

Досягнення вітчизняних генетичних технологій

Під час чергового засідання президії Національної академії медичних наук (НАМН) України було заслухано звіт про науково-організаційну діяльність ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України» (далі — Інститут) у 2007–2011 рр.



Директор Інституту, академік НАМН України **Геннадій Бутенко** повідомив, що основними напрямками наукової діяльності Інституту були наступні:

- фундаментальні дослідження механізмів генетичної модифікації клітин та організмів;
- розробка і застосування нових генних технологій для створення генетично модифікованих експериментальних моделей, клітин, організмів, впровадження нових біотехнологічних продуктів та моделей для фармакологічних, фармакогенетичних досліджень;
- експериментальні дослідження шляхів та механізмів спрямованого диференціювання стовбурових клітин дорослого організму з метою їх подальшого застосування для трансплантації при пошкодженні тканин і органів, у лікуванні та профілактиці ряду захворювань;
- визначення інформативних молекулярно-генетичних маркерів ризику розвитку найбільш поширених мультифакторних захворювань з метою виявлення схильності до їх розвитку, для ранньої діагностики, застосування генетично обґрунтованих методів лікування та профілактики.

Кадровий склад Інституту налічує відповідно до штатного розкладу, затвердженого НАМН України 02.04.2012 р., 105 штатних одиниць. Кількість співробітників установи — 124, з них 69 — штатних працівників, 55 — зовнішніх сумісників. В Інституті працюють 68 наукових співробітників, серед яких 9 докторів наук (професорів — 4) та 30 кандидатів наук. Середній вік професорів становить 72,2 року, докторів наук — 65,9, кандидатів наук — 52,6. Серед науковців Інституту 1 академік НАМН та 2 Заслужені діячі наук. За звітний період до Інституту прийнято 18 молодих науковців.

У зв'язку з відсутністю докторантури та аспірантури в Інституті співробітники проходять навчання в аспірантурі в інших наукових організаціях, а також виконують дисертаційні роботи як здобувачі (6 співробітників).

За період 2007–2011 рр. виконувалися — 9 науково-дослідних робіт (НДР), із них фундаментальних досліджень — 7,

прикладних розробок — 2. Завершено виконання 3 фундаментальних НДР. Дублювання виконуваних НДР, багато- і дрібно-темність відсутні. Науково-методичний рівень виконуваних робіт відповідав або був наближеним до світового рівня.

Основні результати науково-дослідної роботи Інституту в галузі фундаментальної науки:

Клоновано ген *LIF* людини (інгібуючий лейкемію фактор) — рекомбінантний фактор підтримання стовбуровості клітин, сконструйовано штам-продуцент цього білка, отримано рекомбінантний білок і показано біологічну активність цього продукту. Створено генетичну конструкцію для забезпечення синтезу *LIF* людини у клітинах ссавців. Проведено трансфекцію клітин ссавців даною генетичною конструкцією та показано її позитивний результат за експресією репортерного гена. Дослідження мають суттєву практичну значимість, яка полягає у можливості вироблення у клітинах прокаріотів у біологічно активній формі рекомбінантного цитокіну *LIF*.

Відпрацьована технологія отримання мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) з пуповинної крові людини, яка дозволяє уникнути шкідливого впливу акту пересівання культур клітин. Дослідження, що проводяться у цьому напрямком, мають велику практичну цінність, оскільки визначають умови використання багатого, перспективного альтернативного джерела МСК, які є на сьогодні основним засобом клітинної терапії.

Вперше ізольована та охарактеризована панель одноланцюгових антитіл, специфічних до маркера гематопоетичних стовбурових клітин — CD34. Проведено розрахунок і синтез олігонуклеотидних праймерів для клонування антигенної детермінанти маркера CD34 людини, що експонована на поверхні стовбурових клітин.

Створено генно-інженерні кон'югати на основі бактеріальної лужної фосфатази з покращеною ферментативною активністю та одноланцюгових антитіл, специфічних до імунологічно значимих антигенів, а також досліджено можливості використання одержаних імунокон'югатів для детектування антигенів *in vitro*. Показано, що імунореагенти такого типу здатні виявляти цільовий білок безпосередньо у плазмі крові при його концентрації навіть до 100 пг/мл (методом вестерн-блотингу).

