

АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ

На правах рукописи

УДК: 575.17(575)

ХЕГАЙ ТАТЬЯНА РУДОЛЬФОВНА

МУЛЬТИГЕНЕТИЧЕСКИЙ ЛАНДШАФТ ЦЕНТРАЛЬНОЙ АЗИИ

14.00.20 - медицинская генетика

14.00.36 - аллергология и иммунология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

ТАШКЕНТ – 2014

Работа выполнена в: В лаборатории Геномики человека имени проф. Р.М.Рузыбакиева Института иммунологии Академии Наук Республики Узбекистан.

Научные консультанты: доктор медицинских наук, профессор АРИПОВА Тамара Уктамовна.

Professor Evelyne HEYER.

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор Хайтова Н.М.
доктор медицинских наук, профессор Исмаилова Г.А.
доктор медицинских наук, профессор Аскарлов Т.А.

Ведущая организация: ФГБУ “ГНЦ Институт иммунологии” ФМБА РФ (г. Москва).

Защита состоится « ____ » _____ 2014 г. в ____ час. на заседании Научного совета 16.07.2013.Тib.16.01 при Институте Иммунологии АН РУз по адресу: 100600, г.Ташкент, ул. Я. Гуломова, 74.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института Иммунологии АН РУз.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2014 г.

Ученый секретарь Научного совета,
Доктор медицинских наук

З.С. Камалов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Исследования геномного разнообразия популяций человека, сценариев формирования его генофонда являются одними из перспективных направлений современной генетики. Стремительный прогресс в этой области знаний позволил определить основные пути заселения континентов человеком. Однако информация о народах Центральной Азии (ЦА) даже по «классическим» генетическим маркерам носит случайный, фрагментарный характер, и требует дополнительных масштабных исследований. Кроме того, согласно историческим, археологическим, палеонтологическим и некоторым антропогенетическим исследованиям, данный регион играл определенную роль в древнем расселении предков современного человека по всей территории Евразии. Поэтому чрезвычайно важно обобщить и дать комплексную оценку новым и накопленным ранее данным о генофонде населения ЦА, поскольку практически отсутствуют работы по комплексному анализу генофонда народов данного региона как сложной популяционной системы.

При изучении генетической структуры популяций человека используются различные подходы, позволяющие получить представление о подразделенности популяций, характере генетических взаимоотношений между ними. Среди последних важное место занимают подходы, основанные на оценке генетических расстояний между популяциями с последующим их анализом с помощью методов многомерной статистики. Для получения еще более наглядной картины взаимосвязей между популяциями по дендрограммам составляется «генетический ландшафт» местности, где описание генетической структуры популяций проводится с помощью эквидистантных фигур, последовательно объединяющих популяции в соответствии с их генетическими расстояниями друг от друга и создающих, таким образом, генетический ландшафт. Данный подход является не только инструментом для выделения границ элементарных популяций, но и может эффективно использоваться для определения границ и размеров популяции как естественноисторической единицы.

Изучение геномного разнообразия имеет значение не только для решения вопросов происхождения и генетической истории различных этносов, но также является основой для молекулярной эпидемиологии наследственных и мультифакторных заболеваний. Каждый регион характеризуется определенным набором наиболее распространенных, генетически детерминированных болезней. Для понимания причин распространенности тех или иных заболеваний в различных регионах, а также для разработки подходов ранней ДНК-диагностики и эффективной профилактики, первоначально необходимо проведение популяционных исследований, определяющих развитие заболевания.

Связь диссертационной работы с тематическими планами НИР. ЦНТ №ФМ4-157 «Молекулярный полиморфизм Y-хромосомы и мтДНК у

основных центрально-азиатских народов, проживающих на территории Узбекистана»; ГКНТ №98-00 «Молекулярная идентификация вируса гепатита В в Узбекистане»; ФПИ АН РУз №105-02 «Новый генотип вируса гепатита В в Узбекистане»; ФА-Ф11-Т111: «Разработка алгоритмов комплексной ранней диагностики сахарного диабета II типа»; совместный узбеко-японский проект «Molecular Epidemiology of Viral Hepatitis in Uzbekistan» Grant in Aid for Scientific Research & Viral Hepatitis Research Foundation of Japan; совместные франко-узбекские исследования в рамках программы «Origin of man, language and languages» the European Science Foundation (ESF); совместные франко-узбекские исследования по проекту “Deciphering the complex evolution of genes involved in human adaptation to diet” (ESF); совместный узбеко-германский проект «Diversity of *Helicobacter pylori* in human populations of Central Asia» WV Foundation.

Цель исследования. Осуществить комплексную характеристику структуры генофонда коренных народов Центральной Азии, изучить их демографические, филогенетические и эволюционные особенности путем анализа генетического разнообразия мтДНК, Y-хромосомных, аутосомных, X-хромосомных микросателлитов и иммуногенетических вариантов *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) и вируса гепатита В (*HBV*).

Задачи исследования:

1. Охарактеризовать иммуногенетические варианты *H.pylori* и *HBV*, выделенные у пациентов, живущих на территории ЦА, с последующим сравнительным филогенетическим анализом региональных вариантов *H.pylori* и *HBV* с таковыми в других регионах мира.
2. Изучить генетическое разнообразие и степень генетической дифференциации популяций ЦА по данным классических популяционно-генетических объектов - полиморфизмов мтДНК, Y-хр., аутосомных и X-хр. маркеров.
3. Оценить вклад западно-, и восточно-евразийских линий популяционного наследования в генофонд популяций ЦА на региональном, этническом, суб-этническом уровнях и уровне элементарных популяций.
4. Изучить характер взаимоотношений популяций региона по генетическому разнообразию мтДНК, аутосомных, X-хр. и Y-хр. маркеров с учетом этнографических, социальных и лингвистических данных.
5. Провести оценку секс-специфической генетической структуры и социальной организации по данным полиморфизмов мтДНК, Y-хр., X-хр. и аутосомных маркеров в регионе.
6. Установить древние пути миграций и сценарии формирования народов ЦА по данным полиморфизмов мтДНК, Y-хр., аутосомных и X-хр. маркеров и иммуногенетических вариантов *H. pylori* и *HBV*.
7. Путем сравнительного анализа всех изученных популяционно-генетических параметров провести оценку этногенетического положения изученных популяций ЦА в системе генофондов Евразии и мира в целом.

Объекты исследования: 1874 человека из 26 тюркоязычных и индоиранских популяций 6 коренных народов ЦА: узбеки, каракалпаки, таджики, казахи, туркмены, киргизы.

Методы исследования: клинико-инструментальные, бактериологические, иммуно- и молекулярно-генетические методы и широкий спектр статистических подходов анализа.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. *Helicobacter pylori* является высокоинформативной системой для анализа истории миграций *Homo sapiens*. *H.pylori* с территории Центральной Азии аналогична изолятам Западной Европы. Установлено близкое родство таджикских, узбекских штаммов и иранских изолятов с севера Ирана. Киргизские изоляты оказались ближе к популяциям с территории Сибири.

2. Филогенетический анализ центрально-азиатских *HBV*-генотипов с вариантами других регионов мира показал близкое родство ЦА-изолятов с вариантами вируса Европы, Ближнего Востока и Африки. Превалирующими оказались «западно-евразийские» иммуногенотипические варианты *HBV*.

3. Этносоциальная структура организации генофонда ЦА. Этническая принадлежность тюркских групп Центральной Азии является результатом структурированной социальной системы, создававшей генетические границы с другими этническими группами, но не результатом наследия общего генетического предка-основателя. Кочевые тюркские этносы, в отличие от оседлых земледельцев, показали выраженную патрилинейную организацию. Ведущим фактором формирования генетического разнообразия в Центральной Азии является языковая принадлежность.

4. Секс-специфичная демография ЦА. Все изученные генетические системы показали, что патрилинейные номады, в отличие от билинейных фермеров, имеют сильную секс-специфичную генетическую структуру. Демографическая история мужской части кочевых популяций имеет структуру линейного разделения нисходящих групп (разделение на племена, кланы, рода) без последующих смешений. Женская часть популяций в каждом поколении подвергалась массивным генетическим вливаниям на уровне рода или клана.

5. Древние экспансии *Homo sapiens* в Евразии. Установлена ключевая роль Центральной Азии в формировании этносов всей Евразии в древности. Анализ партеногенетических систем установил достоверные демографические экспансии евразийского *Homo sapiens* из Восточной Евразии (с Дальнего Востока и/или из Центральной Азии) в Европу в палеолит и сильный рост популяций в неолит.

6. Мультигенетический ландшафт ЦА характеризуется уникальным высоким уровнем генетического разнообразия. Центральная Азия занимает промежуточное положение между генофондами Европы и Азии: установлены два основных компонента – так называемые западно-евразийский (доминирующий) и восточно-евразийский, причем второй компонент

относительно недавний, а первый более древний, и издревле заселял Центральную Азию. *Узбекские популяции* расположены между тюркскими и индоиранскими этногруппами, имеют более древних предков, чем описано в исторических источниках, и формировались как конгломерат из значительного числа групп, включающих в себя в большей степени индоиранские популяции, а также кочевые тюркские племена.

Научная новизна. Впервые проведено исследование структуры генофонда 26 популяционных групп шести народов ЦА (узбеки, таджики, каракалпаки, казахи, киргизы, туркмены) как целостной популяционной системы с использованием широкого спектра генетических объектов - мтДНК, Y-хр., аутосомных и X-хр. STR, генотипов *H.pylori* и *HBV*. Впервые дана оценка информативности каждого типа генетических маркеров. Впервые на основании данных об изменчивости линий мтДНК, Y-хр., аутосомных и X-хр. STR, иммуногенетических вариантов *H.pylori* и *HBV* в популяциях ЦА получены детальные характеристики структуры генофонда коренного населения данного региона. Впервые комплексно определено соотношение западно- и восточно-евразийских линий мтДНК, аутосомных, X-хр., Y-хр. маркеров, *H.pylori* и *HBV* у народов ЦА, проведены оценки уровня генетического разнообразия и степени генетической дифференциации популяций региона в целом. Проведен филогенетический анализ мажорных гаплогрупп мтДНК, Y-хр., аутосомных и X-хр. маркеров, иммуногенетических вариантов *H.pylori* и *HBV*. Впервые изучено положение народов ЦА в системе генофондов популяций соседних регионов и Евразии в целом. Впервые у 6 этносов ЦА изучены эволюционно-адаптационные механизмы, необходимые в прогнозе формирования мультигенных патологий в регионе.

Научно-практическая значимость. Результаты мультилокусного генетического исследования коренных этносов ЦА могут быть применены в разных областях науки и ее практических приложениях: в генетике, биомедицине, микробиологии, вирусологии, истории, этнографии. Собранный материал и полученные результаты позволили создать уникальную базу и аналитическую платформу для дальнейшего изучения роли популяционно-генетических факторов в распространенности наследственной патологии и могут служить основой для планирования генетико-эпидемиологического обследования коренного населения. Результаты работы уже востребованы рядом научных и учебных коллективов, в сотрудничестве с которыми проводится работа – РСЦХ им. Акад. В.Вахидова МЗ РУз, РСНПМЦ АиГ МЗ РУз, ТМА, Национальным Центром глобальной медицины и здравоохранения (Япония), НИИ Общей патологии и патофизиологии РАМН, НИИ атеросклероза Инновационного центра Сколково (РФ), Университетом Ноттингема (Великобритания).

Созданные коллекции ДНК популяций ЦА могут использоваться в дальнейшем для проведения популяционных, эволюционных, судебно-

медицинских и медико-генетических исследований. Материалы работы могут быть использованы в научно-образовательном процессе при создании курсов лекций для студентов биологических, медицинских, исторических специальностей.

Реализация результатов. Результаты исследования используются в научно-педагогической и практической работе лаборатории Геномики человека им. проф. Р.М.Рузыбакиева Института Иммунологии АН РУз. Результаты исследования и практические рекомендации внедрены и используются в РСНПМЦАиГ МЗ РУз, ТГНЦ МЗ РУз, ТашПМИ (Заключение Минздрава РУз № 83/110).

Апробация работы. Конференция молодых ученых Института Иммунологии АН РУз «Актуальные вопросы иммунологии и аллергологии» (Ташкент, 2001, 2006, 2008, 2013); VII Конгресс детских инфекций России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (Москва, 2008); Респ. научно-практическая конференция с международным участием «Клиническая иммунология, иммуногенетика: междисциплинарные проблемы» (Ташкент, 2010); The 12th Congress of the European Society for Evolutionary Biology (Торино, 2009); Société d'Anthropologie de Paris 1859-2009 (Париж, 2009); 78th Annual Meeting of the American Association of Physical Anthropologists (Чикаго, 2009); SMBE 2010-Annual Meeting of the Society for Molecular Biology and Evolution (Лион, 2010); The 14th International Congress of Immunology (Кобе, 2010); the EECALink project conference FP7 EU (Брюссель, 2011); научно-практическая конференция памяти проф. Р.М.Рузыбакиева (Ташкент, 2011 г.); межд. научный семинар “Uzbekistan-U.S. Life Sciences Collaboration: Defining the Opportunities” (Ташкент, 2012); межд. семинар «Антропогенез ЦА» совместно с Департаментом «Человек, Природа, Общество» CNRS (Париж, 2012); межд. научный семинар «Антропо- и этногенез ЦА с генетической и лингвистической точки зрения» (Ташкент, 2013); респ. межлабораторные и межвузовские семинары Института Иммунологии АН РУз (2008, 2011, 2012, 2013, 2014).

