

Особенности генетического ландшафта коренных этносов Дагестана

Раджабов М.О.^{1,2},
Раджабов О.М.³,
Амагаева З.Г.³,
Габибов Э.С.⁴,
Раджабова Г.М.⁵

¹ Дагестанский государственный медицинский университет, НИИ экологической медицины, Россия, Махачкала.

² Дагестанский федеральный исследовательский центр Российской академии наук, Россия, Махачкала.

³ Томский национальный исследовательский государственный университет, Россия, Томск.

⁴ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова», Россия, Санкт-Петербург.

⁵ НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Россия, Москва.



Цель: анализ структуры генофондов коренных этносов Дагестана в эволюционном аспекте его формирования, этноспецифичности маркеров генов, определяющих предрасположенность населения к заболеваниям, а также выявление степени гомозиготности их геномов, как результат уровня инбридинга в системах его популяционных изолятов.

Материалы и методы. Структура генофонда определена по результатам анализа 6000 представителей 31 коренного этноса по Single Nucleotide Polymorphism и short tandem repeat маркерам Y хромосомы (YSTR). Оценку генетического разнообразия в исследуемых популяциях производили по формуле Nei. Генетическую дифференциацию оценивали с помощью дисперсионного анализа молекулярной дисперсии. Статистическую значимость межпопуляционных различий по частотам гаплогрупп и YSTR-гаплотипов оценивали при помощи точного теста популяционной дифференциации ($P = 0,01$). Расчеты проводили с использованием программного пакета ARLEQUIN 3.5.1.2. Для расчета коэффициента инбридинга использованы геномные данные, полученные с помощью биочипов Infinium Multi-Ethnic Global-8 Kit. Мутации тромбофилии выявлены с помощью аллель-специфической полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Выявление частоты распределения варианта гена наследственной тирозинемии 1 типа проводился методом мультиплексной амплификации лигазно-связанных проб.

Результы. В структуре мужского генофонда коренных этносов Дагестана выявлены 14 гаплогрупп, при этом во всех этносах мажорной оказалась гаплогруппа J1, варьируя в пределах 46-100%. Частота Лайденовской мутации выявлена на уровне 25%. Мутация Pro342Leu в гене FAN, определяющая наследственную тирозинемию 1 типа, среди обследованного населения Дагестана

Ключевые слова:

Структура генофонда, коренные этносы Дагестана, гаплогруппа, гены, тромбофилия, этноспецифичность генетических маркеров, инбридинг, тирозинемия.

не выявлена, тогда как среди чеченцев он достигает самых высоких значений в мире. Коэффициент инбридинга, рассчитанный по гомозиготным участкам генома (ROH), в системе популяционных изолятов Дагестана составляет один из высоких показателей в мире.

Выводы. Коренные этносы Дагестана имеют единый генетический пласт, и структура генофонда оказалась обособленной от других народов Кавказа. Многие варианты генов, определяющие предрасположенность к различным заболеваниям, оказались этноспецифичными. Коэффициент инбридинга в коренных этнических популяциях Дагестана достигает значения мирового максимума.

Для цитирования: Раджабов М.О., Раджабов О.М., Амагаева З.Г., Габибов Э.С., Раджабова Г.М. Особенности генетического ландшафта коренных этносов Дагестана. Экологическая медицина. 2019;2(3):88-98. doi 10.34662/2587-6988.2019.2.3.88-98.

Для корреспонденции: Раджабов Магомед Османович, кандидат биологических наук, заведующий отделом персонализированной медицины НИИ экологической медицины ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, руководитель направления геномных исследований ИФ Дагестанского ФИЦ РАН, e-mail: radjabov_m@mail.ru.

Features of the genetic landscape of the indigenous ethnic groups of Dagestan

Radjabov M.O.^{1,2},
Radjabov O.M.³,
Amagaeva Z.G.³,
Gabibov E.S.⁴,
Radjabova G.M.⁵

¹ Dagestan State Medical University, Research Institute of Ecological Medicine, Russia, Makhachkala.

² Dagestan Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Russia, Makhachkala.

³ Tomsk National Research State University, Russia, Tomsk.

⁴ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Russia, Saint Petersburg.

⁵ Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltishchev, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Russia, Moscow.

The purpose of this work is to analyze the structure of the gene pools of the indigenous ethnic groups of Dagestan in the evolutionary aspect of its formation, the ethnospecificity of gene markers that determine the predisposition of the population to diseases, as well as to identify the degree of homozygosity of their genomes, as a result of the level of inbreeding in the systems of its population isolates.

Materials and methods. The structure of the gene pool was determined by the result of the analysis of 6000 representatives of 31 indigenous ethnic groups for single nucleotide polymorphism and short tandem repeat of the Y chromosome (YSTR). The assessment of genetic diversity in the studied populations was carried out according to the Ney formula. Genetic differentiation was assessed by analysis of molecular dispersion. The statistical significance of interpopulation differences in the frequencies of haplogroups and YSTR haplotypes was assessed using an exact test of population differentiation ($P = 0.01$). Calculations were carried out using the ARLEQUIN 3.5.1.2 software package. To cal-

Keywords: Structure of the gene pool, indigenous ethnic groups of Dagestan, haplogroup, genes, thrombophilia, ethnospecificity of genetic markers, inbreeding, tyrosinemia.

culate the inbreeding coefficient, genomic data obtained using Infinium Multi-Ethnic Global-8 Kit biochips were used. Mutations in thrombophilia were detected using real-time allele-specific PCR. Identification of the distribution frequency of the gene variant of hereditary tyrosinemia type 1 (FAH) was carried out using the MLPA method.

