

*На правах рукописи*

**ЛИТВИНОВ Андрей Николаевич**

**МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ГЕНОМИКА ПОПУЛЯЦИЙ  
РУССКОГО НАСЕЛЕНИЯ ВОСТОЧНОЙ ЕВРОПЫ**

1.5.7 - генетика

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Магадан 2021

Работа выполнена в лаборатории генетики Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биологических проблем Севера Дальневосточного отделения Российской академии наук.

**Научный руководитель:**

доктор биологических наук,

**МАЛЯРЧУК Борис Аркадьевич,**

заведующий лабораторией генетики Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биологических проблем Севера Дальневосточного отделения Российской академии наук

**Официальные оппоненты:**

доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАО,

**ХУСНУТДИНОВА Эльза Камилевна,**

директор Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук, г. Уфа

доктор биологических наук, профессор,

**ПРОХОРЧУК Егор Борисович,**

заведующий лабораторией геномики и эпигеномики позвоночных Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук», г. Москва

**Ведущая организация:** Научно-исследовательский институт медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д.002.214.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук по адресу: 119991, Москва, ул. Губкина, 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Института [www.vigg.ru](http://www.vigg.ru), тел. 8-499-135-14-31.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ года.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор биологических наук

Горячева И.И.

## Актуальность работы

Благодаря наследованию по материнской линии и без рекомбинаций, а также высокой скорости накопления мутаций, митохондриальная ДНК (мтДНК) стала одним из основных объектов исследований изменчивости в популяциях человека в последние 35 лет (Johnson et al., 1983). По мере развития технологий секвенирования ДНК митохондриальная геномика популяций человека сделала в своем развитии огромный рывок вперед – от секвенирования коротких участков мтДНК до получения полных последовательностей митохондриальных геномов (митогеномов). Между тем, основной массив данных об изменчивости мтДНК в различных популяциях, включая популяции русского населения Восточной Европы, получен с помощью секвенирования, главным образом, гипервариабельного сегмента 1 (ГВС1) и генотипирования набора филогенетически информативных сайтов мтДНК, по которым гаплотипы мтДНК объединяются в гаплогруппы (Малярчук и др., 1995; Orekhov et al., 1999; Malyarchuk, Derenko, 2001; Malyarchuk et al., 2002a; Belyaeva et al., 2003; Malyarchuk et al., 2004; Grzybowski et al., 2007; Балановский и др., 2010; Morozova et al., 2012; Kushniarevich et al., 2015; и другие работы). Результаты этих исследований позволили сформулировать основные представления о структуре и разнообразии митохондриальных генофондов русского населения, однако многие монофилетические кластеры мтДНК, присутствующие в генофонде русского населения, не были выявлены из-за довольно низкой разрешающей способности ГВС1-подхода, и поэтому нельзя сказать, что потенциал, заложенный в митохондриальных геномах, был использован полностью для реконструкции генетической истории русских.

С самого начала исследования изменчивости мтДНК в популяциях человека развиваются, главным образом, в русле молекулярной филогеографии – дисциплины, изучающей филогенетическую дифференциацию и географическое распределение гаплотипов мтДНК и их монофилетических гаплогрупп (Avisе, 1989). Это позволило охарактеризовать основные гаплогруппы мтДНК, распространенные у русских. Однако для более детальной характеристики разнообразия митохондриального генофонда русских и реконструкции их генетической истории необходима информация об изменчивости мтДНК на уровне целых митогеномов. Такого рода информация стала постепенно накапливаться в отношении отдельных гаплогрупп мтДНК (U2e, U3, U4, U5, U8a, K, HV, H5, H6), распространенных у русских и других славян (Malyarchuk et al., 2008b; Malyarchuk et al., 2010b; Mielnik-Sikorska et al., 2013; Derenko et al., 2014; Малярчук и др., 2017). Следует отметить, что лишь для некоторых европейских популяций митохондриальный генофонд изучен достаточно подробно с использованием популяционных наборов полногеномных

последовательностей мтДНК: у сардинцев (Fraumene et al., 2006; Pereira et al., 2017), поволжских татар (Malyarchuk et al., 2010a), эстонцев (Stoljarova et al., 2016), финнов (Översti et al., 2017), датчан (Raule et al., 2014). Таким образом, продолжение исследований в этом направлении представляется вполне актуальным для развития популяционной митохондриальной геномики.

Результаты молекулярно-генетических исследований находят широкое применение в разных областях знаний, занимающихся реконструкцией истории формирования этнических групп. Не исключением стала и история формирования русского народа, относительно которой уже более ста лет идут споры археологов, историков и лингвистов (Трубачев, 1982; Славяне и их соседи, 1993; Седов, 1995). Ареал русских – одного из самых многочисленных славянских народов, многократно расширился за последние 1500 лет со времени начала славянской колонизации Восточно-Европейской равнины с запада – из области предполагаемой центральноевропейской прародины славян (Алексеева, 1973; Алексеева, Алексеев, 1989). Однако становление русского народа проходило в границах Восточной Европы и поэтому исследования структуры и разнообразия митохондриального генофонда русского населения именно этого региона представляются крайне необходимыми для решения проблем этногенеза русских. Ранее предпринимались такого рода исследования с использованием маркеров мтДНК (Malyarchuk et al., 2004; Grzybowski et al., 2007; Морозова, 2007; Балановский и др., 2010; Балановская и др., 2011; Morozova et al., 2012; Kushniarevich et al., 2015), однако исследователями не был достигнут уровень полного разрешения изменчивости мтДНК, возможный только при полномитохондриальном секвенировании.