Одержані гени білків-біолігандів, які дозволяють іммобілізувати на полісахаридних матрицях поліклональні або моно-

клональні одноланцюгові антитіла (scFv) проти певних білків на поверхні клітин. Створено генетичні вектори для бактеріальної експресії цих рекомбінантних білків. Розроблено базові підходи до технології сорбційного мікроколоночного аналізу (для імунологічного виявлення цільових молекул у відносно великих об'ємах).

Дослідження, які пов'язані з використанням сучасних генно-інженерних біотехнологій, дають можливість розробити підходи до одержання високочутливих імунокон'югатів, що являють собою химерні білкові молекули рекомбінантних одноланцюгових антитіл проти цитокінів та маркерних молекул.

Для подальших експериментів із замісної генної терапії атеросклерозу розроблено ефективну та безпечну невірусну систему переносу генів, що забезпечує цільову доставку терапевтичних генів у клітини-мішені.

Уперше в Україні налагоджено сортування клітин на лазерному проточному цитофлуориметрі-сортері за 7 параметрами світлорозсіювання одночасно, включаючи 5 параметрів флуоресценції.

Відпрацьовано технологію генетичної модифікації ембріонів генами зеленого та червоного флуоресцентних білків та їх трансплантації в матки псевдовагітних самок з метою подальшого отримання трансгенних тварин.

Розроблено та удосконалено методики тривимірного культивування клітин із використанням різних матриксів для вивчення процесів гістогенезу та оцінки можливостей створення штучних еквівалентів тканин. Показано виживання в організмі реципієнта протягом 2 тиж клітинних трансплантатів на основі колагену та декальцинованої кістки.

Визначено вплив дисфункції імунної системи, викликані тимектомією, на клітинний склад кісткового мозку у дорослих мишей різних ліній (FVB, CBA/Ca). Виявлено особливості направлено диференціювання МСК кісткового мозку у мишей із дисфункцією імунної системи. Встановлено можливість прямого впливу тимічного гормону на характеристики стромальних клітин-попередників кісткового мозку.

Проводиться вивчення генетичних аспектів виникнення мультифакторіальної патології, виявлення поліморфізму маркерних генів, які визначають розвиток певних захворювань, з метою їх попередження. Розроблено комплекс поліморфних гене-

тичних маркерів для виявлення схильності до розвитку одного з найбільш поширених онкозахворювань — раку молочної залози — для ранньої діагностики, прогнозування виникнення ускладнень з боку серцево-судинної системи при застосуванні стандартних схем фармакотерапії та вибору стратегії профілактичних заходів при обтяженій спадковості.

Основні результати науково-дослідної роботи Інституту в галузі прикладних досліджень:

Розроблено спосіб прогнозування ризику розвитку та ступеня важкості перинатальної патології у новонароджених шляхом визначення поліморфізму певних генів. Серед обстежених 90 новонароджених з важкою перинатальною патологією 100% мали клінічні ознаки перинатального гіпоксичного ушкодження центральної нервової системи, 70% — респіраторний дистрес-синдром, частота некротичного ентероколіту у групі хворих новонароджених становила 36,7%.

Оптимізовано методику ферментативної ізоляції адипозних МСК (аМСК) людини з донорського матеріалу (фрагмента жирової тканини), а також хондроцитів з біоптату донорського пульпозного ядра (ХЦПЯ) міжребцевого диска людини за допомогою колагенази. Досліджено ефект спільного культивування аМСК та ХЦПЯ щодо темпів проліферації цих клітинних типів.

За результатами досліджень опубліковано: 101 статтю (із них за кордоном — 24) та 148 тез доповідей (із них за кордоном — 67). Наукові установи були співавторами 3 підручників. Видано 4 методичні рекомендації та 2 інформаційні листи. Подано 6 пропозицій щодо медико-біологічних нововведень з питань генетичної та регенеративної медицини для включення до щорічного «Інформаційного бюлетеня НАМН України». Створено 4 технології. Зроблено 307 доповідей, у тому числі 163 доповіді на наукових заходах міжнародного рівня. Підготовлено інформаційних матеріалів та пропозицій для Верховної Ради України та Кабінету Міністрів — 2, МОЗ України — 3.

Отримано 12 патентів України на корисні моделі. Сплата зборів проводилася коштом Інституту.

Протягом 2007–2011 рр. Інститут організував і провів 1 науково-практичну конференцію та 4 наукові семінари.

Клініки Інституту не має.

У рамках обміну інформацією та творчих контактів у 2007–2011 рр. здійснювалося співробітництво підрозділів Інституту з рядом закордонних організацій та установ Російської Федерації, Японії, Італії, Швеції, Швейцарії, Ірану, Польщі, США, проте договори про співпрацю укладені

лише з науковими установами Російської Федерації та Японії.

