

## Почетокот на мојата универзитетска кариера

Набргу по моето вработување, во првите месеци од 1959 година, беше објавен конкурс за избор на асистент по предметите *Анатомија* и *Физиологија на домашните животињи* на тогашниот Земјоделско-шумарски факултет. Веднаш се пријавив и бев пресрекен кога ме известија дека сум избран за асистент. Се секавам на првиот работен ден по изборот во тоа звање. Се јавив кај мојот професор Благој Васков. Тој, по кусиот разговор во неговиот кабинет, ми ја покажа мојата работна просторија од околу 20 м<sup>2</sup>, на првиот кат од источното крило на универзитетската зграда (денес паркинг-плац наспроти хотелот Holliday In) во која беа сместени Ректоратот, Филозофскиот, Правно-економскиот и дел од Земјоделско-шумарскиот факултет. Во мојата канцеларија имаше само една лабораториска маса и два стола. Професорот Васков ми даде неколку листа хартија и два молива. И со тоа почнав. Сега, кога ги бележам овие редови, јас имам лабораториски простор од околу 500 м<sup>2</sup>, лабораториска опрема во вредност од околу 1,5 милиона евра, канцеларии од 250 м<sup>2</sup>, библиотечен простор од 50 м<sup>2</sup> итн., итн.

Во учебната 1959/60 година ги држев вежбите по *Анатомија*, во зимскиот семестар, додека вежбите по *Физиологија*, во летниот семестар, на Медицинскиот факултет во Скопје. Јас мошне рано сфатив дека, доколку сакам да остварам некој поголем успех во науката, морам, по секоја цена, да заминам надвор од Македонија каде што мојата научна област е поразвиена. На сите мои студенти и колеги им говорев дека ние сме мала средина за големи научни остварувања и дека, без вклучување и без конкуренција со науката во светот, не ќе можеме да излеземе од научниот провинцијализам. Освен тоа, бев уверен дека не може да има високо образование и, аналогно на светските искуства, развиен универзитет, без развиена наука. Мојот идеал на универзитетски професор беше да истражувам и резултатите од своите научни истражувања да им ги пренесувам на студентите. Така дојдов до пресудната одлука да продолжам да се развивам во светот на големиот светски мегдан, т.е. во светот на науката надвор од мојата земја. И тргнав. Најпрвин, во есента 1960 година, заминав на едногодишна специјализација во Институтот за физиологија на Ветеринарниот факултет во Белград.

Специјализацијата во Белград беше многу корисна и продуктивна. Во текот на работниот дел од денот (значи од 7 до 15 часот) работев во Институтот, со студентите, во изведувањето на студентските вежби и, истовремено, & се посветив на научноистражувачката работа, преку изведување лабораториски анализи. Во попладневните часови, секој ден освен во неделите, одев во Библиотеката на Медицинскиот факултет која работеше шест дена во неделата, до 22 часот, читајќи и преведувајќи трудови од англиски јазик, од областа на мојата докторска теза. По завршување на едногодишната специјализација, продолжив со изведувањето вежби по предметот *Физиологија*, со студентите на Земјоделско-шумарскиот факултет, но и со лабораториски анализи релевантни за мојот докторат. Во септември 1963 година ја одбранив докторската теза на Ветеринарниот факултет во Белград и, по неколку дена, заминав на постдокторски студии на Ветеринарниот факултет во Осло, Норвешка.

## Едукацијата и истражувањата во светот

Постдокторските студии во Осло ги започнав како стипендист на норвешката Влада, со времетраење од една учебна година. Меѓутоа, професорот Бренд кај кого ги остварив постдокторските студии, пројави голем интерес за истражувањата од мојата докторска теза и ме замоли да продолжам да работам на нив, т.е. да го истражувам феталниот и адултниот хемоглобин кај домашните животни. Веќе во првите недели од мојот престој на Интерната клиника на Ветеринарниот факултет во Осло, јас



Проф. Бренд,  
Ветеринарен факултет, Осло

открив, за прв пат, абнормален хемоглобин кај домашно животно. Во случајов се работеше за таквиот хемоглобин кај овци кои страдаа од слабокрвност предизвикана од желудечно-цревни паразити. Резултатите од овие истражувања ги објавивме, заедно со професорот, неколку месеци по моето доаѓање во Осло, во најзначајното светско научно списание *Нејчур* (*Nature*). Задоволен од постигнатите резултати, професорот Бренд ми понуди да ги продолжам постдокторските студии за уште една година, со стипендија на Норвешкиот кралски совет за наука, при што, овој пат, стипендијата ми беше три пати поголема од стипендијата на норвешката Влада. Ја прифатив понудата и останав

# THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES

PRESENTED TO

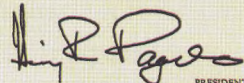
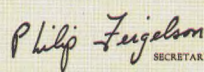
G. A. Efremov

IN RECOGNITION AND CERTIFICATION OF BEING ELECTED  
AN ACTIVE MEMBER OF

THIS ACADEMY

October 1, 1980



  
PRESIDENT  
  
SECRETARY

Георги Д. Ефремов избран за член на Њујоршката Академијата на науките (1980)

уште две години во Осло. Во тој период ги објавив своите највредни научни трудови. Се присекавам на трудот под наслов „Serum Albumin: Polymorphism in Man“ (Двоен албумин кај луѓе), објавен во списанието *Science*, во 1964 година, за кој секојдневно добивав по 10-ина барања за копија (репринт) од истиот. За тој труд добив повеќе од 800 барања од разни земји во светот. Иако професорот Бренд ми понуди да останам трајно на Клиниката, јас, во август 1965 година, се вратив во Скопје.

По враќањето во Скопје, се постави прашањето за мојот избор во повисоко звање. Изминаа веќе две години од здобивањето со докторатот, а уште бев во звањето асистент по предметот *Анатомија со Физиологија* на Земјоделско-шумарскиот факултет. Шансите за избор во звањето доцент беа повеќе од минимални бидејќи, според тогашните услови, Министерството за образование финансираше само еден наставник

за една наставна дисциплина. При таквата состојба на работите, во летото 1966 година, преку јавен конкурс, објавен во едно англиско научно списание, за избор на млад предавач по *Биохемија*, се пријавив и бев избран во звањето „млад предавач“ на Институтот за биохемија на Универзитетот во Кембриџ. Откако го добив известувањето, го информирав мојот професор Благој Васков за мојот избор за млад предавач по *Биохемија* на Универзитетот во Кембриџ. Тогаш мојот професор, сакајќи да ме задржи на нашиот Универзитет, стори максимални усилби, едносеместралниот предмет *Биохемија*, што тој го држеше како трет предмет, да го направи двосеместрален со што, согласно со прописите, би се создале услови за работно место наставник, односно доцент по *Биохемија*. Така и се случи. Во 1967 година, по 4 години од докторирањето, бев избран за доцент по предметот *Биохемија*.

По изборот за доцент, во 1968 година, а по повеќегодишни контакти со професорот Титус Хуисман, директор на Институтот за биохемија на Медицинскиот факултет во Аугуста, Џорџија, САД кој, во 1990 година, беше избран за член на Македонската академија на науките надвор од работниот состав, бев поканет за едногодишни постдокторски студии во неговата лабораторија. За време на престојот, во втората половина на 1968 година, професорот Хуисман беше толку задоволен од мојата работа што ми понуди да го продолжам престојот за уште една година, со месечна плата два пати поголема од претходната. Барав согласност од мојот професор Благој Васков и од мојот факултет и, штом ја добив, ја прифатив понудата на професорот Хуисман и останав уште една година. Во тие две години од мојот престој на Медицинскиот факултет во Аугуста, објавив голем број научни трудови во најпрепознатливите научни списанија во светот.

По враќањето од двегодишните студии во САД, продолжив со наставата по предметот *Биохемија*, на студентите на Земјоделскиот факултет, потоа на постдипломските студии по *Молекуларна биологија* на Универзитетот во Загреб и на Универзитетот во Нови Сад, на постдипломските студии по *Хематологија* на Медицинскиот факултет во Белград и на постдипломските студии на Медицинскиот факултет во Скопје. Покрај тоа, ги продолжив истражувањата во Лабораторијата за биохемија на Земјоделскиот факултет, работев на изучувањето на протеинскиот полиморфизам и асоцијацијата со продуктивните и репродуктивни својства на домашните животни. Овие истражувања беа финансирани од тогашниот Сојузен фонд за научна работа.

Паралелно со ангажманот во наставата и во Лабораторијата за биохемија на Земјоделскиот факултет, работев и во Лабораторијата на Детската клиника на Меди-



цинскиот факултет во Скопје. Ги проучував вродените анемии кај населението во Македонија и во другите републики на поранешна Југославија. Моите контакти со Детската клиника на Медицинскиот факултет во Скопје почнаа во 1961 година, по моето враќање од специјализацијата во Белград. Тогаш работев на вродените слабокрвности кај луѓето, мотивиран од нагласениот интерес на професорот Христо Дума, тогашен директор на Клиниката за детски болести, за изучувањето на овие вродени болести.

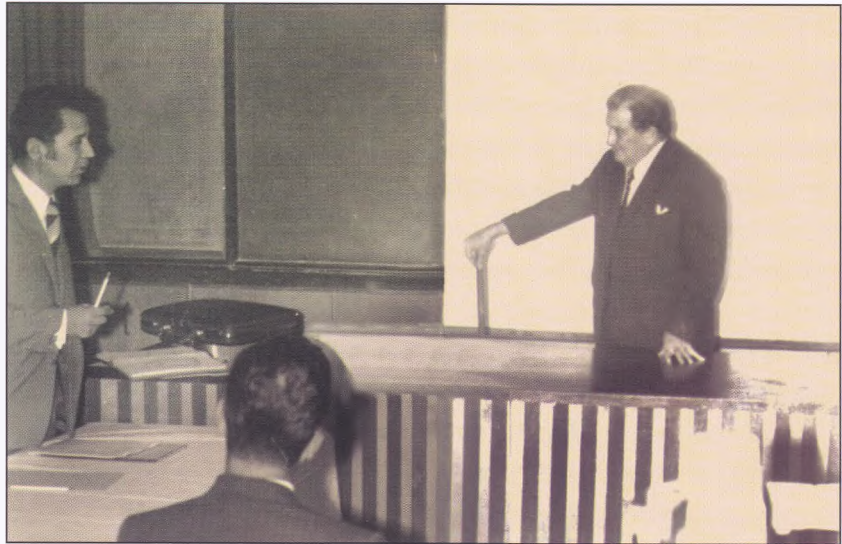
Во 1971 година, Американскиот национален институт за здравство, од т.н. Контрапарт фондови, ми одобри финансиски средства за четиригодишен научен проект „Изучување на таласемиите и другите хемоглибинопатии во СФР Југославија“. Овој проект го работев на Детската клиника на Медицинскиот факултет во Скопје.

Како резултат на интензивната научноистражувачка работа (во 1974 година објавив 23 научни трудови од кои повеќето во меѓународни научни списанија) ја добив Наградата „11 Октомври“ за едногодишни научни достигања. Наградата му ја доделив на тогашниот Титов фонд за стипендирање на надарени деца.

Во периодот од 1970 до 1977 година, покрај предавањата и истражувачката работа во двете лаборатории, практикував летните месеци да ги поминувам во лабораторијата на професорот Хуисман, на Медицинскиот факултет во Аугуста, САД. Во тој период учествував, како поканет предавач, на повеќе меѓународни научни собири, меѓу кои на „ЕМБО-конференцијата за компаративните и еволутивните аспекти на пренесувачките пигменти на кислородот“, одржана во Неапол, Италија, во 1974 година, па на „Африканско-европскиот симпозиум за анемијата на српестите клетки“, одржан во Абиџан, Брег на Слоновата Коска, во 1975 година, како и на работната средба на Експертскиот панел на Светската здравствена организација за таласемии и други хемоглибинопатии, во Кембриџ, Велика Британија, во 1976 година и др.

Во декември 1974 и во јануари 1975 година, на покана од Кубанскиот национален совет за наука, престојував 45 дена во Хавана, Куба, во својство на ментор за одбрана на докторски труд на д-р Алберто Гранадо кој, во средината на 50-тите години од минатиот век, им се придружи на челните луѓе на Кубанската револуција, на Фидел Кастро и на Че Гевара, кревајќи ја револуцијата во Куба. По неколку години од доаѓањето на Фидел Кастро на власт, д-р Алберто Гранадо реши да се врати на струката ветеринарен лекар и, во 1975 година, да докторира. За време на престојот во Хавана, како гостин на Кубанскиот национален совет за наука, бев многу почитуван. Секое утро, 6 дена во неделата, службениот возач ме земаше од хотелот *Ревиера* и ме возеше до Институтот и обратно. За време на престојот, особено за време на викендите, заедно

Академик  
Ефремов  
како ментор  
на д-р Алберто  
Гранато  
на одбрната  
на неговата  
докторска  
дисертација  
1975



со домаќините, ги посетував различните краишта на Куба, вклучително и Варадеро во чија близина е вилата на Ернест Хемингвеј во која престојував и во книгата на посетителите на вилата што, по доаѓањето на Фидел Кастро на власт беше претворена во национален музеј, ги запишав моите впечатоци.

Во периодот од 1970 до 1975 година, летните месеци ги минував во лабораторијата на професорот Хуисман. Меѓутоа, кога во летото 1976 година побарав виза од Амбасадата на САД во Белград, бев одбиен, без никакво објаснување, иако дотогаш бев четири пати во САД. Претпоставував дека причините за тоа зошто не добив виза беше мојата долга посета на Куба. Имено, по мојот прв престој во Хавана, во 1974/75 година, јас примив тројца кубански научници на повеќемесечен студиски престој кај мене, за што, за возврат, бев повторно поканет да го посетам Кубанскиот национален центар за научни истражувања, кон крајот на 1975 година.

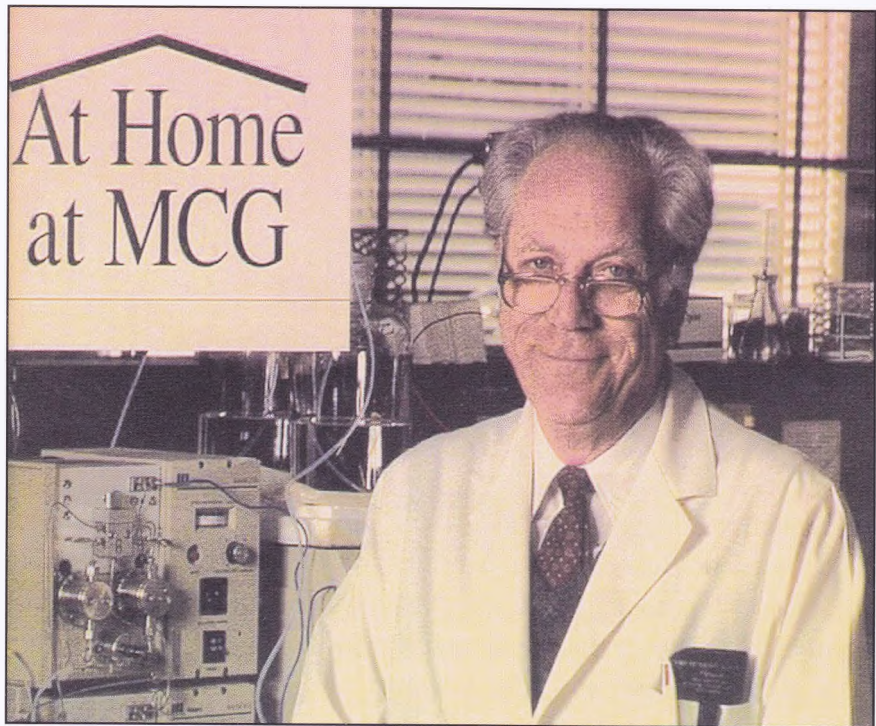
## Научната соработка со проф. Хуисман

Научната соработка со професорот Хуисман стануваше сè понагласена. Како директор на Институтот за клеточна и молекуларна биологија и директор на Центарот за анемија на српестите клетки на Медицинскиот факултет во Аугуста, Џорџија, САД, и како научник со светски статус, тој ми понуди, по добивањето на доселеничка виза, да го прифатам звањето редовен професор по *Биохемија* и да бидам заменик-директор на Центарот за анемија на српестите клетки. Така и се случи! Јас ја прифатив поканата и по добивањето на согласноста од американското Министерство за имиграција и натурализација, а на барање на Медицинскиот факултет во Аугуста, Џорџија, добив доселеничка виза за мене и за мојата фамилија. Така, на 15 јануари 1978 година, заминав за САД. До Белград патував со воз, со спален вагон, а утредента, со ЈАТ-ов лет, за Вашингтон. Истиот ден пристигнав во Вашингтон. Се сеќавам на разговорот на аеродромот во Вашингтон со одговорните луѓе во приемното одделение за странци што добиле доселеничка виза. Луѓето беа вонредно љубезни нудејќи ни, мене и на членовите на мојата фамилија, освежителни пијалаци и посакувајќи ни добредојде, успех и среќен живот во САД.

По доаѓањето во Аугуста бев претставен пред деканот на Медицинскиот факултет, пред колегиумот на Институтот за молекуларна биологија и пред челните луѓе на Медицинскиот факултет. Веднаш по доаѓањето во Аугуста, го запишав синот во трети клас гимназија, а ќерката во VII одделение, за, по неполн еден месец, директорот на гимназијата да побара од мене согласност синот да ја продолжи наставата во четврти клас. Така и се случи! Синот премина од III во IV клас гимназија и, во јуни 1978 година, матурираше. За време на престојот во Аугуста, моите деца, синот на возраст од 17, а ќерката на 13 години, не беа среќни. Ги обзеде меланхолија, самота и носталгија. Тие бараа да се вратиме. Ваквата состојба ме принуди да го прекинам петгодишниот договор со Медицинскиот факултет во Аугуста. На 20 јануари 1979 година се вратив во Скопје.

По враќањето од САД продолжив со наставата на Земјоделскиот факултет и со хонорарниот работен однос со Клиниката за детски болести на Медицинскиот факултет во Скопје. Меѓутоа, недоразбирањата со тогашниот директор на Клиниката за детски болести ме принудија да го прекинам работниот однос со Клиниката и да ја дислоцирам Лабораторијата за хемоглибинопатии на Земјоделскиот факултет. Неколку месеци пред да го прекинам работниот однос со Клиниката, бев избран за дописен член на Македонската академија на науките и уметностите (МАНУ).





