картер, Дж. Опитц и многие другие. Институт взаимодействовал с учреждениями США, Франции, ГДР, особенно активно протекало научное сотрудничество с коллегами из Чехословакии и Болгарии. ИМГ инициировал разработку программы «Наследственные болезни» для Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), а затем его питомцы: А.Г. Буланов, А.М. Кулиев, В.Э. Булыженков, — сменяя друг друга, долгие годы возглавляли работу генетической программы Отдела неинфекционных заболеваний ВОЗ, будучи в Женеве постоянными эмиссарами ИМГ, которому было предложено сотрудничество с ВОЗ (Memorandum CC/USSR/MCH(6) 866 7d/GETR — August 6, 1987) в качестве Центра по профилактике наследственных болезней, продолжающееся до настоящего времени.

В 1976–78 гг. ИМГ активно участвовал в организации и проведении XIV Международного генетического конгресса, состоявшегося в Москве в 1978 г. В том же году по следам Конгресса была выпущена книга «Прогресс в медицинской генетике» [3], где были обобщены оригинальные и литературные данные по различным аспектам гетерогенности наследственной патологии человека, предпосылки для изучения которой появились с развитием методов биохимической генетики, с накоплением родословных по редким формам, с пониманием процессов реализации мутаций в патологические признаки. 8 из 14 авторов этого издания — сотрудники ИМГ АМН СССР. Ими написаны главы:

современные тенденции в медико-генетических исследованиях (Н.П. Бочков); распространение и гетерогенность гемоглинопатий (Е.К. Гинтер, Р.Ф. Гарькавцева); генетическая гетерогенность эритроцитарных ферментопатий (К.Д. Краснопольская, Т.Л. Шатская); цитологические проявления хромосомного дисбаланса у человека (К.Н. Гринберг); комплексная оценка фенотипа эмбриолеталей человека (А.М. Кулиев). В заключительной главе книги проблема генетической гетерогенности наследственных болезней рассмотрена в связи с эффективностью медико-генетического консультирования (С.И. Козлова).

В последующие годы были опубликованы многочисленные книги, статьи, доклады в России и за рубежом, а также — 12 методических рекомендаций, разработанных и апробированных в практике медико-генетического консультирования. Эти рекомендации создали основу для организации и дальнейшей работы медико-генетических учреждений в нашей стране.

В 1979 г. вышли «Теоретические проблемы медицинской генетики» — сборник, который подвёл своего рода итог десятилетней исследовательской работы Института, небольшой коллектив которого состоял в это время из 65 научных сотрудников. Авторами были затронуты вопросы биохимической и молекулярной генетики (Г.А. Анненков, С.А. Лимборская), молекулярной биологии (Д.М. Спитковский, П.И. Цейтлин), цитогенетики (А.Ф. Захаров, А.А. Прокофьева-Бельговская), химического мутагенеза у человека (Н.П. Бочков), экспериментальной генетики (В.И. Иванов, Л.А. Певницкий), наследственных болезней (Е.К. Гинтер, С.И. Козлова) [4].

В 1982 г. сотрудники Лаборатории общей цитогенетики В.А. Бенюш, Н.П. Кулешов и Л.И. Барановская вместе со своим руководителем А.Ф. Захаровым подготовили для издательства «Медицина» на базе собранного оригинального материала почти трёхсотстраничное уникальное издание — атлас «Хромосомы человека», лучшее руководство для цитогенетиков не только у нас в стране, но и за рубежом [5].

В 1984 г. было издано руководство для врачей «Медицинская генетика», а по сути, учебник, написанный Н.П. Бочковым, А.Ф. Захаровым и В.И. Ивановым. Долгое время он был основным научным пособием для тех, кто ещё только собирался или уже начал заниматься медицинской генетикой [6]. В 1988 г. книга вышла в ГДР на немецком языке.

Опубликованный в 1986 г. сборник «Диагностика наследственных болезней» [7] включила в себя обзорные статьи сотрудников Института по использованию различных методов: клинико-генеалогического (С.И. Козлова, А.Н. Прытков), синдромологическо-

го (С.И. Козлова, Н.С. Демикова, О.Е. Блинникова), хромосомного (Д.В. Залетаев, Л.И. Барановская, А.Ф. Захаров), биохимического (К.Д. Краснопольская, Т.В. Миренбург), молекулярно-анатомического (С.С. Шишкин, П.С. Громов), генно-инженерного (В.Н. Калинин) и иммунологического (В.М. Писарев). Эта книга стала рабочим инструментом в работе врачей-генетиков и врачей лабораторных генетиков. В статьях изданного в 1987 г. сборника «Профилактика наследственных болезней» [8] был отражён опыт работы ведущих специалистов страны (половина авторов — сотрудники ИМГ РАМН СССР) и новые данные. Описаны ранняя диагностика наследственных болезней, поддающихся лечению; применение скрининговых программ и тотальное обследование на скрытое носительство патологических генов с последующим проспективным медико-генетическим консультированием; проведение профилактических мероприятий, касающихся окружающей среды, и пренатальная диагностика, в арсенале которой уже имелись амниоцентез, ультразвук, биопсия хориона и методы ДНК-диагностики. Проанализированы показания для проведения массового скрининга. Рассмотрены возможности диагностики и лечения ряда наследственных болезней обмена. Предложено расширение целенаправленного использования накопленной информации по медико-генетическому консультированию для профилактики наследственной патологии в форме создания генетических регистров различных типов.

В 1987 г. С.И. Козловой, Н.С. Демиковой и О.Е. Блинниковой в соавторстве с Евой Семановой (ЧССР) был подготовлен уникальный для России справочник-атлас, в который были включены 500 наследственных синдромов, проиллюстрированных собственными фотографиями больных. Эта книга частично явилась результатом совместной научной темы ИМГ с Карловым Университетом в Праге, к настоящему времени выдержала 3 издания и стала настольным справочником практически во всех медико-генетических консультациях [9].