Опубликованность результатов. Основные результаты исследования опубликованы в 27 научных работах, в том числе в 2 методических рекомендациях; в 1 международном авторском свидетельстве, в 17 статьях, из них 14 в международных англоязычных рецензируемых журналах, 3 в республиканских научных изданиях, рекомендованных ВАК РУз для защиты докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Работа изложена на 209 страницах (включая список цитируемых публикаций) и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования, заключения, выводов, списка литературы, содержащего 530 источников, из которых 524 - иностранные. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 25 рисунками (включая карты).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи диссертационной работы, её научная новизна, научная и практическая значимость результатов исследования, формулируются положения, выносимые на защиту, даётся обоснование практического внедрения полученных результатов исследования.

В первой главе – обзор литературы – раскрываются вопросы эволюционного подхода в изучении основ распространения генетически детерминированных патологий, который предоставляет мощные инструменты для прогноза формирования участков генома, потенциально связанных с мультифакторными наследственно-обусловленными заболеваниями.

Во второй главе описаны материалы и методы исследования. Для решения поставленных задач исследования, работа выполнялась согласно следующим основным принципам анализа:

1. Выбор иерархического уровня анализируемых популяций. Проведен анализ на трех уровнях популяционной системы: *региональный, этнический и субэтнический*. Однако для наибольшей полноты картины на этническом уровне проведено два варианта сравнительного анализа этносов ЦА: «*этносы среди этносов*» и «*этносы среди регионов*» Евразии.

а) «*Этносы среди этносов*»: сравнение проведено с народами из тех регионов, которые оказались генетически близки к генофонду ЦА. б) «*Этносы среди регионов*»: сравнение этносов ЦА проведено с генетически близкими регионами. Это позволило провести анализ этнической изменчивости ЦА в контексте различий региональных генофондов.

2. Методы и генетические объекты, использованные для анализа генофондов (табл.1): А) Партеногенетические группы маркеров – митохондриальное ДНК (мтДНК), HVС-I-регион для изучения женской линии наследования и Y-хр. (NRY) для изучения мужской линии наследования. Б) Изучение аутосомных и X-хр. маркеров, дающих общее представление о совокупности родословной популяции, основанной на суммарном вкладе многочисленных предков обоего пола. В) Комплексный мультилокусный популяционно-генетический анализ населения региона для изучения многоплановой структуры ЦА-популяций в ландшафте Евразии в целом. Г) Изучение генов «домашнего хозяйства» *H.pylori* и иммуногенетических вариантов по S-гену ВГВ для детального исследования истории миграций популяций в регионах, в качестве дополнительного инструмента к традиционным подходам этногенетического анализа по ДНК человека, ввиду высокой чувствительности и более динамичного характера эволюционирования вирусов и бактерий в сравнении с *Homo sapiens*.

3. Организация сравниваемых этносов и регионов по историко-географическому принципу. В тех случаях, когда в литературных данных не все регионы были представлены по полной панели маркеров, проводилось объединение регионов в макрорегионы.

Таблица 1. Анализируемые маркеры и популяции.

МАРКЕРЫ			РЕГИОНЫ И НАРОДЫ
Y-хромосома (105 популяций)			26 популяций Центральной Азии (узбеки, таджики, туркмены, каракалпаки, казахи, киргизы) в сравнении с популяциями Африки, Ближнего Востока, Европы, Волго-Уральского региона, Кавказа, Азии.
NRY	11 локусов, 89		
мтДНК (105 популяций)			
HVS-I	121 полим. сайтов		
Аутосомные маркеры (105 популяций)			
27 локусов, 437			
X-хромосома (105 популяций)			Штаммы от узбеков, таджиков, киргизов с территории Узбекистана и Киргизстана в сравнении с изолятами Западной Европы, Сибири, Ближнего Востока.
9 локусов, 113			
Helicobacter pylori			
“Housekeeping” гены	atpA, efp, mutY, ppa, trpC, ureI, yphC	72 изолята	
Вирус гепатита В			
Генотипы А-Г	S-ген	118 изолятов	Изоляты от узбеков, таджиков с территории Узбекистана и Таджикистана в сравнении с вирусом Европы, Южной, Центральной и Северной Америки, Африки, Дальнего Востока, Центральной, Восточной, Южной и Юго-Западной Азии, островов Атлантики, Австралии.

4. Анализ генофонда разными методами многомерной статистики. Использование разных методов анализа (на основе генетических расстояний - кластерный анализ, многомерное шкалирование; на основе корреляционных матриц - факторный анализ) для одних и тех же маркеров позволило провести взаимопроверку и поиск наиболее устойчивых закономерностей, не зависящих от способа анализа. Для наибольшей объективности анализа была проведена визуализация генетических расстояний с помощью двух разных методов: многомерного шкалирования и кластерного анализа.

Основные статистические подходы: Проведен филогенетический анализ путем Neighbor-joining выстраивания; сделана попарная оценка генетических расстояний с использованием метода Кимуры; для анализа мультилокусных данных использованы методы кластерного анализа и многомерного шкалирования; для анализа предполагаемых рекомбинантных последовательностей использована процедура бутсканинга, рассчитано Бутстреп-значение; оценены вероятные точки разрыва с использованием максимизации χ^2 -квадрат; проведен факторный анализ путем оценки корреляционных матриц; проведена оценка вероятности существования общности эволюционного наследования изолятов и др. Результаты признавались надежными, если они подтверждались всеми видами статистического анализа. Карты генетических расстояний рассчитывались согласно Nei (1975) и Cavalli-Sforza, Bodmer (1971). Картографо-статистический анализ проведен с помощью оригинального подхода, разработанного под рук-м проф. E. Heyer (1997) и с использованием симуляционной программы расчета возраста мутаций (F. Austerlitz, 2003). В анализе применены следующие пакеты программ: Microsoft Excel 2007, Microsoft Access 2007, FSTAT, GENETIX, Genepop v.4.0, JMP5.1, CLUMPP, Mega v4, Structure 2.2, Arlequin 3.1, Phylip, Gene Runner v.3, SPSS 14.0, Leadmix41, Batwing и другие.

МУЛЬТИЛОКУСНОЕ ЭТНОГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ИЗОЛЯТОВ *H. PYLORI* В ЦА. Нами были проанализированы результаты мультилокусного секвенирования 72 изолятов с территорий Киргизстана и Узбекистана в сравнении с 147 изолятами от индоиранских популяций Ирана, с учетом данных о географическом/этническом происхождении и лингвистической принадлежности. Был проведен филогенетический анализ в большей выборке из 330 штаммов *H. pylori* Европы и Сев.Африки, 147 иранских штаммов и 72 изолятов ЦА. Результаты проведенного исследования показали, что все штаммы *H. pylori*, выделенные в ЦА, принадлежат одной европейской (hpEurope) популяции, и расположены в одной группе с изолятами из Испании, Великобритании, Финляндии, Турции и Италии. Т.о., нам не удалось идентифицировать чистую, отдельную популяционную структуру иранских изолятов на уровне отдельных штаммов. Все ЦА-изоляты расположились между разными популяциями в группе hpEurope (рис.1). Более того, распределение в геноме штаммов *H. pylori*, выделенных в ЦА прародительских группах нуклеотидов, демонстрирует их принадлежность к европейской популяции. Ранее было показано существование нескольких прародительских популяций *H. pylori*: предковые Africal, Africa2, EastAsia, Europe1 и Europe2. По-видимому, штаммы *H. pylori*, выделенные в современной Европе, являются рекомбинантами между бактериями популяций AE1 и AE2. Предполагается, что микроорганизмы этих популяций попали в Европу из различных источников: *H. pylori* популяции AE1 — преимущественно из ЦА, AE2 - из Ближ. Востока и Сев. Африки. Поэтому, на следующем этапе работы для выявления основных путей распространения *H. pylori*, нами были проанализированы штаммы *H. pylori*, выделенные от различных этнических групп с использованием иерархического анализа вариантов. Все изоляты были разделены на 3 ковариационных компонента: внутри-популяции (ВП), между популяций/внутри группы (МП/ВГ), и между группами (МГ). Показатели изменчивости в компонентах ВП, МП/ВГ и МГ были 94.30%, 1.67% и 4.04% соответственно. Т.о., установлена значительная изменчивость изолятов на уровне популяции. Для исследования следов генетической дифференциации не видной на индивидуальном уровне, мы просчитали F_{ST} между парами маркированных популяций - ЦА группы распределены в пяти кластерах, в 3 из них содержатся также не ЦА-популяции (рис.2). Ирано-арабская популяция сгруппирована в кластере между палестинскими и израильскими штаммами. Курды из Санадаж на севере Ирана также сгруппированы рядом с этой группой. Вторая курдская популяция из Керманшаха и лоры из Хуррамабада (Зап.-Цент. Иран) образуют довольно отчетливую группу со штаммами из Турции. Третий кластер сформирован из узбекской и таджикской популяций вместе с иранскими популяциями с северо-восточной границы (Сари и Машхад). Т.е., показано близкое родство таджикских, узбекских и иранских изолятов с севера Ирана. Киргизские штаммы оказались ближе к популяциям Сибири (РФ), что

согласуется с генетическими, археологическими и историческими данными, где Алтай – важный этнический исток современных киргизов. Генетическую близость штаммов из Узбекистана с некоторыми иранскими изолятами можно объяснить общностью этнических корней узбеков, таджиков и северо-восточных иранцев.

H.pylori с территории ЦА подобен другим изолятам из популяций Зап. Европы и формирует ранее описанную hrEurope популяцию. Популяция hrEurope была сформирована вкладом двух различных предковых популяций, AE1 и AE2, пропорциональные соотношения которых варьируют в зависимости от места нахождения. ЦА-изоляты – не исключение, и также были сформированы с аналогичным вкладом этих двух предковых источников.

ГЕНОГЕОГРАФИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ *HBV*. Одной из особенностей узбекской популяции *HBV* явилось высокое разнообразие генотипов - 4 генотипа (A, C, D, G) из 7 исследованных, где доминирующими были генотипы D и A, соответственно 78% и 19%. Анализ распределения генотипов *HBV* в зависимости от этнической принадлежности больных (узбеки, таджики, корейцы и другие) показал, что генотип A был выявлен среди лиц узбекской и таджикской национальности, генотип D являлся универсальным для всех этнических групп, генотип C был доминирующим среди корейцев (60.0%), а также обнаружен среди лиц узбекской национальности (40.0%).

***Gunomez* «*HBV: Out of Africa?*»** Как известно, характер распределения генотипов варьируется в зависимости от географических регионов мира, что, вероятно, отражает их различное происхождение, а также пути распространения в связи с человеческой миграцией. P.Simmonds (2000, 2005) показал филогенетическую родственность вариантов *HBV* человека, шимпанзе, гиббона и орангутанга. Вирус, выявленный у шимпанзе, является наиболее родственным к человеческим вариантам *HBV* в сравнении с вариантами у других приматов, а именно с генотипом E - «африканским» вариантом, который по сей день доминирует в Африке (рис.3). Как показал филогенетический анализ местных *HBV-D*-генотипов с вариантами других регионов мира, наши *HBV-D1* варианты располагаются в одном кластере с «африканскими, европейскими, азиатскими» *HBV*, т.е. показано близкое родство ЦА-изолятов с вариантами вируса Африки, юга/востока Евразии и Европы (рис.4).

Примечательно, что согласно результатам ряда независимых исследований - наименьшие геномные различия были выявлены у шимпанзе и человека, а прародиной *Homo sapiens* является Африканский континент, и согласно проведенному анализу прослеживается родственность, как Хозяина, так и его вируса на уровнях шимпанзе – Африка, Африка - юг/восток Евразии - ЦА - Европа. Как в процессе перехода *Homo sapiens* к оседлой жизни формировались расы и этнические группы, так параллельно, вероятно,

происходила эволюция *HBV* - возникающие мутации/рекомбинации обуславливали появление генотипов.

Возможно Африка является «колыбелью» не только современного человека, но и вируса гепатита В, а значит имеется общность древних эволюционных процессов. Основываясь на данных о высоком уровне инфицированности *HBV* в Узбекистане, генотипического разнообразия «центрально-азиатского» вируса и сравнительного анализа *HBV* с изолятами в других регионах мира, можно предположить, что ЦА играла определенную роль не только в расселении *Homo sapiens*, но и в распространении *HBV* по территории Евразии.

ЭТНОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ЛАНДШАФТ ЦЕНТРАЛЬНОЙ АЗИИ. От рода до племени. Анализ 11 STR локусов Y-хр. на уровне одного и того же рода в популяциях казахов, туркмен, каракалпак показал максимальный процент генетического родства: 0.54 ($p < 0.001$), 0.34 ($p < 0.01$) и 0.77 ($p < 0.001$), соответственно. Однако, генетическая близость на уровне клана была значительна ниже для казахов, туркмен, каракалпак Кунграда, узбеков и каракалпак Турткуля: 0.30 ($p < 0.01$), 0.21 ($p < 0.001$) и 0.40 ($p < 0.001$), 0.07 ($p < 0.05$) и 0.09 ($p < 0.05$), соответственно. А уже на уровне племени генетического родства установлено не было: -0.02 ($p < 0.05$), -0.04 ($p < 0.001$), -0.07 ($p < 0.01$), -0.0011 ($p < 0.1$) и -0.10 ($p < 0.01$), соответственно.

Т.о., показано, что принятое этносами кровное родство как основа структуры этноса, имеет под собой биологическое основание только на уровне рода или клана. Фактически с точки зрения генетического родства, племя - это конгломерат кланов с различными генетическими истоками. Скорее всего, такой «кровный предок-основатель» был необходим с целью социального объединения кланов «под одни знамена». Кроме того, наши данные показали, что на уровне рода и клана организация популяций – эндогамная. Данные генетического разнообразия Y-хр. между популяциями внутри каждого этноса позволяют рассчитать эффективный размер популяции, темп эффективного роста популяции и рассчитать примерный минимальный возраст группы. Средний коэффициент первой дивергенции практически во всех популяциях составлял >1000 лет от настоящего момента, за исключением каракалпаков, для которых этот коэффициент составил 880 лет. Эти данные демонстрируют не возраст популяции, а минимальное время происхождения этноса. Наши результаты идут в противовес всем известным историческим записям о датировке происхождения всех ЦА-популяций. Можно утверждать, что государственная организация узбеков, киргизов и казахов началась в 14 - 17 вв., но их генетическое формирование как этносов началось более 1000 лет назад.

Т.о., наш анализ партеногенетических маркеров согласуется с гипотезой F.Barth, говорящей о том, что этничность, по крайней мере, для тюркских народов ЦА, предпочтительно организовывалась по социальному принципу,

создавая генетические границы с другими этническими группами, и не является результатом наследия общего генетического предка.

Сравнительный анализ генетической и социальной структуры народов ЦА. Были проанализированы полиморфизмы HVS-1 мтДНК, наследуемой по материнской линии у 12 скотоводческих и 9 фермерских популяций ЦА с параллельным анализом генетического разнообразия шести STRs Y-хр. (NRY), у 11 скотоводческих и 7 фермерских популяций. Обе системы анализировались для сравнительной оценки генетического разнообразия и демографического роста скотоводческих и аграрных популяций. При анализе мтДНК, показатели гетерозиготности (H) и среднее число попарного различия (p), которые являются оценками популяционного разнообразия, были высокими в скотоводческих популяциях ($H=0.99$, $p=5.29$) и в фермерских популяциях ($H=0.99$, $p=5.32$), с незначительными отличиями в обеих популяциях для H и p ($p>0.1$ для обоих показателей). Был установлен низкий уровень дифференциации среди скотоводческих и фермерских популяций, ($F_{ST} = 0.01$, $p>0.1$). Более того, обе группы популяций показали значительные негативные показатели теста на нейтральность (D) Tajima: 21.90 и 21.76 в скотоводческих и фермерских популяциях, соответственно ($p>0.1$), что является признаком демографического роста.

В противовес данным по мтДНК, значение H , полученное по Y-хр. было значительно ниже в скотоводческих группах, чем в аграрных - 0.86 и 0.99, соответственно ($p<0.01$). Аналогичные данные получены при попарном анализе (p), значение которого было ниже у скотоводческих популяций в сравнении с аграрными - 2.86 и 3.59, соответственно ($p<0.01$). Кроме того, номадные популяции демонстрируют более высокий уровень популяционной дифференциации (R_{ST}) по сравнению с фермерскими популяциями - 0.19 и 0.06, соответственно ($p<0.01$). Однако показатели высокого уровня дифференциации скотоводческих популяций не являются результатом значительных геногеографических дистанций. Показатель демографического роста (r) был ниже у скотоводческих популяций в сравнении с аграрными, но разница была незначительной - 1.004 и 1.008, соответственно ($p=0.056$).

В целом, результаты по мтДНК показали, что обе группы популяций демонстрируют высокий уровень внутрипопуляционного разнообразия и низкий уровень межпопуляционных различий, обе группы популяций характеризуются быстрым демографическим ростом. И напротив, данные по Y-хр. выявили существенную разницу между двумя группами популяций: номадные популяции демонстрировали значительно сниженный уровень внутрипопуляционных различий и выражено высокий уровень межпопуляционных различий, и тенденцию к снижению уровня демографического роста по сравнению с фермерскими популяциями.

MDS-анализ скотоводческих популяций выявил существование индивидуальных кластеров у каракалпаков, принадлежащих к одному клану и имеющих одинаковый Y-STR гаплотип. Мы назвали эти кластеры, которые

генетически идентичны и принадлежат к одной нисходящей группе (роду или клану), «идентификационными ядрами». Рассмотренные идентификационные ядра были характерны для Y-хр. и в основном ограничивались скотоводческими популяциями. Фактически, только некоторые из них были рассмотрены для Y-хр. в аграрных популяциях и для мтДНК в аграрных и скотоводческих популяциях. Более того, среднее число индивидов, являющихся носителями одного и того же гаплотипа (C) было выше по Y-хр. у номадов, чем у аграриев - 2.71 и 1.15, соответственно ($p < 0.01$). Оно было также выше, чем средняя величина (C) для данных по мтДНК в обеих группах популяций - 1.19 и 1.21, соответственно. Для корректности показателей в анализе идентификационных ядер Y-хр., нами была тщательно подготовлена выборка у номадных этногрупп - образцы мужчин, не состоящих в близком родстве, т.е. все индивиды были не связаны родством не менее чем в двух поколениях. Поэтому эти идентификационные ядра, вероятно, являются прямым результатом внутренней динамики патрилинейных нисходящих групп у скотоводческих популяций (популяция делится на племена, племена на кланы, кланы на роды).

Дополнительно нами проведен анализ социальной организации номадов с использованием ОБНМ-модели (Одна-Большая-Несколько-Маленьких), которая позволяет сравнивать эволюцию генетического разнообразия в популяциях, которым свойственна панмиксия (ОБ) и в популяциях такого же размера, но разделенных на несколько изолированных локальных демов (НМ). Скотоводческая популяция схожа, если принимать во внимание мужчин, на НМ популяцию (каждая нисходящая группа - это локальный дем без миграций между ними), которая в долгосрочном периоде теряет разнообразие Y-хр. Из-за комплексного воздействия генетического дрейфа и процесса линейного угасания ($H=0.86$; $C=2.71$, $P_S=27\%$). С другой стороны, схожий высокий уровень междемных миграций у женщин, демонстрирует, что женская часть номадных этносов соответствует ОБ-показателям популяции в целом, и что в условиях долгосрочности высокий уровень митохондриального разнообразия сохраняется ($H=0.99$, $C=1.19$, $P_S=74\%$). Изучение геноразнообразия среди узбеков выявило демографические процессы, вызванные сменой образа жизни. Величины геноразнообразия Y-хр. у узбеков ($P_S=0.48$, $C=1.54$) аналогичны данным у индоиранских земледельческих этносов ($P_S=0.45$, $C=1.69$). Вероятно, помимо наличия индоиранских групп в изначальном составе узбеков, такие изменения скотоводческой социальной организации обусловлены сменой кочевого образа жизни на оседлый последние несколько веков. Разнообразие Y-хр. узбеков и таджиков не содержит следов скотоводческой социальной организации. Это убедительно подтверждается при сравнении Y-хр. узбеков, проживающих на юге и севере Узбекистана (соответственно $P_S=0.93$ и 0.48 , $C=1.04$ и 1.54). Южные узбеки начали оседлую жизнь в 16 веке, а у северных узбеков оседлость и характеризующая её эндогамия, датируется 17-18 веками. Эти результаты также

подтверждаются снижением генетического родства по Y-хр. у узбеков в нисходящих группах в сравнении с казахами и каракалпаками. В такой относительно быстрой транзиции, возможно участвует 2 демографических процесса: 1) Социальный - переход узбеков к оседлости в 16 веке, приведший к исчезновению нисходящих групп в структуре социальной организации, с последующей реорганизацией семейных традиций в эндогамные, характерные для традиционных земледельческих популяций на юге Узбекистана; 2) Интенсификация генного потока от традиционных аграрных этногрупп в узбекские популяции. Генетические различия между узбеками и земледельческими популяциями достоверно меньше, чем между скотоводческими и аграрными популяциями. Показатель R_{ST} по Y-хр. между северными узбеками и аграрными группами составил 0.05, а между южными и северными узбеками 0.03. Тогда как R_{ST} при сравнении каждой из 8 скотоводческих групп с земледельческими популяциями составлял в среднем 0.11.

Генетические дистанции по мтДНК между традиционными фермерскими популяциями и 4 узбекскими популяциями также были невысоки, чем при сравнении аграриев с 12 номадными группами: 0-0.014 (0.005) и 0.001-0.047 (0.012), соответственно. Это исследование подтверждает теорию об актуальности аграрных демических процессов распространения, где говорится, что даже при таких микрогеографических масштабах, происходят скорее реальные миграции в аграрных этносах с последующим биологическим вливанием, чем просто распространение технологий. Подобные процессы описаны также в одной из популяций Индии, которая, аналогично узбекам ЦА, относительно недавно перешла на сельскохозяйственный образ жизни.

Т.о., настоящий анализ демонстрирует как культурное разделение (раздробление) в патрилинейных нисходящих группах отразилось в разнообразии Y-хр., не затрагивая при этом разнообразие в мтДНК. Фактически, демографическая история мужской части популяций имеет структуру линейного разделения нисходящих групп без последующих смешений между нисходящими группами, что приводит к так называемым идентификационным ядрам и к снижению разнообразия Y-хр. В свою очередь, женская популяция в каждом поколении подвергается массивным генетическим вливаниям между нисходящими группами (родами или кланами) в результате социальных правил экзогамии в данной популяции, что препятствует отображению следов социальной организации группы в мтДНК. Пример генетического разнообразия у узбеков наглядно показывает, что такой молекулярный след разнообразия Y-хр. может быть кратковременным и может исчезнуть в течение нескольких веков после распада нисходящих групп.

Секс-специфичная мультилокусная генетическая структура и социальная организация в ЦА. Были генотипированы все билинейные популяции и 8 патрилинейных популяций по HVС-1 локусу мтДНК и 11

патрилинейных популяций по STR-маркерам Y-хр. Уровень генетической дифференциации во всех этносах был выше по Y-хр. в сравнении с мтДНК. У 10 билинейных популяций значительной разницы в генетической дифференциации выявлено не было - $F_{ST}^{(Y)}=0.069$ и $F_{ST}^{(мтДНК)}=0.034$, тогда как среди 8 номадных популяций уровень геноразнообразия был выше для мужской линии - $F_{ST}^{(Y)}=0.177$ и $F_{ST}^{(мтДНК)}=0.010$. Используя островную модель стохастического анализа структуры популяции, было показано, что процент миграции женщин (m_f) и/или эффективное число женщин (N_f) выше, чем соответствующие параметры у мужчин (m_m и N_m). Данные результаты показывают, что у номадных популяций различия в секс-специфичной генетической структуре значительней, чем у билинейных фермеров. Используя показатели F_{ST} , было рассчитано соотношение эффективных чисел мигрантов среди мужчины и женщины на генерацию: $N_fm_f/N_mm_m=2.1$ для билинейных популяций и $N_fm_f/N_mm_m=21.6$ для патрилинейных популяций. Результаты показали, что соотношения эффективных чисел в патрилинейных популяциях были значительно выше, чем в билинейных популяциях.