Проф. Титус Хуисман  
директор  
на Институтот  
за биохемија  
на медицинскиот  
факултет  
во Аугуста,  
Џорџија, САД



Академик  
Ефремов  
заедно со  
академик  
Титус Хуисман





Medical  
College of  
Georgia

# SPHERE

## Comprehensive Sickle Cell Center, Augusta, Georgia 30901

Volume 4, Number 4

March 1978

### NEW ASSOCIATE DIRECTOR



Dr. G. D. Efremov of Zemjodelski Fakultet, Skopje, and the Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Skopje, Yugoslavia has become the new Associate Director of the Sickle Cell Center at the Medical College of Georgia. Dr. Efremov is no stranger to us; he has worked with us on several occasions and it is a pleasure to welcome him back.

Dr. Georgi D. Efremov was born in Kratovo, SR Macedonia, Yugoslavia and earned his DVM at the Faculty of Veterinary Medicine in Zagreb and his Ph.D. (D.Sc.) in the Faculty of Veterinary Medicine in Beograd. Dr. Efremov has worked as a practicing veterinarian, was a Postdoctoral fellow in Norway and an Associate Professor of Physiology and Biochemistry at the Faculty of Agriculture in Skopje. He also served as consultant to the Department of Pediatrics at the Medical College of Skopje. Dr. Efremov who reached the rank of Professor of Biochemistry at the Faculty of Agriculture is presently a Professor in the Department of Cell and Molecular Biology.

Академик Ефремов во 1978 година кога е избран за професор и директор на  
The Sickle Cell Senter на Медицинскиот факултет во Џорџија



Академик Ефремов со соработниците на Институтот за клеточна и молекуларна биологија на Медицинскиот факултет, Аугуста, Џорџија, 1985

## Основањето на Истражувачкиот центар за нови технологии

Кратко време по мојот избор за дописен член на МАНУ, му предложив на тогашниот претседател на МАНУ, академик Михаило Апостолски, да основаме, во нашата Академија, Институт за медицински истражувања. Меѓутоа, мојата идеја не беше прифатена и таа остана да чека подобри времиња. Така и се случи! По изборот на академикот Јордан Поп Јорданов за претседател на МАНУ, мојата идеја за основање научна единица во состав на Академијата беше прифатена и, на Годишното собрание на Академијата, одржано во февруари 1986 година, беше донесена Одлука за основање на научна единица „Истражувачки центар за нови технологии“, со три сектори: Сектор за генетско инженерство, Сектор за енергетика и Сектор за информатика. Оправданоста на оваа Одлука на Собранието на МАНУ мораше да се верифицира од



страна на Универзитетот и од големите стопански организации. Верифицирањето се изведе во 1986 година, низ разговори со наставно-научните совети на сите факултети на Универзитетот во Скопје и со сите поголеми стопански организации (Железара, Металски завод *Титио*, ОХИС итн.). Изборот на првите луѓе во Истражувачкиот центар за нови технологии се направи во текот на 1987 година, кога и започна работата на трите сектори на Центарот. Поради специфичноста на дејноста на Секторот за генетско инженерство и биотехнологија, требаше да се изгради лабораториски простор, при што Извршниот одбор на МАНУ донесе Одлука лабораторискиот простор да се изгради на паркинг-плацот на зградата на МАНУ, а финансиски средства за изградба на просторот обезбеди тогашниот Извршен совет чиј претседател беше инж. Глигорије Јоговски. Изградбата на лабораторискиот простор започна во летото 1987 година, а вселувањето се оствари во пролетта 1988 година. При вселувањето, Националната референтна лабораторија за хемоглинопатии, лоцирана на Земјоделскиот факултет во Скопје, се дислоцира во Центарот на МАНУ.

Во периодот од 1980 до почнувањето со работа на ИЦГИБ, во 1988 година, престојував, по покана, на повеќе медицински факултети во светот. Така, во 1982 година, бев поканет за професор по предметот *Биохемија* за студентите на Медицинскиот факултет во Триполи – Либија; во 1983 година, во Каиро – Египет; во 1986 година во Осло – Норвешка; во 1988 година, во Кувајт, а другите години, на Медицинскиот факултет во Аугуста, Џорџија – САД.



Зградата на Македонската академија на науките и уметностите



## Придонес во науката

(Хронологија)

Како што веќе истакнав во биографскиот дел, хронологијата на моите научни истражувања временски се одвиваше на следниов начин:

- Во 1960 година, по сугестија на професорот Благој Васков, заминав на специјализација по *Физиологија* и *Биохемија*, на Ветеринарниот факултет во Белград. Уште на самиот почеток на мојот престој од една година, на предлог на професорот Божидар Николиќ, прифатив тема на мојата докторска дисертација да биде „Познавање на анималните хемоглобини кај домашните животни“. Земалјќи ги предвид дотогашните познавања во литературата, му сутерирав на професорот Николиќ насловот на темата да биде „Познавање на феталните и адултни хемоглобини кај домашните животни“. Во текот на изготвувањето на планот и на содржината на докторскиот труд ги истражував, најпрвин, хуманите хомоглобини. Во текот на 1962 и 1963 година, испитував пациенти со вродена хемолитичка анемија од Клиниката за детски болести при Медицинскиот факултет во Скопје.
- Во 1963 година го одбранив докторскиот труд на Ветеринарниот факултет при Универзитетот во Белград.
- Во тек на 1963 година, во рамките на билатерален договор меѓу Југославија и Норвешка, ја добив стипендијата на норвешката влада, во траење од 9 месеци.
- Непосредно по одбраната на докторскиот труд (во септември 1963 година), заминав за Осло, на Интерната клиника на Ветеринарниот факултет. Идејата на професорот Благој Васков беше, за време на мојот 9-месечен престој, да се запознаам со истражувањата на крвните групи кај домашните животни. Меѓутоа, бидејќи со себе го носев, во машинопис, мојот докторски труд, му го дадов на професорот Мајкл Бренд (Mikael Breand), тогашен професор на Интерната клиника на Ветеринарниот факултет во Осло, да го прочита. Воодушевен од резултатите содржани во докторскиот труд, на негово барање, требаше да го испитам хемоглобинот на молекуларно ниво кај неколку мерино-овци, инфицирани со паразитот *Hemonchus contortus* кај кој хемоглобинот беше намален на 3–5 грама наместо 11–12 грама. Во моите истражувања го открив и го објавив првиот анимален хемоглобин, наречен „Abnormal Haemoglobin in Sheep“

(**Nature 204: 700, 1964**). Потоа продолжив со истражувањата на овчиот хемоглобин при што научно беше докажано дека поради нискиот афинитет за хемоглобинот, овците можат да живеат и при концентрација на хемоглобинот од 3-5%. Но само овците од типот А и АБ, а не и од типот Б, се во состојба, при услови на слабокрвност, да ја пренасочат синтезата на Hb A во синтезата на абнормалниот хемоглобин (обележан подоцна со Hb C) (Hemoglobin N of Sheep, **Nature 205: 186-187, 1965**; Haemoglobin N of Sheep: Age, Breed and Seasonal Distribution; **Animal Production 8: 161-169, 1966**; A New Hemoglobin in Cattle, **Acta Veter Scand, 6: 109-111, 1965**). Покрај истражувањата на анималните хемоглобини, го истражував полиморфизмот на трансферинот, албуминот кај повеќето домашни животни, откривајќи го и албуминскиот полиморфизам кај луѓето (Serum Albumin: Polymorphism in Man, **Science 146: 1679-1680, 1964**; Albumin and Transferrin Variants in Norwegians; **Hereditas 53: 137-142, 1965**). Во Норвешка останав 2 години, наместо 9 месеци, објавив 14 трудови. во меѓународни списанија, од кои три труда беа публикувани во врвните научни списанија: **Nature** и **Science**.

- По враќањето од Норвешка, работев на научноистражувачкиот проект „Протеинскиот полиморфизам и продуктивните својства кај овците“, финансиран од тогашниот Сојузен фонд за наука, во времетраење од 3 години. Во тој период го објавив трудот под наслов „Fourth Haemoglobin Type in Sheep“ (**Nature 216: 593-594, 1967**), како и трудот под наслов „A Case of Hb H-Thalassemia Disease in Macedonia“ (**Acta Medica Jugoslavica 20: 119-126, 1966**).
- Моите постдокторски истражувања, во траење од 2 години, ги поминав кај професорот Титус Хуисман (Titus Huisman), во Лабораторијата за хемоглинопати, при Медицинскиот факултет во Augusta, Georgia, SAD. За тоа време ги објавив, по прв пат, следните нови патолошки хемоглобини: Hemoglobin Richmond, Human Hemoglobin Which Forms Asymmetric Hybrids with Other Hemoglobins (**Journal Biological Chemistry 244: 6105-6116, 1969**); On the Quaternary Structure of Hemoglobin A<sub>1C</sub> (**Biochemica Biophysica Acta 194: 609-611, 1969**); Hb-G-Georgia or  $\alpha_2 95 \text{ Leu (G-2)} \beta_2$  (**Biochimica Biophysica Acta 200: 578-580, 1970**); Hemoglobin Savannah (B6 (24 $\beta$  Gly $\rightarrow$ Val); A new unstable variant causing anemia with inclusion bodies (**Journal Clinical Investigation 50: 650-659, 1971**); Hb-A<sub>2</sub>-Indonesia or  $\alpha_2 \delta_2 69(\text{E13}) \text{ Gly} \rightarrow \text{Arg}$  (**Biochemica Biophysica Acta 29: 335-342,**

1971); An Unusuall Hemoglobin Abnomaly and Its Relation to  $\alpha$ -Thalassemia and Hemoglobin-H Disease (**Journal Clinical Investigation 50: 1628–1636, 1971**). За време на двегодишниот престој кој проф. Хуисман (Huisman), објавен е и трудот под наслов „Studies on Bovine Transferrin: Isolation and Partial Characterization“ (**Animal Blood Groups and Biochemical Genetics 2: 159–177, 1971**).

- Во периодот од 1965 до 1968 година, а потоа од 1970 до 1980 година, работев делумно како научен консултант во лабораторијата при Детската клиника на Медицинскиот факултет во Скопје. За време од тие три години, со соработниците на Детската клиника, ги презедовме првите истражувања за инцидентноста и дистрибуцијата на хемоглобинопатиите во Македонија. Беа испитани повеќе од 2.800 школски деца. Резултатите од овие истражувања се објавени во списанијата **Acta Haematologica (Basel), 41: 162–169, 1969**, под наслов „Thalassemias and Abnormal Haemoglobins in SR Macedonia“, како и во списанието **British Journal of Haematology 15: 161–172, 1968** (Study of Nine Families with Hemoglobin Lepore).
- По моето враќање од САД, во 1970 година, ја презедов Лабораторијата за хемоглобинопатии при Клиниката за детски болести. Започнав не само со испитување на пациенти суспектни на хемолитичка болест туку и со популациони испитувања. Тогаш, во периодот од 1971 до 1994 година, беа испитани повеќе од 22.000 училишни деца од сите делови на Македонија и повеќе од 6.000 новороденчиња. Резултатите од овие испитувања покажаа дека инцидентноста на бета-таласемијата и на другите хемоглобинопатии во Македонија изнесува 3,9%, варирајќи од 0,7% до 12,3%.
- Во 1973 година, Лабораторијата за хемоглобинопатии стана Национална референтна лабораторија за хемоглобинопатии на просторот на Југославија. Првите пациенти, со вродена хемолитичка анемија, доагаа од Интерната клиника Б на Медицинскиот факултет во Белград, а подоцна примероци на крв пристигнуваа од пациенти од Загреб, од Нови Сад, од Мостар и од Ниш. Во тој период беа испитани повеќе од 17.000 училишни деца од сите републики и покраини, од кои 2.700 од Србија, 1.200 од Војводина, 1.600 од Косово, 860 од Црна Гора, 2.800 од Босна и Херцеговина и 7.600 од Хрватска. Инцидентноста на хемоглобинопатиите изнесуваше од 2,0% до 4,4%.



## Откривањето на патолошките хемоглобини

Кои патолошки хемоглобини ги открив?

Ќе ги набројам првин оние добиени од медицинските институции на Југославија, подоцна, и од разни земји на светот. Тоа се: Hemoglobin Beograd or  $\alpha_2\beta_2$  121 Glu→Val (**Biochemica Biophysica Acta 328: 81–83, 1973**), Hemoglobin M Saskatoon and Hemoglobin M Hyde Park in Two Yugoslavian Families (**Scand J Haematology 13: 48–60, 1974**), Hemoglobin Beograd ( $\alpha_2\beta_2$  121 Glu-Val) interacting with  $\beta$ -Thalassemia (**Acta Haematologica 54: 180–187, 1975**), Hb Strumica ( $\alpha$  112 (G19) His-Arg) associated with a mild hemolytic anemia (**Biochemica Biophysica Acta 412: 181–186, 1975**), Homozygous Hemoglobin O Arab in a Gypsy Family in Jugoslavia (**Hemoglobin 1: 389–394, 1977**), Hemoglobin Beth Israel ( $\beta$ 102 [G4] Asn→Ser) observed in a Yugoslavian teenager (**Hemoglobin 2: 75–77, 1978**), Hemoglobin Leiden [ $\beta$ 6 or 7 (A3 or A4) Glu→0] in a Yugoslavian Woman Arisen by a New Mutation (**Hemoglobin 7: 271–278, 1983**), Hb Sabine or  $\alpha_2\beta_2$  91 (F7) Leu→Pro in a Yugoslavian Boy (**Hemoglobin 7: 195–200, 1983**), Hb A2-Zagreb or  $\alpha_2\delta_2$  125 (H3) Gln→Glu A New  $\delta$  Chain Variant, in Association with  $\delta\beta$ -Thalassemia (**Hemoglobin 7: 443–448, 1983**), Hb Savaria or  $\alpha$  49(CE7) Ser→Arg  $\beta_2$  in a Yugoslavian family (**Hemoglobin 9: 532–534, 1985**), Sick cell anemia in an Albanian family in Yugoslavia (**Hemoglobin 11: 383–387, 1987**), Hb Bushwick ( $\beta$ 74 (E18) Gly→Val) heterozygotes in Yugoslavian family have 35-40% of the unstable variant (**Hemoglobin 11: 557–562 1987**), Hb Hoshida ( $\beta$  43 (CD2) Glu→Gln) observed in a Yugoslavian Family (**Hemoglobin 15: 553–555, 1991**), Hb Yokohama ( $\beta$  31 (B13) Leu-Pro) detected as a de novo mutation in a Yugoslavian boy (**Hemoglobin 15: 469–476, 1991**), Hb Volga observed as a de novo mutation in a patient from Bosna and Hercegovina - Detection by Ava II digestion of PCR amplified DNA (**Hemoglobin 17 (2): 209–215, 1993**), HbF Macedonia-I or  $\alpha_2 \gamma_2$  2(NA2) His→Gln (**Hemoglobin 18 (3): 241–245, 1994**), HbF-Macedonia-II [ $\gamma$ 104 (G6) Lys→Asn], A new  $\gamma$  chain variant (**Hemoglobin 18 (6): 373–382, 1994**), Hb Taybe: Description of Genetics and Laboratory Findings in an Israeli Arab Family (**Hemoglobin 22: 161–166, 1998**), A New  $\beta$  chain Variant: Hb Vienna or  $\beta$ 77 (EF1) His→Gln (**Hemoglobin 22 (4): 391–395, 1998**), Hb Brockton ( $\beta$ 138 (H16) Ala→Pro) Observed in a Chinese Boy (**Hemoglobin 22 (4): 397–400, 1998**), Hb Saint Etienne or Hb Istanbul ( $\beta$ 92 (F8) His→Gln) found in an Argentinean family (**Hemoglobin 24 (2): 149–152, 2000**), Hb Rambam [ $\beta$ 69 (E13) Gly→Asp]/ $\beta^0$ -Thalassemia [Codon 5 (-CT)] in a Family from Argentina (**Hemoglobin 24 (2): 157–161, 2000**), Hb Old Dominion Burton-upon-Trent or  $\beta$ 143 (H21) His→Tyr, Found in a Diabetic Woman from Korea (**Hemoglobin 24 (4): 323–327, 2000**), Double heterozygosity for Hb C and Hb Lepore-Boston-Washington in a

patient from Croatia (**Balkan J Medical Genetics 4 (1&2): 33–36, 2001**), Hemoglobin A<sub>2</sub>' in the Mauritanian population: First result of a preliminary survey (**Annals of Hematology 81: 286–388, 2002**), Hb Stara Zagora: A New Hyper-Unstable Hemoglobin Causing Severe Hemolytic Anemia (**Hemoglobin 29 (4): 249–256, 2005**), Hb Jambol: A New Hyperunstable Hemoglobin Causing Severe Hemolytic Anemia (**Acta Haematologica 117 (1): 1–7, 2007**).

### Откривање на таласемиите

Разните видови на таласемија до кои дојдов во своите истражувања објавени се во најреномираните научни списанија, меѓу кои: An individual with Hb-Lepore-Baltimore- $\delta\beta$ -thalassemia in a Yugoslavian family (**Scandinavian J Hematology 16: 81–89, 1976**); Characterization of the  $\beta^+$ -Thalassemia Mutation in a Homozygous Yugoslavian Patient (**Hemoglobin 8:529–534, 1984**); The 18- to 23-kb Deletion of the Macedonian  $\delta\beta$ -Thalassemia Includes the Entire  $\delta$  and  $\beta$  Globin Genes (**Blood 68 (4): 971–974, 1986**);  $\gamma^{\Lambda}\gamma(\delta\beta)$ -Thalassemia and a New Form of  $\gamma$  Globin Gene Triplication Identified in the Yugoslavian Population (**British J Haematol 63: 17–28, 1986**); Two new large deletions resulting in  $\epsilon\gamma\delta\beta$ -Thalassemia (**Acta Haematologica 80:79–84, 1988**); Beta thalassemia due to a T $\rightarrow$ A mutation within the ATA-box (**Biochem Biophys Res Comm 153: 741–747, 1988**); A C $\rightarrow$ T Substitution at nt-101 in a Conserved DNA Sequence of the Promoter Region of the  $\beta$ -Globin Gene is Associated With „Silent“  $\beta$ -Thalassemia (**Blood 73: 1705–1711, 1989**); Deletional and nondeletional  $\alpha$ -thalassemia in Hb H disease (**NATO Advanced Science Institute Series 666: 1170–1178, 1989**); Three novel mutations leading to  $\beta$ -thalassemia (**Blood 74 (7) Suppl 1: 226A, 1989**); An initiation codon mutation as a cause of  $\beta$ -thalassemia (**Hemoglobin 14: 169–176, 1990**); Two novel polyadenylation mutations leading to  $\beta^+$ -thalassemia (**British J Haematol 75: 122–126, 1990**); Hb Icaria-Hb H disease; Identification of the Hb Icaria mutation through analysis of amplified DNA (**British J Haematol 75: 250–253, 1990**); The G $\rightarrow$ A mutation at position +22 3' to the cap site of the  $\beta$ -globin gene as a possible cause for a  $\beta$ -thalassemia (**Hemoglobin 15: 67–76, 1991**); A new mutation in the  $\beta$  globin gene (IVS-II-850 G $\rightarrow$ C) found in a Yugoslavian  $\beta$ -thalassemia heterozygote (**Hematologica 77: 119:121, 1991**); A mutation at CDs 82/83 (-G) observed in a Yugoslavian family with heterozygosity for  $\beta$ -thalassemia (**Hemoglobin 16: 291–294, 1992**); A  $\beta^0$ -thalassemia due to a 1605 bp deletion of the 5'  $\beta$ -globin gene region (**British J Haematol 85: 143–147, 1993**); Two rare mutations [CD 30(G $\rightarrow$ C) and CDs 36/37 (-T) in a

Turkish Thalassemia Major Patient from Bulgaria (**Hemoglobin 19 (4&5: 359–364,1994)**); A Large  $\beta$ -Thalassemia Deletion in a Family of Indonesian-Malay Descent (**Hemoglobin 20: 377–392, 1996**); A novel Hb F determinant not linked to the beta-globin gene cluster (**Blood 92 (10), Suppl. 1 (Part 1 of 2), 531a, 1998**).