К концу второго десятилетия функционирования Института (1989 г.) структура научных подразделений претерпела заметные изменения. Она была представлена отделом молекулярных исследований, в который входили лаборатории молекулярной биологии (руководитель — проф. Д.М. Спитковский), молекулярной генетики (создана в 1984 г., руководитель — д.б.н. В.Н. Калинин), биохимической генетики (создана в 1982 г., руководитель — проф. С.С. Шишкин), отделом цитогенетики с лабораториями общей цитогенетики (после смерти А.Ф. Захарова его руководителем была избрана д.б.н. Н.А. Ляпунова, клинической ци-

тогенетики (руководитель — д.м.н. Н.П. Кулешов), клеточной фенотипики наследственной патологии; отделом фенотипики с лабораториями генетики развития (руководитель — проф. В.И. Иванов) и иммуногенетики (руководитель — проф. Л.А. Певницкий), отделом популяционных исследований с лабораториями популяционной генетики (руководитель — проф. Е.К. Гинтер), экологической генетики (руководитель — д.б.н. В.А. Спицын), мутагенеза (руководитель — акад. АМН СССР, проф. Н.П. Бочков) и отпочковавшейся от неё лабораторией вычислительных методов (руководитель — д.м.н. А.Н. Чеботарёв), отделом профилактики наследственной патологии с лабораториями клинической генетики с консультативно-поликлиническим отделением (руководитель — д.м.н. С.И. Козлова), пренатальной диагностики (руководитель — д.м.н. А.М. Кулиев) и биохимических диагностических программ (руководитель — д.м.н. К.Д. Краснопольская).

Изменение структуры ИМГ естественным образом привело к частичному изменению тематики его работы. Так, новое направление привнесла в работу Института лаборатория экологической генетики, исследования которой были направлены на изучение эволюционной адаптации человека, а также на сравнительное изучение генетической структуры групп больных профессиональными заболеваниями и лиц, адаптированных к специфическим условиям труда. Лаборатория молекулярной генетики занялась выявлением мутаций в генах редкой наследственной патологии, например, при синдроме Элерса-Данло тип 1, который был диагностирован в ряде семей одной из азербайджанских популяций лабораторией клинической генетики. Лаборатория общей цитогенетики начала исследования рибосомных генов и ядрышковых организаторов в норме и при различной патологии. Лаборатория биохимической генетики сконцентрировалась на изучении разнообразия белков разных тканей в норме и при патологии, используя методы двумерного электрофореза. В лаборатории молекулярной биологии одним из интересных направлений исследований стало продолжение изучения хромосомных территорий в интерфазном ядре с помощью специально разработанных оригинальных методов математического анализа. Лаборатория иммуногенетики преимущественно занималась фундаментальными иммунологическими проблемами и их связью с разнообразной патологией. Лаборатория молекулярной генетики сосредоточилась на разработке векторов для переноса в клетки генетического материала, а также на других проблемах генетической инженерии.

В 1989 г. вышел сборник «Медицинская генетика: теория и практика» — итоги сотрудничества ИМГ

АМН СССР и Институтов Академии наук ЧССР [10]. Сборник включил новейшие разработки учёных двух стран по вопросам диагностики и профилактики наследственных болезней, непосредственно связанные с практическим здравоохранением. Были освещены проблемы организации медико-генетической помощи в условиях существовавших тогда систем здравоохранения СССР и ЧССР, вопросы контроля над интенсивностью мутационного процесса в популяциях человека и профессиональных группах риска. Значительное внимание уделялось проблемам пренатальной диагностики, традиционно широко были представлены цитогенетические исследования наследственных болезней. Нашёл отражение и зародившийся в эти годы системный подход к диагностике наследственных болезней с использованием методов математической статистики и компьютерного анализа. Благодаря правильно выбранной стратегии, за первые двадцать лет своей работы ИМГ АМН СССР под руководством академика АМН СССР Н.П. Бочкова вырос в учреждение высокого научного уровня, известное в мире своими достижениями. За цикл работ по изучению хромосом человека в норме и патологии сотрудникам Института Н.П. Бочкову, А.Ф. Захарову, А.А. Прокофьевой-Бельговской, а также их соавторам Е.Ф. Давиденковой и Е.Е. Погосянц в 1983 г. была присуждена Государственная премия СССР в области науки и техники.

СОЗДАНИЕ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК (МГНЦ РАМН) И ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЕГО РАБОТЫ

Самые заметные изменения в структуре Института и тематике научных исследований произошли в связи с реорганизацией ИМГ АМН СССР во Всесоюзный научный медико-генетический центр (ВНМГЦ) АМН СССР в августе 1989 г. с формированием в рамках Центра двух Институтов: генетики человека и клинической генетики. Руководителем первого Института был выбран проф. С.С. Шишкин, а второго — проф. Е.К. Гинтер. В состав Института генетики человека входили следующие лаборатории: молекулярной генетики (д.б.н. В.Н. Калинин), молекулярной биологии (проф. Д.М. Спитковский), биохимической генетики (д.м.н. С.С. Шишкин), общей цитогенетики (д.б.н. Н.А. Ляпунова), клеточной фенотипики наследственной патологии, генетики развития (член-корр. АМН СССР, проф. В.И. Иванов), иммуногенетики (проф. Л.А. Певницкий), а также новое подразделение — лаборатория генетической токсикологии (д.м.н. И.Н. Лунга), поставившая перед собой задачу

мониторинга генотоксических эффектов и изменения репродуктивной функции в городских популяциях и в производственных коллективах.

В состав Института клинической генетики входили следующие научные лаборатории: наследственных болезней обмена веществ (д.м.н. К.Д. Краснопольская), пренатальной диагностики (после отъезда А.М. Кулиева в США лабораторию возглавила д.б.н. Т.В. Золотухина), клинической цитогенетики (д.м.н. Н.П. Кулешов), генетической эпидемиологии (проф. Е.К. Гинтер), экологической генетики (д.б.н. В.А. Спицын), ДНК-диагностики (д.б.н. О.В. Евграфов). Появление последней лаборатории свидетельствовало о том, что ВНМГЦ начал использовать в практических целях молекулярную генетику: одним из первых заболеваний, в отношении которого она стала применяться, стала миопатия Дюшенна. Прикладные молекулярно-генетические исследования начались и в других научных подразделениях Центра, в частности, в лабораториях молекулярной генетики (гемофилия, талассемия), а также генетической эпидемиологии, преобразованной из лаборатории популяционной генетики (молекулярная генетика муковисцидоза).