Используя 27 несвязанных полиморфных аутосомных маркера ($AR=16.2$, $H_e=0.803$ в среднем) и 9 X-сцепленных маркеров ($AR=12.6$, $H_e=0.752$ в среднем) нами было проанализировано 10 билинейных фермерских популяций и 11 скотоводческих популяций ЦА. Общая гетерозиготность отличалась незначительно между X-сцепленными и аутосомными маркерами, и также между объединенными образцами ($p=0.09$), в билинейных фермерских популяциях показатель составил $p=0.13$, в патрилинейных скотоводческих популяциях $p=0.12$. Суммарное геноразнообразие популяционной структуры для аутосомных маркеров было значительно выше для X-сцепленных маркеров у скотоводов $F_{ST}^{(A)}=0.008$ (0.006-0.010) и $F_{ST}^{(X)}=0.003$ (0.001-0.006) ($H_0: F_{ST}^{(A)}=F_{ST}^{(X)}$; $H_1: F_{ST}^{(A)}>F_{ST}^{(X)}$; $p=0.02$). В фермерских популяциях результаты данных различия аутосомных и X-хр. маркеров были незначительными: $F_{ST}^{(A)}=0.014$ (0.012-0.016) и $F_{ST}^{(X)}=0.013$ (0.008-0.018 при $p=0.36$). Исходя из этих результатов и следуя прогнозу использованной модели, было показано, что у патрилинейных скотоводов, где $F_{ST}^{(A)}>F_{ST}^{(X)}$, эффективное число женщин выше, чем эффективное число мужчин. При анализе билинейных фермеров этого не наблюдалось.

Тестирование нулевой гипотезы проводили сравнением наблюдаемого и ожидаемого значения $F_{ST}^{(X)}$. Следуя рекомендациям Ramachandran с соавт., мы варьировали значения пропорций N_f/N (коэффициент эффективного числа женщин), m_f/m (коэффициент уровня миграций женщин). Т.о., для каждого комплекта значений N_f/N , m_f/m мы получили 27 ожидаемых значений $F_{ST}^{(X)}$. Эти ожидаемые значения $F_{ST}^{(X)}$ были затем сравнены с 9 наблюдаемыми локус-специфичными $F_{ST}^{(X)}$ в нашей выборке, где p -значение было рассчитано с использованием теста Вилкоксона для 27 ожидаемых значений $F_{ST}^{(X)}$ и 9 наблюдаемых значений $F_{ST}^{(X)}$. Полученная p -величина ($p\leq 0.05$) подтверждала значительные отличия в ожидаемых и наблюдаемых значениях.

Т.о., показано, что в популяциях скотоводов эффективное число женщин выше, чем у мужчин, в фермерских популяциях эти показатели отличались незначительно. Более того, при исключении всех значений комплектов (N_f/N , m_f/m), где $m_f < m_m$ и уровне $\alpha=0.101$ было установлено, что среди патрилинейных популяций уровень миграции выше для женщин, чем для мужчин, по сравнению с билинейными популяциями. Несмотря на то, что обе группы патрилокальны, такие отличия в секс-специфичной миграции были ожидаемы, так как патрилинейные скотоводы экзогамны (браки между кланами) и билинейные фермеры в основном эндогамны.

Сравнительный анализ мтДНК, Y-хр., X-сцепленных и аутомсомных маркеров. Важно отметить, что наши результаты по аутомсомным и X-линейным маркерам согласуются с результатами по Y-хр. и мтДНК: значения N_f/N , m_f/m , совместимы с наблюдаемыми значениями $F_{ST}^{(Y)}$ и $F_{ST}^{(мтДНК)}$. Эти наборы величин аналогичны для билинейных популяций и для патрилинейных популяций, поскольку мы вывели $N_f m_f / N_m m_m = 2.1$ и $N_f m_f / N_m m_m = 21.6$ для двух групп соответственно.

Все изученные генетические системы: мтДНК, Y-хр., X-сцепленные и аутомсомные маркеры демонстрируют, что патрилинейные скотоводы, в отличие от билинейных фермеров, имеют сильную секс-специфичную генетическую структуру. Показатели, основанные на анализе X-сцепленных и аутомсомных маркеров, таковы, предположительно, из-за высокого уровня миграции и большего эффективного числа женщин, чем у мужчин. Чтобы выяснить на каких популяционных выборках и в каких пределах применим наш подход, были дополнительно проанализированы секс-специфичные структуры 51 популяции, представленных в HGDP-CEPH, в которой доступна информация по дифференциации по 784 аутомсомным и 36 X-линейным маркерам. Анализ показал большую дифференциацию X-сцепленных маркеров по сравнению с аутомсомными у большинства популяций, где $F_{ST}^{(X)} > F_{ST}^{(A)}$. К сожалению, в базе HGDP-CEPH не представлена детальная этническая информация по исследованным группам, поэтому разграничить популяции в зависимости от образа жизни было невозможно.

Т.о., нами было показано, что совместный анализ аутомсомных и X-линейных аллелей предоставляет рациональные методы прогноза секс-специфичной демографии и истории в человеческих популяциях. Мультилокусный комплексный подход в анализе секс-специфической генетической структуры народов ЦА, когда в совокупности анализировалась генетическая информация мтДНК, Y-хр., X-сцепленных и аутомсомных маркеров, показал, что контрастные различия мужской и женской генетической дифференциации могут быть обусловлены не только разностью секс-специфичного уровня миграции, но и разным эффективным числом групп популяции. На примере патрилинейных скотоводов было продемонстрировано, что секс-специфичные различия в популяционной структуре могут быть следствием как высокого эффективного числа женщин,

так и их эффективной миграцией. Сравнив этнические группы с разной социальной организацией и образом жизни (патрилинейные с билинейными или матриликальными группами), было показано, что социальная организация и стиль жизни имеют огромное влияние на распространение генетических вариаций в популяциях человека.

Генетические следы древних экспансий *Homo sapiens* на территории Евразии. Анализ мтДНК показал, что возраст экспансии на территории Евразии (τ_w) значительно снижался с востока на запад (тест Спирмана между τ_w и долготой: $r=0.72$, $p<0.001$). Из расчета, что время женской генерации составляет 29 лет и частота мутаций 10^{-5} на сайт и на генерацию, результаты нашего исследования показали, что возраст экспансии имел выраженную тенденцию к снижению с 30 тыс. лет на территории Китая до 17 тыс. лет в Западной Европе. Возраст экспансии в ЦА-регионе составил 26 тыс. лет. Из расчета, что частота мутаций составляет 5×10^{-6} на сайт и генерацию, что соответствует транзитному изменению частоты мутации ~ 1 каждые 20 тыс. лет, то предполагаемое время экспансий будет составлять: 61 - 63 тыс. лет на Дальнем Востоке, 35 тыс. лет в Европе и 54 тыс. лет в ЦА (рис.5).

Результаты по Y-хр. также демонстрируют снижение генетического разнообразия с востока на запад Евразии (тест Спирмана между σ^2 и долготой: $r=0.49$, $p<0.001$). При оценке мужской экспансии по годовому исчислению, при предполагаемой генеалогической частоте мутаций 2.1×10^{-3} на локус и генерацию, и продолжительность мужской генерации в 35 лет, возраст экспансии варьировал от 19 тыс. лет в Китае до 11 тыс. лет в Европе, и в ЦА этот возраст составил 16 тыс. лет. При оценке частоты мутаций, основанной на филогенезе в 0.69×10^{-3} на 25 лет, возраст экспансии составлял 40 тыс. лет в Китае, 25 тыс. лет в Европе и около 36 тыс. лет в ЦА (рис.6).

Для понимания эволюционного механизма, лежащего в основе показанных тенденций снижения возраста экспансий с востока на запад на территории Евразии, был проведен сравнительный анализ пропорций LIS - то есть пропорциональные соотношения популяций, в которых возраст дивергенции между популяциями разных географических регионов выше максимума двух возрастов экспансии.

По данным мтДНК при сравнении популяции различных регионов всей Евразии (9106 сравнений), средний показатель LIS составил 11%. Это значит что в большинстве случаев, параметры τ_b были меньше, чем возраст экспансии одной популяции из сравниваемой пары популяций. При попарном сравнении мтДНК популяций из любого региона Евразии, пропорции LIS всегда составляла менее 40%.

Для Y-хр. при сравнении популяции различных регионов всей Евразии (1904 сравнений), средний показатель LIS составлял 45%. Наиболее высокими эти показатели были при сравнении популяций Китая с другими евразийскими регионами: от 76% в ЦА до 95% на Ближ. Востоке. Наиболее низкими показатели были при сравнении регионов на территории центральной и

западной Евразии: от 15% до 39% между Пакистаном, ЦА, Ближ. Востоком, Кавказом и Европой.

Принятый нами возраст экспансии в 1100 и 900 генераций для мтДНК соответствует возрастам экспансии, полученным нами при оценке с помощью частоты мутаций, основанной на генеалогии для Китая и ЦА. Наблюдалось значительное снижение пропорции L1C при повышении интенсивности генетического дрейфа в 2 популяциях: пропорция L1C варьировала между 35 и 99% без миграций, между 15 и 38% при $m=5 \cdot 0.005$, и в пределах 5 - 16% при $m=5 \cdot 0.001$. При более высокой миграционной частоте ($m=0.005, 0.01$) разница между предполагаемыми возрастными экспансиями двух популяций была слишком мала. Используя полученные пропорции L1C, было смоделировано три возможных демографических сценария: А) Обе популяции имели независимые экспансии, то есть они разделились раньше начала китайской экспансии и после разделения не обменивались мигрантами ($m=0$). В случае независимых экспансий на территориях современного Китая и ЦА ($T_d > 1100$ генераций назад и $m=0$), рассчитанные пропорции L1C были самыми высокими и составляли более 64%. Б) Демографическая диффузная экспансия распространялась из Китая в ЦА путем периодического генетического дрейфа ($m > 0$). Соответственно, при диффузных экспансиях путем периодического генетического дрейфа ($m > 0$) пропорции L1C были ниже и составили 5-41%. В) Массивная и внезапная миграция людей из Китая в ЦА. При этой модели распространения путем массивного и внезапного перемещения населения ($T_d < 1100$ генераций назад) пропорции L1C составили от 8 до 63%. Принятый возраст экспансии по генеалогической частоте мутаций для Y-хр. в 530 и 470 генераций согласовывался с смоделированным возрастом экспансии для Китая и ЦА. Результаты моделирования по Y-хр. показали аналогичные тенденции, как и по мтДНК: пропорции L1C снижались при повышении уровня миграции - от 30 до 97% при $m=0$, от 21 до 78% при $m=0.0005$ и от 11 до 47% при $m=0.001$. Повышение пропорций L1C наблюдались при увеличении времени дивергенции (при $T_d=710$ показатели L1C были вдвое выше, чем при $T_d=470$) и при увеличении размера популяции до экспансии (N_0). Предполагаемые пропорции L1C в случае независимых экспансий на территориях современного Китая и ЦА ($T_d > 530$ генераций и $m=0$) также имеют тенденции к повышению (от 47 до 97%), в отличие от диффузных миграций путем периодического генетического дрейфа (от 16 до 78% при $m > 0$) и при массивных и внезапных перемещениях популяций после китайской экспансии ($T_d < 530$ генераций) - от 11 до 58%.

В целом обе генетические системы демонстрируют направленность экспансии из Вост. Евразии в Европу путем миграций (либо периодические эпизоды генетического дрейфа, либо массивные и внезапные перемещения людей), происходившие на протяжении последних 60 тыс. лет. Однако, возраст экспансии, полученный по мтДНК, несколько больше (17-63 тыс. лет), чем по Y-хр. (11-40 тыс. лет). Такие различия между этими системами,

возможно, являются результатом погрешностей в подходах анализа частот мутаций и/или социокультурных различиях между мужчинами и женщинами, влияющими на уровень генетического разнообразия этих двух генетических систем.

Т.о., мы заключили, что волны экспансии перемещались из Восточной Евразии (с Дальнего Востока и/или из ЦА) в Европу во время раннего палеолита.

Мультилокусный ландшафт народов ЦА. Генетическое разнообразие. Анализ аллельного многообразия (AR) и предполагаемой гетерозиготности (H_e) показал поразительные различия между ЦА и другими популяциями и в аллельном многообразии ($\chi^2=105,29$, d.f.=25, $p<0.0001$) и в предполагаемой гетерозиготности ($\chi^2=67.98$, d.f.=25, $p<0.0001$). Также были обнаружены незначительные отличия между индоиранскими ($AR=13.8$) и тюркскими группами ($AR=13.7$, $Z=-0.69$, $p=0.49$), хотя предполагаемая гетерозиготность была значительно выше у индоиранской группы популяций, чем у тюркской ($H_e=0.818$ и $H_e=0.787$, соответственно; $Z=-4.55$, $p<0.0001$). Особенно разительные отличия были обнаружены между популяциями ЦА, Европы, Цент./Юж. Азии, Ближ. Востока и Вост. Азии и в аллельном многообразии ($K=36.46$, d.f.=4, $p<0.0001$) и в предполагаемой гетерозиготности ($K=52.94$, d.f.=4, $p<0.0001$). Вероятно, такие различия были сформированы низкой гетерозиготностью в Вост. Азии и немного повышенного AR на Ближ. Востоке ($p<0.0001$ для обоих показателей AR и H_e) (рис.7).