– Во 1977 година, на барање на Медицинскиот факултет во Аугуста, Џорџија, САД, кога добив доселеничка виза со која можев да останам во Америка до крајот на мојот живот и кога, врз база на постигнатите резултати, бев избран за редовен професор и за директор на Центарот за анемија на српестите клетки (Comprehensive Sickle Cell Anemia Center). Мојот научен интерес го свртев кон изолацијата на ДНК и кон одгледувањето клетки од периферна крв во *in vitro* услови. Тоа беше почеток на истражувања во оваа област. Тогаш ги објавив следните научни трудови: The chemical heterogeneity of human hemoglobin F; Direct evidence for the existence of three types of gamma chains, the  $G^I$ ,  $A^I$ , and  $A^T$  chains (**Biochemica Biophysica Acta 579: 421–431, 1979**); The synthesis of fetal hemoglobin types in red blood cells and in BFU-E derived colonies from peripheral blood of patients with sickle cell anemia,  $\beta^+$ - and  $\delta\beta$ -thalassemia, various forms of hereditary persistence of fetal hemoglobin, normal adults and newborns (**Hemoglobin 3: 223–252, 1979**); The ratio of  $G^I$  and  $A^I$  chains of the hemoglobin F synthesized by BFU-E-derived colonies from blood of subjects with  $\beta^+$  thalassemia and related hemoglobinopathies (**Annals of the New York Academy of Sciences, 344: 253–261, 1980**); Globin Chain Electrophoresis: a New Approach to the Determination of the  $G^I/A^I$  Ratio in Fetal Haemoglobin and to Studies of Globin Synthesis (**British J Haematology 44: 527–534, 1980**).

## Моите лабораториски истражувања

Јас себеси се нарекувам лабораториски истражувач. Сите мои научни достигнуања се врзани со резултатите што ги открив во лабораториите.

Во текот на мојот живот имав две лаборатории. Едната на Детската клиника при Медицинскиот факултет, втората, по биохемија, на Земјоделскиот факултет. Во неа ги истражував серумските протеини. Низ овие лабораториски истражувања се докажа дека постои корелација помеѓу продуктивните и репродуктивните својства кај овците и кај кравите. Тие мои истражувања, синтетизирани во научни трудови, објавени се во: Serum Transferrin Polymorphism in Macedonian Sheep Breeds (**Yugoslavica Physiol Pharmacol Acta 4: 277–282, 1968**); Протеин полиморфизам код оплеменење шарпла-



нинске овце (Protein polymorphism in Sharplanina crossbreed) (**Veterinarija (Sarajevo) 19: 277–285, 1970**); On the relationship between hemoglobin and transferring phenotypes and the yield and quality of wool in sheep, **Genetika 5(1): 79–88 (1973)**; Полиморфни протеини и ензими и млечноста кај говедата (**Социјалистичко земјоделство XXIX (1–3): 71–90, 1977**); Протеински и ензимски полиморфизам код увезених раса говеда у СР Македонији I. Дистрибуција хемоглобинских, трансферинских, албуминских, карбоанхидразних и амилазних типова (**Stočarstvo 33: 73–80, 1979**); Протеински и ензимски полиморфизам код увезених раса говеда у СР Македонији II. Испитивања о асоцијации са продуктивним и репродуктивним карактеристикама (**Stočarstvo 3: 205–216, 1979**); Во тек на истражувањата на протеинскиот полиморфизам кај домашните животни, под мое менторство, одбранет е докторскиот труд од д-р Алберто Гранадо, еден од водечката тројка на Кубанската револуција. Во декември 1974 / јануари 1975 година, по покана на Кубанскиот национален совет за наука престојувал 40 дена во Хавана, Куба, во својство на ментор за одбрана на докторски труд на д-р Алберто Гранадо кој, во средината на 50-тите години од минатиот век, им се придружил на челните луѓе на Кубанската револуција, на Фидел Кастро и на Че Гевара, кревајќи ја револуцијата во Куба. По неколку години од доаѓањето на Фидел Кастро на власт, д-р Алберто Гранадо реши да се врати на својата научна струка ветеринарен лекар, за потоа да магистрира, а во 1975 година, под мое менторство, да докторира.

Во 1980 година, Лабораторијата за хемоглинопатии при Детската клиника на Медицинскиот факултет беше префрлена на Земјоделскиот факултет. Така беше сè до 1986 година, кога Собранието на МАНУ одлучи да формира научна единица Истражувачки центар за нови технологии, со три сектори: Сектор за енергетика, Сектор за генетско инженерство и биотехнологија и Сектор за информатика. Посебна заслуга во формирањето на Центарот имаше академикот Јордан Поп Јорданов. Во 1994 година, Центарот се подели на Истражувачки центар за генетско инженерство и биотехнологија и Истражувачки центар за енергетика, информатика и материјали. При формирањето на Центарот, бев иницијатор, координатор и раководител на Истражувачкиот центар за нови технологии, а потоа на денешниот Истражувачки центар за генетско инженерство и биотехнологија.

Од 1995 година, лабораторијата прерасна во Меѓународна референтна лабораторија за испитување на хемоглинопатиите. Во изминатите години се испитувани примероци на крв од следниве земји: Албанија, Аргентина, Австрија, Босна и Херцеговина, Бугарија, Израел, Либија, Јужна Кореја, Костарика, Малезија, Мавританија,

Тунис, Сингапур, Србија, Шпанија, Холандија, Хрватска, Хонг Конг и САД. Во рамките на познавањата на молекуларните основи на хемоглинопатиите и на сродните состојби, одбранети се повеќе докторски тези, и тоа: на Универзитетот во Мастрихт (Холандија), една на Универзитетот во Белград, три на Универзитетот во Софија (Бугарија), и три магистерски труда на Универзитетот во Загреб и во Софија.

Во почетокот на 80-те години, кога се создадоа условите за примена на генетското инженерство, вклучително и на ензимската реакција позната како полимеразна верижна реакција (PCR), се создадоа услови за истражување на други моногенски болести. Меѓу нив беа и следниве:

### *Цистична фиброза*

Првата вродена болест беше Цистичната фиброза – ЦФ (Mukoviscidoza). Нашите први резултати беа објавени во **Am. J. Hum Gent 47: 354–359, 1990**. Во 1992 година опишавме нова мутација во екзон 12 и нова сплицинг мутација. Од тогаш до денес испитани се повеќе од 230 пациенти со клиничка слика на ЦФ и кај 202 е утврден молекуларен дефект. Откриени се 13 различни ЦФ-мутации, вклучително и 4 нови мутации, за прв пат опишани во литературата. За време на овие истражувања беа откриени осум познати и еден нов полиморфизам (A new mutation in exon 12 (Y569C) of the CFTR gene (CFGAS Newslette 45:9, 1992); A new splicing mutation (1811+1G->C) in the CFTR gene (CFGAS Newsletter 50: 13, 1992); Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis (New Engl J Med 329: 1308–1313, 1993); Identification of two new mutations (V1397E and 711+3 A->G) in CFTR gene in Macedonian population (CFGAC Newsletter 60:5, 1993; Hum Mol Genet, 3: 999–1000, 1994); Identification of two new mutations (711+3A->G and V1397E) in CF chromosomes of Albanian and Macedonian origin ( Human Molecular Genetics 3: 999–1000, 1994); A new polymorphism in exon 7 of the cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) gene (Human Genetics 95: 465, 1995); A Novel Mutation in Exon 12 (Y569C) of the CFTR Gene Identified in a Patient of Croatian Origin (Human Mutation 7: 374–375, 1996); A Donor Splice Site Mutation (1811+1G->C) in Intron 11 of the CFTR gene Identified in a Patient of Macedonian Origin ( Human Mutation 7: 375–376, 1996); Two new mutations (1811+1G->C and Y569C) identified in the CFTR gene in patients of Macedonian and Croatian origin ( Acta Medica Croatica 50: 125–127, 1996); Geographic Distribution and Regional Origin of 272 Cystic Fibrosis Mutations in European Populations (Human Mutation 10: 135–154,

1997); Molecular Basis of Cystic Fibrosis in the Republic of Macedonia (**Clinical Genetics 54: 203–209, 1998**); Cystic Fibrosis in Macedonia: An Update (**Balkan J Medical Genetics 4 (1&2): 47–52, 2001**). Во рамките на овие истражувања, одбранет е докторат на Универзитетот во Скопје (Влијанието на генотипот врз клиничката експресија на цистичната фиброза) и во Загреб (Molecular characterization of Cystic fibrosis in Macedonia).

### *Хемофилија А*

Хемофилијата А е третата вродена болест. Нашиот интерес за молекуларната основа на хемофилијата А започна во почетокот на 1990 година. Педесет несродни пациенти и членови на нивните фамилии беа вклучени во истражувањата. Најчест откриен молекуларен дефект е инверзијата на Интрон 22 (19/50). Пациентите кај кои беше исклучено присуството на инверзијата во интрон 22, беа анализирани за да се утврди присуство на супституции на една база и мали делеции/инсерции во кодирачките региони на генот за факторот VIII. Вкупно 11 различни точкести мутации откривме кај 15 несродни пациенти. Четири од овие промени во секвенцијата беа нови мутации, за прв пат опишани во литературата. Резултатите од овие истражувања се содржани во докторскиот труд одбранет на Универзитетот во Скопје (Молекуларна карактеризација на хемофилија А во Република Македонија) и во неколкуте следни објавени трудови: An Alu insertion as a cause of a severe form of hemophilia A (**Acta Haematologica 106: 126–129, 2001**); Three novel point mutations causing haemophilia A (**Haemophilia 8: 715–718, 2002**) Molecular characterization of hemophilia A in the Republic of Macedonia (**Balkan J Medical Genetics 5 (3&4): 27–36, 2002**); Molecular Characterization of Hemophilia A in South East Bulgaria (**Balkan Journal of Medical Genetics, 11(1): 55–60, 2008**); Genetic inversions among hemophilia A patients from Macedonia and Bulgaria (**Acta Haematologica 120 (3): 192–194, 2008**).

### *Мускулни дистрофии*

*Duchenne/Becker*-овата мускулна дистрофија беше наредната моногенска болест истражувана и изучувана под мое раководство. Целта на нашата студија беше да се одреди молекуларната основа на мускулната дистрофија кај пациентите од Македонија. Проучувавме ДНК-примероци од 94 несродни пациенти. Бевме во можност молекуларно да карактеризираме 65-мина од пациентите (Одбранет труд на Меди-

цинскиот факултет во Скопје). Од вкупниот број пациенти, 76% беа со Duchenne-ова мускулна дистрофија, 15% имаа Becker-ова мускулна дистрофија, а три момчиња беа премногу мали за да се класифицираат. Нашата студија покажа дека интрагенската делеција е причина за болеста кај 64 од 65 карактеризирани пациенти. Резултатите од овие истражувања, заедно со молекуларната карактеризација на Friedreich-овата атакција, одбранети се на Медицинскиот факултет во Скопје (Молекуларните основи на Спиналната мускулна атрофија, Duchenne/Becker-овата мускулна дистрофија и Friedreich-овата атакција во Република Македонија). Во овој период се објавени и следните научни трудови: Molecular analysis of Friedreich's ataxia in Macedonian patient (*Balkan Journal of Medical Genetics*, 11(1), 61–64, 2008).

### *Другише болести*

(1) Спиналната мускулна дистрофија, Huntingon-овата болест, фрагилниот X-синдром на менталната ретардација и цистинуријата се изучувани во мојата лабораторија. Како резултат на истражувањата објавени се следните научни трудови: Reduction of FMR1 Repeat Length in a Family with Fragile X Syndrome (*Balkan J. Medical Genetics* 5 (1&2): 49–52, 2002); Molecular analysis of Friedreich's ataxia in Macedonian patients (*Balkan Journal of Medical Genetics*, 11(1), 61–64, 2008); Prenatal diagnosis of spinal muscular atrophy in Macedonian Families (*Genetic testing*, 12 (3): 391–393, 2008); Five novel mutations in cystinuria genes LC3A1 and SLC7A9 (*Balkan Journal of Medical Genetics* 12(1): 15–20, 2009).

(2) Молекуларната основа на вродената глувост и генетиката на машкиот инфертилитет. Од овие истражувања се објавени следните научни трудови: The Prevalence of Y chromosome microdeletions among infertile males from the Republic of Macedonia (*Balkan J Medical Genetics* 6 (1&2): 39–44, 2003); Association of the Hemochromatosis H63D Allele with Severe Oligozoospermia (*Balkan J Medical Genetics* 8(3&4): 57–62, 2005); CAG Repeat Polymorphism of the Mitochondrial DNA Polymerase Gamma Gene in Macedonian Infertile and Fertile Men (*Balkan J Medical Genetics*, 10 (2): 37–42, 2007); GJB2 mutations in non-syndromic hearing loss in the Republic of Macedonia (*Balkan Journal of Medical Genetics* 12(2): 11–16, 2009).

(3) Истражувањата за молекуларните основи на канцер на дебелото црево, на дојката и на јајниците започнаа во 1995 година, односно во 2005 година. Некои од



постигнатите резултати се објавени во следните трудови: Tbr-I (6A) polymorphism is not a tumor susceptibility allele in Macedonian colorectal cancer patients (**Cancer Research 13: 29, 2001**); Microsatellite Instability of Colorectal Cancers in Patients From the Republic of Macedonia (**Balkan J Medical Genetics 4 (3&4): 11–16, 2001**); A rapid method for the detection of allelic imbalance of the long arm of chromosome 18 in colorectal cancer (**Balkan J Medical Genetics 5 (1&2): 21–26, 2002**); G870A polymorphism in the cyclin D1 gene in colorectal cancer (**Balkan J Medical Genetics 5 (1&2): 27–30, 2002**); Molecular characterization of familial adenomatous polyposis in the Republic of Macedonia (**Balkan J Medical Genetics 7(1&2): 33–40, 2004**).

(4) **Истражувањата на некои сексуално преносливи болести** започнаа уште во 1988 година. Проектот беше финансиран од тогашниот Југословенско-американски заеднички фонд, за потоа да биде финансиран од Македонско-американскиот заеднички фонд за наука. Проектот гласеше: „Инфекцијата со Chlamidia trishomatis меѓу сексуално активната популација во Македонија“. Во периодот од 1993 до 1995 година започнаа истражувањата на хуманиот папилома вирус (ХПВ) и на хепатит Б-вирусот и Ц-вирусот (ХЦВ и ХБВ). Оттогаш се испитани повеќе од 29.000 пациенти. Од нив, повеќе од 4.000 со ХЦВ и повеќе од 1.500 пациенти со ХБВ. Некои од овие трудови се објавени во следните меѓународни списанија: Screening of Chlamydia trachomatis urogenital infections among the male and female population of the Republic of Macedonia (**Journal of European Academy of Dermatology and Venerology 19: 427–430, 2005**); A variant of human papillomavirus type 66 is common among Macedonian women with cervical lesions (**Balkan J Medical Genetics 4 (3&4): 53–57, 2001**); Во тек е подготовката за објавување на трудови за ХПВ, ХЦВ и ХБВ.

## Нови методи

Мојот научен придонес е, исто така, и во откривањето нови методи во областа на биохемијата и на молекуларната биологија. Во 1974/75 година беше откриен новиот метод за квантитативно одделување на Hb A<sub>2</sub>: Microchromatography of hemoglobins II A rapid method for the determination of hemoglobin A<sub>2</sub> (**J Laboratory and Clinical Medicine 83: 657–664, 1974**); The use of microcolumn chromatography in mass-testing program for hemoglobinopathy (**Proceedings of the International Symposium on Abnormal Hemoglobins and Thalassemia, Istanbul 1974, pp. 237–255**); Further Studies on the Use

of Microchromatography in Mass-Testing Programs for Haemoglobinopathies (**INSERM 44: 131-140, 1975**); An Evaluation of the Methods for Quantitation of Hemoglobin A<sub>2</sub>. Results from a Survey of 10.663 cases (**Hemoglobin 1:845-860, 1977**). Методот е патентиран од повеќе странски производители, како што се: Isolab, Merck, Bio Rad, Roche итн. Техниката се уште се користи во мојата лабораторија. Во 1977 година е опишан методот за квантитативно одредување на Hb A<sub>2</sub> (A test tube method for quantitation of Hb A<sub>2</sub> - **Hemoglobin 1: 445-459, 1977**), а во исто време е опишан методот за одредување на осмотската резистентност на еритроцитите (Осмотска резистенција еритроцита као скрининг метод за откривања хетерозигота за  $\beta$  таласемију (**Билтен хематологије и трансфузиологије 5: 89-94, 1977**); Effectiveness of one tube osmotic fragility screening in detecting  $\beta$ -thalassemia trait (**J Medical Genetics 18: 266-270, 1981**). Во 1980 година е опишан методот за одредување на гама-веригите на хуманиот хемоглобин со електрофореза на полиакриламиден гел (Globin Chain Electrophoresis: a New Approach to the Determination of the  $\text{G}\gamma/\text{A}\gamma$  Ratio in Fetal Haemoglobin and to Studies of Globin Synthesis (**British J Haematology 44: 527-534, 1980**); The use of hemoglobin chain electrophoresis in polyacrylamide gels for the quantitation of the  $\text{G}\gamma$  and  $\text{A}\gamma$  ratio in fetal hemoglobin (**Hemoglobin 5: 637-652, 1981**). Во 1991 година е опишана нова техника за детекција на точкестите мутации (Mutant oligonucleotides extension amplification: A nonlabelling PCR based assay for the detection of point mutations (**Acta Haemologica 85: 66-70, 1991**); Detection of  $\beta$  thalassemia mutations by ASO hybridization of PCR amplified DNA with digoxigenin ddUTP labeled oligonucleotides (**Hemoglobin 15: 525-533, 1991**); In vitro translation efficiency of human  $\alpha 1$ -,  $\alpha 2$ -,  $\gamma$ -, and  $\beta$ -globin mRNAs (**Blood 86 (10), Suppl., 1995, 646a**). Во 2002 година е изолирана првата рестрикциона ендонуклеаза (Bme585 I a new izoshizomer of restriction endonuklease Fau I, isolated from a strain of Bacillus mesentericus (**Microbiological Research 159: 129-133, 2004**), а потоа, во 2008 година, клонирана е првата ДНК-полимераза која ја користиме во нашата лабораторија (од што произлезе магистерска теза под наслов „Клонирање и експресија на гени за термостабилни ДНК полимерази и конструкција на модифицирани форми со подобрени својства“, одбранета на Универзитетот во Скопје). Во 2008 година е опишан квантитативен флуоресцентен PCR-тест за детекција на анеуплоидии (Quantitative fluorescent - PCR detection of sex chromosome aneuploidies and AZF deletions/duplications (**Genetic testing 12 (4): 595-605, 2008**).