Results. In the structure of the male gene pool of the indigenous ethnic groups of Dagestan, 14 haplogroups were identified, while in all ethnic groups the haplogroup J1 turned out to be the major one, varying within 46-100%. The frequency of the Lyden mutation was found at the level of 25%. The Pro342Leu mutation in the FAH gene, which determines hereditary tyrosinemia type 1, was not detected among the surveyed population of Dagestan, while among Chechens it reaches the highest values in the world. The inbreeding coefficient calculated for homozygous genome regions (ROH) in the system of population isolates of Dagestan is one of the highest in the world.

Findings. The indigenous ethnic groups of Dagestan have a single genetic layer and the structure of the gene pool turned out to be isolated from other peoples of the Caucasus. Many variants of genes that determine predisposition to various diseases turned out to be ethnospecific. The coefficient of inbreeding in the indigenous ethnic populations of Dagestan reaches the value of the world maximum.

For citation: Radjabov M.O., Radjabov O.M., Amagaeva Z.G., Gabibov E.S., Radjabova G.M. Features of the genetic landscape of the indigenous ethnic groups of Dagestan. *Ecological medicine*. 2019;2(3):88-98. doi 10.34662/2587-6988.2019.2.3.88-98.

For correspondence: Magomed O. Radjabov, Head of the Department of Personalized Medicine, Scientific Research Institute of Environmental Medicine, Dagestan State Medical University, Head of Genomic Research, e-mail: radjabov_m@mail.ru.

Результаты филогенетического анализа STR-гаплотипов Y-хромосомы (short tandem repeat of the Y chromosome - YSTR) для гаплогруппы J1 в коренных этносах Дагестана свидетельствуют, что состав и структура, а также уровень генетического разнообразия и внутриэтнической генетической дифференциации популяций в пределах отдельных линий Y-хромосомы являются этноспецифичными. Не обнаружено ни одного случая полного совпадения гаплотипов между представителями различных этносов. Наблюдаются значительные эффекты основателя по гаплогруппе J1 во многих локальных популяциях.

Частота лейденской мутации гена наследственной тромбофилии FV в среднем по коренным этносам составляет 25%, что превышает европейские показатели (1-4%) в 10 раз!

Анализ частот носительства мажорной мутации Pro342Leu в гене FAH, приводящей к наследственной тирозинемии 1 типа, позволил выявить мировой максимум частоты заболеваемости в чеченском этносе, тогда как среди 201 представителя из Дагестана не выявлено ни одного случая носительства данной мутации.

Геномные данные (~ 907 750 аутосомных SNP - single nucleotide polymorphism) позволили оценить уровень инбридинга на основе идентификации регионов высокой гомозиготности (runs of homozygosity - FROH) в выборке коренных народов Дагестана. Для гинухцев, гунзибцев, ахвахцев, бежтинцев и цезов наблюдаются одни из самых высоких значений коэффициента инбридинга (FROH>1,5) по сравнению с остальными мировыми популяциями.

Целью данной работы является анализ структуры генофондов коренных эт-

носов Дагестана в эволюционном аспекте его формирования, этноспецифичности маркеров генов, определяющих предрасположенность населения к заболеваниям, а также выявление степени гомозиготности их геномов, как результат уровня инбридинга в системах его популяционных изолятов.

Материал и методы

В качестве биоматериала для выделения ДНК использовали периферическую венозную кровь с антикоагулянтом ЭДТА представителей всех коренных этнических групп Дагестана. Сбор биоматериала осуществлялся путем экспедиционного обследования населения непосредственно в местах проживания локальных популяций при подписании каждым письменного информированного согласия на проведение исследования.

Для изучения эволюционного аспекта формирования генофонда коренных этносов Дагестана проанализированы маркеры Y-хромосомы. Генотипирование SNP-маркеров проводили методом ПЦР и последующего ПДРФ-анализа. STR-маркеры генотипировали с использованием капиллярного электрофореза на генетическом анализаторе ABI Prism 3730 и программного обеспечения Gene Mapper. Оценку генетического разнообразия в исследуемых популяциях производили по формуле *Neu*.

Генетическую дифференциацию оценивали с помощью анализа молекулярной дисперсии (analysis of molecular variance - AMOVA). Статистическую значимость межпопуляционных различий по частотам гаплогрупп и YSTR-гаплотипов оценивали при помощи точного теста популяционной дифференциации (уровень значимости = 0,01). Расчеты проводили в программном пакете ARLEQUIN 3.5.1.2.

Для определения коэффициента инбридинга в коренных этнических популяциях был использован метод обнаружения регионов высокой гомозиготности (ROH). Анализ ROH проводился по 907 750 SNP каждого обследованного. Данные были получены с помощью биочипов Infinium Multi-Ethnic Global-8 Kit.

ДНК-диагностика генетических вариантов генов FII G20210A G>A и FV G41721A G>A, обуславливающих тромбофилию, проводилась с помощью аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени на приборе ДТ-лайт с использованием набора реагентов фирмы «ДНК-Технология».