Для обеспечения работы Института клинической генетики Минздравом СССР были выделены 84 ставки врачей и среднего медицинского персонала. С целью более эффективной работы научно-поликлинического отдела (НПО) (руководитель — д.м.н. А.Н. Петрин) значительное число врачей-лаборантов генетиков и среднего персонала было включено в состав лабораторий наследственных болезней обмена веществ, ДНК-диагностики, пренатальной диагностики и некоторых других. Этим шагом сразу обеспечивалось применение самых современных методов лабораторной диагностики наследственных болезней. Длительное время НПО, как и научно-консультативный отдел (НКО) муковисцидоза, возглавляемый проф. Н.И. Капрановым, а также 2 лаборатории: клинической цитогенетики и ДНК-диагностики, — размещались, в соответствии с договором, на базе Республиканской детской клинической больницы. Сотрудничество НКО муковисцидоза с лабораторией генетической эпидемиологии Института клинической генетики (группа д.б.н. Н.В. Петровой), а в дальнейшем — и с педиатрическим отделом Саутгемптонского госпиталя в Лондоне (Великобритания) по организации лечебной и иной помощи больным муковисцидозом оказалось чрезвычайно плодотворным. Может быть наиболее показательным является тот факт, что за 15 лет работы коллективу НКО удалось увеличить продолжительность жизни своих пациентов более чем вдвое. За это время была изучена основная часть разнообразия мутаций в гене *CFTR*,

вызывающих данное заболевание, в российской популяции, и разработаны методы детекции этих мутаций. Отдел также использовал разнообразные формы передачи своего опыта различным учреждениям России, в результате в стране появилось более 25 региональных центров помощи больным муковисцидозом. В эти годы МГНЦ РАМН стал Федеральным центром по медицинской генетике МЗ РФ, а НКО муковисцидоза — Федеральным центром МЗ РФ по лечению и реабилитации пациентов с этим заболеванием.

В июне 1992 г. последовало переименование ВНМГЦ АМН СССР в Медико-генетический научный центр (МГНЦ) теперь уже не АМН СССР, а Российской академии медицинских наук (РАМН), т.к. государство СССР перестало существовать. Это был один из самых драматичных периодов в развитии отечественной науки, в частности, и медицинской генетики. Руководил Центром в 1989—2003 гг. академик РАМН Владимир Ильич Иванов. Экономическая нестабильность в стране привела к резкому сокращению финансирования, в том числе — по фонду заработной платы. Возможности для продуктивных исследований резко сократились, молодые сотрудники стали вынужденно покидать МГНЦ для работы в лабораториях США и стран Западной Европы. Тем не менее, костяк научных кадров был в значительной степени сохранён, и в этом велика личная заслуга директора.

Развал СССР практически совпал с началом работ двух больших государственных научных программ: «Приоритетные направления генетики» и «Геном человека». В медико-генетических разделах обеих программ МГНЦ РАМН стал ведущим учреждением-соисполнителем, чьи специалисты выступали руководителями соответствующих тем. Надо отметить, что именно участие в этих программах, как и получение ряда отечественных (РФФИ, РГНФ) и зарубежных грантов, позволило МГНЦ пережить весьма не лёгкое десятилетие горбачёвской перестройки, распада СССР и ельцинских реформ в России.

Попробуем кратко охарактеризовать научную деятельность Центра в эти годы, выделив те исследования, которые представляются наиболее интересными.

В лаборатории генетики развития произошли существенные изменения тематики: она сконцентрировалась на различных аспектах изучения врождённых пороков развития (ВПР) разнообразного генеза, прежде всего хромосомного и моногенного. В 1991—94 гг. совместно с коллегами из Воронежской областной МГК разрабатывается первая в стране компьютерная информационно-поисковая программа для врачей-генетиков и педиатров «СИНГЕН», направленная на диагностику 1920 синдромов, сопровождающихся множественными ВПР. Через

несколько лет эта же лаборатория создаёт ещё одну, не имеющую аналогов в странах СНГ, информационно-поисковую систему «ХРОДИС», ориентированную на выявление синдромальных форм ВПР хромосомного геноза, с фено-кариотипическими характеристиками более 500 полных и частичных моно- и трисомий всех аутосом. К 1997 г. эти программы внедряются в работу ряда медико-генетических учреждений страны.

В лаборатории биохимической генетики в 1998 г. начато новое направление исследований с попыткой генотерапии при миопатии Дюшенна. Были получены векторные конструкции, содержащие ген дистрофина под управлением промотора гена скелетного актина. Показана высокая эффективность введения этой конструкции с помощью микросфер и эффективность экспрессии чужеродного гена дистрофина. Значительные усилия прилагались лабораторией для налаживания культивирования миобластов, которые можно было бы использовать в целях последующего трансгеноза и трансплантации. Но эта работа оказалась для коллектива сложной, и реализовать успешное массовое культивирование миобластов не удалось.

В лаборатории генетической эпидемиологии была создана мощная платформа из популяционно-генетических и медико-генетических технологий, что обеспечило разработку такого нового направления как эпидемиология моногенной наследственной патологии в российских популяциях. Это направление дало возможность не только изучить груз наследственных болезней, его структуру и содержание (спектр наследственных болезней), но и исследовать причины различий в этих характеристиках, обнаруживаемых в популяциях. Часть результатов уникальной работы этой лаборатории изложена в четырёх монографиях [1]. Обследованное население, численность которого давно превысила три миллиона человек, представлено более чем десятью этническими группами, относящихся к разным языковым группам (финно-угорской, тюркской, адыго-абхазской и др.). В них были выявлены тысячи семей с разнообразной менделирующей патологией. Установлено, что во всех российских популяциях основным фактором, вызывающим их дифференциацию по грузу и спектру наследственных болезней, является дрейф генов, эффективность которого варьирует. В лаборатории было впервые проведено картирование генов таких наследственных болезней, как ладонно-подошвенный гиперкератоз и врождённая катаракта, а также выявлены «новые» наследственные болезни.

Лаборатория наследственных болезней обмена веществ, которую с 2002 г. возглавила к.м.н. Е.Ю. Захарова, резко увеличила спектр диагностических методов

для выявления широкого круга наследственных болезней накопления: пероксисомных, а затем — митохондриальных и других наследственных болезней обмена. В практику лаборатории помимо биохимических, широко внедряются методы ДНК-диагностики. Так, к начатым ещё в 1997 г. работам по анализу спектра мутаций при мукополисахаридозе II присоединяется ДНК-диагностика и других наследственных болезней обмена веществ. В 2004 г. были определены спектры мутаций в генах мукополисахаридозов, сфинголипидозов, галактоземии I-го типа, в ядерных и митохондриальных генах при митохондриальных болезнях. С каждым годом количество наследственных болезней обмена веществ, для которых разрабатываются методы диагностики, постоянно возрастает, чему способствует использование такого нового метода биохимической диагностики, как тандемная масс-спектрометрия, и расширение арсенала современного аналитического оборудования. Была внедрена как биохимическая, так и ДНК-диагностика многих наследственных болезней по высушенному пятну крови, что облегчило логистику. Теперь такие пятна поступают в лабораторию, ставшую ведущей в стране по диагностике, включая пренатальную диагностику наследственных болезней обмена веществ, практически со всей территории России.