Популяционная дифференциация. Все 26 ЦА-популяций незначительно, но достоверно различались ($F_{ST}=0.015$, $CI_{99\%}=0.011 - 0.018$, $p<0.01$). При попарном анализе значения F_{ST} варьировались с -0.004 до 0.056, и при проведенной поправке по методу Бонферрони достоверные различия были в 205 (63.1%) из 325 пар популяций. Такая картина достоверных оценок сформирована в основном за счет попарных сравнений между одной из тюркских и одной из индоевропейских популяций и сравнениями между двумя индоиранскими популяциями. Пропорциональное распределение генетических вариаций среди этнических и лингвистических групп популяций показало, что более 98% всех вариаций были в пределах популяции ($p<0.0001$). Оценка этнической и языковой принадлежности при наблюдаемых вариациях показала достоверные соответствия ($F_{CT}=0.007$, $p<0.0001$ и $F_{CT}=0.011$, $p<0.0001$, соответственно). Не было найдено свидетельств географической изоляции в пределах каждой из тюркских и индоиранских групп популяций ($p=0.363$ и $p=0.772$, соответственно).

Анализ соответствий (АС), базирующийся на таблице подсчета аллелей, разделил популяции ЦА на 2 основные группы: тюркские и индоиранские популяции. Однако, 2 тюркские популяции - узбеки Ферганской области и туркмены Каракалпакии явились исключением и группировались с индоиранскими популяциями. Кроме того, примечательно, что согласно анализу соответствий, некоторые узбекские популяции из Бухары,

Пенджикента и Ферганы показали смешанную картину – расположились ближе к индоиранским группам популяций. Комплексный анализ соответствий аллелей Евразии в целом, расположил популяции ЦА в промежуточную позицию между группой народов Европы, Ближ. Востока, Цент./Юж. Азии и Вост. Азии. Тюркские и индоиранские популяции группировались отдельно: тюркские популяции расположились ближе к народам Вост. Азии, индоиранские этногруппы расположились ближе к другим народам Цент. и Юж. Азии, Европы и Ближ. Востока. Следует подчеркнуть, что популяции ЦА-региона более рассеяны, чем любые другие группы популяций в Евразии. Примечательно, что хазары Пакистана, которые согласно историческим летописям этого народа являются прямыми потомками Чингисхана по мужской линии, расположились между тюркскими популяциями ЦА.

Кластерный анализ. Проведенный совместный анализ популяций Евразии и Африки показал, что наибольший показатель средних значений апостериорной вероятности (D) после 40 независимых симуляционных исследований был для значений $K=7$ предполагаемых кластеров, с $\text{Log}[P(K=7|D)] = -167565.4$ ($SD=22.8$), однако при значении $K=6$ средние значения апостериорной вероятности были лишь немногим ниже с $\text{Log}[P(K=6|D)] = -167653.8$ ($SD=10.6$). Коэффициента правдоподобия вычисленный с помощью программы CLUMPP, при K с наибольшим значением был наиболее высоким (0.99) для значений K от 2 до 5, и больше 0.87 для значений $K=6$, что говорит об отсутствии истинной мультимодальности прогонов. При $K=2$ мы наблюдали чистый клин «восток-запад». Народы ЦА являются промежуточным звеном между кластером, сформированным популяциями Европы, Ближ. Востока, Цент./Юж. Азии и Африки, с одной стороны и кластером популяций с Вост. Азии, с другой стороны. Такое промежуточное положение народов ЦА по кластерному анализу согласуется с результатами анализа аллельных соответствий. Все индивидуумы из ЦА принадлежат этим двум главным кластерам при значениях $K=2$.

Т.о., не было ни одного индивидуума, который относился бы только к одному кластеру: среди тюркских представителей доминировал коэффициент Вост. Азии, среди индоиранских представителей с большей долей присутствовал коэффициент кластера, сформированный народами Европы, Ближ. Востока, Цент./Юж. Азией и Африкой. При значениях $K=3$, шесть африканских популяций группируются в единый кластер. При $K=4$, европейские и ближневосточные популяции группируются вместе с популяциями Цент. и Юж. Азии, преимущественно с индоиранскими этногруппами. Кроме того, было выявлено 2 кластера эксклюзивных для ЦА-популяций: при $K=5$, большая составляющая пятого кластера среди тюркских популяций и при $K=6$ доминирующая составляющая шестого кластера среди представителей индоиранских популяций ЦА. Следует отметить, что

проведенный кластерный анализ показал аналогичный тюркским популяциям ЦА вклад мультилокусных маркеров среди уйгур и хазар (рис.8).

Туркмены Каракалпакстана и узбеки из Ферганской области являлись исключением, в которых доля восточноазиатских линий составляла 27.2% и 28.6%, соответственно. Индоираноязычные популяции имели преимущественно западно-евразийский компонент (Цент./Юж. Азия, Европа и Ближ. Восток) в пределах 72.7–94.5% от общего вклада, при этом доленое участие этих трех регионов варьировалось среди индоиранских этногрупп. Примечательно, что в двух популяциях узбеков Бухарской области была установлена высокая доля западно-евразийского предкового участия - 81.4% и 78.5%, соответственно.

Предполагаемое происхождение индоиранских и тюркских популяций ЦА. Кластерный анализ показал, что большинство представителей индоиранской популяции имеют значительный коэффициент участия двух кластеров (ярко голубой и бежевый на рис. 8), которые были найдены преимущественно в этой группе популяции. Анализ соответствий и кластерный анализ показал, что индоиранская популяция очень близка к народам Цент./Юж. Азии. Если рассматривать индоиранскую популяцию в комплексе, то мы увидим, что и показательность попарных оценок F_{ST} между почти всеми парами индоиранских популяций, и высокий уровень разнообразия среди этих популяций и варибельность уровня примесей с предполагаемыми предковыми популяциями подтверждает предположение, что индоиранцы – являются давними жителями этого региона. И эта гипотеза подтверждена археологическими доказательствами. И наоборот, более низкий уровень генетической дифференциации был установлен среди тюркских популяций, несмотря на их широкую географическую распространенность, что предполагает более молодой возраст этих групп в сравнении с индоиранской.

Настоящее исследование также проливает свет на происхождение тюркских популяций ЦА. Кластерный анализ показал, что большинство индивидов тюркских популяций имело значительный коэффициент участия «центрально-азиатского» кластера и незначительный вклад «восточноазиатского» кластера. Вероятно, наличие «центрально-азиатского» компонента среди тюркских популяций является предковым взносом алтайского региона, и «восточноазиатский» кластер свидетельствует о предковых вливаниях с востока Евразии, привнесенных с более поздними миграциями азиатских кочевников.

Проевропейский взгляд на континентальную демографическую экспансию с Востока на Запад обычно сопровождается описанием чрезвычайной жестокости и масштабным насилием войск гуннов под предводительством Атиллы (406-453 до н.э.) или монгольской империи Чингиз-хана. Однако наши результаты оспаривают это представление, а скорее демонстрируют не полное уничтожение или замену местной популяции, а лишь частичное смешение и/или замещение. Нами не

обнаружено никаких свидетельств восточноазиатских вкладов среди современных представителей индоиранских этногрупп (таджики, туркмены), а значит, предки этих популяций не замещались во время экспансий кочевников с Востока. Аналогичные результаты были описаны в исследованиях Zerjal с соавт., в которых говорилось об отсутствии «генетического наследия Чингисхана» в изученных ими популяциях таджиков и туркмен. Найденные вклады восточных кочевников у тюркских популяций, наряду с фактом близости культурных традиций и образа жизни между этими группами, вероятно, способствовали заключению межгрупповых браков, и сформировали такую генетическую схожесть.

Узбекские популяции расположились рассеяно между тюркскими и индоиранскими популяциями (рис.8). Некоторые популяции узбеков (Ферганская и Бухарская области) были генетически ближе к индоираноязычным популяциям, в то время как другие (Пенджикент Таджикистана, Каракалпакия) были четко сгруппированы с тюркскими популяциями, что подтверждает исторические свидетельства, в которых говорится, что этническая история современных узбеков формировалась как союз большого количества различных групп, включающих в себя как тюркские, так и оседлые индоиранские племена. Вероятно, данный союз включал в себя местные Чагатайские племена, которые, как известно, вели на момент объединения кочевой образ жизни, но изначально формировались из местных оседлых индоиранских групп.

Т.о., наши результаты подтверждают гипотезу Comas с соавт. (2004), в которой ЦА отводится роль важной контактной зоны между двумя контрастными группами популяций. Наши исследования показывают, что так называемая «тюркская» группа является относительно недавней и привнесена в регион с Востока, тогда как другая, представленная сегодня таджиками, туркменами и некоторыми узбекскими группами, является более древней, и заселяла этот регион с более ранних времен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день имеется множество экспериментальных данных, свидетельствующих в пользу различий активности и структуры мозга, поведения и геноразнообразия в зависимости от этнокультурной принадлежности человека. В целом, показано, что для западной цивилизации больше характерна аналитичность (рационализм), а для восточных народов холистичность (интуитивность) мышления. Кроме того, установлены различия в преобладании типа мышления в зависимости от рода деятельности, к примеру, для пастухов более характерен рационализм, а для земледельцев – холистичность (Henrich, 2010). Более того, данные R. Ebstein с соавторами (2010) показали выраженную генетическую обусловленность (до 60%) социального поведения и предпочтений у разных народов - такие качества как сочувствие, склонность к риску, лидерские способности и даже политические взгляды имеют на 40% генетическую природу.

В контексте этих данных и результатов настоящей работы о следах социальных, половых и языковых отличий в ДНК у популяций Центральной Азии, возникают сложные этические вопросы отношения к различиям у людей, и возникающих вследствие этого «аргументов» для ксенофобий - национализма, расизма и сексизма. Сегодня мы оказались свидетелями уникального стечения и переплетения гигантских по масштабам процессов в социально-экономических и этнокультурных сферах. С одной стороны происходит сближение деловой и потребительской культуры между разными странами мира и рост международного общения, что приводит к популяризации отдельных видов национальной культуры по всему миру. С другой стороны, несмотря на очевидность глобализации, нас многое отличает и разобщает.

Общеизвестны слова Конфуция, которые были сказаны им о проблеме взаимопонимания разных людей – «Все цветы должны цвести и пахнуть». Эта фраза ёмко отражает нравственную основу, к которой так стремится современное общество - концепция терпимости к иным. Сегодня такое отношение к людям с другими социальными, этнокультурными, политическими, и прочими признаками и предпочтениями, является показателем личности с правильным духовно-нравственным воспитанием. Но насколько эта концепция жизнеспособна? Как показывают исторические реалии, сформированные из непониманий и конфликтов, она желаемая, но все же больше является теоретической. Возможно, ответами на этические основы человеческих различий могут быть размышления великих исследователей, чья деятельность была далека от антропогенетики, социологии и медицины. А именно, уйти от концепции терпимости к другим, но принять эти отличия людей как инструмент развития путем взаимного дополнения, проникновения, комплементарности. Великий французский математик и физик А.Пуанкаре так говорил об интуитивности и рационализме: «Чистая логика аналитизма приводит лишь к тавтологии, не может создать ничего нового, не может сама по себе дать начало науке, но является точным орудием доказательства. Для порождения действительно нового необходим интуитивистский холизм, являющийся орудием изобретательства». Возможно один из общеизвестных механизмов «единства и борьбы противоположностей» необходим и для биологической выживаемости, и является фундаментом социальной и культурной эволюции человечества. Иными словами, расширяя высказывание Альберта Эйнштейна о природе его открытий - «Воображение важнее, чем знания» и «Достоевский дал больше Гаусса», можно сказать, что для эффективной плодотворности необходим симбиоз «прозападного» рационализма и «восточной» интуитивности, и наши отличия – учебные пособия для наиболее плодотворного развития человеческого общества.

Народы Центральной Азии, которые согласно нашим данным с древнейших времен формировались в близком соседстве, составляя разноцветную мозаику генов и традиций, демонстрируют подобный симбиоз

аутентичности и взаимопроникновения генетико-этнографических особенностей и ценностей, и создают общее уникальное смысловое поле и этнокультурный диалог.

Очевидно, что исследования антропогенетических процессов у народов Центральной Азии предоставляют уникальные возможности и модели для многоплановых подходов проверки имеющихся и выдвижения новых гипотез об эволюционных факторах отбора, влияющих на генофонд и его проявления.

Выводы:

1. *H.pylori* с территории ЦА подобна изолятам Западной Европы и сформирована вкладом двух различных предковых популяций - генотипы Ancestral Europe1 (доминирующий) и Ancestral Europe2, причем для AE1-генотипа ЦА-регион вероятно является источником. *H.pylori* с территории Центральной Азии формирует отдельные группы кластеров: установлено близкое родство таджикских, узбекских штаммов и иранских изолятов с севера Ирана. Киргизские изоляты (генотипы hpEAsia, hpAsia2) оказались ближе к популяциям с территории Сибири.

