

© Коллектив авторов, 2018
УДК 611.018.5:636.934.57:591.157

Л. Б. Узенбаева¹, А. Г. Кижина¹, Л. И. Трапезова², В. А. Илюха¹,
Н. Н. Тютюнник¹, О. В. Трапезов²

МОРФОЛОГИЯ НЕЙТРОФИЛОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У АМЕРИКАНСКОЙ НОРКИ (NEOVISON VISON) РАЗЛИЧНЫХ ОКРАСОВ: МОРФОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

¹ Лаборатория экологической физиологии животных (зав. — канд. биол. наук С. Н. Сергина), Институт биологии Карельского научного центра РАН; ² лаборатория генетики и селекции пушных и сельскохозяйственных животных (зав. — д-р биол. наук О. В. Трапезов), Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН

Цель — изучить влияние гена aleutian (a/a) на строение нейтрофилов периферической крови у американских норок (Neovison vison) различных окрасов.

Материал и методы. Работа проведена на 92 американских норках различных окрасов в возрасте 6 мес. Строение нейтрофилов исследовали в световом микроскопе на мазках периферической крови. С помощью морфометрического анализа определяли площадь и число аномальных гранул в нейтрофилах норок, гомозиготных по гену алеутской окраски (a/a).

Результаты. Нейтрофилы норок, в генотипе которых в гомозиготном состоянии отсутствует алеутский ген (a/a), имеют строение, характерное для других видов млекопитающих. У норок — носителей рецессивной мутации (a/a): алеутской (a/a), сапфировой (a/a p/p), лавандовой (m/m a/a), фиолет (m/m a/a p/p), Шедоу сапфир (S^H/+ a/a p/p), Леопард сапфировый (S^K/+ a/a p/p) и Крестовка сапфир (S/+ a/a p/p) в нейтрофилах наблюдаются аномально большие гранулы. Между норками некоторых окрасов выявлены различия в размерах и числе аномальных гранул в нейтрофилах. По степени выраженности аномалии выделяются норки фиолет (m/m a/a p/p), в нейтрофилах которых число аномальных гранул больше, а их размеры меньше, чем у других окрасов.

Выводы. У всех окрасов норок присутствие в генотипе алеутского гена (a/a) приводит к нарушению структуры нейтрофилов периферической крови. Аномалия гранул нейтрофилов модифицируется генетическим окружением, затрагивающим окраску меха норок.

Ключевые слова: нейтрофилы периферической крови, американская норка (Neovison vison), алеутский ген (a/a), мутации окраски

К настоящему времени у американской норки (Neovison vison) в ходе исторической доместики зарегистрировано 35 мутаций, затрагивающих окраску волосяного покрова, на основе которых сформировано свыше 150 комбинативных цветных форм [2, 3]. Изучение фенотипа мутаций показало, что они обладают широким спектром плейотропного действия. В частности, через морфофункциональную организацию лейкоцитов они могут влиять на клеточный иммунитет, снижая резистентность к вирусным и бактериальным возбудителям заболеваний. В спектре мутаций американской норки специального внимания заслуживает алеутский ген (a/a), который вызывает симптомы, сходные с редким наследственным заболеванием человека — синдромом Чедиака—Хигаши (СЧХ). Подобный генетический дефект наблюдается и у некоторых

других видов животных — крыс, мышей, кошек, касаток, норок, лисиц, песцов и крупного рогатого скота [7, 10].

Характерной особенностью СЧХ является присутствие в лейкоцитах и других типах клеток аномально больших гранул. Кроме нарушения в лейкоцитах, обнаружено ослабление пигментации кожи, волос и глаз [6, 12]. Есть основания полагать, что целлюлярный дефект при СЧХ связан с мутацией гена LYST (lysosomal trafficking regulator), ответственного за регуляцию транспорта лизосом, а также подобных им органелл, в том числе меланосом [7, 11].