В том же 2002 г. создаётся Лаборатория генетики сложно наследуемых заболеваний во главе с д.б.н. А.В. Карпухиным. Основным направлением её работы становится генетика рака, сначала молочной железы, а затем и других форм, в частности, рака толстой кишки (первые работы по этой тематике в нашей стране). Особенностью работы этой лаборатории становится поиск условно моногенных форм рака; для рака молочной железы — это те его формы, которые обусловлены мутациями в генах *BRCA1*, *BRCA2* (исследования были проведены совместно с РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина). Исследование мутаций в гене *BRCA1* при раке молочной железы и/или яичников показало, что мутация в экзоне 20 538 ins C встречается у российских больных в 81% случаев, что позволило предположить существование «эффекта основателя». Изучение рака толстой кишки, начатое с наследственного полипоза толстой кишки, обусловленного мутациями в гене *APC*, затем было распространено и на другие условно моногенные формы рака этого типа. В 2006–07 гг. коллектив лаборатории начинает исследования интерферирующих РНК как средства подавления активности выбранных генов. В рамках разработки способов лечения рака на основе нанотехнологий была сконструирована рекомбинантная ретровирусная наноструктура для доставки и экспрессии в раковой клетке малых интерферирующих РНК, способных подавлять действие генов, влияющих на развитие опухоли.

яющих на её жизнеспособность. Составлена экспериментальная панель из интерферирующих РНК, принимающих участие в регуляции сигнальных каскадов при разных типах опухолей, а также получены первые результаты по подавлению экспрессии ряда генов на основе РНК-интерференции.

В 2002 г. под руководством д.б.н. Д.В. Залетаева была создана лаборатория эпигенетики, где впервые в МГНЦ началось исследование функциональной активности генома, изучение метилирования генов и его изменение при различной онкологической патологии. Так как метилирование промоторов генов приводит, как правило, к выключению функции генов и может рассматриваться в качестве одной из форм мутагенеза, то такое изучение создало базу для оценки функциональной активности генома в опухолях разного типа. Лабораторией было доказано, что химерный ген *TMPPSS2/ERG4* может быть использован как диагностический маркер рака предстательной железы; делеция локуса 9p- чаще происходит в опухолях с повышенной скоростью рецидивирования, а частота аномального метилирования гена *RAR*, повышена в опухолях, не склонных к быстрому рецидивированию; в кожных меланомах повреждение короткого плеча хромосомы 9 и гена *p16* происходит чаще, чем в диспластическом невусе. Коллектив становится одним из ведущих в мире по использованию анализа так называемого «непредвзятого метилирования» в оценке функционального состояния генома в клетках опухолей разного типа. В лаборатории разрабатываются также методы диагностики других наследственных болезней. Так, была создана тест-система для выявления аномального метилирования участков *FRAXA*, *FRAHE* и *FRAHF*, позволяющая выявлять 99% метилированных полных мутаций в гене *FMR1* при синдроме Мартина-Белл.

В 2002 г. на должность руководителя лаборатории ДНК-диагностики вместо уехавшего на работу в США О.В. Евграфова, был избран к.б.н. А.В. Поляков. С этого момента, кроме разработки методов ДНК-диагностики всё более широкого круга наследственных болезней, лаборатория в расчёте на выявление их «новых» генов апробирует методы генетического картирования. Вскоре сотрудникам удалось выявить «новый» ген одной из форм нервальной амиотрофии, который оказался геном легких нейрофиламентов. Позже, в 2003 г., сотрудники впервые в мире обнаружили у больных нервальной амиотрофией Шарко-Мари-Тута типа 2А мутацию в гене метафизина. Затем были выявлены 7 различных мутаций (6 из которых ранее не описаны) в гене ламина у больных различными ламинопатиями: мышечной дистрофией Эмери-Дрейфуса, дилатационной кардиомиопатией, поясничноконечност-

ной мышечной дистрофией и аутосомно-рецессивной полинейропатией. Дальнейшие результаты работы лаборатории ДНК-диагностики могут быть охарактеризованы как экспоненциально растущее число технологий диагностики всё большего числа преимущественно менделирующей патологии. Так, в 2006 г. разработаны новые методы молекулярной диагностики 15 моногенных наследственных болезней и микроделеционных синдромов. Это позволило лаборатории вплотную заняться проблемой генетической гетерогенности наследственных болезней в российских популяциях, которая важна и с теоретической, и с практической точек зрения. Лаборатория ДНК-диагностики работает практически со всеми территориями России, диагностируя не менее 200 наследственных болезней. Не будет преувеличением сказать, что это — ведущая лаборатория в стране в области ДНК-диагностики наследственных болезней. Две вышеназванные лаборатории разработали диагностические алгоритмы ДНК-диагностики для широкого круга менделирующих наследственных болезней, используя обширный материал по этим заболеваниям, репрезентативный, по крайней мере, для основного населения страны.

Последние декады XX века характеризовались в мировой науке и, особенно, в генетике, резкой «молекуляризацией» и «компьютеризацией» методов исследовательской работы. Несмотря на все финансовые трудности, не остался в стороне от этой глобальной тенденции и коллектив Центра. Обозначились заметные сдвиги в его структуре и тематике.

В 2004 г. в составе МГНЦ РАМН перестало существовать разделение на два Института, т.к. их тематика стала очень сходной. Директором вновь единого Центра в 2004 г. был избран академик РАМН, проф. Евгений Константинович Гинтер.

Структура научных подразделений МГНЦ стала выглядеть следующим образом: отдел молекулярно-биологических и биохимических исследований, в который входили лаборатория молекулярной биологии с группой клеточных культур, возглавляемая д.б.н. Н.Н. Вейко, основным направлением исследований которой стало изучение функциональной роли внеклеточной ДНК в норме и при патологии; лаборатория наследственных болезней обмена веществ (к.б.н. Е.Ю. Захарова); лаборатория ДНК-диагностики (к.б.н. А.В. Поляков); лаборатория молекулярной генетики сложно наследуемых заболеваний (д.б.н. А.В. Карпукхин.); группа биотехнологии (В.В. Честков); группа молекулярной генетики (д.б.н. В.Н. Калинин); лаборатории математического моделирования генетических процессов (д.б.н. А.Н. Чеботарёв); общей цитогенетики (д.б.н. Н.А. Ляпунова); генети-

ки развития (академик РАМН В.И. Иванов); иммуногенетики (рук. Л.А. Певницкий); генетической эпидемиологии (академик Е.К. Гинтер, позже — д.м.н. Р.А. Зинченко); экологической генетики (д.б.н. В.А. Спицын); эпигенетики (д.б.н. Д.В. Залетаев); генетики нарушений репродукции (д.б.н. Л.Ф. Курило) — ещё одна вновь созданная лаборатория, избравшая своей тематикой изучение генетики гаметогенеза и его нарушений при различных типах бесплодия. Большинство перечисленных лабораторий, кроме вновь созданных, продолжали выполнять исследования, охарактеризованные в предыдущем разделе. Клинический сектор состоял из научно-консультативного отдела (НКО) с поликлиническим отделением, который возглавлял д.м.н. Петрин А.Н., а позже — академик РАМН Е.К. Гинтер, и научно-клинического отдела муковисцидоза под руководством д.м.н. Н.И. Капранова. Кроме того, в состав лабораторий пренатальной диагностики, наследственных болезней обмена веществ, ДНК диагностики, генетики нарушений репродукции и генетической эпидемиологии были введены группы врачей-генетиков и врачей лаборантов-генетиков.