Исходя из вышесказанного, **целью настоящей работы** является изучение структуры и разнообразия митохондриального генофонда популяций русского населения Восточной Европы по данным об изменчивости полных митохондриальных геномов.

Для достижения цели исследования были поставлены следующие **задачи**:

1. Получить данные об изменчивости полноразмерных молекул мтДНК в выборках русского населения в границах его этнического ареала.
2. Провести статистический и филогенетический анализ полученных молекулярных данных.
3. Провести филогеографический анализ распространенных у русских гаплогрупп мтДНК и оценить их эволюционный возраст.
4. Выявить этноспецифичные компоненты митохондриального генофонда русского населения Восточной Европы.

## **Научная новизна**

Впервые определены нуклеотидные последовательности полных митохондриальных геномов в популяциях русского населения Восточной Европы (выборки из Белгородской, Орловской, Тульской, Владимирской, Новгородской и Псковской областей). На основе полученных данных исследована филогения гаплотипов мтДНК, распространенных среди русского населения Восточной Европы, и получены оценки эволюционного возраста митохондриальных гаплогрупп и их подгрупп. Впервые по данным об изменчивости целых митогеномов проведен анализ межпопуляционной дифференциации русских популяций Восточной Европы, распределения попарных нуклеотидных различий и байесовский анализ динамики эффективной численности популяций во времени. Впервые проведен широкомасштабный филогеографический анализ данных об изменчивости целых митогеномов, позволивший выявить и оценить эволюционный возраст этноспецифичных компонентов митохондриального генофонда русского населения Восточной Европы. Из-за дефицита популяционных наборов данных о полиморфизме целых митогеномов в европейских популяциях в рамках настоящей работы впервые получены такого рода данные для сербов ( $n=165$ ) и венгров ( $n=80$ ), что было необходимо для проведения сравнительного межпопуляционного и филогеографического анализа данных об изменчивости мтДНК.

## **Научно-практическая значимость**

Полученные результаты восполняют недостаток генетической информации о русском населении Восточной Европы в отношении полногеномной изменчивости мтДНК. Данные об изменчивости целых митохондриальных геномов у практически здорового русского населения имеют медицинское значение и могут быть использованы в исследованиях в области медицинской генетики, а также для создания референтной базы данных при проведении судебно-медицинских и криминалистических экспертиз. Полученные нуклеотидные последовательности целых митогеномов русского населения Восточной Европы депонированы в базу данных GenBank (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>), а также в судебно-генетическую базу данных EMPOP (<http://www.empop.org>) Международного общества судебной генетики (International Society for Forensic Genetics, ISFG), что увеличивает доступность полученных данных на международном уровне.

Полученные результаты могут быть использованы также в научно-образовательном процессе для студентов биологических и исторических специальностей, а также для специалистов смежных отраслей: этнологов, антропологов, археологов.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Митохондриальные генофонды популяций русского населения Восточной Европы (Новгородская, Псковская, Владимирская, Тульская, Орловская и Белгородская области) характеризуются высоким уровнем разнообразия, но низкой степенью межпопуляционной дифференциации.

2. Естественный отбор не оказывает существенного влияния на митохондриальные геномы в популяциях русского населения, но анализ отдельных генов показал воздействие положительного отбора на ген *ND3*.

3. Байесовский анализ динамики эффективной численности популяций, основанный на данных о полногеномной изменчивости мтДНК у русских, указывает на резкий рост эффективной численности примерно 4.3 тыс. лет тому назад, что по времени соответствует эпохе бронзового века.

4. Молекулярные датировки возраста славянских и славяно-германских подгрупп мтДНК показывают, что формирование таких специфичных митохондриальных подгрупп происходило, главным образом, в бронзовом и железном веках (1-5 тыс. лет назад).

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены на VI-й Международной школе молодых ученых по молекулярной генетике «Геномика и системная биология (Звенигород, 2014), на 5-й Всероссийской научной конференции «Чтения памяти академика К.В. Симакова» (Магадан, 2015), на VI-й Межрегиональной конференции молодых ученых (Магадан, 2016), на 6-й Всероссийской научной конференции «Чтения памяти академика К.В. Симакова (Магадан, 2017), на VII-й Межрегиональной конференции молодых ученых (Магадан, 2018).