У человека аномалия лейкоцитов приводит к летальному исходу в детском возрасте от инфекций или геморрагий, часто предшествующих развитию лимфомоподобной фазы болезни. Лишь незначительное число пациентов доживают

Сведения об авторах:

Узенбаева Людмила Борисовна (e-mail: uzenb@bio.krc.karelia.ru), Кижина Александра Геннадьевна, Илюха Виктор Александрович, Тютюнник Николай Николаевич, лаборатория экологической физиологии животных, Институт биологии Карельского научного центра РАН, 185910, г. Петрозаводск, ул. Пушкинская, 11

Трапезов Олег Васильевич (e-mail: otrapezov@academ.org), Трапезова Людмила Ивановна, лаборатория генетики и селекции пушных и сельскохозяйственных животных, Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН, 630090, г. Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 10

до взрослого состояния. У них признаки СЧХ ассоциированы с фатальной неврологической дисфункцией [8, 13]. У норок — носителей алеутского гена (*ala*) — наблюдаются низкая жизнеспособность, повышенная эмбриональная и ранняя постнатальная смертность, а также снижение устойчивости к вирусному плазмодитозу [2, 3].

В медико-биологических исследованиях в качестве модельного объекта СЧХ чаще всего используются линии лабораторных мышей, несущие гены, замаркированные бежевой окраской (*beige*); очень редко — монорецессивные алеутские норки, волосяной покров которых под влиянием мутации приобрел цвет вороненой стали [7]. По интенсивности патологических изменений в организме они занимают промежуточное положение между пациентами с СЧХ и бежевыми мышами. У алеутских норок так же, как и у пациентов с СЧХ, значительное отклонение от нормы обнаружено в нейтрофилах и менее выраженное (подобно мышам *beige*) в эозинофилах [14].

Цель работы состояла в изучении особенностей структуры нейтрофилов периферической крови у американской норки (*Neovison vison*) различных окрасов.

Материал и методы. Исследование проведено в световом микроскопе на мазках периферической крови от 92 особей американской норки 6-месячного возраста, разводимых на экспериментальной звероферме Института цитологии и генетики СО РАН (14 генотипов) и в звероводческих хозяйствах Республики Карелия (4 генотипа).

Исследовались норки темно-коричневого окраса, близкого к дикому типу. Кроме того, объектом исследования послужили монорецессивные норки [окрасы — серебристо-голубая (*p/p*), пастель (*b/b*), белая хедлунд (*h/h*), алеутская (*a/a*); дирецессивные норки: окрасы — жемчуг двойной (*k/k p/p*), финский топаз (*t^S/t^S b/b*), сапфировая (*a/a p/p*), лавандовая (*m/m a/a*); трирецессивные норки: окрас — фиолет (*m/m a/a p/p*); полудоминантные норки: окрасы — Леопард стандартный (*S^K/+*), Королевская серебристая (*S^R/+*), Черный хрусталь (*C_R/+*); доминантно-рецессивные норки: окрасы — Куйтежская пестрая (*S^K/+b/b*), Снежный топаз (*C_R/+t^S/t^S b/b*), Шедоу сапфир (*S^H/ a/a p/p*), Леопард сапфировый (*S^K/+a/a p/p*), Крестовка сапфир (*S/+a/a p/p*)].

Периферическую кровь у норок получали из хвостовой вены. Мазки окрашивали по Паппенгейму, используя краситель-фиксатор Мая — Грюнвальда и краситель Романовского (MiniMed, Россия). На мазках выявляли нейтрофилы с аномально большими гранулами. Морфометрию гранул (число гранул на 1 сегментоядерный нейтрофил и площадь гранул) проводили с помощью методики NCR (nuclear cell relation), входящей в пакет компьютерной системы анализа изображений «Видеотест» (Россия). В целом параметры установлены для 1299 гранул. Микрофотографии лейкоцитов получены в световом микроскопе Axioscop 40 (Carl Zeiss) с цветной цифровой видеокамерой (Pixera 150ES). Обработку цифрового материала проводили общепринятыми методами

Особенности строения лейкоцитов периферической крови у американских норок (*Neovison vison*) разных окрасов