В 2004 г. от лаборатории генетической эпидемиологии отпочковалась лаборатория популяционной генетики под руководством д.б.н. Е.В. Балановской. Это подразделение активно включилось в выполнение международной программы по геногеографии населения ойкумены, проделав колоссальную работу по изучению генетического разнообразия сначала митохондриальной ДНК, потом ДНК Y-хромосомы и ядерной ДНК в популяциях бывшего СССР.

В 2008 г. в Центре была сформирована лаборатория генетики стволовых клеток (д.б.н. Д.В. Гольдштейн). В рамках разработки подходов клеточной терапии диабета I-го типа этим научным коллективом была успешно проведена трансфекция культур мультипотентных стромальных клеток из жировой ткани человека препаратами рекомбинантных псевдоаденовирусных наноструктур, несущих ген *PDX1* человека

В виде самостоятельной единицы существовала академическая группа при академике РАМН Н.П. Бочкове, позже она трансформировалась в лабораторию мутагенеза. Её сотрудники не только сохранили основные направления исследований в области мутагенеза, но и стали разрабатывать методы трансфекции мезенхимных мультипотентных клеток стромы генно-инженерной конструкции с генами ангиогенеза *VEGF* и *ANG*. Эта работа была направлена на освоение генотерапии некоторых сосудистых заболеваний и стала одной из первых, если не первой, по использованию генотерапии для лечения.

В эти годы в лаборатории генетики сложно наследуемых заболеваний было установлено, что ингибирование генов *Birc7* и *MCM4* малыми интерферирующими РНК приводит к значительному апоптотическому эффекту, позволяющему использовать химиотерапевтический препарат оксалиплатин при колоректальном раке в низких концентрациях. Показана возможность использования экспрессии генов *Sur*, *MMP7* и *hTERT* в диагностике рака желудка, а также в его дифференциальной диагностике с доброкачественными заболеваниями гастродуоденальной зоны на фоне хронического воспаления.

В лаборатории пренатальной диагностики одним из основных направлений исследований становится выявление клеток и ДНК плода в крови беременной женщины. Для этого используются разные подходы. В частности, были получены новые данные о специфичности экспрессии плацентарного гена *PLAC4* в плазме крови беременных женщин, которые могут быть использованы для неинвазивной диагностики болезни Дауна у плода, так как они свидетельствуют о наличии клеток хориона в крови у матери.

Лаборатория популяционной генетики создаёт картографический атлас изменчивости гаплогрупп Y-хромосомы населения Европы; в нём показана широтная изменчивость, согласующаяся с общеевропейскими трендами этих гаплогрупп, выявлено сходство «среднерусского» генофонда с другими восточно-славянскими народами и народами Поволжья, отличия Русского Севера. В 2008 г. в лаборатории были впервые получены оценки структуры генофондов украинцев, белорусов и положения русского народа в общем генофонде народов Европы по гаплогруппам мтДНК и маркерам Y-хромосомы.

В 2013–14 гг. в Центре появляется оборудование, и сразу в нескольких подразделениях, особенно в лаборатории ДНК-диагностики, начинается освоение и использование методов сиквенса нового поколения (NGS).

Лабораторией эпигенетики в это время было установлено, что в качестве маркеров неблагоприятного прогноза при немелкоклеточном раке лёгкого могут рассматриваться аллельные нарушения локусов D2S405, D3S1300, гиперметилирование промоторов генов *RASSF1A*, *FHIT*, *DAPK1*, снижение экспрессии микроРНК let-7a miR-155 в опухолевой ткани; в качестве маркеров дифференциальной диагностики плоскоклеточного рака лёгкого от других типов рака лёгкого — потеря гетерозиготности и/или микросателлитная нестабильность локусов D9S925, D17S938, аномальное метилирование промоторов генов *CDH1* и *CD44*.

В лаборатории молекулярной биологии к её традиционной тематике добавляется анализ влияния на-

номатериалов на генетический аппарат клетки. Установлено, что димерные бисбензимидазолы и водорастворимые производные фуллеренов снижают уровень окислительного стресса в митохондриях, индуцированного окисленной внеклеточной ДНК, значительно снижая влияние внеклеточной ДНК на экспрессию генома в нормальных и раковых клетках человека. Впервые показано, что димерные бисбензимидазолы могут быть рекомендованы к использованию в качестве эффективных радиопротекторов.

Лаборатория генетической эпидемиологии успешно продолжает геногеографические исследования менделирующей патологии в новых, ещё не изученных, популяциях России. Кроме того, получено экспериментальное подтверждение нового механизма регуляции экспрессии генов — посттранскрипционной позитивной регуляции цис-антисмысловых транскриптов впервые с использованием подавления экспрессии (нокдауна) одного гена на примере генов *RIC8A* и *SIRT3*.

В 2013 г. началась перестройка академической науки, закончившаяся слиянием трёх академий (РАН, РАМН и РАСХН) с образованием единой — Российской академии наук (РАН). Создается Федеральное агентство научных организаций (ФАНО) — подразделение, призванное обеспечить эффективное управление имуществом Академии. Для академических институтов это было сложное время, которое не могло не сказаться на продуктивности их работы. Тем не менее, научная работа в Центре активно продолжалась.

С 2014 г. директором ФГБНУ МГНЦ является д.м.н. (с 2016 г. член-корреспондент РАН) Сергей Иванович Куцев. В структуре Центра появляется лаборатория функциональной геномики (руководитель — к.б.н. М.Ю. Скоблов), выделившаяся из состава лаборатории генетической эпидемиологии. А к.м.н. А.В. Лавров избирается руководителем лаборатории мутагенеза, основным направлением которой становится редактирование генома с целью генотерапии (с 2019 г. руководитель лаборатории мутагенеза — к.м.н. Е.С. Воронина). В 2015 г. сотрудниками впервые были выявлены прогностически значимые дифференциально экспрессированные гены 18 мРНК у пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ) с оптимальным ответом и с неудачей терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК). Разница в уровне экспрессии между группами составила от 1,32 до 26,5 раз. Были обнаружены ассоциации комбинаций генотипов вариаций числа копий 12 генов цитохромов и системы детоксикации ксенобиотиков с качеством ответа больных ХМЛ на терапию ИТК. В 2019 г. в Центре была организована лаборатория редактирования генома (руководитель — к.м.н. С.А. Смирнихина).