Фінансування діяльності Інституту проводилося відповідно до затвердженого кошторису. Додаткові кошти Інститут отримує за спеціальним фондом. Наповнення спеціального фонду здійснюється за рахунком надходжень у натуральній та грошовій формах з інших джерел власних надходжень у вигляді благодійних внесків та дарунків від фізичних осіб, виконання окремих доручень (стипендія Кабінету Міністрів України для молодих учених) та проведення додаткової господарської діяльності (пригляд тварин у віварію), згідно з накладними, актами передачі та заявами, оформленими належним чином. У зв'язку з тим, що Інститут не має власного приміщення та здебільшого використовує обладнання інших інститутів, наповнення спеціального фонду держбюджету тепер обмежено і може здійснюватися здебільшого за рахунок інших джерел власних надходжень (благодійні внески, дарунки, гуманітарна допомога фізичних та юридичних осіб, кошти для виконання цільових заходів).

Контрольно-ревізійним управлінням у м. Києві відповідно до річних планів роботи проведено перевірку фінансово-господарської діяльності Інституту за період з 01.01.2009 р. по 01.10.2010 р. За результатами проведеної ревізії було виявлено деякі недоліки та порушення, які було повністю усунуто під час ревізії. За результатами ревізії видано накази № 81-К від 22.11.2010 р., № 84-К від 27.11.2010 р., розпорядження № 2 від 23.11.2010 р. Проведено засідання директорату, на якому було розглянуто та складено план заходів із усунення виявлених порушень. Проведено розширену нараду з керівниками підрозділів та матеріально-відповідальними особами про недопущення в подальшому порушень.

Досі Інститут не має власного приміщення. Співробітники Інституту працюють у лабораторіях інститутів НАМН та НАН України, Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика та Національного університету ім. Т.Г. Шевченка. Ці лабораторні приміщення з обладнанням не належать Інституту та розташовані у різних частинах міста, що ускладнює ефективну координацію роботи колективу з розробки та впровадження найсучасніших напрямків біологічної та медичної науки.

Для забезпечення функціонування структурних підрозділів Інституту необхідне, як альтернатива капітальному ремонту приміщення, оснащення його всіма потрібними комунікаціями, обладнанням, проведення атестації наукових лабораторій та багато іншого, зведення з модульних

блоків комплексної технічно складної будівлі загальною площею 4000 м². Це дозволить протягом року звести за відповідними державними та світовими стандартами будівлю із вмонтованим найсучаснішим обладнанням, лабораторіями, оснащеними за стандартами GLP та GMP, що дозволить забезпечити вітчизняну практичну медичну новітніми технологіями клітинної, тканинної та генної терапії. Загальна вартість проекту — 161,04 млн грн. У 2009–2011 рр. основні засоби за бюджетні кошти не були придбані.

Адміністративно-господарча служба та служба охорони праці виконують свої функції згідно з планом та нормативними актами.

Оцінюючи в цілому діяльність Інституту позитивно, президія відзначила наступні недоліки і проблеми:

1. Існує нагальна необхідність поповнення кадрового складу молодими фахівцями, які мають наукові ступені, зважаючи на те, що середній вік докторів наук становить 65,9, кандидатів наук — 52,6 року.

2. Серед наукових співробітників високий відсоток сумісників (біля 40%).

3. Відсутній план підготовки резерву керівних кадрів.

4. У наданій на перевірку документації відсутні індивідуальні плани роботи виконавців НДР.

5. За наявності наукового міжнародного співробітництва з організаціями та установами США, Італії, Швеції, Ірану, Польщі договори укладені лише з науковими установами Російської Федерації та Японії.

З метою усунення недоліків Президія НАМН України рекомендувала:

Керівництву ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»:

- Розробити план підготовки резерву керівних кадрів.
- Вжити заходи щодо поповнення кадрового складу молодими фахівцями, які мають наукові ступені.
- Забезпечити належне оформлення індивідуальних планів НДР.
- Укласти договори про співпрацю з науковими установами країн далекого зарубіжжя.

Керівництву НАМН України звернутися з клопотанням до Президента України та Кабінету Міністрів України про цільове виділення коштів для добудови будівлі, яка знаходиться на території ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України» і подальшого розташування в ній ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України», а також для придбання для Інституту сучасного лабораторного обладнання.

*Олександр Устінюв,
фото Сергія Бека*