Выявление частоты распределения варианта гена наследственной тирозинемии 1 типа (фумарилацетогидролаза - FAN) проводился методом мультиплексной пробозависимой лигазной амплификации (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification – MLPA).

Результаты

В Республике Дагестан, площадь которого составляет чуть более 50 тысяч км², проживает более 30 коренных этносов, говорящих на различных языках, в том числе и тюркской группы алтайской языковой семьи [6], составляя около 30% этнолингвистического и историко-культурного разнообразия всей России.

Этносы Дагестана проживают в четырех вертикальных эколого-географических зонах горной системы Кавказа. Такое географическое положение способствовало формированию многочисленных горных изолятов Дагестана, где главными микроэволюционными событиями выступали дрейф генов, эффект родоначальника, отсутствие потока генов между локальными популяциями, высокий уровень инбридных браков и т.д.

Дагестан интересен также и в плане того, в условиях горной изоляции могли сохраниться популяции, прямо происходящие от различных пластов древнейшего населения Передней Азии и/или Европы, которые в других регионах давно смешались с соседями.

В этой связи Дагестан выступает природной лабораторией для геномных исследований, ориентированных на решение фундаментальных вопросов этногенеза народов, а также прикладных вопросов медицины.

Наши многолетние исследования структуры генофондов народов Дагестана по маркерам генома человека, определяющих отцовскую долю вклада в

формирование этносов, позволили установить, что истоки генезиса его коренных этносов отличаются от таковых для других историко-этнографических провинций Кавказа – народов абхазо-адыгской языковой группы, ираноязычной и нахской групп этносов [3, 11]. Структуры генофондов указанных этнографических общностей показаны на рисунке 1.

На картограмме (рис. 1) видно, что структура отцовского генофонда дагестанской общности представлена 14 генеалогическими линиями (гаплогруппами), при этом субстратной гаплогруппой выступает J1, достигая частоты в среднем для этнических популяций Дагестана уровня 75%.

Следует отметить, что каждая из приведенных на рисунке четырех кавказских общностей имеет собственный отцовский генетический субстрат, указывая на обособленные истоки их генезиса.

Справедливости ради следует подчеркнуть, что субстратные гаплогруппы всех четырех указанных историко-этнографических общностей имеют ближневосточное происхождение. Также заметны следы взаимных генетических контактов, составляя уровень смешения в среднем по Северному Кавказу 5-10%.

Состав гаплогрупп Y-хромосомы в генофондах указанных историко-этнографических общностей показывает, что единство этих четырех общностей Северного Кавказа объясняется лишь тем, помимо незначительного взаимного смешения генофондов, все они контактировали с одними и теми же последующими миграционными потоками, то есть в структуре их генофондов встречаются одни и те же генетические напластования, но в различной концентрации.

The structure of the gene pool of the indigenous ethnic communities of the North Caucasus.

The diagrams show the genetic origins, as well as the genetic connection of these peoples with the surrounding alien world throughout the entire period of their formation.

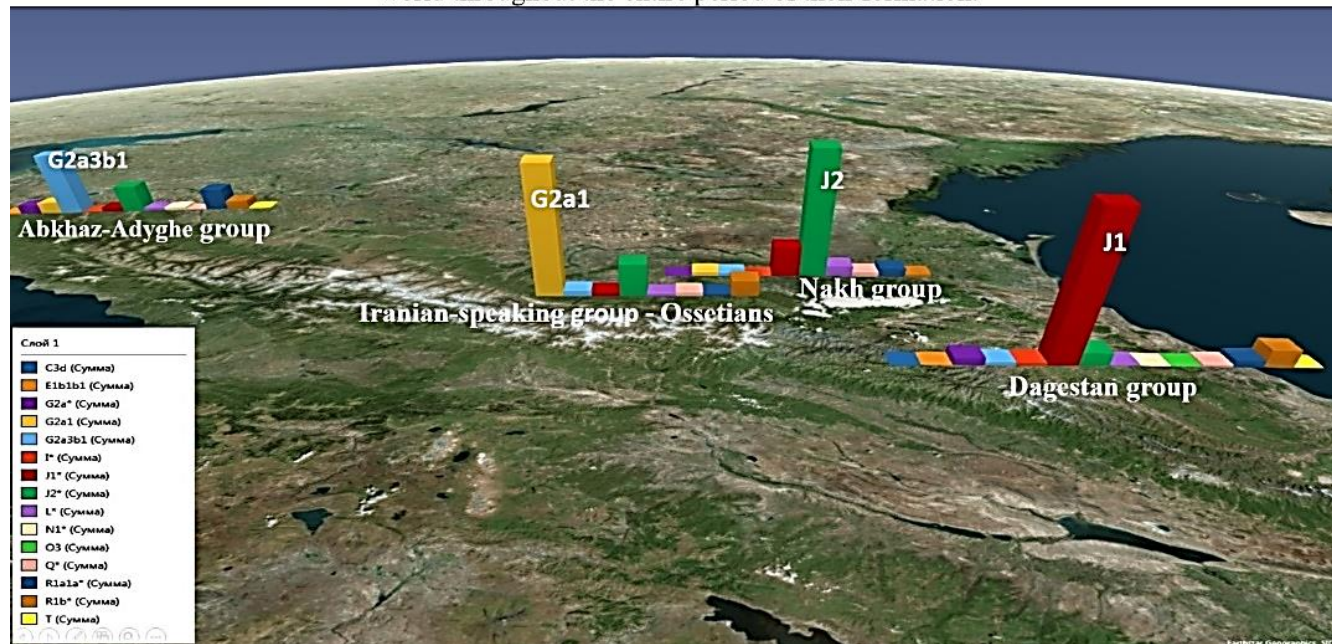


Рисунок 1. Структуры отцовского генофонда этнографических общностей Северного Кавказа.