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ИНСТИТУТА МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ И МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА

Важную роль Институт медицинской генетики АМН СССР сыграл в создании научных и организационных основ медико-генетической службы СССР, которая в нашей стране начала формироваться с конца 60-х годов прошлого столетия. Это касается, в первую очередь, определения целей и задач медико-генетических консультаций, методов работы врачей-генетиков и врачей-лаборантов-генетиков, потребностей в медико-генетическом консультировании и других проблем.

6 ноября 1969 г. появился Приказ министра здравоохранения СССР Б.В. Петровского за № 813 «Об организации консультативных кабинетов по медицинской генетике в республиканских, краевых, областных больницах» с предписанием организовать 20 консультативных кабинетов: в 13 республиках СССР по одному, а на Украине и в РСФСР — 2 и 5 кабинетов соответственно. В Приказе также были утверждены «Временное положение о консультативном кабинете по медицинской генетике» и «Временные штатные нормативы медицинского персонала консультативных кабинетов по медицинской генетике», а также намечены меры по подготовке специалистов. Всесоюзному НИИ социальной гигиены и организации здравоохранения им. Н.А. Семашко совместно с ИМГ предписывалось до 1973 г. подготовить на основе анализа деятельности созданных кабинетов по медицинской генетике предложения по совершенствованию их работы. Таким образом, этим приказом было положено реальное начало созданию медико-генетической службы в СССР.

В 1972 г. в Институте была организована медико-генетическая консультация (МГК), где научные сотрудники проводили приём семей с наследственной патологией на общественных началах. Цель такой деятельности — разработка научных основ медико-генетического консультирования. Эта работа была поддержана Департаментом здравоохранения г. Москвы. В частности, были выделены для Института дополнительные штаты врачей генетиков, среднего и младшего научного персонала. Помимо этой работы сотрудники медико-генетической консультации разрабатывали проблему генетической обусловленности клинического полиморфизма наследственных болезней. На эту тему был защищён ряд кандидатских диссертаций.

В течение 20 лет ИМГ АМН СССР проводил большую работу по разработке организационных принципов МГК и решению научно-методических основ этой службы. Работа проводилась в тесном контакте с Ми-

нистерством здравоохранения СССР. Медико-генетическая служба в нашей стране сформировалась на основании нескольких Приказов МЗ, в составлении и выполнении которых под руководством академика АМН СССР Н.П. Бочкова активное участие принимали научные сотрудники МГК Института.

Приказом № 1120 от 31 октября 1979 г. «О состоянии и мерах по дальнейшему улучшению профилактики, диагностики и лечения наследственных болезней на ИМГ АМН СССР были возложены функции Центра медико-генетического консультирования с подготовкой кадров для всей страны. Институт отнесся к этому поручению Минздрава с большой ответственностью. Его сотрудники определяли не только стратегию, но и тактику совершенствования медико-генетической службы в стране, оказывали консультативную помощь как семьям с больными наследственной патологией, так и сотрудникам медико-генетических кабинетов и консультаций, приезжавшим со всей страны.

С целью разработки организационных основ медико-генетического консультирования был заключен Договор между ИМГ АМН СССР и Институтом санитарного просвещения МЗ СССР. В большом количестве были выпущены наглядные пособия по разным вопросам медицинской генетики для врачей и населения (буклеты, памятки), вышли научно-популярные статьи в газетах и журналах. Организовывались выступления по радио и телевидению. Проводились опросы врачей и населения по определению уровня знаний по генетике с целью улучшения их обучения. В аспирантуре и на рабочих местах были подготовлены около 20 врачей из разных республик для работы в МГК.

В последующие годы Институт сыграл важную роль в подготовке приказа МЗ СССР за №787 от 12 июня 1985 г. «О мерах по дальнейшему развитию медико-генетической помощи населению», в котором уделялось большое внимание подготовке кадров для МГК на кафедре медицинской генетики ЦОЛИУВ.

Наконец, согласно Приказу №374 от 13 мая 1988 г., в номенклатуру врачебных специальностей и врачебных должностей были впервые введены такие должности, как «врач-генетик» и «врач-лаборант генетик». Следует заметить, что это произошло раньше, чем в Европе и Америке.

Институт также сыграл важную роль в подготовке Приказа МЗ РФ №316 (1993 г.) «О дальнейшем развитии медико-генетической службы Министерства здравоохранения Российской Федерации», положения которого действуют и в настоящее время.

В результате реализации этих распоряжений МЗ РФ, а также Приказов по пренатальной диагностике и неонатальному скринингу в стране сложилась достаточно

строгая трехуровневая система оказания медико-генетической помощи населению. Первый уровень представлен 80 МГК, которые расположены в большинстве субъектов Российской Федерации, 10 из них выполняют функции межрегиональных МГК — это второй уровень службы, третий представлен семью Федеральными центрами, одним из которых является МГНЦ.

Что касается научно-методических принципов МГК, то они активно разрабатывались в научной группе по медико-генетическому консультированию. В определённой степени эффективности таких разработок способствовала совместная научная тема ИМГ (сотрудники названной группы) и Карлова Университета (сотрудники генетической консультации г. Праги), утверждённая АМН СССР. Она успешно выполнялась в течение 15 лет с 1975 г. по 1990 г. Результатом этого сотрудничества были статьи в журналах, в том числе зарубежных; 11 диссертаций (с обеих сторон), в том числе — 2 докторских. Главным итогом совместной работы было написание уже упомянутой монографии «Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование».

В 2005–08 гг. сначала директор ГУ МГНЦ РАМН Е.К. Гинтер, а затем заместитель директора по научной работе В.Л. Ижевская, являясь экспертами ВОЗ, принимали активное участие в совещаниях Комитета экспертов Отдела здравоохранения межправительственной организации Совет Европы, проводившихся с целью подготовки пакета документов по совершенствованию организации медико-генетической службы в Европе.