## Меѓународна репутација

Со мојата континуирана научна и истражувачка дејност, со научните достигнуања и со пионерската улога во развојот на протеинската хемија, на молекуларната биологија и на молекуларната медицина во поранешна Југославија и пошироко, создадов репутација на истакнат и ценет научник, не само во Република Македонија туку и во сите кругови научници во споменатата област во светот. Сестрано научно информиран и со длабоко познавање на достигнувањата во светот во научната област со која се занимавав, мислам, без лажна скромност, дека успеав да постигнам значајни научни резултати, признати и афирмирани во светот. Применував интензивна, прецизна, модерна научна методологија во решавањето на научните проекти. Адаптирав и создадов низа нови лабораториски методи и техники. При сето тоа, во мојот 50-годишен научен опус објавив повеќе од 500 научни трудови, од кои поголемиот број (230) во фундаментални реномирани странски списанија со високо научно ниво (импакт фактор), со мошне остра рецензија и критика. Во југословенски списанија објавив повеќе од 50 научни трудови и повеќе од 20 трудови во македонски списанија. Коавтор сум на 12 монографии, објавени на англиски јазик, на 6 монографии објавени на бугарски јазик, на 4 објавени на српскохрватски јазик, на 1 учебник објавен на бугарски јазик и на 4 објавени на македонски јазик.

Со своите соработници, учествував со повеќе од 120 трудови на меѓународни научни собири, со повеќе од 50 трудови на југословенски научни собири и со 30 трудови на национални научни собири.

Трудовите и научните соопштенија се следат со интерес во светската научна јавност бидејќи сепарати од моите публикации се барани со многубројни картички (преку 10.000 побарувања за сепарати). Научните достигнувања се цитираат во многу монографии и учебници од областа на: хематологијата, протеинската хемија, генетиката, клиниката и биологијата на таласемиите, биохемиската генетика на vertebrata, како:

The Principal of Human Biochemical Genetics, **Harry Harrison**, North Holland Publ. Co, 1971; Hemoglobinopathies, **Bunn, Forget, Ranney**; Saunder Co., 1977; The Molecular Basis of Blood Disorders, **Stamatoyannopoulos et al eds.**, Saunders Co., 1987; The Hereditary Hemolytic Anemias, **Mentzer & Wagner**; Churchill Livingstone, 1989; Mendelian Inheritance in Man, 11<sup>th</sup> Ed., **McKusick**; Johns Hopkins University Press, 1994; The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease, **Scriver et al eds.**; 7<sup>th</sup> Ed. McGraw-Hil Co., 1995; Blood. Principles & Practice of Hematology, **Handin et al eds.**, J.B. Lippincott



Medical College of Georgia  
Augusta, Georgia 30901

School of Medicine  
Office of the Dean and Medical Director

January 12, 1979

TO WHOM IT MAY CONCERN:

This is to verify that Dr. Georgi D. Efremov has been a member of the School of Medicine Faculty since February 1, 1978. Doctor Efremov holds the rank of Professor in the Department of Cell & Molecular Biology.

Yours sincerely,

A handwritten signature in cursive script, appearing to read "Fairfield Goodale".

Fairfield Goodale, M.D.  
Dean and Medical Director

FG:vn

A handwritten signature in cursive script, appearing to read "Ann P. Patch".

Notary Public

My commission expires Dec. 26, 1982





Co., 1995; The Thalassaemia Syndromes, **Weatherall & Clegg**; Blackwell Sci. Publ, 2<sup>nd</sup> Ed, 1972, 3<sup>rd</sup> Ed, 1981, 4<sup>th</sup> Ed, 1999; Wintrobe's Clinical Hematology, 10<sup>th</sup> Ed, **G.R. Lee et al eds**, Williams & Wilkins, 1999; Hematologija, **S. Stefanovic**, Medicinska knjiga Beograd-Zagreb 1981, str. 302, 303, 305, 306 и Второ издание, 1989, стр. 400–405.

Резултатите од моите научни постигања презентирани се на бројни конгреси во земјата и во странство. Со свое воведно предавање учествував на повеќе од 18 меѓународни конгреси и симпозиуми (Прага – 1964, Тренто – 1965, Париз – 1966, Варшава – 1968, Будимпешта – 1970, Њујорк – 1973, Атланта – 1973, Истанбул – 1974, Неапол – 1974, Абиџан – 1975, Кембриџ – 1976, Милано – 1980, Чикаго – 1982, Солун – 1983, Каиро – 1983, Сардинија – 1989, Сицилија – 1989) и на повеќе од 30 југословенски научни конгреси и симпозиуми. По покана, одржав предавања во повеќе од 30 научни институции и универзитети во светот.

Според податоците на Сојузниот завод за меѓународна научно-техничка соработка од 1991 година, бев најмногу цитираниот научник во поранешна Југославија. Според податоците, пак, на Министерството за образование и наука на Р. Македонија, од 2006 година, јас сум најцитираниот научник од нашата држава. Моите трудови се цитирани повеќе од 3.000 пати.

Во изминатите 30 години, во мојата лабораторија а, потоа, и во Истражувачкиот центар за генетско инженерство и биотехнологија при МАНУ, со кои раководев и раководам, престојувале, краток или подолг период (од 1 месец до 2 години), повеќе од 20 научни работници од странство (Унгарија, Бугарија, Албанија, Куба, Украина, САД, Кина, Египет, Тунис) и повеќе од 20 научни работници од поранешна Југославија (Белград, Загреб, Сараево, Нови Сад, Приштина).

Бев ментор на 19 докторски тези (Хавана, Куба 1, Софија, Бугарија 3, Мاستрихт, Холандија 3, Загреб, Хрватска 3, Белград, Србија и Црна Гора 3, Скопје, Македонија 6) и на 21 магистерски труд, одбранети на Универзитетот во Скопје и на Универзитетот во Загреб.

Мојот научен придонес се смета за значаен во науката воопшто, а посебно во познавањето на генетските дефекти кај населението во Република Македонија и кај населението на републиките на поранешна Југославија, како и кај населението од Бугарија. За моите постигнувања во науката, носител сум на највисоката Републичката награда за наука „11 Октомври“, во 1974 и во 1994 година, но и на многубројни меѓународни и национални повелби и признанија.

Во својата 50-годишна самостојна научноистражувачка работа, раководев со повеќе од 30 научноистражувачки проекти, финансирани од Американскиот контра-

парт фонд, Југословенско-американскиот заеднички фонд за наука, Националниот институт за здравство, Бетезда, Вашингтон, САД, Меѓународниот центар за генетско инженерство, Трст, Италија, USDA-UNIDO, Сојузниот фонд за наука на поранешна Југославија, Сојузот на сизовите за наука на поранешна Југославија, Македонско-американскиот заеднички фонд за наука, Фондот за наука на РМ и од Фондот за наука на МАНУ.

Имав чест да бидам поканет од главниот и одговорен уредник на меѓународното научно списание **IUBMB – LIFE**, на Меѓународната унија за биохемија и молекуларна биологија, во кое е објавен есејот под наслов „How I Became a Biochemist“ (Vol. 60, No. 7, 2008).

## **ИЦГИБ – референтен истражувачки центар во светот**

За свое значајно достигнување го сметам создавањето на ИЦГИБ, а со тоа и создавањето услови за научноистражувачка работа. Јас сум иницијатор, основач, координатор и раководител на овој Истражувачки центар (ИЦГИБ), првата научна единица на МАНУ која претставува центар на одличност на поширок простор, надвор од границите на Република Македонија и на Балканот, институција во која се изведуваат современи научни истражувања и едукација на научен подмладок во областа на молекуларната биологија и генетското инженерство на Универзитетот во Скопје и пошироко. За своите постигања Истражувачкиот центар за генетско инженерство и биотехнологија ја доби Државната награда „11 Октомври“, во 2008 година.

ИЦГИБ е лоциран во зградата на МАНУ. Благодарејќи на Владата, во периодот од 2000 до 2002 година, изградена е анекс-зграда во која има 45 работни кабинети, уметничко ателје и дополнителен лабораториски простор од околу 60 m<sup>2</sup>. ИЦГИБ има околу 350 m<sup>2</sup> и сопствена библиотека од 100 m<sup>2</sup>.

Од основањето на ИЦГИБ во 1987, повеќе од 50 дипломирани студенти (доктори на медицина, фармацевти, биолози, биотехнолози, хемичари, ветеринари) се обучуваа и работеа во овој Истражувачки центар.

Во изминатите 20 години многу постдипломци, вработени во други институции, во државата или во странство, работеле на своите магистерски или на докторски тези, под мое менторство.



ИЦГИБ во новиот дел од зградата на МАНУ



Академик Ефремов, основач и раководител на ИЦГИБ со своите најблиски соработници



ИЦГИБ е опремен со модерна и софистицирана опрема. Моменталната вредност на научната опрема на овој Истражувачки центар е околу 1,5 милиони евра. Опремата се набавуваше континуирано, во последниве 20 години, и тоа секогаш од средства добиени од истражувачки проекти и од грантови од интернационални фондови. Најголемиот дел од тие проекти беа спроведени во рамките на Националната референтна лабораторија за хемоглинопатии. Оваа лабораторија беше лоцирана во Клиниката за педијатрија на Медицинскиот факултет во Скопје, сè до 1979, додека од 1979 до 1986 година, на Земјоделскиот факултет во Скопје. Во 1986 година, со основањето на ИЦГИБ, Националната референтна лабораторија за хемоглинопатии стана дел од оваа институција. Дополнителни средства за опрема на ИЦГИБ беа обезбедени од: Националниот институт за здравство (НИН) Bethesda, САД, Американското министерство за наука, УНИДО, ФЕБС, ФАРЕ, Рамковната програма (FW7) на Европската комисија и Владата на Република Македонија.

## Финансирање

Финансирањето на сите активности на ИЦГИБ се одвиваше, главно, преку изведување, менаџирање и координација на истражувачки проекти. Во изминативе 20 години, повеќе од еден милион американски долари беа добиени од истражувачки грантови. Главниот извор на грантовите беше од поранешниот ЈУ-САД здружен фонд за наука, од Министерството за земјоделие на САД; од Министерството за здравство на САД; од поранешниот Секретаријат за развој; од СЗНЈ, РЗНД, ФЕБС, УНЕСКО/УНДП; од Рамковната програма на Европската унија; од странски биотехнолошки компании; од Медицинскиот факултет, Стара Загора, Бугарија; од Институтот за производство на пченка, Земунско Поле, Белград, Србија; од Македонскиот национален здравствен фонд; од Министерството за наука на Р. Македонија и од членарината за тренинг-курсеите. Најголемиот дел од средствата беа искористени за: опрема, материјали, хемикалии и трошоци за потребите на проектите.



## Меѓународна научна соработка

Во 1991 година (од 8 до 19 април и, подоцна, од 6 до 17 мај) го организирав првиот Југословенски едукативно-практичен курс за „Апликацијата на генетското инженерство и биотехнологија во хуманата и ветеринарна медицина“. Курсот го посетија 60 партиципанти, од кои 46 беа од републиките на поранешна Југославија. Овој курс беше организиран и коспонзориран од УНЕСКО/УНДП, од Министерството за наука на Република Македонија и од неколку странски компании.

Во 1992 (од 14 до 22 ноември), под спонзорство на Федерацијата на европски биохемиски здруженија ФЕБС, УНЕСКО и на 5 интернационални компании, организирав интернационален тренинг курс „Апликација на рекомбинантна ДНК технологија во хуманата медицина“.

Во 1998 (од 25-30 мај), од името на Истражувачкиот центар за генетско инженерство и биотехнологија, во Трст, Италија, организирав меѓународна научна средба посветена на „Методите на нуклеински киселини во хумана и ветеринарна медицина“. Курсот го посетија 27 учесници (17 странски и 10 локални) од 12 различни земји (Аргентина, Босна и Херцеговина, Бугарија, Хрватска, Романија, Сингапур, Словачка Република, Тунис, Турција, Велика Британија, Виетнам и од бившата Република Југославија ???).

Во 1999 (од 27 септември до 2 октомври) организирав интернационален тренинг-курс „PCR базирани методи во детекцијата и карактеризацијата на наследните, на малигните и на инфективните болести“, спонзориран од Федерацијата на европски биохемиски здруженија (ФЕБС), од Министерството за наука и од 8 странски компании. Курсот го посетија 16 млади научници од повеќе држави (Белорусија, Бугарија, Унгарија, Литванија, Мексико, Полска, Русија, Турција и Украина). ФЕБС, напреден теориско/практичен курс Бр. 99-16.

Од 1994 до 1998 ИЦГИБ беше средиште на генетско инженерство и биотехнологија во Македонија, додека од 1995 е и присоединет член на УНИДО-виот Интернационален центар за генетско инженерство и биотехнологија, Трст, Италија.

Според Интернационалниот научен индекс за цитираност, ИЦГИБ е најцитираната научна институција во Република Македонија.

ИЦГИБ соработува со мнугубројни институции од Република Македонија и со мнугубројни медицински институции од другите републики на поранешна Југославија, меѓу кои и со: Институт „Руѓер Бошковиќ“ – Загреб; Клинички Центар „Ребро“

– Загреб, Хрватска; Медицински факултет – Љубљана, Словенија; Медицински факултет – Нови Сад, Медицински факултет – Белград, Институт за медицински истражувања, Белград.

ИЦГИБ, исто така, соработува со многубројни научни институции од странство, како што се: Медицинскиот факултет, Аугуста, Џорџија; со Универзитетот Капел Хил, Северна Каролина; со Универзитетот на Стенфорд, Калифорнија; со Универзитетот Џон Хопкинс; Националниот институт за здравје (САД); со Медицинското школо на болницата Св. Мери, Лондон; со Институт за молекуларна медицина, Оксфорд; со Институт за земјоделие, Стерлинг (Велика Британија); со Интернационалниот центар за генетско инженерство и биотехнологија, Трст (Италија); со Бугарската академија на науките; со Медицинските факултети во Софија и во Стара Загора (Бугарија); со Медицинскиот факултет, Малта, (Малта); со Медицинскиот факултет, Кувајт Сити (Кувајт); со Болницата „Принцот од Велс“ (Хонг Конг); со Медицинскиот факултет, Тирана (Албанија) итн. Сорботката со овие институции се одвиваше врз заеднички истражувачки активности, специјализации и обуки, поканети предавачи и размена на литература.

Високото реноме на ИЦГИБ, на светски план, се гледа од мојата соработка со многубројни научни и здравствени институции од странски земји, речиси од сите континенти. Јас сум главен и одговорен уредник на меѓународното научно списание *Balkan Journal of Medical Genetics*, што го издава МАНУ, и уредник на списанието *Hemoglobin*, од 1998 година.

Научните постигања и меѓународната препознатливост условија овој реномиран Центар да добие од Европската унија (FP 7) тригодишен инфраструктурен грант во износ од 894.000 евра за негов понатамошен развој. Европската комисија, доделувајќи го овој грант, оцени дека ИЦГИБ е главната истражувачка, образовна и дијагностичка установа од областа на молекуларната медицина во Р. Македонија и пошироко која има стекнато меѓународен углед и признание. ИЦГИБ, според неа, ги исполнува критериумите на *Центар на одличности (Centre of Excellence)* поради своето високо ценето научно и едукациско досие од биолошките науки.

Во изминатите години заземав редица функции во низа научни друштва: претседател на Друштвото на физиолозите на СР Македонија; претседател на Друштвото на биохемичарите на СР Македонија; претседател на Македонското здружение за медицинска генетика; претседател на Секцијата за биохемиска генетика на Сојузот на југословенските друштва за генетика; член на Меѓународното друштво за крвни групи и биохемиски полиморфизам; член на Унијата на биолошките друштва на Југославија;

член на Комисијата за стандардизација на лабораториски материјал при Светската здравствена организација; член на Меѓународниот комитет за стандардизација во хематологијата; претставник на Југославија во Комитетот за генетика на Европската фондација. Исто така бев претставник на СИЗ за научни дејности во периодот (1974–1990) во Југословенско-американскиот заеднички фонд за наука и еден од претседателите на Македонско-американскиот фонд за наука.

Бев член и претседател на комисији и на органи на управување, претседател на група експерти за изработка на долгорочна програма за развој на научните дејности на СРМ, член на Републичката комисија за доделување на Наградата „11 Октомври“ и др.

## Придонес во едукацијата

Како асистент, како доцент, како вонреден и како редовен професор ја остварував работната обврска на Земјоделскиот факултет од 1959 година до средината на 2002 година. Цели 42 години учествував во едукацијата на студенти од Сточарската насока (повеќе од 2.000 студенти) и на студентите по Општа насока (повеќе од 1.000 студенти). Покрај предметот *Биохемија*, држев предавања по предметот *Физиологија*. Во 1991 година, по распаѓањето на Југославија, како министер за наука и в.д. министер за образование, го потпишав Решението за основање на Ветеринарниот факултет, како насока во рамките на Земјоделскиот факултет. Во првите 3-4 години држев настава по *Биохемија* на новите студенти од овој Факултет.

Во периодот од 1972 година па сè до дезинтеграцијата на Југославија, држев настава по предметот *Биохемија* (одбрани поглавја), а потоа по *Молекуларна биологија*, на постдипломските студии по Молекуларна биологија на Универзитетите во Белград, во Загреб и во Нови Сад.

Во изминатите 20 години организирав пет двенеделни меѓународни едукативни курсеви по генетско инженерство, спонзорирани и организирани од Федерацијата на европските биохемиски друштва (FEBS); од Меѓународниот центар за генетско инженерство (ICGEB) во Трст, Италија; од UNESCO - UNDP (1991, 1992, 1998, 1999). На курсевите учествуваа 122 млади научници од 22 земји (Албанија, Аргентина, Белорусија, Босна и Херцеговина, Бугарија, Хрватска, Египет, Србија и Црна Гора, Унгарија, Латвија, Мексико, Полска, Романија, Русија, Сингапур, Словачка, Словенија, Тунис, Турција, Велика Британија, Украина и Виетнам).