Что касается конкретно структур мужских генофондов коренных этносов Дагестана, наши данные показали, что в субстрате всех коренных этносов, включая малочисленные этносы, лежит гап-

логруппа J1. Для удобства восприятия нами представлен материал по коренным этносам Дагестана на двух картинках: на первой показаны так называемые конституционные этносы Дагестана

(рис. 2), а на второй – коренные малочисленные этнические группы Дагестана (рис. 3).

Наличие гаплогруппы J1 у всех, без исключения, коренных этносов Дагестана, к тому же самой высокой в мире частотой – достигая у некоторых этнических групп 100%, указывает на его субстратный статус и подтверждает версию о единстве истоков генезиса всех коренных этносов Дагестана, за исключением ногайцев. История появления ногайцев на Кавказе хорошо известна, об этом свидетельствует и изученная нами

структура их генофонда, подчеркивающая их общность с монголами и тюрками Центральной и Северо-восточной Азии. Расчет возраста жизни наименее древнего общего предка (most recent common ancestor - MRCA) для дагестанцев, кто является носителем гаплогруппы J1, показал глубокую древность их автохтонного формирования, достигая почти 16 тысяч лет, что вполне комфортно согласуется с данными археологии о первичном заселении Дагестана нашими предками.

The Structure of the Paternal Gene Pool (by haplogroups of the Y chromosome) of the Indigenous Constitutional Ethnic Groups of Dagestan.

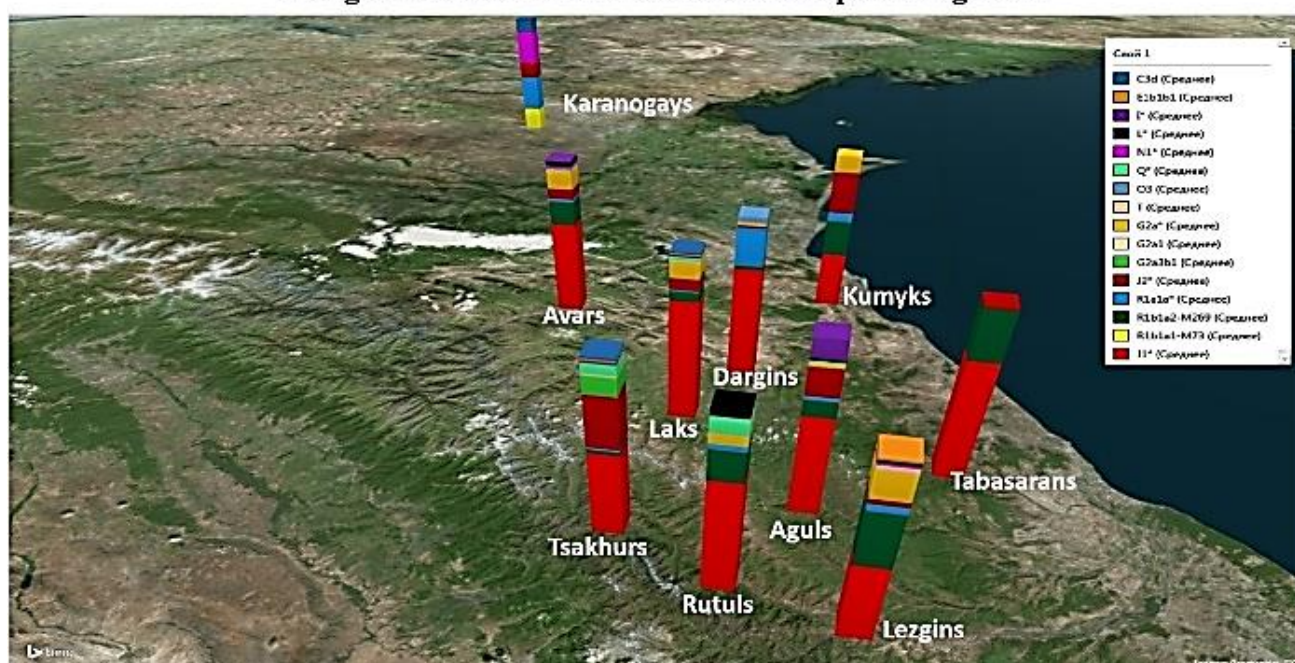


Рисунок 2. Конституционные этносы Дагестана.

В структуре генофондов коренных этносов Дагестана, помимо указанной выше субстратной гаплогруппы J1, имеются также различные субклады гаплогрупп R1b и R1a, достигая вторых и третьих значений по частотам встречаемости.