Результаты диссертации представлены также на Европейской конференции по генетике человека (Милан, 2014; Барселона, 2016); на V-м и VI-м конгрессах генетического общества Сербии (Кладово, 2014; Врнячка Баня, 2019); на 9-й конференции Международного общества прикладных биологических наук в судебной и антропологической генетике (Бол, 2015); на 11-м Балканском конгрессе по генетике человека (Белград, 2015); на Белградской конференции по биоинформатике (Белград, 2018).

### **Личный вклад автора в исследование**

Автором лично выполнены все этапы лабораторной работы, связанной с ПЦР-амплификацией участков митохондриального генома и последующим их секвенированием по Сэнгеру на генетических анализаторах Applied Biosystems 3130 и Applied Biosystems 3500xL. Диссертантом проведено секвенирование целых митохондриальных геномов 466 представителей различных популяций русского населения, а также 165 сербов и 80 венгров. Полученные нуклеотидные последовательности митогеномов вошли в базу данных о полиморфизме

мтДНК, сформированную диссертантом для проведения статистического и филогеографического анализа полученных молекулярных данных. Сформированная база данных включает более 10 тысяч митогеномов от представителей различных популяций мира. Диссертант самостоятельно провел статистический анализ, включающий расчеты индексов генетического разнообразия в популяциях, межпопуляционной дифференциации (Fst-анализ и AMOVA), исследование распределения попарных нуклеотидных различий, байесовский анализ изменчивости нуклеотидных последовательностей мтДНК, проведение многомерного шкалирования межпопуляционных Fst-различий. Диссертант лично провел анализ влияния естественного отбора на изменчивость мтДНК (расчеты Ka и Ks, тесты Таджимы, Фу, Элсон). Автором лично проведен филогеографический анализ данных, включающий построение филогенетических деревьев (пакет программ mtPhyl), идентификацию гаплотипов мтДНК в соответствии с классификацией вариантов мтДНК на on-line ресурсе PhyloTree, поиск монофилетических кластеров мтДНК, характеризующихся этноспецифичным распределением в популяциях. Все публикации по теме диссертации подготовлены при непосредственном участии ее автора.

### **Публикации**

Результаты исследования представлены в 22 научных публикациях, в том числе в 9 статьях в ведущих научных журналах, рекомендованных ВАК для защиты диссертаций.

### **Структура и объем работы**

Работа изложена на 235 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, заключение и выводы, список литературы, а также приложение. Иллюстративный материал диссертации содержит 16 таблиц и 55 рисунков, приложение содержит 3 таблицы и 52 рисунка. Библиография включает 236 литературных источников, из них 50 источников отечественной и 186 источников зарубежной литературы.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

**Материалы.** Материалом для исследования полиморфизма мтДНК русского населения Восточной Европы (рис. 1) послужили препараты ДНК из коллекций образцов биологических тканей человека (кровь) лаборатории генетики ИБПС ДВО РАН и лаборатории генетики человека ИОГен РАН им. Н.И. Вавилова. В табл. 1 приводится количество митохондриальных геномов русского населения, использованных для анализа на уровне популяций (популяционный анализ) и для филогеографического анализа гаплогрупп мтДНК (филогеографический анализ). Всего секвенировано 466

митохондриальных геномов; из них 376 митогеномов использованы для межпопуляционных сравнений русского населения Восточной Европы.

Сбор образцов крови проводился в 2000-2004 годах сотрудниками лаб. генетики ИБПС ДВО РАН на базе областных центров переливания крови и терапевтических отделений областных больниц (Малярчук, 2002), а также сотрудниками лаб. генетики человека ИОГен РАН им. Н.И. Вавилова на базе медицинских пунктов сельских поселений различных областей европейской части России (Морозова, 2007). Образцы ДНК крови получены от неродственных по материнской линии индивидуумов, относящих себя к русским на протяжении трех поколений матрилинейных родственников. Принадлежность образцов к конкретной территории устанавливалась по месту рождения обследуемых и их матрилинейных родственников на глубину трех поколений.