2. Высокое разнообразие генотипов ВГВ на территории ЦА - 4 генотипа (А, С, D, G). Филогенетический анализ центрально-азиатских *HBV*-генотипов с вариантами из других регионов мира показал близкое родство доминирующего генотипа D1 (0.78) с вариантами вируса Европы, Ближнего Востока и Африки.

3. Показатели генетического родства по STR-NRY у казахов, туркменов, каракалпак Турткуля на уровне одного и того же рода были максимальными: 0.54 ($p < 0.001$), 0.34 ($p < 0.01$) и 0.77 ($p < 0.001$), соответственно. Коэффициенты родства на уровне клана для казахов, туркменов, каракалпак Кунграда, узбеков и каракалпак Турткуля были ниже: 0.30 ($p < 0.01$), 0.21 ($p < 0.001$) и 0.40 ($p < 0.001$), 0.07 ($p < 0.05$) и 0.09 ($p < 0.05$), соответственно. На уровне племени эти показатели были негативными для всех тюркских популяций: -0.02 ($p < 0.05$), -0.04 ($p < 0.001$), -0.07 ($p < 0.01$), -0.0011 ($p < 0.1$) и -0.10 ($p < 0.01$), соответственно.

4. Анализ HVS-1 мтДНК показал, что общий коэффициент уровня дифференциации для всех популяций был низкий: $F_{ST} = 0.013$; $p < 0.000$. Уровень разнообразия между группами составил 0.6% ($p < 0.001$) от общего уровня вариабельности. Показатель ген. различий между тюркскими и индоиранскими популяциями составил 0.55% ($p < 0.0283$) от общей ген. вариабельности. Показатель ген. дифференциации на суб-этническом уровне был достоверно выраженнее в индоиранской группе ($F_{ST} = 0.0197$; $p < 0.001$), чем среди тюркской (0.3%, $p = 0.10$). Во всех популяциях в целом не обнаружено корреляции между генетическими и географическими дистанциями на глобальном уровне по мтДНК HVS-1: $r = -0.00682$, $p = 0.502$.

5. Анализ STR-NRY показал, что уровень ген. дифференциации между этническими группами составил 5.6% ($p < 0.02$); общая дифференциация между популяциями составила $R_{ST} = 0.186$ ($p < 0.001$). При комбинированном анализе, с

учетом языковой принадлежности и образа жизни тюркских и индоиранских популяций, показатель ген. различий между двумя этими группами составил ~ 9.1%. Значения ген. дифференциации при сравнении на уровне этнос-этнос был чуть ниже, чем на уровне внутри этносов: 5.6% - между этническими группами, 18.6%, и 13.7%. - между популяциями внутри этнической группы

6. Показатели гетерозиготности (H) и среднее число попарного различия (p) по мтДНК были высокими в скотоводческих популяциях (ср. $H=0.99$, ср. $p=5.29$) и в фермерских популяциях (ср. $H=0.99$, ср. $p=5.32$). Гетерозиготность (H) по Y-хромосоме была ниже в скотоводческих группах, чем в аграрных - 0.86 и 0.99, соответственно ($p<0.01$). Номадные популяции демонстрируют более высокий уровень популяционной дифференциации (R_{ST}) по сравнению с фермерскими - 0.19 и 0.06, соответственно ($p<0.01$). Показатели демографического роста (r) были ниже у скотоводческих популяций в сравнении с аграрными - 1.004 и 1.008, соответственно ($p=0.056$).

7. Уровень генетической дифференциации во всех этносах был выше по Y-хромосоме в сравнении с мтДНК. У фермерских популяций не было выявлено значительной разницы в ген. дифференциации - $F_{ST}^{(Y)}=0.069$ и $F_{ST}^{(мтДНК)}=0.034$, тогда как среди патрилинейных номадных популяций уровень ген. разнообразия был выше для мужской линии наследования - $F_{ST}^{(Y)}=0.177$ и $F_{ST}^{(мтДНК)}=0.010$. Генетическое разнообразие популяционной структуры у патрилинейных скотоводов по аутосомным и X-сцепленным маркерам составило: $F_{ST}^{(A)}=0.008$ (0.006-0.010) и $F_{ST}^{(X)}=0.003$ (0.001-0.006) ($H_0: F_{ST}^{(A)}=F_{ST}^{(X)}$; $H_1: F_{ST}^{(A)}>F_{ST}^{(X)}$; $p=0.02$). В билинейных фермерских популяциях различия аутосомных и X-хромосомных маркеров были незначительными: $F_{ST}^{(A)}=0.014$ (0.012-0.016) и $F_{ST}^{(X)}=0.013$ (0.008-0.018 при $p=0.36$).

8. Анализ мтДНК показал, что возраст экспансии на территории Евразии (τ_w) значительно снижался с востока на запад ($r=0.72$, $p<0.001$). Возраст экспансии имел выраженную тенденцию к снижению с 30 тыс. лет на территории Китая до 17 тыс. лет в Западной Европе. Возраст экспансии в центрально-азиатском регионе составил 26 тыс. лет. Результаты анализа экспансий по Y-хромосоме также демонстрируют снижение генетического разнообразия с востока на запад Евразии ($r=0.49$, $p<0.001$). В Центральной Азии этот возраст составил 16 тыс. лет. Согласно результатам Batwing анализа STR-NRY минимальный возраст происхождения узбекской популяции составляет 1232,71 лет ($N_e=14088$ (6765-23942); $\alpha=0.0108$ (0.0065-0.0155)).

9. Пропорциональное распределение мультилокусных генетических вариаций среди этнических и лингвистических групп ЦА-популяций показало, что более 98% всех вариаций были в пределах популяции ($p<0.0001$). Оценка этнической и языковой принадлежности при наблюдаемых вариациях показала достоверные соответствия - $F_{ST}=0.007$, $p<0.0001$ и $F_{ST}=0.011$, $p<0.0001$, соответственно. Не было найдено свидетельств географической изоляции в пределах каждой из тюркских и индоиранских групп популяций ($p=0.363$ и $p=0.772$, соответственно).

10. Анализ мультилокусного аллельного многообразия (AR) и гетерозиготности (H_e) показал различия между центрально-азиатскими и другими популяциями и в аллельном многообразии ($\chi^2=105,29$, d.f.=25, $p<0.0001$) и в гетерозиготности ($\chi^2=67.98$, d.f.=25, $p<0.0001$). Дифференцированность популяций при мультилокусном анализе у населения ЦА более выраженная, чем в других регионах Евразии: в европейских и ближневосточных группах попарная оценка F_{ST} варьировалась в пределах от -0.011 до 0.015 и -0.008 - 0.021, соответственно; в восточноазиатских группах с -0.011 до 0.046; и наконец, в ЦА эти показатели составили от -0.004 до 0.056. Гетерозиготность была значительно выше у индоиранской группы популяций, чем у тюркских ($H_e=0.818$ и $H_e=0.787$, соответственно; $Z=-4.55$, $p<0.0001$). Согласно мультилокусному анализу все 26 центрально-азиатских популяций незначительно, но достоверно различались ($F_{ST}=0.015$, $CI_{99\%}=0.011 - 0.018$, $p<0.01$).

Практические рекомендации:

1. Созданную базу данных по генофонду населения ЦА и уникальные материалы антропогенетических особенностей, собранных в процессе работы, рекомендуется использовать для медико-генетического и эколого-генетического мониторинга населения ЦА-региона.

2. Рекомендуется использовать эволюционные подходы, оценивающие частотный спектр мутаций и уровень популяционного разнообразия для изучения основ распространения генетически детерминированных патологий с целью прогноза формирования участков генома, потенциально связанных с мультифакторными наследственно-обусловленными патологиями.

3. Результаты исследования целесообразно включить в учебные программы при подготовке врачебных кадров на до- и постдипломном этапах на кафедрах медицинской генетики и при изучении раздела «генетики» на кафедрах биологии медицинских ВУЗов.

4. Полученные результаты рекомендуется использовать для дальнейшего изучения роли популяционно-генетических факторов в распространенности наследственной патологии и для планирования генетико-эпидемиологического обследования коренного населения ЦА.

5. Поскольку полученные результаты изучения генофонда ЦА играют важную роль в решении проблемы истории формирования народонаселения региона, рекомендуется использовать их специалистам по истории и этнографии.

6. Научным коллективам рекомендуется использовать разработанную технологию анализа сложной популяционной системы и оценки дифференциации популяции на разных иерархических уровнях с помощью панелей различных генетических маркеров, взаимно проверяющих получаемые результаты.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

Статьи, опубликованные в научных журналах:

1. Kato H., Ruzibakiev R., Yuldasheva N., Hegay T., Kurbanov F., Achundjanov B., Tuichiev L., Usuda S., Ueda R., Mizokami M. Hepatitis B virus genotypes in Uzbekistan and validity of two different systems for genotyping// *Journal of Medical Virology*, 2002. – vol.67, N 4.- pp. 477-483.
2. Chaix R., Austerlitz F., Khegay T., Jacquesson S, Hammer M, Heyer E, Quintana-Murci L. The genetic or mythical ancestry of descent groups: lessons from the Y chromosome// *American Journal of Human Genetics*, 2004. - vol.75, N 6. – pp. 1113–1116.
3. Chaix R., Quintana-Murci L., Hegay T., Hammer M. F., Mobasher Z., Austerlitz F., Heyer E. From social to genetic structures in Central Asia// *Current Biology*, 2007.- vol.17, N 9. – pp. 43–48
4. Segurel L., Martinez-Cruz B., Quintana-Murci L., Balaesque P., Georges M., Hegay T., Aldashev A., Nasyrova F., Jobling A., Heyer E., Vitalis R. Sex-specific genetic structure and social organization in Central Asia: insights from a multi-locus study// *PLoS Genetics*, 2008. - vol.4, N 9. -e1000200. doi:10.1371/journal.pgen.1000200
5. Magalon H., Patin, E., Austerlitz, F., Hegay, T., Aldashev, A., Quintana-Murci, L., Heyer, E. Population genetic diversity of the NAT2 gene supports a role of acetylation in human adaptation to farming in Central Asia// *European Journal of Human Genetics*.- Nature Publishing Group, 2008. - vol.16, N 2. – pp. 243-251.
6. Chaix R., Austerlitz, F., Hegay T., Quintana-Murci L., Heyer E. Genetic traces of east-to-west human expansion waves in Eurasia// *American journal of physical anthropology*, USA, 2008. - vol. 136, N 3. – pp. 309-317. -doi: 10.1002/ajpa.20813.
7. Heyer E., Balaesque P., Jobling M.A., Quintana-Murci L., Chaix R., Segurel L., Aldashev A., Hegay T. Genetic diversity and the emergence of ethnic groups in Central Asia// *BMC Genetics*, 2009. –vol.10, N 49.- doi:10.1186/1471-2156-10-49
8. B.Tadjiev, A.Zakhirhodjaev, B.Aliev, T.Hegay. Morphological features of chronic viral hepatitis “B” depending on the virus genotype// *Medical and Health Sciences Journal*, 2010. – vol.1, N 1. – pp. 38-41.
9. S.Latifi-Navid, S.Ali Ghorashi, F.Siavoshi, B.Linz, S.Massarrat, T.Khegay, A.Salmanian, A.Shayesteh, M.Masoodi, K.Ghanadi, A.Ganji, S.Suerbaum, M.Achtman, R.Malekzadeh, D.Falush. Ethnic and Geographic Differentiation of *Helicobacter pylori* within Iran// *PLoS ONE*, 2010. –vol. 5, N 3.-e9645. - doi:10.1371/journal.pone.0009645
10. Martinez-Cruz B., Vitalis R., Segurel L., Austerlitz F., Georges M., Thery S., Quintana-Murci L., Hegay T., Aldashev A., Nasyrova F., Heyer E. In the heartland of Eurasia: the multilocus genetic landscape of Central Asian populations// *European Journal of Human Genetics*. - Nature Publishing Group, 2011. – vol. 19. pp. 216-223

11. Heyer E., Brazier L., Ségurel L., Hegay T., Austerlitz F., Quintana-Murci L., Georges M., Pasquet P., Veuille M. Lactase Persistence in Central Asia: Phenotype, Genotype, and Evolution// Human Biology. - the American Association of Anthropological Genetics, -USA, 2011.- vol. 83, N 3. – pp. 379-392.
12. Ch.Faurie, V.Llaurens, M. Raymond, T.Hegay. Handedness and socio-economic status in an urban population in Uzbekistan// Evolution & Human Behavior. – Human Behavior and Evolution Society, USA, 2011. – vol. 33, N 1. – pp. 35-41.
13. Исматова М.К., Хегай Т.Р., Хакимова Г.Б., Григорьянц К.Э., Арипова Т.У., Мирзаев Б.Б. Роль *Helicobacter pylori* в развитии гастродуоденальных заболеваний в Хорезмской области// Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2011. -№ 3. - С.35-38.
14. C.Aiméa, Laval, E.Patin, P.Verdu, L.Ségurel, R.Chaix, T.Hegay, L.Quintana-Murci, E.Heyer, F.Austerlitz. Human genetic data reveal contrasting demographic patterns between sedentary and nomadic populations that predate the emergence of farming// Molecular Biology Evolution. – Oxford University Press, UK, 2013.- vol. 30, N12. – pp. 2629-2644
15. Ségurel L., Austerlitz F., Toupance B., Gautier M., Kelley J.L., Pasquet P., Lonjou L., Voisin S., Cruaud C., Couloux A., Hegay T., Aldashev A., Vitalis R., Heyer E. Positive selection of protective variants for type 2 diabetes from the Neolithic onward: a case study in Central Asia// European Journal of Human Genetics. - Nature Publishing Group, 2013. – vol. 21. pp. 1146-1151

Методические рекомендации:

16. Под редакцией Ариповой Т.У.: Хегай Т.Р., Хакимова Г.Б., Григорьянц К.Э., Ходжаева А.Ш., Зуфарова К.А., Таджиев Б.М. ПЦР-диагностика: выбор, взятие, транспортировка и хранение биологического материала// Методические рекомендации, - Ташкент, - 2010, - 28 стр.
17. Под редакцией Ариповой Т.У.: Исматова М.К., Хакимова Г.Б., Григорьянц К.Э., Хегай Т.Р., Методы диагностики хеликобактерной инфекции// Методические рекомендации, - Ташкент, - 2011, - 36 стр.