Вопрос о проникновении в генофонды этносов Дагестана второй мажорной субгаплогруппы R1b1a2, встречающаяся практически во всех этносах, за исключением локальных изолятов, представленной одной единственной субстратной гаплогруппой J1 (кубачинцы, «азербайджанцы» Нижнего Катруха, гунзибцы,

дидойцы и генухцы), остается открытым. Однозначно можно сказать лишь, что она не представляет мигрировавшие сюда популяции Волго-Уральского региона, в противоположность тому, как это показано в наших исследованиях для генофонда караногайского этноса Дагестана.

Исходя из того, что в лингвистическом отношении кумыки Дагестана относятся к кыпчакской группе тюркских языков, многие исследователи гуманитарного профиля утверждают о наличии весомого вклада тюркских племен в формирование данного этноса [1, 2, 8]. Наши ре-

зультаты исследований показывают, что в генофонде кумыков встречаются те же генетические маркеры, что и у других этносах Дагестана - J1, R1b1a2, R1a1a, J2 и т.д., но ни одного носителя гаплогруппы, маркирующей тюркской, монгольской и других этнографических

общностей не обнаружено среди изученных представителей кумыкского этноса Дагестана. Таким образом, как генезис, так и само формирование кумыкского этноса является синхронными и едиными в составе общедагестанских этнических процессов [7].

The Structure of the Paternal Gene Pool (according to the haplogroups of the Y chromosome) of the Indigenous Small Ethnic Groups of Dagestan. (View from northwest to southeast)

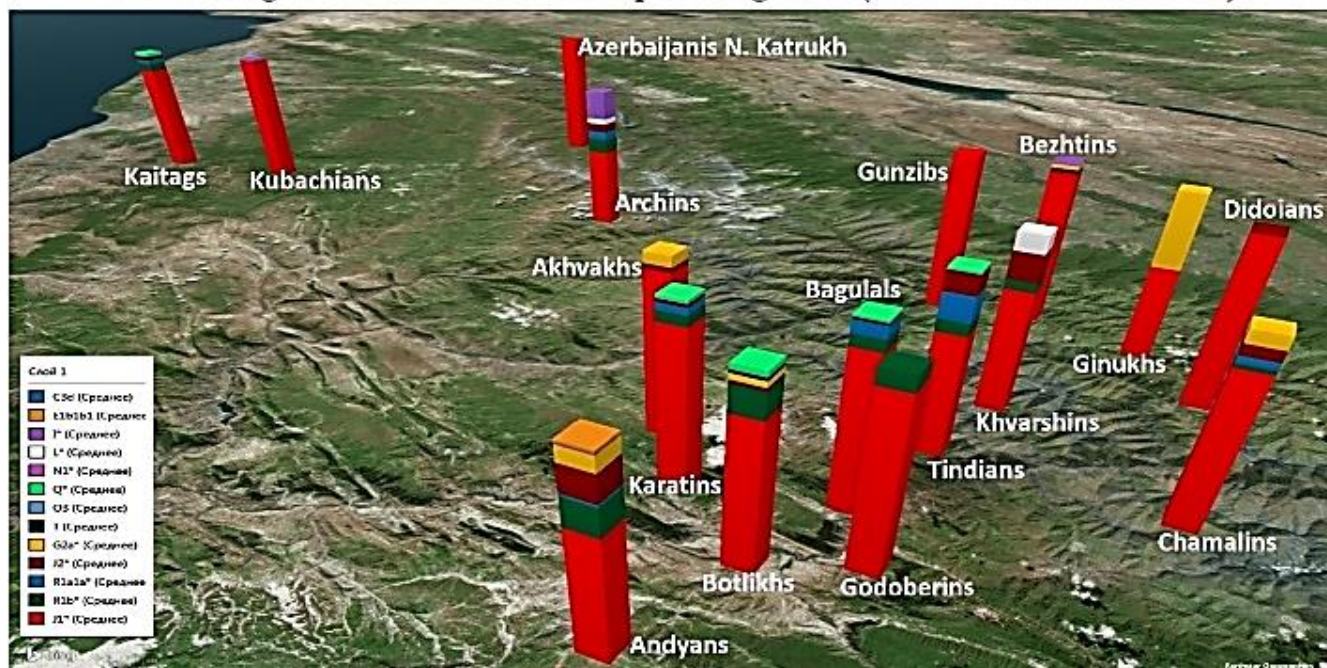


Рисунок 3. Коренные малочисленные этнические группы Дагестана.

Немало противоречий сохраняется вокруг истории формирования малочисленных, порой одноаульных, этнических групп – кубачинцев, дидойцев, бежтинцев, «азербайджанцев» Нижнего Катруха, генухцев, а также арчинцев.

Рассматривая в увязке вопросы происхождения кубачинского искусства и самих кубачинцев, в разные периоды выдвигались различными исследователями версии французского, итальянского, греческого их происхождения. По этому вопросу и в сегодняшние дни продолжается ожесточенная полемика между научными школами Санкт Петербурга (Кунсткамера), Ростова на Дону (Южный научный центр РАН) и Махачкалы (ИИАЭ ДНЦ РАН). Каждая из сторон, участвующих в этой дискуссии, выдвигает взаимоисключающие версии этногенеза кубачинцев - иранское, мон-

гольское и автохтонное происхождение [5].

Наши исследования генофонда кубачинцев показали однозначно, что структура их генофонда представлена на 99% гаплогруппой J1 и 1% - европейской гаплогруппой I. Эти данные убедительно показывают, что кубачинцы имеют автохтонное происхождение как изоляты в составе даргинского этноса Дагестана [3, 11].