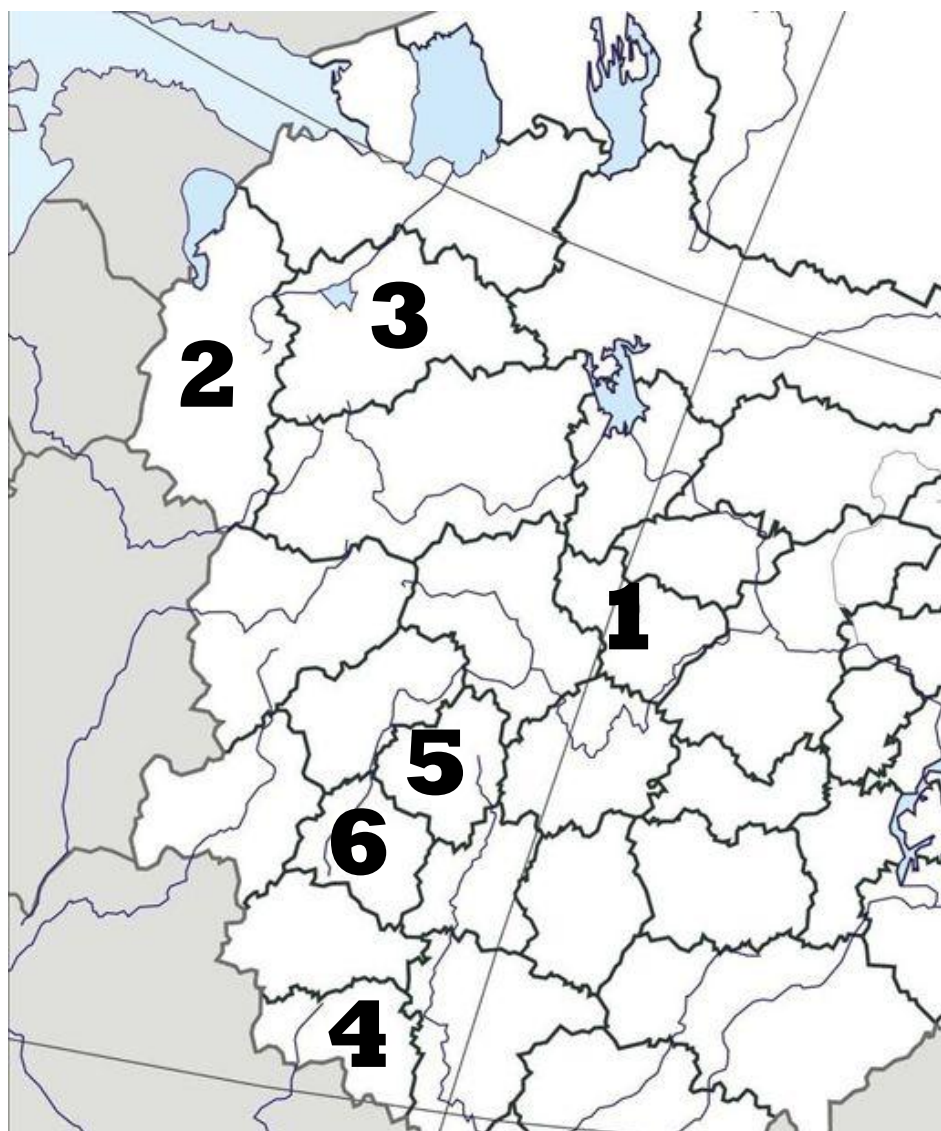


Рисунок 1. Карта областных выборок русского населения, изученных в настоящей работе. 1 – Владимирская область, 2 – Псковская область, 3 – Новгородская область, 4 – Белгородская область, 5 – Тульская область, 6 – Орловская область.



Таблица 1. Описание изученных популяций русского населения (приводится количество исследованных митохондриальных геномов)

Русские	Популяционный анализ	Филогеографический анализ	Коллекция биоматериалов
Новгородская область	64	92	Лаб. генетики ИБПС ДВО РАН
Псковская область	68	68	Лаб. генетики человека ИОГен РАН
Ярославская область	0	10	Лаб. генетики человека ИОГен РАН
Тульская область	59	59	Лаб. генетики человека ИОГен РАН
Владимирская область	73	73	Лаб. генетики человека ИОГен РАН
Калужская область	0	21	Лаб. генетики человека ИОГен РАН
Орловская область	48	48	Лаб. генетики ИБПС ДВО РАН
Белгородская область	64	64	Лаб. генетики ИБПС ДВО РАН
Нижегородская область	0	6	Лаб. генетики ИБПС ДВО РАН
Саратовская область	0	1	Лаб. генетики ИБПС ДВО РАН
Магаданская область	0	24	Лаб. генетики ИБПС ДВО РАН
Всего	376	466	

Из-за значительного дефицита популяционных данных о полногеномном полиморфизме мтДНК для большинства этнических групп Европы, в рамках настоящей работы нами определены нуклеотидные последовательности митохондриальных геномов у сербов и венгров. Исследованная нами выборка сербов из различных регионов Сербии (165 чел.) предоставлена сотрудниками Института молекулярной генетики и генетической инженерии Белградского университета (Белград, Сербия). Выборка венгров (80 чел.) из восточной части Венгрии предоставлена для исследования сотрудниками Института геномной медицины и редких заболеваний Университета Семмелвейс (Будапешт, Венгрия).

**Методы молекулярно-генетического анализа.** Геномную ДНК выделяли стандартным методом фенол-хлороформной экстракции. Определение нуклеотидных последовательностей целых митогеномов проводили с помощью метода Сэнгера на капиллярных генетических анализаторах Applied Biosystems 3130 или Applied Biosystems 3500xL с использованием методологии, описанной Torroni et al. (2001). Нуклеотидные последовательности мтДНК амплифицировали в виде 11 перекрывающихся фрагментов, каждый из которых секвенировали с помощью внутренних праймеров с использованием наборов реактивов BigDye® Terminator v.3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems). Полученные электрофореграммы анализировали с помощью программы SeqScape v.2.7 (Applied Biosystems).