Окрас и количество животных	Число животных	Генетический символ	Строение гранул
Стандартная темно-коричневая	10	+/+	Нормальное
Серебристо-голубая	10	<i>p/p</i>	»
Пастель	10	<i>b/b</i>	»
Белая хедлунд	10	<i>h/h</i>	»
Жемчуг двойной	2	<i>k/k p/p</i>	»
Финский топаз	3	<i>t^S/t^S b/b</i>	»
Леопард стандартный	4	<i>S^K/+</i>	»
Королевская серебристая	2	<i>S^R/+</i>	»
Черный хрусталь	5	<i>C_R/+</i>	»
Куйтежская пестрая	2	<i>S^K/+b/b</i>	»
Снежный топаз	3	<i>C^R/+t^S/t^S b/b</i>	»
Алеутская	3	<i>a/a</i>	Аномально «гигантские» гранулы присутствуют во всех эозинофилах и базофилах, отдельных нейтрофилах и некоторых лимфоцитах и моноцитах
Сапфировая	8	<i>a/a p/p</i>	»
Лавандовая	3	<i>m/m a/a</i>	»
Фиолет	4	<i>m/m a/a p/p</i>	»
Шедоу сапфир	5	<i>S^H/+a/a p/p</i>	»
Леопард сапфировый	3	<i>S^K/+a/a p/p</i>	»
Крестовка сапфир	5	<i>S/+a/a p/p</i>	»

вариационной статистики с применением непараметрического критерия Вилкоксона—Манна—Уитни.

Работа выполнена с соблюдением международных принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным [9] и «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» [5]. Эксперименты одобрены независимым комитетом по биоэтике ИБ КарНЦ РАН, протокол от 03.10.2011 г.

Результаты исследования. Исследованиями выявлено, что в зависимости от структуры лейкоцитов периферической крови окрасы норок можно разделить на две группы (*таблица*).

В одну группу входят норки, в генотипе которых отсутствует алеутский ген (*a/a*): темно-коричневая, а также серебристо-голубая, пастель, белая хедлунд, жемчуг двойной, финский топаз, Леопард стандартный, Королевская серебристая, Черный хрусталь, Куйтежская пестрая и Снежный топаз. В нейтрофилах у норок этих окрасов в световом микроскопе как у человека и других видов млекопитающих видна едва видимая мелкая зернистость.

Другую группу составляют норки, в генотипе которых в гомозиготном состоянии содержится алеутский ген (*a/a*) — алеутская, сапфировая, лавандовая виолет, Шедоу сапфир,

Леопард сапфировый и Крестовка сапфир. В лейкоцитах этой группы норок (в части нейтрофилов, во всех эозинофилах и базофилах, а также в единичных лимфоцитах) в цитоплазме обнаружены «гигантские» гранулы.

Аномальные лейкоциты периферической крови норок различных генотипов, созданных на основе алеутской мутации, представлены на *рис. 1*.

В нейтрофилах, лимфоцитах и эозинофилах при окраске по Паппенгейму наблюдались гранулы розового цвета, в базофилах — темно-фиолетового. Гранулы нейтрофилов (см. *рис. 1*, а–в), лимфоцитов и базофилов (см. *рис. 1*, ж–м) округлой формы и представлены гомогенным материалом. В эозинофилах, в отличие от перечисленных типов лейкоцитов, аномальные гранулы варьибельны по форме и величине, довольно часто сложной конфигурации, в некоторых из них видны признаки их слияния в единую структуру (см. *рис. 1*, г–е).

У алеутских и комбинативных форм норок, у которых в генотипе присутствует алеутский ген (*a/a*), в нейтрофилах имеются одна или несколько аномальных гранул. Морфометрический анализ показал, что генотипы различаются между собой