Посебен успех претставуваше организирањето на Интердисциплинарните студии по Молекуларна биологија и генетско инженерство. Бев нивни иницијатор, организатор и раководител. Студиите започнаа во 1998-1999 година, како проект на ТЕМПУС ФАРЕ-програмата под наслов „Реконструкција на постдипломските студии по молекуларна биологија и генетско инженерство на Универзитетот: Св. Кирил и Методиј – Скопје“. Учесници во изведувањето на овие постдипломски студии беа: ИЦГИБ-МАНУ коо координатор и учесник, Медицинскиот, Фармацевтскиот, Природно-математичкиот, Земјоделскиот, Технолошко-металуршкиот, Ветеринарниот и Електротехничкиот факултет. Од земјите членки на Европската унија учесници во изведувањето на постдипломските студии беа: Универзитетот во Оксфорд – В. Британија; Универзитетот во Вагенинген – Холандија; Универзитетот во Магдебург – Германија; Хумболтовиот универзитет во Берлин – Германија и Меѓународниот центар за генетско инженерство и биотехнологија Трст – Италија. На овие постдипломски студии беа примени 57 студенти од кои 27 завршија со одличен успех, а повеќето магистерски трудови беа објавени во видни меѓународни научни списанија.

Бев ментор на 19 докторски тези (Хавана, Куба 1, Софија, Бугарија 3, Мастрихт, Холандија 3, Загреб, Хрватска 3, Белград, Србија, Скопје, Македонија 6) и 21 магистерски трудови одбранети на Универзитетот во Скопје и на Универзитетот во Загреб.

Една од базичните цели на ИЦГИБ е едукацијата на млади научници преку истражувања. Во изминатите 20 години голем број млади научници беа едуцирани за Молекуларна биологија и за техниките на генетското инженерство и биотехнологија. Седум помлади асистенти добија 1-2- годишни стипендии за обука и за специјализација во САД и во Велика Британија.

ИЦГИБ, со кој раководам, е едукативна единица на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“, во Скопје, за постдипломски студии во областа на Молекуларната биологија и генетско инженерство. Теоретските и практичните курсеви во овие дисциплини се одржуваа за студенти од Медицинскиот, Природно-математичкиот, Технолошкиот, Фармацевтскиот, Ветеринарниот, Земјоделскиот и Електротехничкиот факултет. Од 1998 ИЦГИБ стана координатор на Интердисциплинарни студии по молекуларна биологија и генетско инженерство, организирани од Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“, Скопје. Вработените во ИЦГИБ се вклучени во едукацијата и во обуката на клинички биохемичари и на специјализанти по медицинска генетика на Универзитетот во Скопје.



## Науката и нејзината примена

ИЦГИБ е првата институција во Република Македонија и во поранешна Југославија која почна со користење на техниките на рекомбинантна ДНК-технологија во дијагнозата и во превенцијата на наследните болести (таласемија, цистична фиброза, мускулна дистрофија, хемофилија итн.), на малигните болести (канцер на дебелото црево, цервикален канцер и канцер на дојка), на инфективни болести [(Hepatitis C и Hepatitis B virus (HCV, HBV), Human papiloma virus (HPV), Chlamidia trachomatis)] и во форензичната медицина. Во изминатите 20 години, во лабораториите на ИЦГИБ беа анализирани примероци од крв на неколку илјади пациенти од болниците во Р. Македонија и од другите републики на бивша Југославија, од кои повеќе од 5.000 пациенти со сомневање за хемолитичка болест, неколку стотици пациенти суспектни за цистична фиброза, хемофилија, мускулна дистрофија и за фамилијарна хиперхолестеролемија и десетици фамилии за одредување на татковство. Молекуларната база на најчестите вродени болести беше, исто така, анализирана кај многубројни пациенти од: Албанија, Аргентина, Австрија, Босна и Херцеговина, Бугарија, Колорадо (САД), Хрватска, Чешка Република, Хонг Конг, Израел, Кувајт, Либија, Малта, Црна Гора, Холандија, Сингапур, Шпанија, Србија, Тунис и Турција. Пренатална дијагноза на моногенски болести и хромозомски анеуплоидии, фамилии за одредување на татковство и идентификација на хумани остатоци со ДНК- анализа беа дел од рутинските работи на нашиот Истражувачки центар. Овде ќе презентирам некои од нашите резултати од пренатална дијагноза.

## Пренатална дијагноза на моногенски болести и хромозомски анеуплоидии

Во изминатите две децении нашата оспособеност за детекција на генски дефект со користење на молекуларни техники, рапидно се зголемуваше. Со помош на анализа на ДНК-полиморфизми што се во близина еден со друг (linked DNA polymorphism) или со директна детекција на мутацијата, утврдивме дека мутантните гени се пренесуваат од една на друга генерација. Овие техники успешно ги користевме за пренатална дијагноза на се поголем број моногенски болести. Првите пет пренатални дијагнози на моногенски болести во Република Македонија ги направивме помеѓу 1980–1983,

со анализа на синтезата на глобински вериги кај фетуси суспектни за хомозиготна форма на  $\beta$ -таласемија. Од 1987 г. пренатална дијагноза на моногенски болести, во нашата земја, правевме со директна детекција на мутацијата или со индиректна детекција користејќи linked DNA -полиморфизми. За време на последните 20 години направивме преку 90 пренатални дијагнози на најчестите моногенски болести. Анализите се работеа на ДНК изолирана од хорионски ресички кај бремености од прв триместар, од амнионска течност и од фетална крв. Во зависност од молекуларниот дефект, пренаталната дијагноза ја базиравме на директна детекција на мутацијата, и/или на информативни хаплотип-анализи на полиморфни маркери. Дијагнозата се потврди дека е точна по раѓањето.

Инциденцата на хромозомските абнормалности кај живородени деца се смета дека е околу 1 на 170 новородени. Анеуплоидиите на 21, 18, 13, X и Y- хромозомот опфаќаат 95% од сите хромозомски абнормалности. Пре- и постнаталната дијагноза на хромозомските анеуплоидии вообичаено се прави со конвенционална цитогенетска анализа на фетални клетки соберени со амниоцентеза, хорион биопсија и хордоцентеза. Иако цитогенетската техника овозможува детекција на честите анеуплоидии со голема сигурност, тие бараат долги лабораториски процедури, скапи се и не одговараат за пошироко скринирање на бремени жени. Неодамна се опишани квантитативни флуоресцентни PCR-методи кои користат високо полиморфни кратки тандемски повторувања, STR-маркери, за детекција на честите анеуплоидии. Овие техники се брзи, не се скапи и се доволно сензитивни да се прават дури и само на една клетка.

Во ИЦГИБ, од 2001 година е воведена брзата пренатална дијагноза на честите хромозомски анеуплоидии на хромозомите 13, 18, 21, X и Y со квантитативна флуоресцентна (QF) PCR-амплификација на селектирани кратки тандем повторувачки маркери (STR). Ние го евалуиравме дијагностичкиот потенцијал на QF-PCR-анализа за брза детекција на честите анеуплоидии, во споредба со конвенционалната цитогенетска техника. Ова истражување беше дел од магистерска теза, под менторство на д-р Дијана Плашеска-Каранфилска. Оваа студија потврди дека QF-PCR е прецизна и сигурна техника за брза пренатална дијагноза на најчестите хромозомски анеуплоидии. Оттогаш QF-PCR успешно се користи во нашиот Центар за пренатална дијагноза на најчестите анеуплоидии на хромозомите 13, 18, 21, X и Y кај 889 бремености со ризик за раѓање на дете со хромозомски анеуплоидии. ДНК беше изолирана од амниоцити или од хорионски ресички и анализирана со три мултиплексни PCR-проби, амплифицирајќи три STR-и на хромозом 13 (D13S631, D13S258 и D13S1817), четири марке-

ри на хромозом 18 (D18S535, D18S1367, D18S978 и D18S386), четири STR-маркери на хромозом 21 (D21S1435, D21S1446, D21S1411 и D21S1414) и два маркери специфични за X-хромозомот (DXS6803 и XHPRT) заедно со амелогенин локусот (AMXY). Кога е потребно, користиме дополнителни маркери за хромозомите 13 (D13S634, D13S317 и D13S762), 18 (D18S51), 21 (D21S1413, D21S1412, D21S1441 и D21S1256) и X (DXS996, DXS981, DYS448, DXS6809, X-22 и CAG повторувањето во андроген рецептор генот).

QF-PCR-анализата на повеќе STR-маркери на 21 хромозом кај фетуси со Down-синдром (тризомија 21) и нивните родители ни овозможи да го проучуваме потеклото на екстра 21-ви хромозом. Паренталното потекло и висината на мејотичкото нераздвојување беше утврдено кај 29 фамилии, од кои 25 беа со дете со Down-синдром и 4 пренатално дијагностицирани фетуси со трозомија 21. Екстра 21 хромозом беше поради грешки во мајчината мејоза I во 23 (79,3%) од случаите, мајчини мејоза II грешки во 2 (6,9%) од случаите и грешки во татковата II во 4 (13,8%) од случаите. Сите четири пренатално дијагностицирани фетуси со тризомија 21 беа настанати поради грешки во мајчината мејоза I. Нашите резултати се во согласност со податоците од претходните студии и се дополнителна поддршка за присуство на константни нон-дисјункциски грешки во тризомија 21.

## Одредување на татковство

Првиот случај анализиран за одредување на татковство кај нас, со ДНК-анализа е направен во 1985 година. Оттогаш, на барање на локалните судови или на индивидуални барања, направени се повеќе од 200 одредувања на татковство. За време на 1998 г. успешно партиципиравме во четири проверки на Интернационалната мрежа за проверка на квалитетот (9801, 9802, 9803 и 9804), организирана од Cellmark Diagnostics Forensic DNA Analysis.

Во 2004 г. опишавме ДНК-тестирање на татковство на 5 години стари ексхумирани остатоци од претпоставен татко. ДНК од претпоставениот татко беше изолирана од декомпозирано ткиво и од остатоци од коска, додека ДНК од детето, од неговата мајка и од блиските роднини (брат и две сестри на претпоставениот татко), беше изолирана од леукоцити на периферна крв со фенол/хлороформ/изоамил алкохол метод за екстракција. ДНК од ткивните остатоци беше изолирана со користење на конвенционален протеин за К, фенол/хлороформ екстракција и етанол преципитација. Оваа

ДНК беше, понатаму, прочистена со цел да се добие квалитетна ДНК за PCR-амплификација, со користење на повеќе различни методи, како: филтрација низ Centicon 100 концентратори (Amicon, Beverly, MA, USA), Centri spin колонки (Pinceton Separations, Inc., Adelphia, NJ, USA) и USBioclean MP кит (Cleveland, Ohio, USA).

Анализираме 21 STR локус, пет VNTR локуси и амелогенин локус. Татковство беше исклучено со осум полиморфични локуси со анализа на детето, на мајката и на претпоставениот татко, со користење на 4 различни методи на типизација. Беше потврдена врската на ексхумираниот материјал од претпоставениот татко и од неговите роднини (братот и двете сестри). Индиректно, исклучувањето на татковство беше докажано со анализа на детето, на мајката и на роднините на претпоставениот татко.

## Идентификација на хумани остатоци

Во 2001-та, во таа трагична година за македонскиот народ, беа киднапирани 12 македонски мажи. Кон крајот на истата година, беше пронајдена масовна гробница во близина на селото Непроштено, Тетово. Дваесет и еден примерок од коски беа донесени во ИЦГИБ за идентификација на бројот и на полот на остатоците. ДНК-примероци беа екстрахирани според постапка за декалцификација, фенол/хлороформ/н-бутанол екстракција, пурификација и концентрација со Amicon Y-50 центрифугирање. Амплификацијата на 15 кратки тандем повторувачки локуси (STR) беше направена со AmpF1 STR Identification kit и анализирани на ABI Prism 310 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). Профилот на минимален Y хромозомски хаплотип беше одреден со Mentype Argus Y-MH-PCR amplification kit (BioType, Moritzburger Weg, Dresden, Germany). ДНК-анализата на 21 остаток од коски покажа дека тие припаѓаат на 4 индивидуи (мажи). Нивниот идентитет беше одреден подоцна, во 2003 година, кога родителите и роднините на киднапираните мажи (28 индивидуи) се согласија да партиципираат и да доаѓаат крв за изолација на ДНК. Нивните STR-и и минимален Y хромозомски профил беше спореден со ДНК-профилот добиен од хуманите остатоци. Три од хуманите остатоци беа идентификувани со споредување на нивниот профил со достапниот профил на нивните сопруги и деца. Веројатноста за татковство (W) варираше од 99,9967371% до 99,9999993%. Четвртото лице беше идентификувано само преку анализа на ДНК на неговиот брат, со идентичен минимален Y хромозомски профил и сиблинг индекс од 21.209:1.



[www.biomedexperts.com/Profile.bme/357588/Georgi\\_D\\_Efremov](http://www.biomedexperts.com/Profile.bme/357588/Georgi_D_Efremov)

Geonetwork of Georgi Efremov (preview)



- Cities where this author has publications
- Cities where co-authors of this author have publications

*All Publications*

2008: Kocheva Svetlana A; Plaseska-Karanfilska Dijana; Trivodalieva Svetlana; Kuturec Marija; Vlaski-Jekic Snezana; Efremov Georgi Dimitar  
**Prenatal diagnosis of spinal muscular atrophy in Macedonian families.**  
 Genetic testing 2008;12(3):391-3.

2008: Efremov Georgi D  
**How I became a biochemist.**  
 IUBMB life 2008;60(7):481-2.

2008: Sukarova Stefanovska Emilija; Dejanova Violeta; Tchakarova Petrana; Petkov Georgi; Efremov Georgi D  
**Genetic inversions among hemophilia A patients from Macedonia and Bulgaria.**  
 Acta haematologica 2008;120(3):192-4.

2007: Cruciani Fulvio; La Fratta Roberta; Trombetta Beniamino; Santolamazza Piero; Sellitto Daniele; Colomb Eliane Beraud; Dugoujon Jean-Michel; Crivellaro Federica; Benincasa Tamara; Pascone

Roberto; Moral Pedro; Watson Elizabeth; Melegh Bela; Barbujani Guido; Fuselli Silvia; Vona Giuseppe; Zagradisnik Boris; Assum Guenter; Brdicka Radim; Kozlov Andrey I; Efremov Georgi D; Coppa Alfredo; Novelletto Andrea; Scozzari Rosaria  
**Tracing past human male movements in northern/eastern Africa and western Eurasia: new clues from Y-chromosomal haplogroups E-M78 and J-M12.**  
 Molecular biology and evolution 2007;24(6):1300-11.

2007: Plaseska-Karanfilska D; Noveski P; Kuzevska K; Basheska N; Kocova M; Efremov G D  
**A new familial mutation (R133G) in the SRY gene.**  
 Clinical genetics 2007;71(5):480-2.

2007: Petkov Georgi H; Efremov Georgi D  
**Molecular basis of beta-thalassemia and other hemoglobinopathies in Bulgaria: an update.**  
 Hemoglobin 2007;31(2):225-32.

2007: Efremov Georgi D  
**Dominantly Inherited beta-Thalassemia.**  
 Hemoglobin 2007;31(2):193-207.

2007: Efremov Georgi D  
**Thalassemias and other hemoglobinopathies in the Republic of Macedonia.**  
 Hemoglobin 2007;31(1):1-15.

2007: Efremov G D; Simjanovska L; Plaseska-Karanfilska D; Stanojevic E; Petkov G H  
**Hb Jambol: a new hyperunstable hemoglobin causing severe hemolytic anemia.**  
 Acta haematologica 2007;117(1):1-7.

2006: Plaseski Toso; Noveski Predrag; Kocevski Borka; Dimitrovski Cedomir; Efremov Georgi D; Plaseska-Karanfilska Dijana  
**AZF deletions in infertile men from the Republic of Macedonia.**  
 Prilozi / Makedonska akademija na naukite i umetnostite, Oddelenie za biologski i medicinski nauki = Contributions / Macedonian Academy of Sciences and Arts, Section of Biological and Medical Sciences 2006;27(1):5-16.

2006: Davaliev Katarina; Dimcev Pavle; Efremov Georgi D; Plaseska-Karanfilska Dijana  
**Non-invasive fetal sex determination using real-time PCR.**  
 The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians 2006;19(6):337-42.

2005: Shirgoska B; Trajkovska T; Soljakova M; Simjanovska L; Isijanovska R; Netkovski J; Efremov G D  
**Level of nitric oxide in hypertensive patients scheduled on general anaesthesia.**  
 Prilozi / Makedonska akademija na naukite i umetnostite, Oddelenie za biologski i medicinski nauki = Contributions / Macedonian Academy of Sciences and Arts, Section of Biological and Medical Sciences 2005;26(1):13-24.

2005: Spasovski Miroslav S; Simjanovska Liljana J; Taleski Vaso; Petrova Nada; Lazetic Liljana; Popeska Zanita; Gaydos Charlotte A; Quinn Thomas C; Efremov Georgi D  
**Screening of Chlamydia trachomatis urogenital infections among the male and female population of the Republic of Macedonia.**  
 Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV 2005;19(4):427-30.