**Методы статистического анализа.** Выравнивание нуклеотидных последовательностей целых митохондриальных геномов относительно кембриджской референтной последовательности мтДНК (rCRS; Andrews et al., 1999) выполнено с помощью пакета программ MEGA v.5.10 (Tamura et al., 2011). Для анализа полиморфизма мтДНК относительно rCRS использовали программу mtDNA GeneSyn v.1.0 (Pereira et al., 2009). Статистическую обработку данных об изменчивости мтДНК в популяциях проводили с использованием программ пакетов DnaSP v.5 (Librado, Rozas, 2009) и Arlequin v.3.5 (Excoffier, Lischer, 2010).

Для анализа молекулярной изменчивости (AMOVA), а также оценки степени генетической дифференциации ( $F_{st}$ ) между популяциями, использовали пакет Arlequin v.3.5. Визуализацию  $F_{st}$ -различий на графиках осуществляли с помощью пакета статистических программ STATISTICA10 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, США).

Для исследования влияния отбора на характер распределения мутаций в генах мтДНК использовали статистический тест, описанный в работе Elson et al. (2004).

**Методы филогенетического анализа.** Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей митохондриальных геномов проводили с помощью метода максимальной экономии, реализованного в пакете компьютерных программ mtPhyl v.4.015 (<http://eltsov.org>). Для определения эволюционного возраста монофилетических кластеров мтДНК использовали две мутационные скорости ( $\mu$ ), когда одна нуклеотидная замена в целом митогеноме происходит за 3624 лет (Soares et al., 2009) и когда одна нуклеотидная замена в кодирующей области мтДНК происходит за 4610 лет (Perego et al., 2009).

Для идентификации гаплотипов мтДНК использовали классификацию гаплогрупп мтДНК, представленную ресурсом PhyloTree (<http://www.phylotree.org>) (van Oven, Kayser, 2009). Новые подгруппы мтДНК выделяли в тех случаях, когда как минимум два гаплотипа

формировали монофилетический кластер с помощью как минимум одной общей для них нуклеотидной замены, произошедшей не в «горячей» точке мутаций. Монофилетические кластеры мтДНК учитывались нами как этно-специфичные, если не менее 75% гаплотипов мтДНК в кластере были характерны только для представителей определенной этнотерриториальной группы (русских, славян, славян и германцев и т.д.).

Для исследования демографической истории популяций использовали байесовский анализ динамики эффективной численности популяций ( $N_e$ ) (пакет программ BEAST 1.7.5; Drummond et al., 2012). Для оценки временной динамики графика  $N_e$  использовали мутационную скорость, соответствующую одной нуклеотидной замене в целом митогеноме за 3624 лет (Soares et al., 2009). Протяженность байесовского анализа составляла 100 млн. циклов при анализе более 250 митогеномов и 60 млн. циклов при анализе менее 250 митогеномов. Для анализа данных, сгенерированных BEAST 1.7.5, применяли пакет программ Tracer 1.4. Марковские цепи MCMC (Markov Chain Monte Carlo) считали стабилизированными, если значение параметра ESS (Effective Sample Size) для всех статистик было более 200. Изменения эффективной численности популяций оценивали не в абсолютных значениях, а с помощью пропорционального  $N_e$  параметра  $N_e\mu$  (произведение эффективной численности популяций и мутационной скорости).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Полиморфизм и генетическая дифференциация популяций русского населения Восточной Европы**

Анализ полиморфизма мтДНК позволил выявить 1097 полиморфных сайтов, в которых произошли 1154 нуклеотидные замены. Установлено, что 97.6% гаплотипов (367) являются уникальными, т.е. встретились один раз, и, соответственно, 2.4% (9) гаплотипов встретились более раза (дважды). В белок-кодирующих генах обнаружено в 1.8 раза больше нуклеотидных замен, чем в некодирующих участках мтДНК. Число транзиций в белок-кодирующих генах также почти вдвое превышает аналогичные значения в некодирующих участках, а число трансверсий, наоборот, в некодирующих областях выше, чем в белок-кодирующих генах. При этом соотношение пиримидиновых и пуриновых транзиций в белок-кодирующих генах составляет примерно 1:1, тогда как в некодирующих участках мтДНК это отношение несколько выше и составляет 1.3:1.

Изученные популяции русского населения Восточной Европы незначительно различаются по параметрам генетического разнообразия. Во всех выборках обнаружен высокий уровень разнообразия как на уровне

гаплотипов мтДНК (h, Hd), так и на основании попарных нуклеотидных различий между митогеномами (Pi, k) (табл. 2). Для сравнения в этой таблице приводятся аналогичные данные для других популяций Европы и, как видно, в целом русские не отличаются от других европейских популяций по параметрам генетического разнообразия. Стоит отметить, что наиболее удаленная на восток владимирская выборка характеризуется наибольшими значениями нуклеотидного разнообразия и среднего числа попарных нуклеотидных различий.