Не вдаваясь в детали и бытующие версии происхождения указанных выше коренных малочисленных этнических групп Дагестана, всех их, за исключением арчинцев, объединяет одна уникальная закономерность - все они имеют в структуре своего мужского генофонда одну единственную, являющаяся субстратной, также для всех других коренных этносов Дагестана, гаплогруппу J1 почти на уровне 100%. Таким образом,

именно те этнические группы Дагестана, которые сохранили свой древнейший генетический пласт без контактов с иноплеменными группами на всем пути их существования, обросли легендами.

Касательно арчинцев, хотя их самосознание склонно ассоциировать себя с аварским этносом, но проведенный нами анализ ДНК представителей этой группы показал, что их генетическое родство в большей степени связано с лезгинской группой этносов – рутульцами и цахурцами.

Об уникальности формирования этнических групп Дагестана свидетельствует еще такой факт, что каратинцы – одноаульный этнос и ахвахцы, которые относятся к одной - андийской языковой подгруппе аваро-андо-цезской группы дагестанских языков и проживают в одном районе (Ахвахском) на расстоянии друг от друга в 2-3 км, имея на 95% общий отцовский генофонд, то есть 95% их населения являются потомками одного родоначальника, при этом генетическое расстояние между ними в пять раз превышает генетическое расстояние между такими большими народами как Шведы и Русские. Это указывает на древнюю собственную историю изолированной жизни в горных условиях Дагестана [10].

Более детальный анализ распределения частот гаплогрупп Y-хромосомы и их STR-гаплотипов в последующих наших работах с увеличенным объемом обследованных выборок позволил обнаружить наличие у всех тюркоязычных народов Кавказа различных азиатских по происхождению линий. В отдельных популяциях представлены разные гаплогруппы и субгаплогруппы, маркирующие миграции тюрков. В генофонде карангайцев Дагестана сочетаются несколько линий (согласно ISOGG): R1b1a1a1-M73-M478, C2-Z1453, N1a2b-P43, O2a2b-P164-CTS4723. У кумыков, аварцев, лезгин, агулов, рутульцев и тиндинцев обнаружены только образцы, принадлежащие к азиатским гаплогруппам R1a1a1b2-Z93 и R1a1a1b2a2b-Z93-S4576.

У рутульцев и даргинцев выявлена гаплогруппа O2a2b-P164-CTS4723. Ос-

новной массив Y-хромосомного пула популяций Дагестана состоит из специфичных для Кавказа линий J1a2b1-Z1842, J2a1a1b2-L24, J2a1a1a2b2-M67, R1b1a2a-L49-Y107, G2a2b2a1a1a2-L1266 и других.

Различия по спектру азиатских гаплогрупп Y-хромосомы свидетельствуют о разных по времени миграциях тюркоязычных групп, которые внесли свой вклад в генофонд современного населения Дагестана и Северного Кавказа [9].

На особенности генетической структуры коренных этнических групп Дагестана также указывают не только генетические маркеры, которые позволяют реконструировать генетическую историю этносов, но и маркеры генов, ассоциированные с различного рода заболеваниями.

Поиск генетических основ распространенных заболеваний, исходя из эволюционных концепций, позволяет ставить задачи понимания происхождения, распространения и поддержания патологических фенотипов в популяциях, а также осуществлять поиск новых маркеров болезней человека.

Так, по данным литературы, роль наследственной тромбофилии в структуре причин патологии беременности составляет от 40 до 80 %. и рассматривается как этиопатогенетический фактор для широкого спектра заболеваний и синдромов: осложненного течения и невынашивания беременности, развития венозных тромбозов и тромбоэмболий у беременных и родильниц, синдрома потери плода, преэклампсии, тромбоэмболических осложнений гормональной контрацепции и заместительной терапии, повторных неудач экстракорпорального оплодотворения и других. Более того, помимо патологий репродуктивного здоровья, тромбофилия обуславливает формирование тромбов, закупоривающих сосуды жизненно важных органов:

- коронарные артерии – инфаркт миокарда.
- сосуды головного мозга – ишемический инсульт.
- вены нижних конечностей – тромбоэмболия легочной артерии.

Фактором риска тромбообразования выступают также все формы хирургических вмешательств, а в Республике Дагестан ежегодно осуществляется более 60 тысяч таких вмешательств.

В настоящее время наиболее распространенной причиной наследственно обусловленных тромбофилий являются мутации в генах фактора II (протромбина) и фактора V (Лейден): мутация в гене протромбина (FII G20210A G>A), «Лейденовская» мутация, обуславливающая резистентность FV к активированному протеину C (FV G41721A G>A).

Указанные мутации являются одними из самых распространенных генетических вариантов, приводящих к дефектам в механизмах образования, регуляции и растворения внутрисосудистых кровяных сгустков, которые сочетаются с повышенным тромбообразованием.

Предварительные наши данные изучения основных генов, мутации в которых обуславливают наследственную тромбофилию, у 22 дагестанцев с кардиоваскулярными заболеваниями показали мировой максимум встречаемости этих мутаций, достигая более 20%!!! Распространенность этих мутаций по всему миру находится на уровне 1-4% [14, 15].