Охранные документы на объекты интеллектуальной собственности:

18. Хегай Т.Р., Арипова Т.У., Рузибакиева М.Р., Николаева А.Н., Нагаев Ш.А., Бус Г.В, Исматова М.К., Зуфарова К.А., Хакимова Г.Б., Захидова Н.Э., Прохорова Р.С., Шаимкулов Ф.У. Международное авторское свидетельство - Произведение науки «Генетический паспорт населения Узбекистана» № 1701 от 24/01/2014 г.

Статьи, опубликованные в сборниках научных трудов, тезисы:

19. L.Ségurel, P.Pasquet, M.Georges, T.Aripova, T.Hegay, A.Aldashev, R.Vitalis, E.Heyer. Testing the carnivore connection hypothesis in Central Asia//

The 12th Congress of the European Society for Evolutionary Biology, Torino, Italy, 2009, p.73.

20. Хегай Т.Р. Некоторые аспекты изучения микросателлитной variability в популяциях человека// Сборник трудов международной конференции «Клиническая иммунология, иммуногенетика: междисциплинарные проблемы». – Ташкент, окт. 2010. - № 5, - С. 26-35.

21. L.Ségurel, P.Pasquet, M.Georges, T.Hegay, K.Zufarova, E.Heyer. Looking for local genetic adaptations to diet in herders and agriculturalists from Central Asia: the case of type II diabetes// SMBE 2010 - Annual Meeting of the Society for Molecular Biology and Evolution Lyon, France - July, 2010, p.71.

22. Т.Хегай, Т.Арипова, А.Николаева, К.Зуфарова. Phenotypic and genotypic differences of insulin resistance between Central Asian herders and farmers// The 14th International Congress of Immunology, Aug, 2010 Kobe, Japan, pp. 157-158.

23. Т.Хегай. Diversity of mtDNA and Y-chromosome in Central Asian populations// Сборник трудов международной конференции «Клиническая иммунология, иммуногенетика: междисциплинарные проблемы». – Ташкент, окт. 2010. - № 5, - С.143-144.

24. Т. Хегай. Multi-locus genetics study specified the sex-structure in Central Asian herders and agriculturists// Сборник трудов международной конференции «Клиническая иммунология, иммуногенетика: междисциплинарные проблемы». – Ташкент, окт. 2010. - № 5, - С. 144-145.

25. Т.Хегай. Genetic traces of adaptations to diet in herders and agriculturalists from Central Asia// Сборник трудов международной конференции «Клиническая иммунология, иммуногенетика: междисциплинарные проблемы». – Ташкент, окт. 2010. - № 5, - С. 145.

26. Хакимова Г.Б, Григорьянц К.Э., Исматова М.К., Хегай Т.Р., Арипова Т.У., Мирзаев Б.Б. Выявляемость хеликобактерии пилори бактериологическим и ПЦР-методами в регионах Узбекистана// Сборник трудов международной конференции «Клиническая иммунология, иммуногенетика: междисциплинарные проблемы». – Ташкент, окт. 2010. -№ 5, - С. 120.

27. Хегай Т., Зуфарова К., Эйер Э. Эволюционная антропогенетика как инструмент медико-генетических исследований// Специальный выпуск журнала «Теоретической и клинической медицины», материалы научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы иммунологии, иммуногенетики и междисциплинарных проблем». - Ташкент, 2013, - С. 8-16.

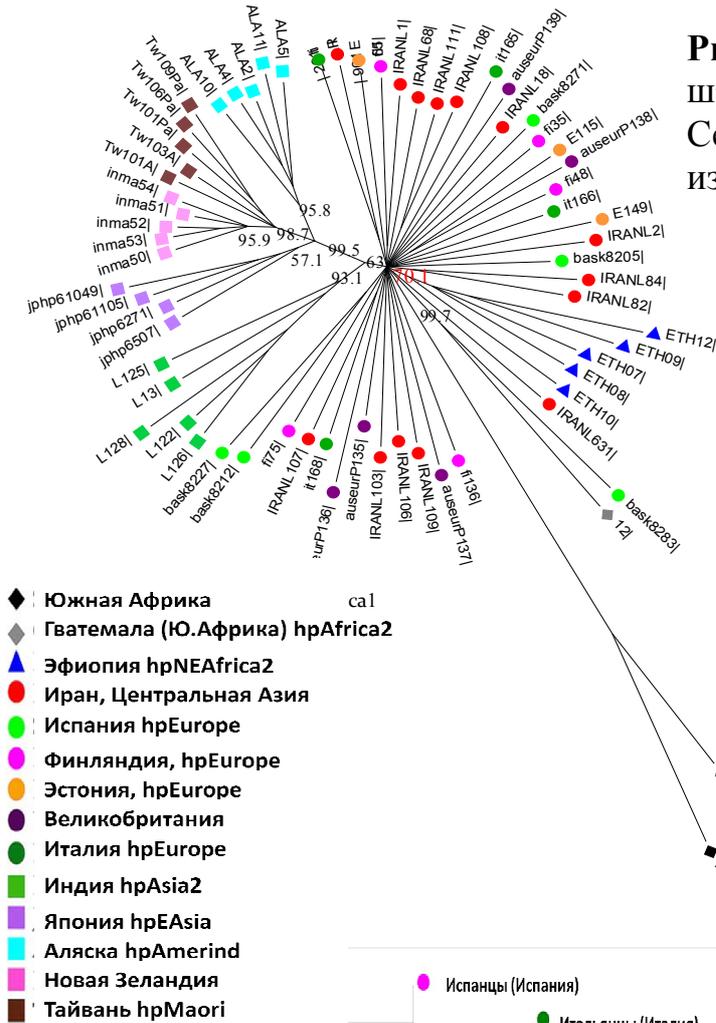


Рис. 1. Филогенетический анализ штаммов *H. pylori* Европы и Северной Африки с 147 иранскими изолятами.

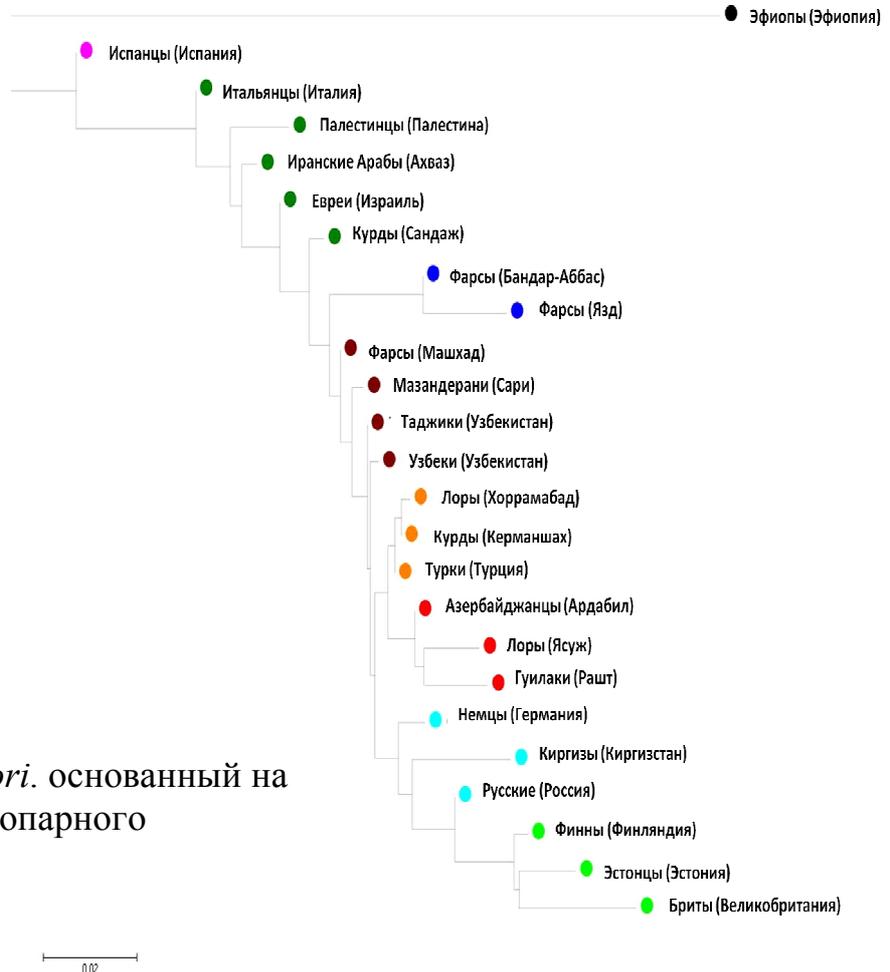


Рис. 2. Филогенез *H. pylori*, основанный на значениях результатов попарного сравнения F_{ST} .

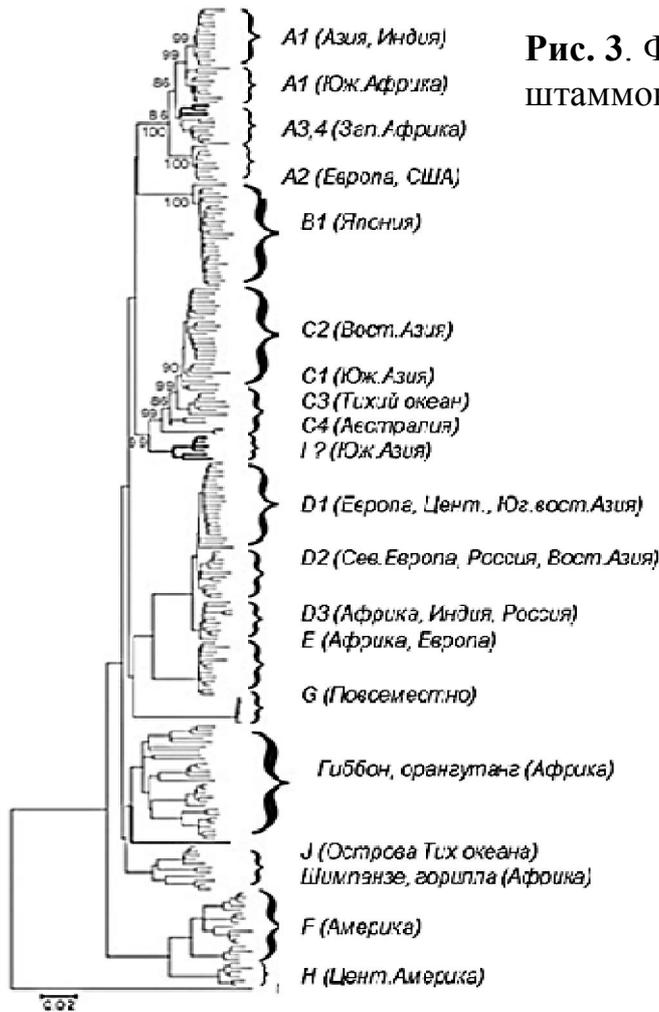


Рис. 3. Филогенетическое дерево штаммов HBV без следов рекомбинации.