Исследование изменчивости целых митогеномов показало, что генетические различия между европейскими популяциями очень малы, но статистически значимы ( $p=0$ ): при анализе попарных нуклеотидных различий значение  $F_{st}$  составило 0.65%, при анализе частот гаплотипов мтДНК  $F_{st}=0.11\%$ . Между тем, анализ  $F_{st}$ -значений показал отсутствие статистически значимой дифференциации между изученными русскими популяциями:  $F_{st}=0.22\%$  ( $p=0.15$ ) при анализе попарных нуклеотидных различий,  $F_{st}=0.026\%$  ( $p=0.06$ ) при анализе частот гаплотипов. Тем не менее, в случае анализа частот гаплотипов мтДНК нами обнаружено, что русские северо-западных областей кластеризуются с географически близкими эстонцами. Наибольшие отличия от других русских популяций наблюдались у русских Владимирской области.

Таблица 2. Генетическое разнообразие и результаты тестирования на нейтральность изменчивости митогеномов в исследованных популяциях

Популяции	N	S	H	Hd	Pi	k	Tajima's D (p)
Русские <sup>1</sup>	376	1097	361	1±0	0.0018±0.0001	29.02	-2.57 ( $< 0.001$ )
Белгородская область	64	437	64	1±0.003	0.0018±0.0001	30.18	-2.39 ( $< 0.01$ )
Орловская область	48	310	48	1±0.004	0.0017±0.0001	28.4	-2.18 ( $< 0.01$ )
Владимирская область	73	433	71	0.99±0.002	0.0019±0.0001	31.38	-2.27 ( $< 0.01$ )
Тульская область	59	418	59	1±0.003	0.0018±0.0002	29.38	-2.42 ( $< 0.01$ )
Псковская область	68	368	66	0.99±0.003	0.0016±0.0001	26.88	-2.29 ( $< 0.01$ )
Новгородская область	64	404	63	1±0.003	0.0017±0.0001	27.99	-2.39 ( $< 0.01$ )
Поляки <sup>2</sup>	100	582	97	0.99±0.002	0.002±0.0001	32.48	-2.43 ( $< 0.01$ )

Таблица 2 (Продолжение)

Популяции	N	S	H	Hd	Pi	k	Tajima's D (p)
Эстонцы <sup>3</sup>	119	481	106	0.99±0.001	0.0017±0.0001	27.93	-2.33 ( $< 0.01$ )
Поволжские татары <sup>4</sup>	73	507	68	0.99±0.003	0.0021±0.0001	35.2	-2.33 ( $< 0.01$ )
Тосканцы <sup>5</sup>	110	685	109	1±0.003	0.0019±0.0001	30.68	-2.58 ( $< 0.001$ )
Сербы <sup>6</sup>	165	687	152	0.99±0.001	0.0016±0.0001	27.12	-2.54 ( $< 0.001$ )
Венгры <sup>7</sup>	80	457	78	1±0.002	0.0018±0.0001	29.82	-2.36 ( $< 0.01$ )
Сардинцы <sup>8</sup>	63	234	50	0.99±0.004	0.0015±0.0001	24.31	-1.8 ( $< 0.05$ )

Примечание. N – размер выборки; S – число полиморфных сайтов; h – количество выявленных гаплотипов; Hd – гаплотипическое разнообразие и стандартное отклонение; Pi – нуклеотидное разнообразие и стандартное отклонение; k – среднее число попарных нуклеотидных различий; Tajima's D – результат теста на нейтральность Таджимы и статистическая значимость. 1- результаты настоящей работы; 2 – по данным работы Malyarchuk et al. (2017); 3 – по данным работы Stoljarova et al. (2016); 4 – по данным работы Malyarchuk et al. (2010a); 5 – по данным проекта 1000 Genomes Project (<http://www.internationalgenome.org>); 6 – по данным работы Kovacevic-Grujicic et al. (2019); 7 – по данным работы Malyarchuk et al. (2018); 8 – по данным работы Fraumene et al. (2006).

### **Демографический анализ изменчивости мтДНК у русского населения Восточной Европы**

Результаты исследования демографической истории русских, проведенного с помощью анализа попарных нуклеотидных различий между последовательностями мтДНК, свидетельствуют о мультимодальном характере распределения этого параметра в отдельных русских популяциях и строго бимодальном характере для всей русской выборки. Это указывает на возможность генетической подразделённости популяций и/или о случившихся в прошлом эпизодах смешения различных генетических компонентов в процессе формирования митохондриального генофонда русских (в соответствии с теоретическими предположениями Rogers, Harpending (1992), Ray et al. (2003), Just et al. (2015)). Полученные данные, таким образом, не соответствуют результатам тестирования нейтральности изменчивости мтДНК (тесты Таджимы и Фу), согласно которым у русских ожидался унимодальный характер распределения попарных нуклеотидных различий (табл. 2). Тем не менее, аналогичного рода несоответствия характерны и для других европейских популяций. Между тем, результаты тестирования моделей демографической и пространственной экспансии

популяций свидетельствуют об экспансии русских популяций, несмотря на отклонения от унимодальности в распределении попарных нуклеотидных различий.