ОБЩЕСТВЕННО-НАУЧНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

Коллектив Института медицинской генетики АМН СССР с самого начала его становления обращал внимание на широкое распространение медико-генетических знаний в разных аудиториях (молодые учёные, врачи, преподаватели вузов). С этой целью организовывались вечера в Политехническом музее и в самом Институте проводились конференции, симпозиумы, работы представлялись на ВДНХ. В 1972 г. была проведена 1-я школа молодых учёных в Казани, организованная Институтом, в которой принимали участие в качестве лекторов его ведущие генетики и клиницисты. Эта школа сыграла роль в привлечении в ИМГ молодых кадров. Эта и последующие школы молодых учёных: в Ростове Великом, Звенигороде и Москве, где читались лекции практически всеми генетиками старшего поколения, проходили в удивительно неформальной обстановке постоянного общения молодежи со старшим поколением генетиков. Они немало способство-

вали распространению медицинской генетики, нередко сопровождавшемуся впоследствии созданием специальных генетических подразделений в клинических институтах, в т.ч. в Институте психиатрии АМН СССР, Институте неврологии АМН СССР и других медицинских учреждениях Москвы и за пределами столицы.

Для развития медицинской генетики в стране большое значение имела работа Научного совета по медицинской генетике АМН СССР. Функции головной организации совета были возложены на Институт. Осуществлялась координация планов научных работ, экспертная оценка отчетов на регулярно проводимых заседаниях, которые выполняли не только организационные задачи, но и были хорошей школой для их участников.

В 70-е годы прошлого века ИМГ АМН СССР был, по существу, единственным учреждением в СССР, где целенаправленно готовились кадры медицинских генетиков. Ежегодно Институт принимал в аспирантуру и ординатуру 6–8 человек, в том числе целевых аспирантов и ординаторов из союзных республик. Кроме подготовки аспирантов и ординаторов на рабочих местах в лабораториях, для них был организован постоянно действующий семинар, на котором читали лекции руководители лабораторий и ведущие сотрудники Института. Несколько лет работал генетический практикум на дрозофиле, который позволял аспирантам и ординаторам самим убедиться в реальности генетических законов. Всего с 1969 г. по 2015 г. было подготовлено более 160 аспирантов и 90 клинических ординаторов.

В 1973 г. при ИМГ начал функционировать Ученый совет по защите сначала кандидатских, а с 1977 г. — и докторских диссертаций. Длительное время это был единственный в стране Совет, который мог присваивать степени кандидата и доктора медицинских наук по генетике. За период работы Совета с 1973 г. по 2017 г. защищено 100 диссертаций на соискание ученой степени доктора наук и 446 диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Из них сотрудниками Центра — 45 и 271 соответственно.

Большое значение для МГНЦ имела и имеет педагогическая деятельность руководящих специалистов Центра на кафедрах генетики в московских медицинских вузах. Так, почти полтора десятка лет академик РАМН В.И. Иванов возглавлял кафедру генетики медико-биологического факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова, кафедрой медицинской генетики в Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова более 15 лет руководил академик РАМН Н.П. Бочков, кафедру медицинской генетики Российской медицинской академии последипломного образования около

10 лет возглавлял академик РАН Е.К. Гинтер. Член-корреспондент РАН С.И. Куцев в 2013–2019 гг. возглавлял кафедру молекулярной и клеточной генетики медико-биологического факультета Российского научно-исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

УЧАСТИЕ ИМГ АМН СССР И МГНЦ РАМН В СОЗДАНИИ И РАБОТЕ ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКИХ ГЕНЕТИКОВ

Решение о создании Всесоюзного научного общества медицинских генетиков (ВНОМГ) было принято на учредительной конференции 1 сентября 1978 г. Этому предшествовала большая организационная работа, в которой самое активное участие принимали сотрудники ИМГ АМН СССР. В работе конференции участвовали более 100 делегатов, представлявших все республики СССР. На конференции был принят Устав Общества и сформированы руководящие органы — Правление и его Президиум. Председателем Всесоюзного общества медицинских генетиков был избран Н.П. Бочков. Позднее прошли учредительные конференции по созданию республиканских и региональных отделений Общества.

Первый Съезд ВНОМГ прошел в Киеве в 1984 г., второй состоялся в 1990 г. в Алма-Ате. Оба форума показали резко возросший интерес общества к проблемам медицинской генетики: в них участвовали сотни специалистов, не только медицинских генетиков, но и клиницистов, представлявших всю страну. Доклады, заслушанные на съездах, и материалы, представленные на стендах, говорили о том, что работа ведется практически по всем актуальным в мире проблемам медицинской генетики. Стало также очевидным, что подготовка новых поколений медицинских генетиков в стране происходит достаточно успешно. Работа съездов освещалась средствами массовой информации. Были изданы труды съездов.

После распада СССР началась работа по реанимации Общества медицинских генетиков в России, во время которой сотрудники МГНЦ РАМН сыграли важную роль: в ноябре 1991 г. на его базе состоялась Учредительная конференция, и было принято решение о создании Российского общества медицинских генетиков (РОМГ) — правопреемника ВНОМГ.

В 1994 г. в Москве прошел Третий съезд Общества медицинских генетиков — теперь уже РОМГ, на котором был утвержден новый устав общества и избран председателем член-корр. РАМН Е.К. Гинтер. В обширной научной программе приняли участие 243 специалиста, были изданы труды съезда. Четвертый съезд

состоялся в мае 2000 г. в Курске. В его работе участвовали около 400 человек, расширилась тематика съезда. Пятый съезд был проведен в 2005 г. в Уфе. Число участников вновь выросло почти до 500 человек, а программа съезда отражала заметный крен в сторону молекулярно-генетических исследований. В организации всех трёх съездов РОМГ МГНЦ сыграл определяющую роль.

Съезды РОМГ, как и конференции, организованные в периоды между съездами, были очень важными событиями в жизни Общества, так как они позволяли подвести итоги проделанной его членами работы и наметить перспективы дальнейшего развития медицинской генетики в России. Шестой съезд РОМГ прошёл в 2010 г. в Ростове-на-Дону, а седьмой — в 2015 г. в Санкт-Петербурге. На этом съезде был избран новый председатель РОМГ. Им стала д.м.н. В.Л. Ижевская, которая до этого времени длительное время была заместителем председателя РОМГ и много сделала для активного функционирования общества.

МГНЦ и РОМГ в течение ряда лет издавали периодическое издание «Бюллетень Российского общества медицинских генетиков», а с июля 2002 г. начал выходить ежемесячный журнал «Медицинская генетика» — первый профильный журнал по медицинской генетике не только в России, но и в странах СНГ. В состав его учредителей вошли МГНЦ и РОМГ.