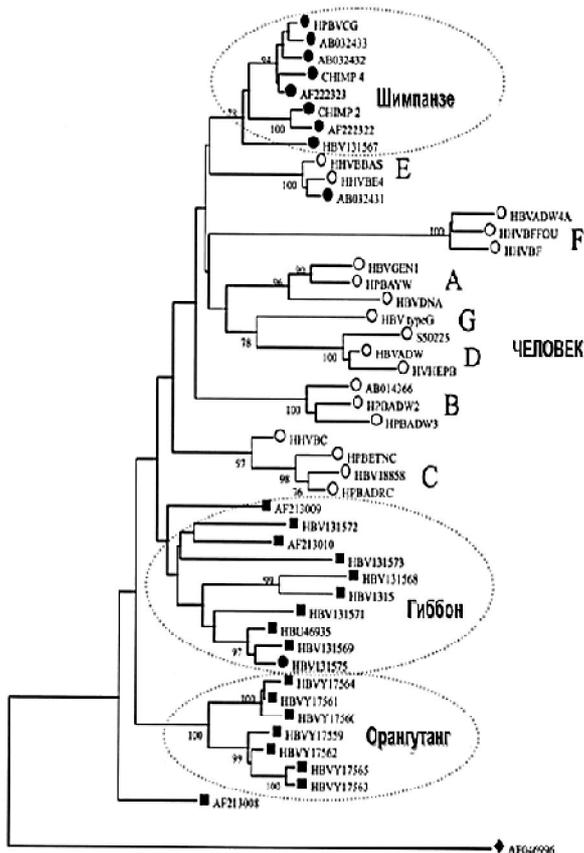


Рис. 4. Филогенез S-гена вариантов HBV выявленные у шимпанзе, гиббона, орангутанга и Человека (Симмондс со соавт.).

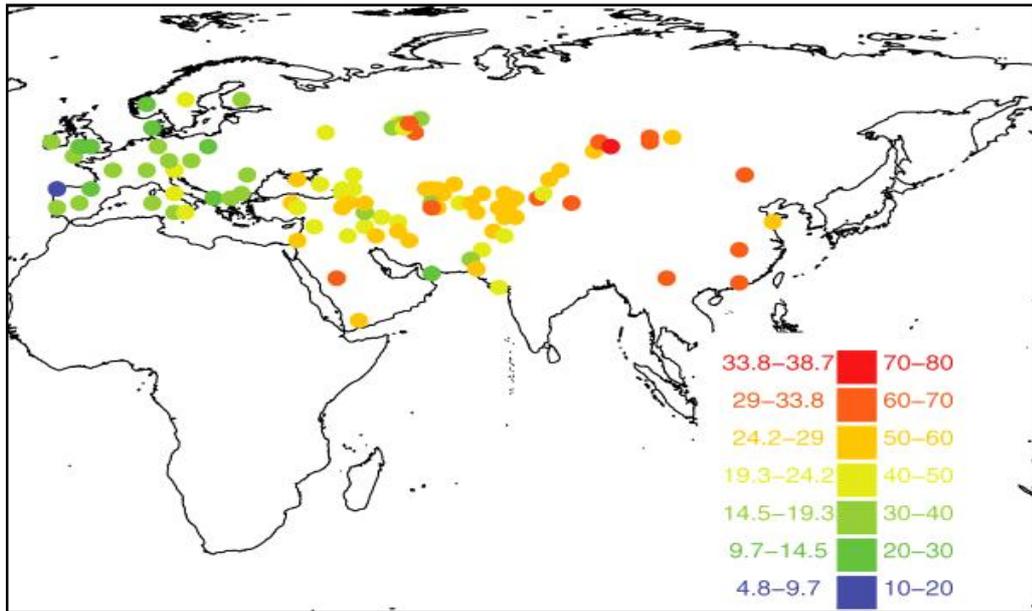


Рис. 5. Схематичное изображение возраста экспансий по данным мтДНК на территории Евразии. Цвет точек отображает возраст экспансий в популяции, которые соответствуют цветной шкале в нижнем правом углу схемы. Значения слева от шкалы - возраст экспансии в тыс. лет вычисленный с помощью оценки уровня мутаций в генеалогии. Справа от шкалы – возраст экспансий, рассчитанный по уровню транзиторных изменений предложенных Foster с соавторами (1996).

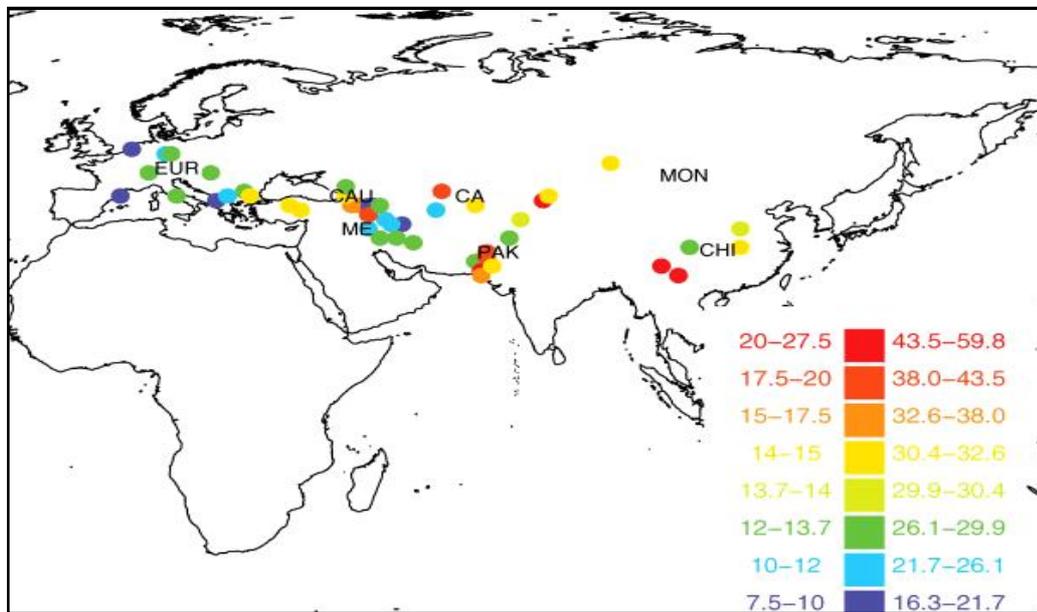


Рис. 6. Схематичное изображение возраста экспансий по данным Y-хромосомы на территории Евразии. Цвет точек отображает возраст экспансий в популяции, которые соответствуют цветной шкале в нижнем правом углу схемы. Значения слева от шкалы - возраст экспансии в тыс. лет, рассчитанный с помощью оценки уровня мутаций в генеалогии. Справа от шкалы – возраст экспансий оцененный по частоте мутаций основанных на филогенезе.



Рис. 7. Карта популяций Центральной Азии, с цветовым обозначением языковой принадлежности этногрупп (фиолетовый кружок – индоиранские группы, желтые - тюркские) и пропорциями мультилокусных маркеров с условной региональной принадлежностью.

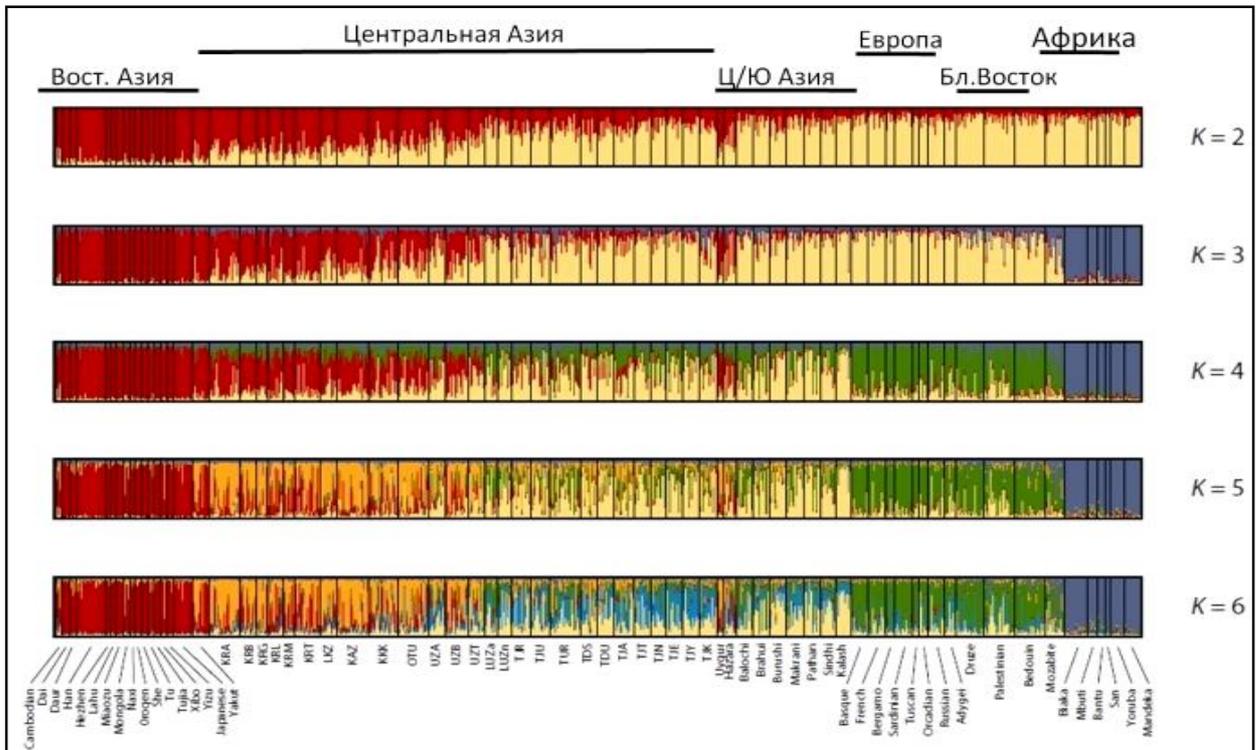


Рис. 8. Популяционная структура, оцененная по мультилокусным данным с использованием программы Structure. Представленные результаты кластерного анализа оценены по данным генотипирования 27 локусов 767 представителей 26 центрально-азиатских популяций и 869 представителей 44 африканских и евразийских популяций из базы данных HGDP-CEPH панели.

БЛАГОДАРНОСТИ

В первую очередь, хотела бы выразить своё глубокое уважение и благодарность всем главным участникам исследований – жителям далеких аулов и кишлаков, городов и районных центров Узбекистана, Каракалпакии, Таджикистана, Кыргызстана, Казахстана. На протяжении многочисленных экспедиционных обследований в регионе, мы отмечали большую заинтересованность со стороны людей в проводимом исследовании, открытость, активность и понимание одной из важных задач исследования - изучение не только генетического взаимопроникновения, но этнокультурных особенностей и ценностей, формирующие общее уникальное пространство.

Своим коллегам и учителям, так или иначе участвовавшим в данной работе, а в особенности сердечно спасибо: проф. Рузыбакиеву Р.М. за первые уроки экспериментальной работы, за творческое и вдохновенное отношение к научному процессу; проф. Ариповой Т.У., за разноплановое содействие в выполнении работы, от помощи в организации экспедиций до теплой мудрости в жизни; проф. Эвелин Эйер (Париж, Франция) за профессиональную школу, глубину и дружбу.

Я благодарю Д-ра Филиппа Менесье (Париж, Франция) за тысячи экспедиционных километров в его умной и доброй компании; Д-ра Лор Сигурель (Париж, Франция) за помощь в проведении мультилокусного генетического анализа; проф. Марка Ахмана (Берлин, Германия) за возможность популяционно-генетического изучения хеликобактерии пилори и Д-ра Бодо Линц (Берлин, Германия) за уроки педантичности в бактериологии и совместный анализ гаплотипов хеликобактерии пилори; проф. Масаши Мизоками и Д-ра Фуата Курбанова (Нагойя, Япония) за бесценные идеи и советы в генетическом анализе *HBV*; проф. Вадима Ягодина (Нукус, Каракалпакия), акад. Алмаза Алдашева (Бишкек, Кыргызстан), проф. Ферузу Насырову (Душанбе, Таджикистан) за возможность проведения сложных экспедиционных обследований популяций Каракалпакии, Кыргызстана и Таджикистана; Акад. Мироджева Гиёсудина, Д-ра Дилором Ишанкулову (Душанбе, Таджикистан) и проф. Розу Молдобаеву (Бишкек, Кыргызстан) за помощь в сборе бактериологического материала.

Написание этой работы было бы абсолютно невозможно без постоянной поддержки семьи, друзей и без помощи со стороны моего нынешнего исследовательского коллектива, давшего мне достаточно времени для написания и обдумывания диссертации, и который творчески подходил к делу и самостоятельно решал многие вопросы.

Огромное спасибо всем сотрудникам Института иммунологии АН РУз и руководству Академии Наук РУз и Минздрава РУз за помощь в делах, за советы, вопросы, за творческую, радостную и, вместе с тем, рабочую атмосферу.