



Созданные на основе лабораторных животных генетические и экспериментальные модели патологий человека являются ключевыми объектами современных биологических, биомедицинских и фармакологических исследований, направленных на получение новых фундаментальных знаний, расшифровку механизмов формирования заболеваний, поиск терапевтических мишеней и разработку новых лекарственных препаратов. Представление о масштабности исследований на модельных организмах можно получить при запросе на сайте NCBI (PubMed) **слова сочетания «animal model»**, показывающем почти 600 тыс. реферируемых работ. При этом изначально медленное повышение годового числа публикаций приостанавливается в 1980-е годы, а затем начиная с 1990-х переходит в фазу экспоненциального роста, продолжающегося по настоящее время. Приостановка и последующее повышение публикационной активности объясняют два важных события, которые произошли в 1980-е годы и предопределили расцвет фундаментальных и прикладных исследований, основывающихся на использовании лабораторных животных. В 1982 г. Ричард Палмитер и его коллеги сообщили о создании первой трансгенной мыши (Nature. 1982. Dec. 16;300(5893):611-615), а семью годами позже (1989 г.) была получена первая нокаутная линия мышей. Разработка технологии целевого выключения (нокаута) отдельных генов была отмечена в 2007 г. Нобелевской премией.

Таким образом, расшифровка геномов человека и лабораторных животных, а также развитие технологий их направленного изменения сформировали новый вектор в организации работ с использованием лабораторных животных, которые были и остаются основными объектами фундаментальных и прикладных биологических исследований, ориентированных на создание новых подходов к лечению болезней и повышению физического и социального благополучия людей. Для управления стремительно растущим разнообразием модельных объектов во всех развитых странах были созданы центры генетических ресурсов (национальные коллекции) лабораторных животных, которые обеспечивают:

- 1) разведение и содержание животных, свободных от видоспецифических патогенов (**specific pathogen free – SPF**);
- 2) формирование криоколлекций биологического материала (эмбрионы, эмбриональные стволовые клетки, мужские и женские гаметы);
- 3) выполнение работ по созданию трансгенных животных;
- 4) высокотехнологичное фенотипирование поведенческих, морфофункциональных и молекулярно-генетических процессов, включая прижизненный имиджинг и омиксные технологии.

Мировое развитие инфраструктуры для работ с использованием генетического разнообразия лабораторных животных пришлось на первое постперестроечное десятилетие. В этот период во многих российских университетах и научно-исследовательских институтах происходило сокращение и даже полное закрытие исследований, выполняемых на лабораторных животных. Недофинансирование текущих расходов и отсутствие современной инфраструктуры сказались на качестве экспериментальных объектов, которые по принятым на тот момент стандартам надлежащей лабораторной практики должны были иметь **SPF-статус и подтвержденное генетическое соответствие**. В 2003 г., осознавая пагубность сложившейся тенденции, академик В.К. Шумный сумел убедить Правительство Российской Федерации в необходимости выделения средств на постройку в ИЦиГ СО РАН современного вивария для производства лабораторных животных **SPF-статуса**. Но уже в ходе реализации проекта стало понятно, что потребителями свободных от патогенов животных могут быть научные организации, которые в состоянии обеспечить сохранение **SPF-статуса в течение эксперимента**, длящегося в отдельных случаях многие месяцы. На тот момент условиями для **SPF-содержания** располагала только одна лаборатория в ИБХ РАН. Поэтому в 2007 г. общая концепция **SPF-вивария была пересмотрена, и на его базе началось создание Центра генетических ресурсов (ЦГР) лабораторных животных с полным набором технологических компетенций, соответствующим самым высоким требованиям для подобных объектов научной инфраструктуры**. По сути, это первый в Российской Федерации ресурсный центр, уникальность которого подтверждает включение ЦГР в национальные реестры уникальных научных установок (RFMEFI61914X0005) и центров коллективного пользования (ЦКП) федерального значения (RFMEFI62114X0010).