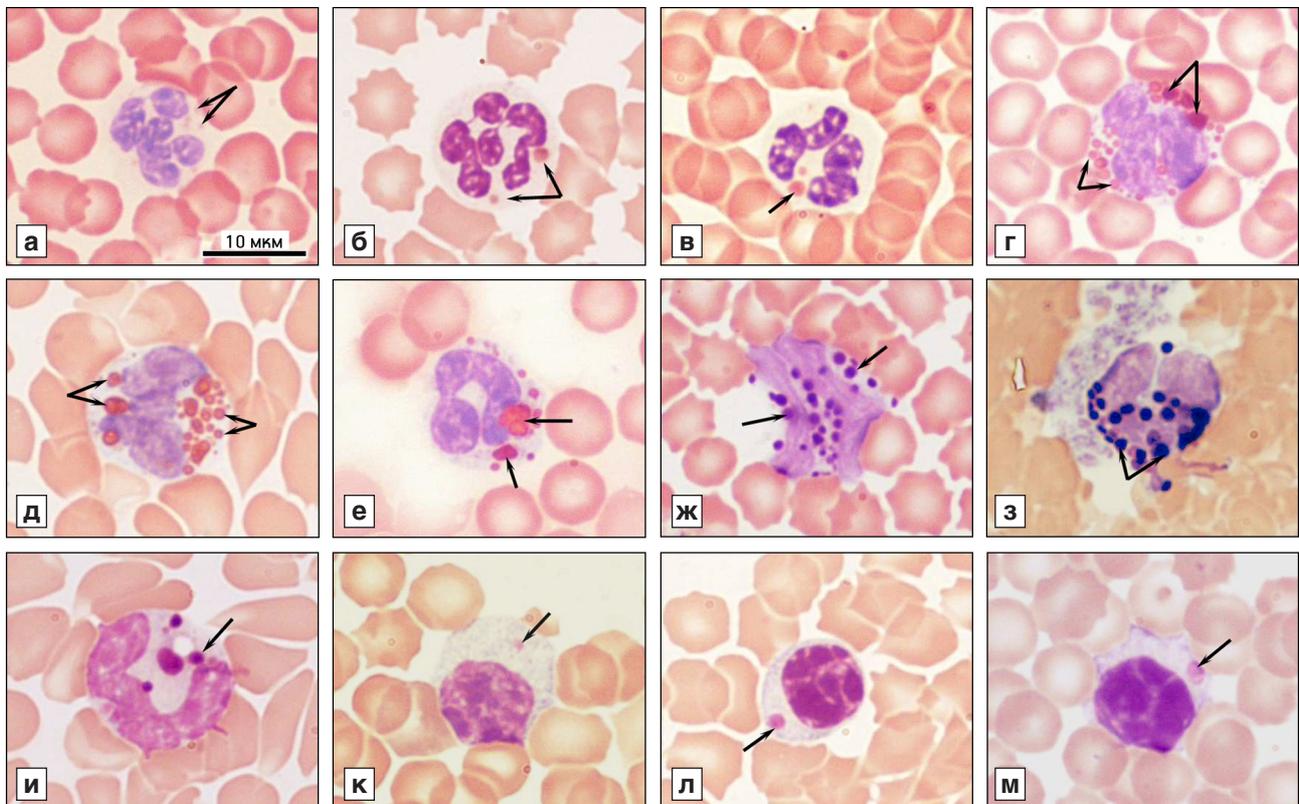


Рис. 1. Лейкоциты периферической крови у норок различных окрасов: алеутская (е), виолет (а, з.) лавандовая (г), сапфировая (б, и, л.), Леопард сапфировый (к, ж), Крестовка сапфир (в), Шедоу сапфир (д, м).

а–в сегментоядерные нейтрофилы; г–е — эозинофилы; ж–и — базофилы; к–м — лимфоциты. Стрелки — аномальные гранулы. Окраска по Паппенгейму. Ув. 200

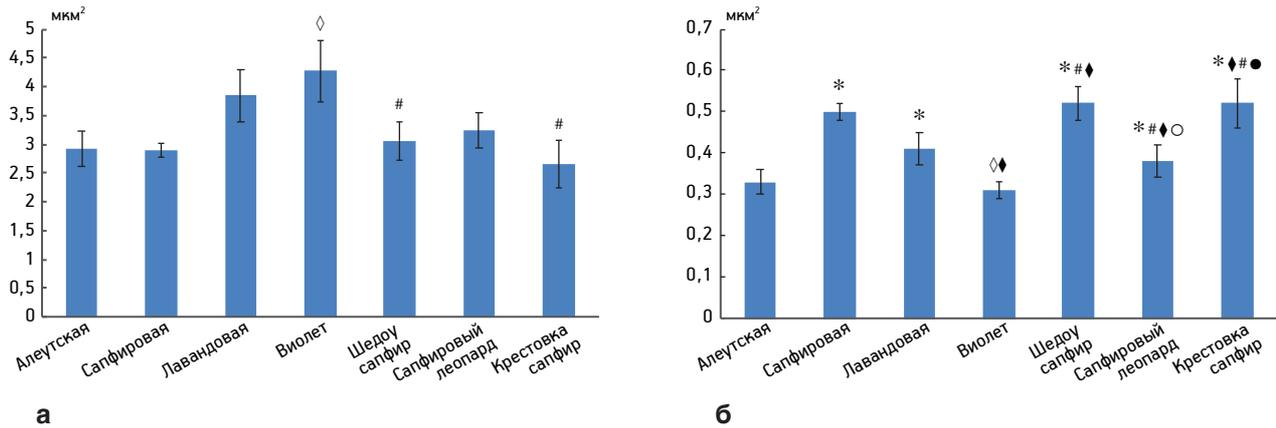


Рис. 2. Морфометрические параметры аномальных гранул в нейтрофилах периферической крови норок, имеющих в генотипе в разной комбинации алеутский ген (а/а).