- 2005: Petkov Georgi H; Simjanovska Liljana; Tchakarova Petranka; Efremov Georgi D  
**Hb Stara Zagora: a new hyper-unstable hemoglobin causing severe hemolytic anemia.**  
Hemoglobin 2005;29(4):249-56.
- 2004: Simjanovska L J; Porcu K; Amitov V; Efremov G D; Polenakovic M  
**Reverse transcriptase/polymerase chain reaction analyses of hemodialysis ultrafiltrates and sera of hepatitis C virus positive patients.**  
The International journal of artificial organs 2004;27(1):35-9.
- 2004: Davalieva Katarina; Ziberovski Jugoslav; Efremov Georgi D  
**Bme585 I [5'-CCCGC(4/6)-3'], a new isoschizomer of restriction endonuclease Fau I, isolated from a strain of Bacillus mesentericus.**  
Microbiological research 2004;159(2):129-33.
- 2002: Sukarova-Stefanovska E; Zisovski N; Muratovska O; Kostova S; Efremov G D  
**Three novel point mutations causing haemophilia A.**  
Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2002;8(5):715-8.
- 2002: Deyde V M; Fattoum S; Lo B B; Plaseska D; Efremov G D  
**Hemoglobin A2' (HbA2delta') in the Mauritanian population: first results of a preliminary survey.**  
Annals of hematology 2002;81(7):386-8.
- 2002: Fustik Stojka; Pop-Jordanova Nada; Slaveska Nevenka; Koceva Svetlana; Efremov Gorgi  
**Metabolic alkalosis with hyponatremia in infants with cystic fibrosis.**  
Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society 2002;44(3):289-92.
- 2001: Stefanovska A M; Efremov G D; Dimovski A J; Jasar D; Zografski G; Josifovski T; Panovski M; Jankova R; Spiroski M  
**TbetaR-I(6A) polymorphism is not a tumor susceptibility allele in Macedonian colorectal cancer patients. Correspondence re: B. Pasche et al. Type I TbetaR-I(6A) Is a Candidate Tumor Susceptibility Allele. Cancer Res., 58: 2727-2732, 1998.**  
Cancer research 2001;61(22):8351-2.
- 2001: Efremov G D  
**Forty-four years (1955-1999) devoted to hemoglobin research: Titus H. J. Huisman (1923-1999).**  
Hemoglobin 2001;25(2):125-68.
- 2001: Sukarova E; Dimovski A J; Tchakarova P; Petkov G H; Efremov G D  
**An Alu insert as the cause of a severe form of hemophilia A.**  
Acta haematologica 2001;106(3):126-9.
- 2000: Plaseska-Karanfilska D; Song K S; Efremov G D  
**Hb Old Dominion/Burton-upon-Trent or beta143(H21)His-->Tyr, found in a diabetic woman from Korea.**  
Hemoglobin 2000;24(4):323-6.
- 2000: Plaseska-Karanfilska D; de Weinstein B I; Efremov G D  
**Hb Rambam [beta69(E13)Gly-->Asp]/beta0-thalassemia [codon 5 (-CT)] in a family from Argentina.**  
Hemoglobin 2000;24(2):157-61.

- 2000: de Weinstein B I; Plaseska-Karanfilska D; Efremov G D  
**Hb Saint Etienne or Hb Istanbul [beta92(F8)His-->Gln] found in an Argentinean family.**  
 Hemoglobin 2000;24(2):149-52.
- 2000: Wong S C; Aw T C; Suri R; Wong C K; Plaseska D; Efremov G D  
**Differential diagnosis of Hb EE and Hb E-beta(0)-thalassemia by protein and DNA analyses.**  
 Acta haematologica 2000;103(2):84-9.
- 1998: Petreska L; Koceva S; Plaseska D; Chernick M; Gordova-Muratovska A; Fustic S; Nestorov R; Efremov G D  
**Molecular basis of cystic fibrosis in the Republic of Macedonia.**  
 Clinical genetics 1998;54(3):203-9.
- 1998: Tsoi W C; Li C K; Plaseska-Karanfilska D; Efremov G D  
**Hb Brockton [beta138(H16)Ala-->Pro] observed in a Chinese boy.**  
 Hemoglobin 1998;22(4):397-400.
- 1998: Hopmeier P; Plaseska-Karanfilska D; Efremov G D  
**A new beta chain variant, Hb Vienna or beta77(EF1)His-->Gln.**  
 Hemoglobin 1998;22(4):391-5.
- 1998: Chui D H; Hardison R; Riemer C; Miller W; Carver M F; Molchanova T P; Efremov G D; Huisman T H  
**An electronic database of human hemoglobin variants on the World Wide Web.**  
 Blood 1998;91(8):2643-4.
- 1998: Ben-Bassat I; Simjanovska L; Jaber L; Efremov G D  
**HB Taybe: description of genetics and laboratory findings in an Israeli Arab family.**  
 Hemoglobin 1998;22(2):161-6.
- 1998: Hardison R C; Chui D H; Riemer C R; Miller W; Carver M F; Molchanova T P; Efremov G D;  
 Huisman T H  
**Access to a syllabus of human hemoglobin variants (1996) via the World Wide Web.**  
 Hemoglobin 1998;22(2):113-27.
- 1997: Smetanina N S; Gu L H; Simjanovska L; Momirovska A; Petkov G H; Adekile A D; Efremov G D;  
 Huisman T H  
**Alpha-, beta-, and gamma-mRNA levels in beta-thalassemia; transcriptional and translational differences in heterozygotes, homozygotes, and compound heterozygotes.**  
 Hemoglobin 1997;21(1):27-39.
- 1997: Smetanina N S; Gu L H; Schiliro G; Di Cataldo A; Testa R; Jakovlevska Z; Efremov G D; Huisman T H  
**Relative levels of alpha-, beta-, and gamma-mRNA from patients with severe and intermediate beta-thalassemia major.**  
 Acta haematologica 1997;97(4):205-10.
- 1996: Efremov G D; Dimovski A J; Popovski Z; Janeva S; Plaseska D; Simjanovska L; Sukarova E;  
 Momirovska A; Lazarevski M; Kuljan R  
**The gamma-globin gene rearrangements in newborns from the Republic of Macedonia.**  
 Hemoglobin 1996;20(4):401-14.
- 1996: Dimovski A J; Baysal E; Efremov D G; Prior J F; Raven J L; Efremov G D; Huisman T H  
**A large beta-thalassemia deletion in a family of Indonesian-Malay descent.**  
 Hemoglobin 1996;20(4):377-92.



- 1996: Leonova JYe; Kazanetz E G; Smetanina N S; Adekile A D; Efremov G D; Huisman T H  
**Variability in the fetal hemoglobin level of the normal adult.**  
 American journal of hematology 1996;53(2):59-65.
- 1996: Petreska L; Plaseska D; Koceva S; Stavljenic-Rukavina A; Efremov G D  
**Two new mutations (1811 + 1G-->C and Y569C) identified in the CFTR gene in patients of Macedonian and Croatian origin.**  
 Acta medica Croatica : časopis Hrvatske akademije medicinskih znanosti 1996;50(3):125-7.
- 1996: Petreska L; Koceva S; Efremov G D  
**A donor splice site mutation (1811 + 1G-->C) in intron 11 of the CFTR gene identified in a patient of Macedonian origin.**  
 Human mutation 1996;7(4):375.
- 1996: Petreska L; Plaseska D; Koceva S; Stavljenic-Rukavina A; Efremov G D  
**A novel mutation in exon 12 (Y569C) of the CFTR gene identified in a patient of Croatian origin.**  
 Human mutation 1996;7(4):374-5.
- 1995: Petreska L; Koceva S; Gordova-Muratovska A; Efremov G D  
**A new polymorphism in exon 7 of the cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) gene.**  
 Human genetics 1995;95(4):465-6.
- 1994: Plaseska D; Panovska-Popovska S; Lazarevski M; Efremov G D  
**Hb F-Macedonia-II [G gamma 104(G6)Lys-->Asn]: a new gamma chain variant.**  
 Hemoglobin 1994;18(6):373-82.
- 1994: Efremov D G; Dimovski A J; Sukarova E; Schiliro G; Zisovski N; Efremov G D; Burrone O R; Huisman T H  
**gamma-mRNA and Hb F levels in beta-thalassaemia.**  
 British journal of haematology 1994;88(2):311-7.
- 1994: Jankovic L; Plaseska D; Efremov G D; Tchaicarova P; Petkov G H  
**Two rare mutations [CD 30 (G-->C) and CDs 36/37 (-T)] in a Turkish thalassemia major patient from Bulgaria.**  
 Hemoglobin 1994;18(4-5):359-64.
- 1994: Petreska L; Koceva S; Gordova-Muratovska A; Nestorov R; Efremov G D  
**Identification of two new mutations (711 +3A-->G and V1397E) in CF chromosomes of Albanian and Macedonian origin.**  
 Human molecular genetics 1994;3(6):999-1000.
- 1994: Plaseska D; Cepreganova-Krstik B; Momirovska A; Efremov G D  
**Hb F-Macedonia-I or alpha 2A gamma (2)2(NA2)His- > Gln.**  
 Hemoglobin 1994;18(3):241-5.
- 1994: Efremov D G; Dimovski A J; Baysal E; Ye Z; Adekile A D; Ribeiro M L; Schiliro G; Altay C; Gürgey A; Efremov G D  
**Possible factors influencing the haemoglobin and fetal haemoglobin levels in patients with beta-thalassaemia due to a homozygosity for the IVS-I-6 (T-->C) mutation.**  
 British journal of haematology 1994;86(4):824-30.

- 1993: Dimovski A J; Efremov D G; Jankovic L; Plaseska D; Juricic D; Efremov G D  
**A beta zero-thalassaemia due to a 1605 bp deletion of the 5' beta-globin gene region.**  
 British journal of haematology 1993;85(1):143-7.
- 1993: Plaseska D; Koceva S; Rasovic N; Efremov G D  
**Hb Volga [beta 27(B9)Ala-->Asp]: detection of a de novo mutation by Ava II digestion of PCR-amplified DNA.**  
 Hemoglobin 1993;17(3):209-15.
- 1993: Sikole A; Efremov D G; Dimovski A; Efremov G D; Polenakovic M  
**Hemoglobin F levels in end-stage renal disease patients after correction of anemia with erythropoietin.**  
 Nephron 1993;65(3):482-4.
- 1992: Cepreganova B; Wilson J B; Webber B B; Kjovkareska B; Efremov G D; Huisman T H  
**Heterogeneity of the hemoglobin of the Ohrid trout (*Salmo L. typicus*).**  
 Biochemical genetics 1992;30(7-8):385-99.
- 1992: Jankovic L; Dimovski A J; Sukarova E; Juricic D; Efremov G D  
**A new mutation in the beta-globin gene (IVS II-850 G-C) found in a Yugoslavian beta-thalassaemia heterozygote.**  
 Haematologica 1992;77(2):119-21.
- 1992: Jankovic L; Dimovski A J; Efremov G D; Juricic D  
**A mutation of CDS 82/83 (-G) observed in a Yugoslavian family with a heterozygosity for beta-thalassaemia.**  
 Hemoglobin 1992;16(4):291-4.
- 1991: Efremov D G; Dimovski A J; Jankovic L; Efremov G D  
**Mutant oligonucleotide extension amplification: a nonlabeling polymerase-chain-reaction-based assay for the detection of point mutations.**  
 Acta haematologica 1991;85(2):66-70.
- 1991: Plaseska D; Dimovski A J; Jankovic L; Sukarova E; Efremov G D; Gebauer E; Jerance D  
**Hb Hoshida [beta 43(CD2)Glu----Gln] observed in a Yugoslavian family.**  
 Hemoglobin 1991;15(6):541-3.
- 1991: Efremov D G; Dimovski A J; Efremov G D  
**Detection of beta-thalassaemia mutations by ASO hybridization of PCR amplified DNA with digoxigenin ddUTP labeled oligonucleotides.**  
 Hemoglobin 1991;15(6):525-33.
- 1991: Plaseska D; Jankovic L; Dimovski A J; Milenovic D; Juricic D; Efremov G D  
**Hb Yokohama [beta 31 (B13)Leu----Pro] detected as a de novo mutation in a Yugoslavian boy.**  
 Hemoglobin 1991;15(6):469-76.
- 1991: Oner R; Agarwal S; Dimovski A J; Efremov G D; Petkov G H; Altay C; Gurgey A; Huisman T H  
**The G----A mutation at position +22 3' to the Cap site of the beta-globin gene as a possible cause for a beta-thalassaemia.**  
 Hemoglobin 1991;15(1-2):67-76.

- 1990: Efremov G D  
**Beta-, delta beta-thalassemia and Hb lepore among Yugoslav, Bulgarian, Turkish and Albanian.**  
Haematologica 1990;75 Suppl 5():31-41.
- 1990: Simova L; Williams C; Efremov G D; Gordova-Muratovska A; Sustic S; Watson E K; Williamson R  
**delta F508 frequency and associated haplotypes near the cystic fibrosis locus in the Yugoslav population.**  
Human genetics 1990;85(4):432-3.
- 1990: Efremov G D; Josifovska O; Nikolov N; Codrington J F; Oner C; Gonzalez-Redondo J M; Huisman T H  
**Hb Icaria-Hb H disease: identification of the Hb Icaria mutation through analysis of amplified DNA.**  
British journal of haematology 1990;75(2):250-3.
- 1990: Jankovic L; Efremov G D; Petkov G; Kattamis C; George E; Yang K G; Stoming T A; Huisman T H  
**Two novel polyadenylation mutations leading to beta(+)-thalassemia.**  
British journal of haematology 1990;75(1):122-6.
- 1990: Jankovic L; Efremov G D; Josifovska O; Juricic D; Stoming T A; Kutlar A; Huisman T H  
**An initiation codon mutation as a cause of a beta-thalassemia.**  
Hemoglobin 1990;14(2):169-76.
- 1990: Petkov G H; Efremov G D; Efremov D G; Dimovski A; Tchaicarova P; Tchaicarov R; Rogina B; Agarwal S; Kutlar A; Kutlar F  
**Beta-thalassemia in Bulgaria.**  
Hemoglobin 1990;14(1):25-33.
- 1989: Kutlar F; Gonzalez-Redondo J M; Kutlar A; Gurgey A; Altay C; Efremov G D; Kleman K; Huisman T H  
**The levels of zeta, gamma, and delta chains in patients with Hb H disease.**  
Human genetics 1989;82(2):179-86.
- 1989: Nikolov N; Andreeva M; Jankovic L; Efremov G D  
**[Hemoglobin O Arab in interaction with beta 0-thalassemia].**  
Lijec?nic?ki vjesnik 1989;111(1-2):27-30.
- 1989: Wong S C; Stoming T A; Efremov G D; Huisman T H  
**High frequencies of a rearrangement (+ATA; -T) at -530 to the beta-globin gene in different populations indicate the absence of a correlation with a silent beta-thalassemia determinant.**  
Hemoglobin 1989;13(1):1-5.
- 1988: Fei Y J; Stoming T A; Efremov G D; Efremov D G; Battacharia R; Gonzalez-Redondo J M; Altay C; Gurgey A; Huisman T H  
**Beta-thalassemia due to a T---A mutation within the ATA box.**  
Biochemical and biophysical research communications 1988;153(2):741-7.
- 1988: Efremov D G; Efremov G D; Zisovski N; Stojanovski N; Kutlar F; Diaz-Chico J C; Kutlar A; Yang K G; Stoming T A; Huisman T H  
**Variation in clinical severity among patients with Hb Lepore-Boston-beta-thalassaemia is related to the type of beta-thalassaemia.**  
British journal of haematology 1988;68(3):351-5.

- 1988: Diaz-Chico J C; Huang H J; Juricic D; Efremov G D; Wadsworth L D; Huisman T H  
**Two new large deletions resulting in epsilon gamma delta beta-thalassemia.**  
 Acta haematologica 1988;80(2):79-84.
- 1987: Efremov G D; Gjorgovski I; Stojanovski N; Diaz-Chico J C; Harano T; Kutlar F; Huisman T H  
**One haplotype is associated with the Swiss type of hereditary persistence of fetal hemoglobin in the Yugoslavian population.**  
 Human genetics 1987;77(2):132-6.
- 1987: Zisovski N; Mladenovski B; Muratovska O; Glamocanic S; Efremov G D  
**Sickle cell anemia in an Albanian family in Yugoslavia.**  
 Hemoglobin 1987;11(4):383-7.
- 1987: Efremov G D; Jankovic L; Juricic D; Stojancov A; Wilson J B; Webber B B; Kutlar F; Kutlar A; Hu H; Huisman T H  
**Hb Bushwick [beta 74(E18)Gly----Val] heterozygotes in a Yugoslavian family have 35 to 40% of the unstable variant.**  
 Hemoglobin 1987;11(6):557-62.
- 1986: Efremov G D; Nikolov N; Hattori Y; Bakioglu I; Huisman T H  
**The 18- to 23-kb deletion of the Macedonian delta beta-thalassemia includes the entire delta and beta globin genes.**  
 Blood 1986;68(4):971-4.
- 1986: Efremov G D; Filipce V; Gjorgovski I; Juricic D; Stojanovski N; Harano T; Nakatsuji T; Kutlar A; Kutlar F; Bakioglu I  
**G gamma A gamma(delta beta)zero-thalassaemia and a new form of gamma globin gene triplication identified in the Yugoslavian population.**  
 British journal of haematology 1986;63(1):17-28.
- 1985: Aksoy M; Kutlar A; Efremov G D; Nikolov N; Petkov G; Reese A L; Harano T; Chen S S; Huisman T H  
**Haplotypes and levels of fetal hemoglobin and G gamma to A gamma ratios in Mediterranean patients with thalassemia minor and major.**  
 American journal of hematology 1985;20(1):7-16.
- 1985: Juricic D; Efremov G D; Wilson J B; Huisman T H  
**Hb Savaria or alpha(2)49(CE7)Ser----Arg beta 2 in a Yugoslavian family.**  
 Hemoglobin 1985;9(6):631-3.
- 1984: Gilman J G; Huisman T H; Stojanovski N; Efremov G D  
**Characterization of the beta+-thalassemia mutation in a homozygous Yugoslavian patient.**  
 Hemoglobin 1984;8(5):529-34.
- 1983: Huisman T H; Reese A L; Gardiner M B; Wilson J B; Lam H; Reynolds A; Nagle S; Trowell P; Zeng Y T; Huang S Z; Sukumaran P K; Miwa S; Efremov G D; Petkov G; Sciarratta G V; Sansone G  
**The occurrence of different levels of G gamma chain and of the A gamma T variant of fetal hemoglobin in newborn babies from several countries.**  
 American journal of hematology 1983;14(2):133-48.
- 1983: Juricic D; Ruzdic I; Beer Z; Efremov G D; Casey R; Lehmann H  
**Hemoglobin Leiden [beta 6 or 7 (A3 or A4) Glu leads to O] in a Yugoslavian woman arisen by a new mutation.**  
 Hemoglobin 1983;7(3):271-7.



- 1983: Juricic D; Crepinko I; Efremov G D; Lam H; Webber B B; Headlee M G; Huisman T H  
**Hb A2-Zagreb or alpha 2 delta 2(125)(H3)Gln replaced by Glu, a new delta chain variant in association with delta beta-thalassemia.**  
 Hemoglobin 1983;7(5):443-8.
- 1982: Efremov G D; Ibarra B; Gurgey A; Sukumaran P K; Altay C; Huisman T H  
**Gamma-chain heterogeneity of fetal hemoglobin in nonblack beta- and delta beta- thalassemia and HPFH heterozygotes and homozygotes.**  
 American journal of hematology 1982;12(4):367-82.
- 1982: Efremov G D; Juricic D; Stojanovski N  
**Hemoglobinopathies in Yugoslavia.**  
 Hemoglobin 1982;6(6):643-51.
- 1981: Efremov G; Stojanovski N; Nastev B; Zisovska C  
**[Alpha thalassemia in Macedonia].**  
 Bilten za hematologiju i transfuziju 1981;9(1-3):3-15.
- 1981: Efremov G D; Markovska B; Stojanovski N; Petkov G; Nikolov N; Huisman T H  
**The use of globin chain electrophoresis in polyacrylamide gels for the quantitation of the G gamma to A gamma ratio in fetal hemoglobin.**  
 Hemoglobin 1981;5(7-8):637-51.
- 1980: Alter B P; Goff S C; Efremov G D; Gravely M E; Huisman T H  
**Globin chain electrophoresis: a new approach to the determination of the G gamma/A gamma ratio in fetal haemoglobin and to studies of globin synthesis.**  
 British journal of haematology 1980;44(4):527-34.
- 1980: Huisman T H; Efremov G D; Reese A L; Howard J S; Gravely M E; Wilson J B  
**The ratio of G gamma and A gamma chains of the hemoglobin F synthesized by BFU-E-derived colonies from blood of subjects with beta+ thalassemia and related hemoglobinopathies.**  
 Annals of the New York Academy of Sciences 1980;344():253-61.