Для исследования демографической истории русского населения Восточной Европы нами был применён байесовский анализ динамики эффективной численности популяций (Drummond et al., 2002; Drummond et al., 2005). На рисунке 2 (график 1) видно, что снижение эффективной численности предкового по отношению к русским населения началось примерно 50 тыс. лет тому назад (95% доверительный интервал (95% ДИ): 46-61 тыс. лет назад) и продолжалось вплоть до примерно 24.5 тыс. лет назад (95% ДИ: 21.7- 26.1 тыс. лет назад), что соответствует максимальному похолоданию во время последнего ледникового максимума.

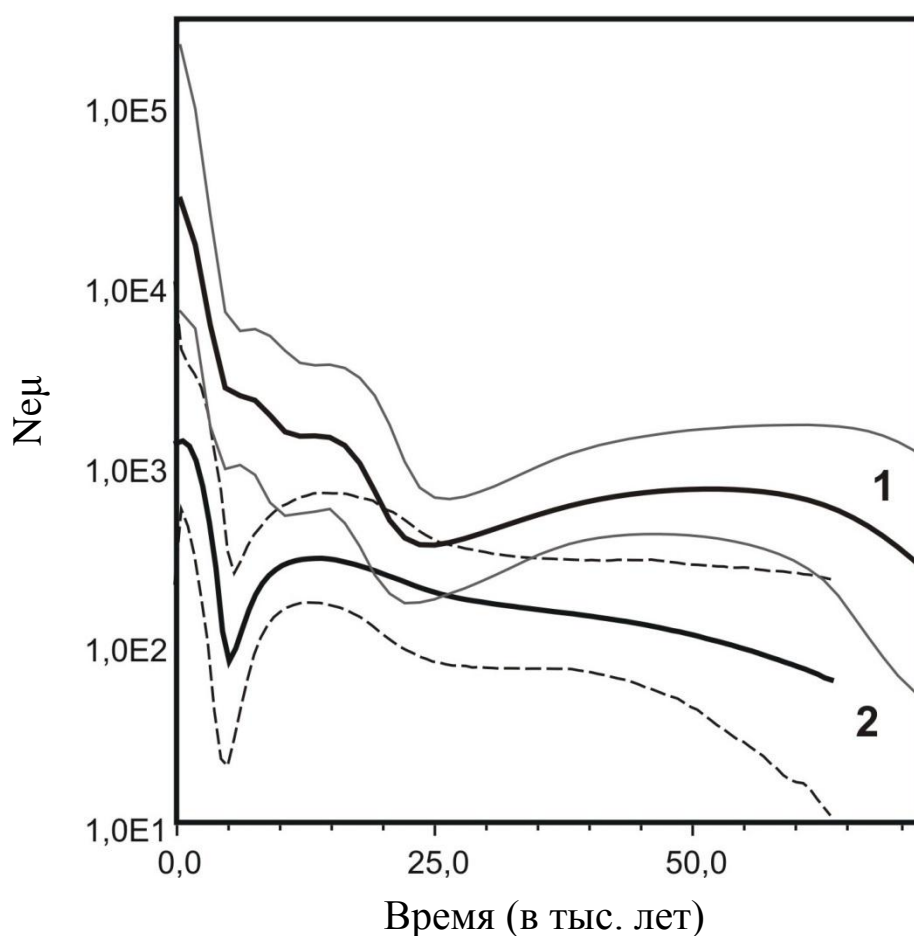


Рисунок 2. Байесовские графики динамики эффективной численности популяций во времени, построенные по данным об изменчивости целых митохондриальных геномов. Сплошная линия 1 – значения медианы и 95% доверительного интервала с наивысшей апостериорной вероятностью (сплошные линии) для данных, полученных при анализе всего набора митохондриальных геномов русского населения. Сплошная линия 2 – значения медианы и 95% доверительного интервала с наивысшей апостериорной вероятностью (пунктирные линии) для данных об изменчивости целых митохондриальных геномов, относящихся к подгруппам мтДНК, специфичным для славян.

Последующие изменения численности населения Восточной Европы связаны с экспансией, т.е. ростом  $N_e$ , первый максимум которого наблюдается примерно 13-11 тыс. лет назад. Последний резкий рост численности (10-ти кратный) произошел примерно 4.3 тыс. лет назад (95% ДИ: 2.9-5.8 тыс. лет назад). Это свидетельствует о том, что экспансия населения Восточной Европы, ставшего основой для русских популяций, началась в эпоху бронзового века (рис. 2, график 1).