Этот обзор является попыткой показать результаты работы Центра, которые определили в значительной мере направления развития медицинской генетики в нашей стране, как в научном, так и в прикладном плане. Хочется надеяться, что в перспективе исследования сотрудников МГНЦ будут оставаться на передовых рубежах развития медицинской генетики в мире.

Краткое изложение истории неизбежно делает его не только формальным, но и в определённой мере, ущербным. История МГНЦ — это история его сотрудников, каждый из которых представлял собой неповторимую личность. За 50 лет существования Центра в нём работали, наверное, не менее тысячи научных сотрудников, создавались и прекращали работу научные лаборатории и группы, открывались новые лаборатории для решения новых задач, возникавших в генетике человека и медицинской генетике. Все они оставили след в эволюции Центра, что можно проследить, изучая научные труды сотрудников.

Завершила работу лаборатория генетики развития, которую с момента её создания возглавлял академик РАМН В.И. Иванов. Именно в ней впервые для Центра началась разработка биоинформационных технологий, направленных на расшифровку механизмов он-

тогенеза человека и возникновение врождённых пороков развития. Заметный вклад в научные достижения Центра и его нынешнюю тематику внесли бывшие руководители его подразделений: член-корреспондент АМН СССР, профессор А.Ф. Захаров (структура и функция хромосом человека), член-корреспондент АМН СССР, профессор А.А. Прокофьева-Бельговская (структура и функция гетерохроматина), д.м.н., профессор К.Д. Краснопольская (наследственные болезни обмена веществ), член-корреспондент АМН СССР, профессор А.Н. Чеботарёв (математическое моделирование и количественные исследования в области химического и спонтанного мутагенеза), д.б.н., профессор Д.М. Спитковский (молекулярная биология), д.б.н., В.А. Спицын (экологическая генетика), д.м.н. А.А. Ревазов (популяционная генетика человека), к.м.н. К.Н. Гринберг (первый в СССР банк эмбриональных и постнатальных фибробластов человека, несущих генные и хромосомные мутации), а также многие-многие ныне здравствующие работающие и бывшие сотрудники Центра.

Список литературы

1. Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр». Краткая история: Акад. РАН Е.К. Гинтер. М.: Издательство — компания КСТ-Интерфорум, 2019. 136 с.
2. Современное состояние исследований по медицинской генетике в СССР (генетика человека и наследственные болезни). М.: ВНИИМЗ МЗ СССР, 1975. 120 с.
3. Прогресс в медицинской генетике (гетерогенность наследственной патологии человека). Под ред. Н.П. Бочкова. М. Медицина, 1978. 256 с.
4. Теоретические проблемы медицинской генетики. Под ред. А.Ф. Захарова. М., 1979. 169 с.
5. Захаров А.Ф., Бенюш В.А., Кулешов Н.П., Барановская Л.И. Хромосомы человека. Атлас. М.: Медицина, 1982. 264 с.
6. Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов В.И. Медицинская генетика (руководство для врачей). М.: Медицина. 1984. 368 с.
7. Диагностика наследственных болезней. Сб. научных трудов. Под ред. С.И. Козловой. М., 1986. 143 с.
8. Профилактика наследственных болезней. Сб. трудов. Под ред. Н.П. Бочкова. М., 1987. 151 с.
9. Козлова С.И., Семанова Е., Демикова Н.С., Блинникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Справочник. Л.: Медицина, 1987. 320 с.
10. Медицинская генетика: теория и практика. (Итоги сотрудничества ИМГ АМН СССР и Институтов Академии наук ЧССР). М., 1989. 169 с.

References

1. Federal'noye gosudarstvennoye byudzhethnoye nauchnoye uchrezhdeniye «Mediko-geneticheskiy nauchnyy tsentr». Kratkaya istoriya: Akad. RAN Ye.K. Ginter. [Federal state budgetary institution «Research Centre for Medical Genetics». Short history: academician RAS Ginter E.K.]—M.: Izdatel'stvo — kompaniya KST-In-

- terforum [M.: Publishing house - company KST-Interforum], 2019. 136 p. (In Russ)
2. Sovremennoye sostoyaniye issledovaniy po meditsinskoj genetike v SSSR (genetika cheloveka i nasledstvennyye bolezni) [The current state of research on medical genetics in the USSR (human genetics and hereditary diseases)]. M.: VNIIMI MZ SSSR [M: VNIIMI USSR Ministry of Health], 1975. 120 p. (In Russ)
3. Progress v meditsinskoj genetike (geterogennost' nasledstvennoj patologii cheloveka). Pod red. N.P. Bochkova. [Progress in medical genetics (heterogeneity of the human hereditary pathology). Ed. by N.P. Bochkov]. M. Meditsina. [M.: Medicine], 1978. — 256 p. (In Russ)
4. Teoreticheskiye problemy meditsinskoj genetiki. Pod red. A.F. Zakharova [Theoretical problems of medical genetics. Ed. by A.F. Zakharov]. M., 1979. — 169 p. (In Russ)
5. Zakharov A.F., Benyush V.A., Kuleshov N.P., Baranovskaya L.I. Khromosomy cheloveka. Atlas [Human chromosomes. Atlas]. M.: Meditsina [M.: MEDICINE], 1982. 264 p. (In Russ)
6. Bochkov N.P., Zakharov A.F., Ivanov V.I. Meditsinskaya genetika (rukovodstvo dlya vrachey) [Medical genetics (a guide for physicians)]. M.: Meditsina [M.: Medicine], 1984. 368p. (In Russ)
7. Diagnostika nasledstvennykh bolezney. Sb. nauchnykh trudov. Pod red. S.I. Kozlovoy [Diagnosis of hereditary diseases. Collection of scientific publications]. Ed. by Kozlova S.I. M., 1986 — 143 p. (In Russ)
8. Profilaktika nasledstvennykh bolezney. Sb. trudov. Pod red. N.P. Bochkova. [Prevention of hereditary diseases. Collection of scientific publications. Ed. by Bochkov N.P.]. M., 1987. 151 p. (In Russ)
9. Kozlova S.I., Semanova E., Demikova N.S., Blinnikova O.E. Nasledstvennyye sindromy i mediko-geneticheskoye konsul'tirovaniye. Spravochnik. [Hereditary syndromes and medical genetic counseling. Handbook]. L.: Meditsina [L.: Medicine], 1987. 320 p. (In Russ)
10. Meditsinskaya genetika: teoriya i praktika. (Itogi sotrudnichestva IMG AMN SSSR i Institutov Akademii nauk CHSSR) [Medical genetics: theory and practice. (Results of the collaboration of IMG of the USSR AMS and the institutes of Czechoslovakia academy of science)]. M., 1989. 169 p. (In Russ)