В этом выпуске «Вавиловского журнала генетики и селекции» представлены первые итоги работы ЦГР, сформированного на базе SPF-вивария ФИЦ ИЦиГ СО РАН. Значительная часть статей была подготовлена на основе докладов, представленных на 1-й Ежегодной конференции пользователей ЦКП «Центр генетических ресурсов», проведенной в апреле 2015 г. Эти статьи охватывают практически все направления деятельности ЦГР, за исключением работ в области трансгенеза, технология которого находится на стадии освоения. Авторы – ученые из 12 научных учреждений России.

Журнал открывают статьи, посвященные криоархивированию и репродуктивным технологиям. Их значимость нарастает по мере увеличения числа генетических линий лабораторных животных, поддержание которых только путем племенного разведения становится чрезвычайно затратным при увеличении количества линий до 100 и более. Технологии в этой области развиваются так быстро, что включенная в номер статья о формировании криоархива представляет сейчас лишь историческую ценность, поскольку к моменту подготовки выпуска в ЦГР были освоены методы работы с двухклеточными эмбрионами. Такой подход соответствует стандартам криоархивирования, принятым в ведущих мировых центрах. «Синхронизация» методов замораживания, размораживания и пересадки эмбрионов с общепринятыми технологиями является необходимым условием для решения важнейшей задачи ЦГР – обеспечения российским ученым свободного доступа к мировым ресурсам генетического разнообразия модельных организмов. Вместе с тем представленный в этом же разделе опыт оптимизации репродуктивных технологий, а также анализ фенотипических эффектов, обусловленных направленными воздействиями на развивающиеся эмбрионы, вызывают несомненный научный интерес.

Следующий раздел посвящен высокотехнологическому фенотипированию мышей и крыс, в том числе генетических линий крыс, полученных селекционными методами в ИЦиГ СО РАН. Отрадно, что ряд работ основан на изучении поведенческих, иммунофизиологических и репродуктивных характеристик у линий мышей с целевыми мутациями, которые получены российскими учеными, правда в зарубежных лабораториях. Таким образом, ЦГР начинает выполнять важнейшую функцию национальных

коллекций, а именно собирать и изучать генетические линии, полученные соотечественниками. Новизна результатов, представленных в этом разделе, определяется, с одной стороны, оригинальностью исследуемых генотипов, с другой – привлечением к фенотипированию современных методических подходов, таких как функциональная магнитно-резонансная томография, ЯМР спектроскопия, анализ кишечного микробиома и т. д. Материалы публикуемых статей значительно расширяют существующие представления о плейотропных эффектах изучаемых генов. Это имеет не только теоретическое, но и прикладное значение. Фенотипические изменения, наблюдаемые у нокаутных животных, позволяют экспериментально обосновать модели генетически детерминированных нарушений структур и функций организма, а также указать новые направления поиска средств терапевтического воздействия.

Третий раздел выпуска объединяет работы по генетическому и экспериментальному моделированию патологий хирургическими и фармакологическими методами. Раздел открывает небольшой обзор, посвященный истории создания и изучения линии крыс с наследственной стресс-индуцированной гипертензией (НИСАГ). Эта линия является одной из «визитных карточек» ФИЦ ИЦиГ СО РАН в области генетического моделирования социально значимых заболеваний человека. Следует подчеркнуть, что в создании многих модельных объектов ключевую роль играет обеспеченная работой ЦГР возможность использовать адекватные генетические линии лабораторных животных. В частности, это относится к инокуляции иммунодефицитным линиям мышей культур опухолевых клеток человека, тем самым удается получить экспериментальные модели канцерогенеза, которые чрезвычайно востребованы разработчиками новых средств онкодиагностики и онкотерапии. Две статьи из этого раздела относятся к новому для российской фармакологии направлению – оценке фармакологической безопасности, которая предполагает испытание лекарственных средств на животных с различными патологиями.

В заключение выражаю надежду на то, что читатель этого специального выпуска «Вавиловского журнала генетики и селекции» найдет полезную информацию и включится в общий поток пользователей Центра генетических ресурсов лабораторных животных, сформированного на базе SPF-вивария ФИЦ ИЦиГ СО РАН.

*Научный редактор номера
профессор М.П. Мошкин*