## Епохално откритие<sup>2</sup>

### *Почитувани академици!*

Постигањата на науката во последните декади на 20-тиот век се енормни, всушност, фантастични. Тие се резултат на повеќегодишни базични истражувања во молекуларната биологија кои, во времето кога почнуваа, беа занемарувани, дури и игнорирани. Декодирањето на хуманиот геном; клонирањето на јагнето Доли; потоа, клонирањето на телиња, на прасиња и, минатата година, на мајмунчето Тетра а потоа на Анди; клонирањето на човечки ембриони за истражувачки цели; откривањето на нови вакцини и моноклонални антитела за лекување канцер и други болести; истражувањата на растителниот геном, потоа, конструкцијата на генетски модификувани организми, производството на генетски модификувана храна итн., се постигања од епохално значење. Тие се постигања на молекуларната биологија, меѓутоа, постигањата на науката во интерес на човекот се многу пообемни, тоа се постигања и во областа на другите дисциплини од природните и од математичко-техничките науки.

Човештвото е на прагот од нова експлозија на иновации во биолошките науки и во биотехнологијата. Модерните природни науки немаат крај. Биотехнологијата ќе ни обезбеди средства кои ќе ни овозможат да го постигнеме она што не сме успеале да го постигнеме со општествениот инженеринг.

Пред 44 години, на Универзитетот во Кембриџ, беше утврдена молекуларната основа на една од честите вродени болести кај луѓето, анемијата на српестите клетки. Ова откритие претставуваше почеток на развојот на молекуларната биологија а, со тоа, и на молекуларната медицина. Но сè до 1970 г. не беше возможно да се утврди вродениот дефект на генско (ДНК) ниво. Тоа се постигна со воведувањето на молекуларните техники, чие користење овозможи утврдување на молекуларната основа на повеќе стотина генетски болести, како и учеството на генетскиот фактор во настанувањето на бројни стечени болести. Овие откритија беа постигнати со макотрпни повеќего-

<sup>2</sup> Фрагмент од претседателското експозе поднесено на Годишното собрание на МАНУ, одржано на 28.11.2001

дишни истражувања што укажуваа на потребата од познавањето на секвенцијата на хуманиот геном. Така, во 1986 година, започна со работа проектот за изучување на човечкиот геном (ХГП), а во 1990 година беше формиран меѓународен конзорциум кој најави дека во 2003 година ќе биде дешифриран човечкиот геном. Меѓутоа, на 26 јуни 2000 година, претседателот Клинтон ја објави веста дека научниците го декодирале хуманиот геном. Ова историско откритие, епски триумф на науката, беше соопштено преку сателитска програма снимена во Белата куќа и во Кабинетот на премиерот на британската Влада. Претседателот Клинтон објави дека меѓународниот проект за изучување на човечкиот геном заедно со корпорацијата Celera Genomics ја комплетираше иницијалната секвенцијата (редоследот на нуклеотидните бази) на човечкиот геном, врвно научно остварување. Тој укажа дека дешифрирањето на генската мапа на човекот отвора нова ера во молекуларната медицина, ера која ќе овозможи нови начини во превенцијата, во дијагнозата и во лекувањето на болестите; подобро здравје и подобар квалитет на живот. Тој, исто така, укажа дека утврдувањето на секвенцијата на хуманиот геном, односно откривањето на тајните на човечкиот геном, ќе има етички, морални и духовни импликации кои не смеат да се употребат за дискриминаторски цели. (Генетската конституција, односно човечкиот геном е 99,9% ист кај секој човек, независно од неговата раса или етничка припадност.)

Што претставува, всушност, човечкиот геном?

Хуманиот геном е изграден од 3,1 милијарди базни парови, присутни во јадрото на секоја соматска клетка. Оттука, дешифрирањето на човечкиот геном значи утврдување на редоследот на 4-те нуклеотидни базни парови (4 слова) кои се повторуваат 3,1 милијарди пати. Притоа, само 3 до 4% од секвенцијата на човечкиот геном е кодирачка, што значи дека им припаѓа на гените кои претставуваат сегменти (делови) од геномската ДНК, лоцирани на точно одреден дел на одреден хромозом и кои кодираат создавање на свои специфични протеински продукти. Се претпоставува дека човечкиот геном содржи околу 50.000 гени. Во наредните 2-3 години ќе се редактира човековата мапа, значи, ќе се поправат евентуалните грешки, ќе се идентификува секој ген и ќе се утврди неговата функција.

Како е дешифриран хуманиот геном? Пред 15 години, Американската национална академија на науките, Министерството за здравје и Министерството за енергија на САД го иницираа прашањето за утврдување на секвенцата на хуманиот геном. Кон крајот на 80-тите се формира меѓународен проект за изучување на хуманиот геном кој

предвидуваше дека секвенцијата на човечкиот геном ќе се утврди до 2003 година. Најголемиот дел од секвенцијата на хуманиот геном е утврдена во последните 15 месеци, од страна на меѓународниот конзорциум. За тоа време, конзорциумот беше во состојба да секвенционира 1.000 нуклеотиди во една секунда, 24 часа дневно, 7 дена во неделата. Користејќи го методот на „shotgun“ клонирање, корпорацијата Celera Genomics секвенционира 97% од хуманиот геном. Секвенционирањето е направено на ДНК од три жени и од двајца мажи со шпанско-португалско, со азиско, со афроамериканско и со европско потекло. Остварувањето на овој историски успех на науката е постигнато со брилијантната и макотрпна работа на илјадници научници од областа на: биологијата, хемијата, физиката, математиката и инженерските и компјутерските науки.

На кој начин дешифрирањето на човечкиот геном ќе овозможи ефикасна превенција, дијагноза, лекување и искоренување на болестите? Лезии (мутации) во нашите гени се причина за постоењето на околу 5.000 наследни болести. Пред да се почне со работата на меѓународниот проект, откривањето на нов ген траеше повеќе години, на пример, на откривањето на генот за цистична фиброза, во 1989-тата, му претходеа 9 години истражувања, додека откривањето на генот за Паркинсоновата болест, во 1997 година, траеше 9 дена.

Со дешифрирањето на човечкиот геном научниците ќе бидат во можност да ги откриваат луѓето со ризик за одредена болест. Имено, откако научниците ќе утврдат кои промени (мутации) во секвенцијата на ДНК (генот) се одговорни за одредена болест, луѓето ќе можат да се испитаат дали кај нив постои ризик за настанување, на пример, на дијабетес или на рак на простата, во подоцната возраст. Значи, ќе се создадат предуслови за скрининг-програми со кои ќе се откриваат луѓето со ризик за одредена болест која, со соодветна диета или соодветен начин на живот, може да се превенира. Дешифрирањето на хуманиот геном ќе овозможи поставување прецизна дијагноза на болеста и примена на најефективна терапија. Значи, не само поставување на дијагноза на болеста, на пример рак на дебелото црево или рак на кожата, туку и утврдување на промените во генот/ите поради кои настанала болеста што, пак, ќе овозможи избор на најсоодветен лек. Значи, во иднина, лекувањето на болестите ќе се сообразува со болеста на секој пациент поединечно. Познавањето на секвенцијата на човечкиот геном ќе овозможи со сигурност да се предвиди текот на болеста. На пример, лекарот ќе биде во состојба да ја предвиди агресивноста на ракот на простатата и ефектот на лекот, односно, ќе се примени молекуларен пристап во лекувањето на болестите. Откако ќе се утврди начинот на кој делува генот и промените во генот кои довеле до



настанување на болеста, ќе се дизајнира лек кој е најсоодветен за промените во генот кои ја предизвикале болеста. Во многубројни случаи, наместо да се лекува болеста со замена на оштетениот ген, ќе се пристапи кон замена на генскиот продукт или кон внесување мали молекули кои ќе го блокираат дејството на генскиот продукт.

Дешифрирањето на човечкиот геном е само почеток на познавањето на функционирањето на човекот на молекуларно ниво. Во наредниот период треба да се утврди кои секвенции од геномот припаѓаат на гените, односно да се утврди локацијата, функцијата и експресијата на сите 50.000 гени. Засега се идентификувани неколку илјада гени, вклучувајќи ги и гените одговорни за настанување на: глувоста, болестите на бубрезите, канцерот на дојката, наследните болести на скелетот, хеморагичниот шок, дијабетесот и др.

Дешифрирањето на човечкиот геном претставува историско откритие кое отвора нови патишта за познавањето на најсуптилните одлики на човекот, како што се учењето, паметењето, размислувањата итн. Со дешифрирањето на човечкиот геном, создадени се предуслови за изучување на влијанието на луѓето во минатото за кои историјата и археологијата не можат да дадат одговор. Возможно е да се утврди потеклото и историјата на народите, односно, на етничките групи. Со дешифрирањето на хуманиот геном, луѓето ќе го учат јазикот со кој Господ го креираше животот.

Какво е учеството на нашата наука во познавањето на хуманиот геном? Денешното познавање на хуманиот геном се базира примарно на развојот на молекуларната биологија која, како најмлада биолошка дисциплина, доживеа полн развој кон крајот на 70-тите години. Во нашата држава методите и техниките на молекуларната биологија почнаа да се воведуваат од 1970 година, во тогашната Национална референтна лабораторија за хемоглобинопатии, лоцирана на Клиниката за детски болести при Медицинскиот факултет во Скопје а, потоа, од 1980 година, на Земјоделскиот факултет за, конечно, со основањето на Истражувачкиот центар за генетско инженерство и биотехнологија – МАНУ, во 1987 година, да стане нејзин составен дел. Во изминатите 30 години оваа Лабораторија, од национална, прерасна во меѓународна референтна лабораторија за изучување на молекуларните основи на многубројни вродени, малигни и инфективни болести.

Од пред три години, во рамките на Клиниката за хематологија, формирана е Лабораторија за молекуларна медицина во која успешно се применуваат техниките на молекуларната биологија. Обиди за примена на техниките на молекуларната биологија се прават, исто така, и на други клиници и институти на Медицинскиот, а потоа

на Фармацевтскиот, на Ветеринарниот и на Природно-математичкиот факултет. Од 1998 година функционираат првите универзитетски постдипломски студии по молекуларна биологија (генетско инженерство), со 7 насоки, координирани од Центарот за генетско инженерство – МАНУ, а изведувани од наставници на 7 факултети на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“, во Скопје.

А сега, на крајот, неколку збора за нашата научна политика. Во изминатите 10 години, нашата наука бележи значителен застој. Реформите воведени во 1991-92 г., не се почитуваат. Анонимните рецензии на предлог-проектите и годишните и завршните извештаи добија формален карактер. Финансирањето на индивидуални – поединечни научноистражувачки проекти помина во финансирање на програма на научната институција, пристап непознат во современиот свет. Се финансираат мали проекти, речиси од секоја научна област, со цели и методи на истражување од некое минато време. Се заборава дека науката е универзална и дека резултатите од истражувањата имаат универзален карактер. Се игнорира фактот дека разликите помеѓу развиените земји и земјите во развој стануваат сè понагласени, примарно поради пасивноста, индиферентноста и немотивираноста на научниот кадар. Се заборава дека успехот на секоја држава е во негувањето и во развојот на науката, во науката со апликативна димензија.

Неопходно е да се дефинираат приоритетите на нашата наука. Во секое ресорно министерство треба да постои фонд за научноистражувачка дејност од чии средства би се финансирале апликативни проекти што претставуваат нивен приоритет. Средствата од Фондот за научноистражувачка дејност во Министерството за образование и наука би бил наменет за базични истражувања и за истражувања од областа на националните дисциплини и институти. Ваквиот пристап ќе овозможи селективност во изборот на проектите за финансирање и понагласена соработка помеѓу научниот кадар и стопанските организации.

Неопходна е континуирана евалуација на препознатливоста на научните работници, воведување на построги општоприфатливи критериуми за избор и за преизбор во научно звање.

Неопходно е дефинирање на политика за создавање научен подмладок, за создавање амбиент за задржување на нашиот стручен и научен кадар и за враќање на одлиениот кадар од развиените земји.

Препознатливоста на научниците и нивната научна контрибуција а, преку нив, и препознатливоста на научните институции се евалуира преку нивната цитираност.

Сакам да ве информирам дека претражувањата за цитираноста на нашите научници а, преку нив, и на научни институции, во меѓународните институции за цитираност (Sci. Cit. Index и Arts and Humanities), МАНУ е два пати повеќе цитирана од членките на нашите два Универзитета што е аргумент повеќе за научните достигнуања на нашата врвна научна институција.

## Светлини и сенки над Балканот<sup>3</sup>

### *1. Балканот во минатиот*

Неподелено е мислењето во светот дека Балканот преставува кризно подрачје, дека земјите на овој широк регион го губат чекорот и дека се подложни на потреси и на конфликти. Таа констатација не е неистинита, иако секој држава од регионот има свои специфики. За да можеме да понудиме посигурни размисли за подобра иднина на Балканот, на прагот на новиот милениум, мораме да ги откриеме генераторите на неповолните состојби и да предложиме можни начини за нивното надминување.

Меѓу фундаменталните причинители за ваквиот тренд ги сметаме етничките и конфесионалните судири, како и економските, правно-политичките и моралните ерозии што се случија последнава деценија на минатиот век. Притоа, не треба да се негува илузијата дека конфронтациите од тој вид можат брзо и лесно да се надминат. Затоа, науката и културата се историски повикани да го дадат својот влог во промените на состојбите што се наследени од минатото и се закануваат и на иднината.

Големите движења за национална еманципација на Балканот, кој беше под доминација на Отоманската Империја, уште од XIV-XV век, добија силен интензитет во почетокот на XIX век, кога започна процесот на формирање на балканските држави (Србија и Грција). Со кризата во Турција, се зголемија и познатите интереси уште на две империи – на Австрија и на Русија. Трите империи со три конфесии – православна (Русија), исламска (Турција) и католичка (Австрија), на судирите им дадоа и конфесионална содржина. Малите балкански народи, коишто почнаа да ја сонуваат својата етнографска карта, побараа заштита од овие земји и максимално ги промови-

<sup>3</sup> Воведно излагање, во својство на претседател на МАНУ и претседател на Организациониот одбор на Меѓународната научна конференција *Балканот во новиот милениум*, што се одржа во нашата Академија на 25 и 26 мај 2001 г.

раа барањата за својот средновековен максимум. Грција – за границите на Византија, Србија – на цар Душан, Бугарија – на цар Симеон. Според своите интереси, тие создаваа и соодветни сојузи. Периферните Албанци, пак, во најголемиот дел исламизирани – беа граничен стражар на Турција, а кога таа почна да тоне, се потпреа на Австрија (од 1867, Австро-Унгарија).

Стратешки се сметаше дека оној којшто ќе ја завладее Македонија, ќе добие и доминација на Балканот. Движењата за македонски државен ентитет нараснаа во втората половина на XIX век и се изразија со организирани востанија. Балканските војни ги доведоа етничките и конфесионалните конфликти до уште поголема усвитеност. Оваа состојба ги зголеми антагонизмите бидејќи сите балкански земји сметаа дека се оштетени.

Подоцна, овие проблеми драматично се актуализираа со избивањето на југословенската криза. Тие се присутни и денес бидејќи балканските историографи ги следи еден судбински историски парадокс: балканските прашања сегогаш се решавале без никогаш дефинитивно и трајно да се решат.

Историското искуство, на овој регион, покажува дека глобалната криза не е нова, иако не е доволно позната. Таа историска реалност денес не соочи со наталожени антагонизми. И токму во тоа е проклетството на балканската историја што, по секоја војна и поделба на Балканот, секогаш останувало нешто нерешено и недоразрешено. Од тоа, подоцна, балканските историографи градеа сопствена своевидна историска рашомонијада во која секоја балканска историографија си имаше своја вистина што ја противставуваше на другата исто така „историска вистина“. Сето ова доведе пасатистички дух да стане некој вид опсесија на балканската историја во XX век. Така се пренесуваше низ светот мислењето дека балканските народи живеат повеќе со историјата отколку со сегашноста, дека се во еден постојан процес на полемика помеѓу сопствената и другите балкански историографии, дека животот со т.н. нерасчистени историски сметки, непрестајно ја делат историјата, се конфронтираат со неа и никако не мозат да завршат со рedefинирањето на своите историски права, едни кон други.

Сето тоа создаде свест за Балканот дека е место на кое народите „произведуваат повеќе историја отколку што можат да ја консумираат!“ И бескрајно тврдоглаво, без да извлечат поука од неа, долготрајно војуваат за неа и во нејзино име. Тоа кај европскиот свет создаде некоја ексклузивна свест за балканските народи дека тие се постојано подготвени да војуваат едни против други спорејќи за територии и делејќи ги нив. Со тоа, балканските историографии донекаде се профанисаа самите себе па



луѓето на овие простори како повеќе да сакаат да живеат во историските фикции и во фатаморганите од своите т.н. големодржавни проекти, во еден артифициелен, речиси невозможен и нестварен свет, губејќи ја, притоа, желбата да трагаат по автентичната смисла и по автентичната цел на животот и на опстојувањето, надвор од историјата.

Колку и да звучи парадоксално, токму богатото разнообразие што го исполнува Балканот беше понекогаш генератор на опасни закани и ризици. Копање по историските корени и разгорувањата на етничките ревандации го туркаше овој дел од Европа кон затворање во сопствените културни традиционални и национални митологии. Овие пак раѓаа недоверба и идиосинкразија кон проблемите, вредностите и традициите на другиот и ја отежнуваа мултиетничката коегзистенција и мултикултурната комуникација и сожителството со најблискиот народ. Под влијание на силно изразените дезинтеграциони процеси и на неизвесноста на „транзицијата“, тешката економска и социјална ситуација особено негативно се одрази врз стабилноста на Балканот. Затоа нашата научна конференција треба да и го сврти внимание на Европската унија за таа да исполни нешто од своите ветувања и материјалните и финансиските ресурси да ги насочи и кон европскиот југоисток.