а — число гранул ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) и б — площадь одной гранулы ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$). По оси абсцисс — окрасы норок; по оси ординат — параметры гранул. Различия значимы по сравнению с: * алеутской, ♦ сапфировой, ♦ лавандовой, # виолет, ○ Шедоу сапфир, ● Леопард сапфировый. Критерий Вилкоксона—Манна—Уитни, $p < 0,05$

по степени дефекта, т.е. по числу и размеру гранул. Причем более значительно различия выражены в размере, чем в числе гранул (рис. 2).

Наименьшее число гранул выявлено в лейкоцитах у окраса Крестовка сапфир — в среднем $2,65 \pm 0,42$ на один сегментоядерный нейтрофил, наибольшее у виолет — $4,27 \pm 0,53$. Изменение площади одной гранулы имеет обратный характер, которая увеличивается от $0,31 \pm 0,02$ мкм² у норок виолет до $0,52 \pm 0,06$ мкм² у Крестовки сапфир. Наибольшее число значимых различий обнаружено между норками виолет и мутантными окрасами из серии «крестовка» — Шедоу сапфир, Леопард сапфировый и Крестовка сапфир.

Обсуждение полученных данных. Наличие в генотипе норок в гомозиготном состоянии гена алеутской окраски (а/а) вносит изменение в структуру лейкоцитов периферической крови. Особенностью лейкоцитов у этих норок является присутствие аномальных «гигантских» гранул. В нейтрофилах их количество меньше, чем в эозинофилах, и колеблется в небольших пределах — от одной до нескольких гранул на лейкоцит. Формирование в нейтрофилах у норок аномальных гранул может быть причиной функциональной недостаточности фагоцитов, а в лимфоцитах рассматриваться как дефект естественных киллеров [10]. Судя по морфологическим наблюдениям, под воздействием алеутского гена (а/а) цитоплазматические гранулы в лейкоцитах увеличиваются.

Цитохимическими методами показано, что по распределению лизосомальных ферментов (альфа-нафтилацетатэстераза, нафтол-AS-D-хлорацетатэстераза) и пероксидазы дефектные структуры в нейтрофилах соответствуют азу-

рофильным, или так называемым первичным гранулам [1, 4]. Популяция вторичных или специфических гранул, образующихся после первичных, не изменяется [14].

Как происходит образование «гигантских» гранул хорошо видно в лейкоцитах в костном мозге. Согласно полученным нами результатам [1] и данным литературы, в нейтрофилах в костном мозгу признаки значительного увеличения размеров гранул обнаружены на более ранних стадиях созревания, чем в эозинофилах, что свидетельствует об особенностях гранулогенеза этих типов лейкоцитов. Аномальные структуры в нейтрофильных миелоцитах состоят из светлого матрикса и мелких гранул краснокирпичного цвета. В зрелых нейтрофилах периферической крови они представлены гомогенным материалом, который окрашивается менее интенсивно.

На выраженность дефекта лейкоцитов, обусловленного алеутской мутацией, может повлиять присутствие и взаимодействие генов, контролирующих пигментацию волосяного покрова. Анализ сходства между различными генотипами норок, содержащими сублетальный аллель а/а, рассчитанного сразу по нескольким показателям (состав лейкоцитарной формулы, количество аномальных гранул в нейтрофилах и эозинофилах), выявил их зависимость от генетического окружения [4]. В настоящей работе, исходя из результатов морфометрического определения параметров (число и площадь) только нейтрофильных аномальных гранул, также установлено, что деструктивный эффект модифицируется генами, затрагивающими пигментацию. Из исследуемого нами набора генетических сочетаний выделяются норки виолет, имеющие в генотипе гены мойл,

алеутского и серебристо-голубого окрасов. В нейтрофилах у норок виолет генерируется особенно большее количество относительно мелких гранул. К этому окрасу по количеству гранул в нейтрофилах приближаются лавандовые норки (см. рис. 2).