Анализ мутаций генов протромбина (FII G20210A G>A) и «Лейденовской» мутации (FV G41721A G>A), обуславливающих наследственную тромбофилию, в этнических популяциях Дагестана показал аномально высокую частоту встречаемости Лейденовской мутации (FV G41721A G>A). Распространенность этих мутаций в этнической группе «аваро-андо-цезская языковая группа» ее частота составляет 18%, в даргинской этнической группе вместе с двумя субэтническими группами – кубачинцами и кайтагцами - составляет 25%, у лакцев - 21%, агульцев - 23 %, рутулцев - 18% и самая высокая встречаемость обнаружена у цахурцев и табасаранцев, достигая 33 % [13].

Проведенный нами анализ на предмет гетерозиготного носительства мутации гена фумарилацетоацетат-гидролазы (FAN), которая приводит к ти-

розинемии первого типа, встречается у чеченцев на уровне мирового максимума, тогда как у представителей Дагестана не выявлено ни одного случая носительства, что указывает на наличие, возможно, другой мутации в указанном гене, этноспецифичной только лишь для коренных этносов Дагестана [12, 16].

Анализ геномных данных (~ 907 750 аутомомных SNP) позволил оценить уровень инбридинга на основе идентификации регионов высокой гомозиготности (Froh) в выборке из 518 человек 23 коренных народов Дагестана: аварцев, даргинцев, лакцев, табасаран, лезгин, агулов, рутулцев, цахуров, арчинцев, андийцев, ахвахцев, тиндинцев, каратинцев, багулалов, ботлихцев, хваршин, цезов, бежтинцев, чамалинцев, гунзибцев, гинухцев, кумыков и караногайцев. В результате, в популяциях коренного населения Дагестана количество и суммарная длина ROH, а также коэффициент FROH показывают значительное разнообразие как внутри, так и между исследованными популяциями. Для гинухцев, гунзибцев, ахвахцев, бежтинцев и цезов наблюдаются одни из самых высоких значений коэффициента инбридинга (FROH>1,5), по сравнению с остальными мировыми популяциями.

Изучение спектра мутаций в экзонах гена FAN, приводящего к наследственной тирозинемии первого типа (HT1), в популяциях Российской Федерации позволило обнаружить этническую специфичность некоторых мутаций. Был проведен анализ 296 образцов крови новорожденных из Чеченской Республики и 201 образца крови новорожденных Республики Дагестан. Обнаружено 7 носителей мутации Pro342Leu в выборке из Чеченской Республики, в образцах крови новорожденных Республики Дагестан мутация не обнаружена. Из мутаций, приводящих к данному заболеванию, частой (33,3%) оказалась свойственная чеченцам мутация с.1025C>T (Pro342Leu). Расчётная частота HT1 в этой популяции, достигая уровня 1:7152, является одной из самых высоких в мире [4].

Таким образом, формирование этносов Дагестана в конечном итоге есть результат дивергенции, распада с древнейших времен единой для всех Дагестанцев прапопуляции, формируя в условиях гор систему популяционных изолятов, уникальный, этноспецифичный генетический ландшафт коренного народа Дагестана.

Заключение

Анализ структуры генофонда Y-хромосомы коренных этносов Дагестана показал тотальное доминирование гаплогруппы J1 во всех популяциях.

Результаты филогенетического анализа свидетельствуют, что состав и структура STR-гаплотипов Y-хромосомы для гаплогруппы J1 и уровень генетического разнообразия и внутриэтнической генетической дифференциации популяций в пределах отдельных линий Y-хромосомы являются этноспецифичными. Не обнаружено ни одного случая полного совпадения гаплотипов между представителями различных этносов. Наблюдаются значительные недавние эффекты основателя по гаплогруппе J1 во многих локальных популяциях.

Таким образом, совокупность данных по структуре гаплогрупп Y-хромосомы свидетельствует об общности современного генофонда народов Дагестана и наличии в нем значительных различий с другими этносами Северного Кавказа. Отличия связаны как с составом гаплогрупп и общим уровнем генетического разнообразия, так и по со спектром YSTR-гаплотипов и уровню межпопуля-

ционной и межэтнической дифференциации.

Среди обследованного контингента студентов в возрасте 17-25 лет частота лейденской мутации гена наследственных тромбофилии FV в целом составляет около 25%, что превышает европейские показатели (1-4%) в 10 раз!

Проведенный нами в регионе Восточного Кавказа анализ частот носительства мажорной мутации Pro342Leu в гене FAN, приводящей к наследственной тирозинемии 1 типа, позволил выявить мировой максимум частоты заболеваемости в чеченском этносе, тогда как среди 201 представителя из Дагестана не выявлено ни одного случая носительства данной мутации. Это указывает на этноспецифичность для дагестанцев маркера гена, которая определяет наследственную тирозинемию 1 типа.

Анализ геномных данных (~ 907 750 аутоматических SNP) позволил оценить уровень инбридинга на основе идентификации регионов высокой гомозиготности (Froh) в выборке из 518 человек 23 коренных народов Дагестана. В результате, в популяциях коренного населения Дагестана количество и суммарная длина ROH, а также коэффициент FROH показывают значительное разнообразие как внутри, так и между исследованными популяциями. Для гинухцев, гунзибцев, ахвахцев, бежтинцев и цезов наблюдаются одни из самых высоких значений коэффициента инбридинга (FROH>1,5), по сравнению с остальными мировыми популяциями.