Повеќе од јасно е дека денес во Европа е во оптек една историска замена на тезата дека Балканот е нешто исклучително што го нема во Европа. Се заборава, меѓутоа, дека Балканот од втората половина на XX и почетокот на XXI век е речиси чист историски плагијат, чиста крвава реприза или парафраза на Европа од од првата половина на XX или од неколку последни нејзини столетија. Меѓутоа, не треба да се биде историчар па да се констатира дека токму нашата некогашна Европа беше, всушност, историска парадигма на жестоко противставени народи и држави кои, со столетија, водеа едни од најкрвавите војни.

Но ослободената Европа, токму по крајот на Втората светска војна, инаку една од најапикалните во нејзината историја, извлече сериозни и, барем засега се чини, трајни искуства од својата трагична историја и го започна епохалниот процес на своето обединување. И додека тој и таков процес во Европа постојано напредуваше, балканските народи, во последната деценија од XX век, почнаа да се раздружуваат и да се противставуваат едни на други останувајќи да чмаат во една истрошена и анахрона историска свест и, понатаму, преку браоубивствени војни, да ги расчистуваат своите божем сè уште меѓусебно нерасчистени историски сметки. Затоа треба веднаш да кажеме дека на Балканот сега е на ред она што европските народи веќе го сторија: големото и трајно помирување треба да израсне во заедничка и синхронизирана др-

жавна политика. Дотолку повеќе што балканските народи живеела долго под доминација на исти империи и исти цивилизации, на исти религии и на исти писма – од античката и македонската империја и цивилизација, преку Рим и христијанството, Византија и православјето, до Отоманската Империја и мухамеданството. Сите тие големи империи беа, истовремено, и големи европски цивилизации. Живејќи, значи, под нивни политички и цивилизациски системи, во еден тогашен Балкан *без граници*, далеку пред историската парадигма *Европа без граници*. Меѓу нив од дамнина постоел слободен проток на луѓе, на стоки и на идеи. Имајќи го пак, притоа, предвид таквиот антички и антиквитетен Балкан, можеме да речеме дека неговите народи имаа многу посуштествени и поблагопријатни услови да живеат обединети отколку разединети. Дотолку повеќе што, врз основа на блискоста на нивните култури и на нивната вековна симбиоза, овие народи, повеќе отколку многу обединети европски народи денес, имаа далеку повеќе нешта што ги зближува отколку што ги разделува. Така, овие народи имаат, сè до денес, многу заеднички особености во: културата, обичаите, фолклорот, естетскиот сензибилитет, етичкиот хибитус, во она што е супсумирано под т.н. балкански менталитет. Зборувајќи *mutatis mutandis*, народите на овие простори се спојувале и се обединувале можеби повеќе отколку кој и да е дел од нашата планета. Тие нивни вековни контакти и сожителства довеле, на пример, во уметноста, особено во музиката и во архитектурата (сакрална и световна), до создавањето на еден заеднички стил, епохално фундиран и до еден автохтон и многу сличен и многу близок естетски сензибилитет, а да не ни зборуваме за познатиот балкански јазичен сојуз што претставува историски феномен: толку навидум различни јазици, а сепак со блиска или со речиси иста граматика и со толку многубројни нивни интерференции во лексиката на јазиците. Сето тоа повеќе беше основа за нивни конвергентен, отколку за нивни дивергентен историски, социјален и културен развој. Друго е прашањето (и тоа сега не е на дневен ред) колку за тој и таков нивни дивергентен развој на Балканот е виновна Европа. Но она што модерна Европа не би требало да го заборава е беспоговорната вистина дека, отсекогаш, токму преку Балканот, навлегувале многу идеи од Медитеранот; дека Европа и целиот западен свет се неразделно сврзани со Балканот и со Медитеранот, од каде што, во голема мера, потекнуваат основите и на нивната култура и на нивната цивилизација.

Овде природно се крстосувале и се крстосуваат комуникациите што го поврзувале и што го поврзуваат Југот со Северот и Истокот со Западот, служејќи како медиум за зрачење на нови и оригинални идеи од Балканот и од Медитеранот, воопшто, кон

Европа. Затоа Балканот и се идентификува со медитеранскиот простор како *spiritus loci*, но и како контактна зона на многу блиски народи, култури и религии кои, во минатото, се вкрстосувале и меѓусебно се проникнувале во нешто меѓусебно толку блиско и толку духовно единство. Во таа смисла, и не е воопшто чудно што, на пример, токму во македонската политичка и културна историја толку често е проектирана идејата за интеграција на балканските народи, позната под синтагмата *Балканска федерација/конфедерација* и што водачите на македонската националослободителна програма, уште на крајот од минатиот век, ја промовираа и идејата, наспроти светот на војните и на делбите, да се гради свет, каков што го разбирал и Гоце Делчев: „единствено како поле за културен натпревар меѓу народите“.

## II. Балканот во сегашнината

Усвитените политички страсти, исклучиво врз етничка основа, и малку видливите компоненти на граѓанска и на демократска свест, национализмот, во најразлични видови и облици, хипертрофијата на митската племенска свест, максималистичките барања при крајна нетолеранција и неводење сметка за елементарните права на најблискиот, сето тоа, во голема мера, ги смрачува денес ведрите хоризонти на Балканот.

Настаните што се случуваат во Македонија во последните месеци ќе бидат можеби последниот издив на конзервативните балкански политики, на нивното катастрофично финале што се потпира на т.н. етноцентричен модел во организацијата на државата од каде што произлезе идеологијата на чисти етнички простори, чисти национални држави, региони итн. И кога денес Европа зборува за Македонија како мултиетничко демократско општество, го губи од предвид фактот дека и сиот Балкан е мултиетнички структуриран. Балканот бил со милениуми мултиетнички конгломерат што не успеа да го доживее својот граѓански *melting pot* и до денес остана заробен на етноцентризмот. Во таа смисла, ниту една држава во него не е исклучок. Се случувале овде големи преселби на народи, а политичките, социјалните и економските околности го сториле своето. По сето тоа, кога ќе се погледнат националните историографии на балканските народи, може, без исклучок, да се рече дека во секоја од нив откриваме како таа држава или тој народ, благодарение на некој меѓународен договор што се склучувал секогаш на крајот од некоја тешка војна (Санстефански, Берлински, Букурешки, Версајски итн.) останале поделени, територијално осакатени и дека кај сите

нив, како неоставрен сон, останал да тлее копнежот за свое повторно обединување, за поместување на нивните граници, според формулата – еден народ во една држава. На Балканот не поминала ниту една војна по која балканските картографи не исцртувале нови граници, во кои народите коишто живееле дотогаш во старите граници останувале во една од новите држави, како малцинство кое не само што ги немало основните национални и граѓански права туку било, со жестоки репресалии, или интернирано и насилно депортирано или денационализирано и асимилирано. Поради тоа, особено во XX век, дојде до разгорување на националните и на националистичките страсти и до појава на големи неслоги и војни меѓу балканските народи. Тоа доведе целокупната стара балканска политика, на сите балкански држави, да биде исполнета со познатите големодржавни етноцентристички проекти во чие обликување не мала улога имаше и науката и културата, со „научното“ фондирање и осмислување на големодржавните проекти. Сето тоа зборува дека, повеќе или помалку, сите на Балканот страдаме од национални комплекси што го формирале нашиот ментален склоп со кој, и понатаму, тапкаме во XIX век. Денес, токму тие големодржавни етноцентристички проекти и комплекси се преобразуваат во агресивни деструктивни пориви, во кои е исклучена секоја можна толеранција. Сето ова доведе балканските народи, денес, да бидат едни од најраскараните народи.

Така, светлините и сенките над Балканот симултано се сменуваат и во минатото и стануваат дел од пејзажот на неговиот перманентно вознемирен етнички, конфесионален и социјален релјеф. Денес, кога геополитичкиот фактор во глобалната светска политика добива сè поистакната улога, таа светло-темна гама станува доминантна во неговата актуелна судбина. Заканите и неизвесноста висат и над него, тој се оцртува како еден мошне осетлив и сеизмички нестабилен простор во кој „разликите не мируваат“, повремено дури и се продлабочуваат до непомирливост и до конфликтност.

Посебно интегритетно значење има регионалната научно-технолошка соработка, како предуслов за економскиот просперитет и за доследното исполнување на мисијата на академиите.

Значајни чекори се веќе направени во регионалните технолошки зафати, посебно со коридорите исток–запад и север–југ, во клучните области на развојот: енергетиката, транспортот, телекомуникациите, околината и др. Исто така, дел од нашите академии се веќе вклучени во многубројни регионални истражувачки мрежи и проекти, какви што се: (1) Меѓународната мрежа на центри за одржлив развој (каде што се вклучени Албанија, Босна и Херцеговина, Македонија, Словенија и Хрватска),



особено фокусирана на индикаторите на одржливиот развој; (2) Програмата за формирање на капацитети во балканските држави со цел да се справуваат со проблемот на климатските промени (координирана и финансирана од Грција, а содржи тимови од Албанија, Босна и Херцеговина, Бугарија, Југославија, Македонија и Романија); (3) Проектот за енергетска ефикасност, координиран од UNECE (Женева); (4) Повеќето SECI демонстрациони проекти од областа на енергијата и на сообраќајот итн. Тоа значи дека нашите академии веќе ја втемелија иднината на својата научна дејност. Сакам, притоа, да констатирам дека значењето и улогата на академиите во поддршката на *Изјавата* на светските научни академии на собирот во Токио, во мај 2000 година, во која се вели: „Многу академии сега се задолжени организирано да им даваат независни совети на нивните влади по прашања кои имаат важна техничка содржина. Колку повеќе академиите го развиваат својот капацитет за давање вакви совети толку стануваат поголема сила за мудро донесување одлуки“.

### *III. Балканот во иднината*

Имајќи ги предвид сите позитивни и негативни искуства од историјата на Балканот, денес стоиме пред круцијалното прашање: како да се разврзе овој и ваков балкански Гордиев јазол?

Ако ги имаме предвид етничките и конфесионалните конвулзии во неговото минато, се поставува исто така јазолното прашање: како да си објасниме зошто овој регион, неспоредлив по своите придонеси за раѓањето и за расцутот на најраните светски цивилизации, стана арена на жестоки и нестивнати судири и конфликти, на крвав театар на непомирливи разлики во името на кои не престанува да се води една апсурдна и бесмислена војна со масовен егзодус и со брутални насилства?

Но, пред да ги елаборираме овие прашања, одговорот го бараме трагајќи по сознанието дали ние, на Балканот, среде овие ирационални метежи што не опкружуваат, сме свесни во каква, имено, нова историска ситуација се најде Европа, европската наука, културата и цивилизацијата, воопшто, во XX век па сè до денес? Кој е и што е оној цивилизациски *novum* пред кој е и во кој длабоко навлезе нашиот европски континент?

Треба, за да не ни се случи замена на тезата, претходно да имаме предвид дека причината за раскараноста на балканските народи не произлегува од некој божем нивни ментален склоп – предодредени постојано да се караат, туку од нивното ис-

ториско одбивање заедно да почнат да го создаваат Балканот како свое, заедничко и единствено дело и низ него да формулираат свои заеднички цели. Имено, на тоа одбивање се должи нивната долготрајна меѓусебна конфронтација и неможност за нивни заеднички живот. Мораме да ја направиме супстанцијална свеста дека, уништувајќи ги другите, ние се уништуваме, во прв ред, самите себеси, а изделувајќи се по секоја цена од другите, ние создаваме во самите себеси еден трагичен историски расцеп и раскол. Затоа треба да созрее свеста за отфрлање на сите процеси и тенденции што водат кон дезинтеграција и да се прифати интеграцијата како аксиоматско начело на постоењето на Балканот во новиот милениум. Токму таквиот Балкан треба да израсне како нов историски и цивилизациски проект на балканската наука и култура, но и на балканската економија и на технолошкиот развој. На тој начин, интеграцијата на Балканот ќе им овозможи на балканските народи, наместо и наспроти слепите нагонски сили, полни со меѓусебната омраза, да надвладаат силите на разумот, и тоа токму врз начелото на интеграција и на нивно тесно меѓусебно поврзување и проникнување. На новата балканска стратегија, дело на балканската наука и култура, ѝ претстои да ги определи магистралните идеи и да ги формулира конкретните модалитети на таа идна (во прв ред сциентистички, не политички мотивирана) битка во изградбата на свеста за еден нов европски проектиран Балкан. Во неа ќе се покаже дека неговата европска промена не е можна без промената на сите нас, дека колку што е потесна и попроникнувачка врска и комуникацијата на народите и на културите на овие простори толку ќе биде поголема нивната сè поголема економска и духовна моќ. На тој начин, Полуостровот на интеграцијата ќе стане Полуостров на слободата, на среќата и на достоинството.

Со последните децении на XX век започна неумоливиот историски процес на обединување на Европа. Тој процес во нашиот век е на дневен ред на историјата на Балканот. Тој ни покажува дека изолираноста на одделните држави на европскиот континент и одделно на неговиот најјужен дел, им отстапува историски неминовно место на динамичните интеграциони процеси што се случуваат на сите нивоа во сферата на политиката, на економијата, на културата. Тие, неминовно, ќе ја проникнуваат и целокупната балканска заедница, како единствен регион. Веќе денес се покажува дека одделните балкански народи сè повеќе се упатени едни на други. Веќе денес е невозможно, а утре ќе биде неразумно да се замисли било историски, економски и политички, било технолошки и духовно, една национална заедница доволна самата на себеси, заедница што би можела да опстане како затворена во себе национална еко-

номија, политика, култура, наука или како независен технолошки систем. Веќе крајот на XX век покажа дека во Европа и на Балканот, како нејзин интегрален дел, таков обратен процес не може да се развие, дека сега на дневен ред на историјата е процесот на поврзување и на проникнување во сите области на животот, т.е. во: политичката, воената, економската, научната, културната област, дека тој процес е законит, дека тој го проектира светот како единствена целина, не само на човекот и природата туку и како единствена целина на неговиот човечки и социјален космос. Се разбира, интеграција на балканските народи не може, како ни во европскиот случај, да се одвива како процес на нивно обезличување во светот на културата. Ако тој процес може да биде унификантен во правната, во економската или во технолошката сфера, во културата тој е погубен бидејќи постои релативна автохтоност и самостојност на секоја национална култура врзана за својата национална традиција. Но доминантноста на интегративните тенденции, на пример, во економските односи, силно ќе ја поттикнат интегративната тенденција и во културната сфера, и обратно, дотолку повеќе што балканските национални култури и во минатото, но и во сегашнината, постојано се допираат и меѓусебно се проникнуваат и на различни начини влијаат едни на други. Тука важи базичната културна аксиома: колку што е една балканска национална култура поотворена кон другите балкански национални култури толку е таа побогата со универзални процеси и вредности. На тој начин, станува целосно јасно дека ниту една национална културна целина не може да опстане во некоја своја изолираност без, притоа, да не врши насилство над самата себеси. Но, при сето тоа, е најбитно да се елиминира секој страв дека со развојот на процесите на поврзување и интеграција ќе се загуби индивидуалноста и посебноста на одделната национална култура. Тој страв е безразложен бидејќи тенденцијата една културна целина творечки да се издигне над другата може да биде само творечки плодотворна. Освен тоа, стравот од културни комуникации и духовни интеграции во минатото најчесто се должеше на традиционалната затвореност на балканските општества. Со нивната отвореност едни кон други, процеси што веќе почнаа, ќе се надмине заточеничкиот статус на внатрешните креативни сили кои ќе бараат трансцендирање на сите можни бариери што ги запираат интегративните творечки процеси бидејќи културното влијание е толку повеќе отежнато колку што се затворени општествата. Кога тие целосно ќе се отворат тогаш културната дифузија, како процес за прифаќање на влијанија, вредности и откритија од други култури, ќе стане сосема спонтана и непосредна. Националните култури се повеќе ќе се поврзуваат и ќе се проникнуваат самите себеси низ самите

себеси адаптирајќи се едни на други и, со тоа, создавајќи една нова културна симбиоза, еден нов контакт и една нова комуникација на културите што ќе бидат творечки плодотворни.

Тоа заемно влијание е оној најзначаен процес што треба да се случи во културната динамика на балканските култури за, со тоа, да израсне во базичен творечки процес што нив не ги загрозува, туку ги збогатува воспоставувајќи нивна меѓусебна внатрешна поврзаност и нов тип на творечки енергетски, информациски и комуникациски канали за нивното меѓусебно општење и проникнување.

Пред една година, кога предложивме создавање Асоцијација на балканските академии (АБА), мислевме дека балканските академии треба заеднички да се стават на чело на обликувањето на еден нов, модерен и европски интегриран Балкан. Сега е, се надевам, тоа на дневен ред. Пожелно е големите научни потенцијали со кои располагаат нашите академии да се ангажираат во следните години за, најпрвин, теориски да се осмисли и да се обопшти смислата на балканската интеграција и поврзување, откривајќи ги сите модуси на нивната заемна обусловеност. Денес, значи, стоиме пред дефинирањето на една нова филозофија на балканската интеграција на сите можни нивоа: економско, политичко, технолошко, еколошко, културно итн., за таа интегративна свест на балканските народи да стане доминантна и општоприфатлива за сите.

Врз основа на таа свест, потем, или паралелно, да се формулираат конкретни практични модели и начини за реализација на сите можни организациони облици елаборирани во теоријата, односно во филозофијата на интеграцијата на Балканот и на балканските народи со што ќе се отвори една сосема нова страница во нивната историја.

Нивната меѓусебна регионална соработка во сите сегменти на културата, како што се: технологијата, политиката, науките, уметностите, спортовите, здравството, туризмот, ги интензивира сите основи кон создавање еден нов Балкан во иднина. Потребна е огромна енергија за да се живее и да се работи заедно и заеднички. Тоа е големиот предизвик на кој нè повикува почетокот на новиот милениум. Наспроти сите крвави загуби, трагедии, страв, Балканот мора да го доживее, вистински и однатре, уверувањето дека постојат големи перспективи. Сите ние, заедно, треба да ги отвориме очите, душите и срцата за живот во мирна иднина и за воспоставување на еден просперитетен Балкан, единствена заедница на сите балкански народи. Во наши раце е да ги одредиме денес предусловите за живеење според човековите принципи и да го разгориме духот на балканските потенцијали што ќе допрат до сиот свет. Треба да сме свесни дека денес работиме за светот на утрешнината.



Дозволете ми да завршам со следниов предлог:

Ако овие идеи бидат прифатени, предлагаме од нив да произлезе и еден документ што би го испратиле до сите влади на балканските народи, во која ќе ја декларираме нашата решеност да ја вградиме науката и културата во големиот проект на оваа средба за еден подруг Балкан, за Балканот во новиот милениум.