Таким образом, в настоящей работе показано, что изменению функций меланосом у норок, гомозиготных по алеутскому гену (а/а), сопутствует нарушение гранулогенеза в лейкоцитах, приводящее к образованию «гигантских» гранул. Наибольшее действие алеутского гена (а/а) проявляется в его комбинации с генами серебристо-голубой окраски (р/р) и мойл (m/m) при образовании трирецессивной формы норок виолет (m/m а/а р/р), в нейтрофилах которых наблюдается максимальное количество аномальных гранул, меньших, чем у других генотипов размеров.

Работа выполнена с использованием научного оборудования Центра коллективного пользования ИБ КарНЦ РАН и коллекции генотипов норок Центра коллективного пользования «Генофонды пушных и сельскохозяйственных животных» Института цитологии и генетики СО РАН.

Финансовое обеспечение исследований осуществлялось из средств федерального бюджета на выполнение государственного задания (№ тем: 0221-2014-0031 и 0324-2015-0004).

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования: Л. Б. У., А. Г. К., О. В. Т., Н. Н. Т.

Сбор и обработка материала: Л. Б. У., А. Г. К., О. В. Т., Л. И. Т.

Статистическая обработка данных: А. Г. К., В. А. И.

Анализ и интерпретация данных: Л. Б. У., А. Г. К., В. А. И., О. В. Т.

Написание текста: Л. Б. У., А. Г. К.

Авторы сообщают об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Кижина А.Г., Узенбаева Л.Б., Илюха В.А., Тютюнник Н.Н. Активность ферментов лейкоцитов американской норки (Neovison vison): генотипические и возрастные особенности // Труды КарНЦ РАН. 2016. № 11. С. 88–96 [Kizhina A. G., Uzenbaeva L. B., Ilyukha V. V., Tyutyunnik N. N. Activity of leukocyte enzymes in American mink (Neovison vison): Genotypic and age-related differences // Trudy Karel'skigo tsentra Rossiiskoi Akademii Nauk. 2016. № 11. P. 88–97. In Russ.]. Doi: 10.17076/eb435.
- Колдаева Е.М., Колдаев Н.А. Доместикация и хозяйственно полезные признаки у пушных зверей // Информ. вестник ВОГиС. 2007. Т. 11, № 1. С. 62–75 [Koldaeva E. M., Koldaev N. A. The effects of domestication on the fur animal production // Informatsionnyi vestnik VOGiS. 2007. Vol. 11, № 1. P. 62–75. In Russ.].
- Трапезов О.В. Регуляторные эффекты генов поведения и управление окрасочным формообразованием у американских норок (Mustela vison Schreber, 1777) // Информ. вестник ВОГиС. 2008. Т. 12, № 1/2. С. 63–83 [Trapezov O. V. The regulation role of genes of behavior in coat color formation in American mink (Mustela vison Schreber, 1777) // Informatsionnyi vestnik VOGiS. 2008. Vol. 12, № 1/2. P. 63–83. In Russ.].
- Узенбаева Л.Б., Трапезов О.В., Кижина А.Г., Илюха В.А., Трапезова Л.И., Тютюнник Н.Н. Влияние мутаций, затрагивающих окраску меха, на структуру лейкоцитов крови у американской норки (Mustela vison Schreber, 1777) // Генетика. 2011. Т. 47, № 1. С. 87–94 [Uzenbaeva L. B., Kizhina A. G., Ilyukha V. A., Tyutyunnik N. N., Trapezov O. V., Trapezova L. I. Effect of mutations affecting coat color on the blood leukocyte structure in the American mink (Mustela vison Schreber, 1777) // Genetika. 2011. Vol. 47, № 1. P. 76–82. In Russ.].
- Этическая экспертиза биомедицинских исследований. Практические рекомендации / Под ред. Ю.Б. Белоусова. М., 2005. 156 с. [Ethical expert assessment of biomedical research. Practical recommendations / Ed. by Yu. B. Belousov. Moscow, 2005. 156 p.].
- Andrews T., Sullivan K. E. Infection in patients with inherited defects in phagocytic function // Clin. Microbiol. Rev. 2003. Vol. 16, № 4. P. 597–621.
- Anistoroaei R., Krogh A. K., Christensen K. A. Frameshift mutation in the LYST gene is responsible for the Aleutian color and the associated Chediak-Higashi syndrome in American mink // Animal. Genet. 2013. Vol. 44, № 2. P. 178–183.
- Balint B., Bhatia K. P. Parkinsonism and other movement disorders associated with Chediak-Higashi syndrome: case report and systematic literature review // Mov. Disord. 2015. Vol. 2, № 1. P. 93–98.
- Declaration of Helsinki. 29th World Medical Association General Assembly, Tokyo, Japan, October, 1975; 52nd World Medical Association General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000.
- Hammer A. S., Andersen T. H., Eriksen T., Kortegaard H. E., Diets H. H., Chriel M. Radiographic evaluation of destructive periodontal disease in blue mink in relation to age and blood morphology // Can. J. Vet. Res. 2005. Vol. 69. P. 128–134.
- Holland P., Torgersen M. L., Sandvig K. A., Simonsen A. LYST affects lysosome size and quantity but not trafficking or degradation through autophagy or endocytosis // Traffic. 2014. Vol. 15. P. 1390–1405.
- Huizing M., Helip-Wooley A., Westbroek W., Gunay-Aygun M., Gahl W. A. Disorders of lysosome-related organelle biogenesis: clinical and molecular genetics // Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. 2008. Vol. 9. P. 359–386.
- Karim M. A., Suzuki K., Fukai K., Oh J., Nagle D. L., Moore K. J., Barbosa E., Falik-Borenstein T., Filipovich A., Ishida Y., Kivrikko S., Klein C., Kreuz F., Levin A., Miyajima H., Regueiro J., Russo C., Uyama E., Vierimaa O., Spritz R. A. Apparent genotype – phenotype correlation in childhood, adolescent, and adult Chediak-Higashi syndrome // Am. J. Med. Genet. 2002. Vol. 108. P. 16–22.
- Spicer S. S., Sato A., Vincent R., Eguchi M., Poon K. C. Lysosome enlargement in the Chediak-Higashi syndrome // Federation Proc. 1981. Vol. 40, № 5. P. 1451–1455.