Литература

1. Народы Дагестана / Отв. ред.: С.А. Арутюнов, А.И. Османов, Г.А. Сергеева; М.О. Османов. М., 2003. 579 с.
2. Дибирова Х.Д., Балановская Е.В., Кузнецова М.А., и др. Генетический рельеф Кавказа: четыре лингвистико-географических региона по данным о полиморфизме Y хромосомы. Медицинская генетика, 2011;9(10):9-18.
3. Balanovsky O., Dibirova Kh., Dybo A., Mudrak O., Frolova S., Pocheshkhova E.,

- Haber M., Platt D., Schurr Th., Haak W., Kuznetsova M., Radzhabov M., Balaganskaya O., Druzhinina E., Zakharova T., Koshel S., Renfrew C., Wells R S., Tyler-Smith C., Balanovska E., The Geographic Consortium. Parallel Evolution of Genes and Languages in the Caucasus Region. Molecular Biology and Evolution. Oxford. 2011;28(10):2905-2920.
4. Алексеев В.П. Происхождение народов Кавказа. М.: НАУКА, 1974. 228—229.

5. Федоров-Гусейнов Г.С. История происхождения кумыков. Махачкала: Даг-книгоиздат, 1996. 163 с.
6. Аджиев Л. М., Ибрагимов М.-Р. А. Кумыки. Народы России. Энциклопедия. М., Большая Российская Энциклопедия, 1994: 214.
7. Схаляхо Р.А., Почешхова Э.А., Теучеж И.Э., и др. Тюрки Кавказа: сравнительный анализ генофондов по данным о Y-хромосоме. Вестник Московского университета. Серия XXIII Антропология 2013;(2):34–48.
8. Маммаев М.М. К вопросу о происхождении искусства с. Кубачи. Вестник института ИАЭ. 2016;(3):119-139.
9. Харьков В.Н., Колесников Н.А., Раджабов М.О., Хитринская И.Ю., Степанов В.А. Генофонд коренных народов Дагестана андийской группы по ауто-сомным STR-маркерам. Медицинская генетика. 2017;16(12):31-34.
10. Харьков В.Н., Зарубин А.А., Хитринская И.Ю., Раджабов М.О., Литвинов С.С., Джаубермезов М.А., Екомасова Н.В., Хуснутдинова Э.К., Степанов В.А. Тюркский генетический компонент в генофонде коренных народов Дагестана. Медицинская генетика. 2020;19(7):8-10. doi 10.25557/2073-7998.2020.07.8-10.
11. Radzhabova G., Motreva A., Kalmykova O., Dzemeshkevich S.L., Zaklyazminskaya E.V. Unusually High Prevalence of Theprothrombotic FV (Leiden) and F2 c.20210G>A Mutations in Dagestani Patients with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. // Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis 2018 jointly with the 9th Russian Conference on Clinical Hemostasiology and Hemorheology. Saint Petersburg, Russia; October 4-6, 2018.
12. Radzhabova G., Motreva A., Kalmykova O., Tarasov D., Bukaeva A., Dzemeshkevich S.L., Zaklyazminskaya E.V. /A Founder Mutation in the MYL3 Gene in the Dagestani HCM Patients. // EuroCardio, 2018. 15th Annual Conference of the Working Group (WG) on Myocardial and Pericardial Diseases. 5-7 October, 2018. Serbia, Belgrade.
13. Radzhabov M.O., Radzhabova G.M., Isakhanova M.M., Adieva A.A., Radzhabov O.M., Ataev M.G. / The Prevalence of Mutations in the Genes of Hereditary Thrombophilia FII G20210A G> A and FV G41721A G>A in Ethnic Populations of Dagestan. Ecological Medicine, 2019;2(3):3-11.
14. Baydakova G.V., Radzhabova G.M., Saydaeva D.Kh., et al. Features of the Spectrum of Mutations in Hereditary Tyrosinemia Type I in Various Populations of the Russian Federation. Medical Genetics. 2017;16(6):43-47.
15. Radzhabova G.M., Baydakova G.V., Melikyan L.P., Bychkov I.O., Dzhunidova L.L., Zakharova E. Y. High Prevalence of Tyrosinemia Type I in Chechen Republic in Russia. // SSIEM2016: Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism, Rome, Italy, 6-9 September 2016.
16. Колесников Н.А., Харьков В.Н., Раджабов М.О., Зарубин А.А., Литвинов С.С., Екомасова Н.В., Хуснутдинова Э.К., Степанов В.А. Различия по уровню инбридинга в популяциях Дагестана: анализ регионов высокой гомозиготности. Медицинская генетика. 2020;19(7):21-22.

Сведения об авторах

Раджабов Магомед Османович - зав отделом персонализированной медицины НИИ ЭМ им. С.А. Абусева ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Махачкала, руководитель направления геномных исследований ИФ ДФИЦ РАН.

Амагаева Зайнаб Гаджимурадовна - магистрант 1 курса по программе «Генетика, геномика и синтетическая биология» Биологического института Томского национального исследовательского государственного университета.

Раджабов Осман Магомедович - магистрант 1 курса по программе «Генетика, геномика и синтетическая биология» Биологического института Томского национального исследовательского государственного университета.

Габибов Эльдар Сейфуллаевич - Студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова».

Раджабова Гульнара Магомедовна – врач генетик НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.