Поступила в редакцию 14.03.2017

Получена после доработки 06.12.2017

PERIPHERAL BLOOD NEUTROPHIL MORPHOLOGY IN THE AMERICAN MINK (NEOVISON VISON) OF VARIOUS COLORS: A MORPHOMETRIC STUDY

*L. B. Uzenbayeva*¹, *A. G. Kizhina*¹, *L. I. Trapezova*²,
*V. A. Ilyukha*¹, *N. N. Tyutyunnik*¹, *O. V. Trapezov*²

Objective — to examine the effect of aleutian gene (a/a) on the morphology of blood neutrophils in American mink (Neovison vison) of various colors.

Materials and methods. The study was performed on American minks (Neovison vison) of several colors (n=92, 6 months-old animals). The morphology of neutrophils was studied in the peripheral blood smears using light microscopy. Abnormal granule size and numbers were determined by morphometric analysis in homozygous minks with aleutian gene (a/a).

Results. The neutrophils of leukocytes in minks without the aleutian gene (a/a) in a homozygous state were morphologically similar to those in most other mammalian species. In minks carrying the recessive (a/a) mutation: aleutian (a/a), sapphire (a/a p/p), lavender (m/m a/a), violet (m/m a/a p/p), Shadow sapphire

(S^H/+a/a p/p), sapphire Leopard (S^K/+a/a p/p), Cross sapphire (S/+a/a p/p) — the neutrophils had abnormally large granules. Morphometric analysis revealed the significant differences in size and numbers of the abnormal neutrophilic granules between minks of various colors. Among mink genotypes studied, the most expressed abnormalities were expressed in violet minks (m/m a/a p/p) due to the greatest number of «giant» granules in their neutrophils that had the smallest size as compared with those in other mink mutant forms.

Conclusions. The aleutian gene (a/a) affects the structure of blood neutrophils in all mink colors. The defect Neutrophil granule abnormality is modified by genetic environment, which affects the coat color in minks.

Key words: *peripheral blood neutrophils, American mink (Neovison vison), aleutian gene (a/a), coat color mutations*

¹ Laboratory of Ecological Physiology of Animals, RAS Karelian Research Center Institute of Biology, 11 Pushkinskaya Str., Petrozavodsk 185910; ² Laboratory of Genetics and Selection of Fur and Farm Animals, RAS Siberian Branch Institute of Cytology and Genetics, 10 Prospekt Lavrentiyeva, Novosibirsk 630090