### **Характер молекулярной эволюции митохондриальных геномов русского населения Восточной Европы**

Одним из важнейших вопросов в исследованиях полиморфизма мтДНК в популяциях является характер эволюции митохондриальных генов. Поскольку в митохондриях происходят важнейшие для функционирования клетки метаболические процессы, то большинство генов мтДНК находится под воздействием отрицательного отбора, препятствующего генетическим изменениям. Между тем, предыдущие исследования показали, что для некоторых генов наблюдается ослабление отрицательного отбора – например, для генов АТФазного комплекса (*ATP6* и *ATP8*) (Mishmar et al., 2003; Moilanen, Majamaa, 2003; Ingman, Gyllenstein, 2007). В рамках проведенного исследования нами также был оценён характер молекулярной эволюции митохондриального генома у русского населения. В результате, нами обнаружены низкие значения соотношения  $K_a/K_s$  (суммарно для всех белок-кодирующих генов  $K_a/K_s=0.195$ ), что может свидетельствовать о действии на митохондриальные гены отрицательного отбора. Однако анализ распределения несинонимичных и синонимичных замен в филогенетических кластерах митохондриального дерева показал, в основном, отсутствие статистически значимых различий, что указывает скорее на нейтральный характер эволюции мтДНК как у русских, так и в других популяциях Европы (табл. 3). Между тем, анализ отдельных генов мтДНК у русских показал воздействие положительного отбора на ген *ND3* (табл. 3). Анализ же объединенной выборки митохондриальных геномов европейцев, включая русских, определенно указывает на отрицательный отбор как основной селективный фактор, действующий на митохондриальные геномы населения Европы (тест Elson:  $NI=1.27$ ,  $p=0.025$ ).

### **Филогеографический анализ и этноспецифичные компоненты митохондриального генофонда русского населения Восточной Европы**

Проведенный анализ 466 митохондриальных геномов позволил выявить у русских 170 гаплогрупп мтДНК. Среди них абсолютное большинство представлено гаплогруппами, распространенными в Западной Евразии (H, V, J, T, U, R1a, N1a, N1b, W, X). Единичными гаплотипами

Таблица 3. Анализ распределения несинонимичных (NS) и синонимичных (S) замен в митохондриальных генофондах популяций Европы (тест Elson et al. (2004)). В таблице показаны результаты тестирования отбора для гена *ND3* и для всей совокупности белок-кодирующих генов.

Ген	Популяция	Количество замен, ассоциированных с гаплогруппами			Количество уникальных замен			P	NI
		NS	S	NS/S	NS	S	NS/S		
<i>ND3</i>	Русские	<b>8</b>	<b>5</b>	<b>1.6</b>	<b>4</b>	<b>20</b>	<b>0.2</b>	<b>0.01</b>	<b>0.12</b>
	Эстонцы	4	2	2	1	7	0.14	0.091	0.07
	Венгры	4	2	2	6	1	6	0.559	3
	Сербы	2	2	1	2	3	0,67	1	0.67
	Поволжские татары	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>2.5</b>	<b>2</b>	<b>10</b>	<b>0.2</b>	<b>0.045</b>	<b>0.08</b>
	Поляки	4	2	2	2	4	0.5	0.567	0.25
Все гены	Русские	98	217	0,45	221	412	0.54	0.274	1.19
	Эстонцы	43	87	0.49	73	137	0.53	0.814	1.08
	Венгры	36	70	0.51	74	146	0.51	1	0.99
	Сербы	38	66	0.58	63	123	0.51	0.7	0.89
	Поволжские татары	37	74	0.5	82	147	0.47	0.809	0.94
	Поляки	32	69	0.46	96	221	0.43	0.805	0.94

Примечание. Достоверность различий (P) определяли с помощью двустороннего точного теста Фишера. NI – индекс нейтральности. В отсутствии отбора NI ~ 1.0; когда NI > 1.0, то ожидается действие отрицательного отбора, а когда NI < 1.0, то действие положительного отбора. Достоверные значения NI показаны полужирным шрифтом.

представлен восточноевразийский компонент (A1a, C4, C5b, D4, D5a3, G2a1, M10a, N9a, Z1a1a), а также африканский компонент (L1b1a, L3b1b, M1a3b). Наибольший вклад в митохондриальный генофонд русских вносят гаплогруппы H (42.8%), U (22.6%), T (10.9%) и J (8.5%). В сумме эти западноевразийские гаплогруппы составляют 85% митохондриального генофонда русских популяций.

Относительно последней версии классификации мтДНК (PhyloTree Build 17) у русских выявлена 51 новая подгруппа мтДНК, а 11 подгрупп переопределены, поскольку для них обнаружено меньшее число диагностических вариантов полиморфизма. В ходе филогеографического анализа митогеномов русского населения Восточной Европы нами также были обнаружены подгруппы мтДНК, характеризующиеся этногеографической специфичностью своего распределения. Так, анализ показал, что 9.7% митохондриальных геномов, обнаруженных у русских, формируют подгруппы мтДНК, специфичные только для русских (в качестве примеров на рис. 3 приводятся филогенетические подгруппы H109



и R1a1a1). Понятие такого рода популяционной специфичности является довольно условным, поскольку восточная часть Европы в отношении полногеномного полиморфизма мтДНК изучена намного хуже, чем западная. Поэтому нельзя исключить, что по мере увеличения данных по популяциям Восточной Европы часть вариантов мтДНК, характерных на нынешнем этапе исследований для русских, перейдет в разряд специфичных для финно-угорских или тюркских популяций Восточной Европы.

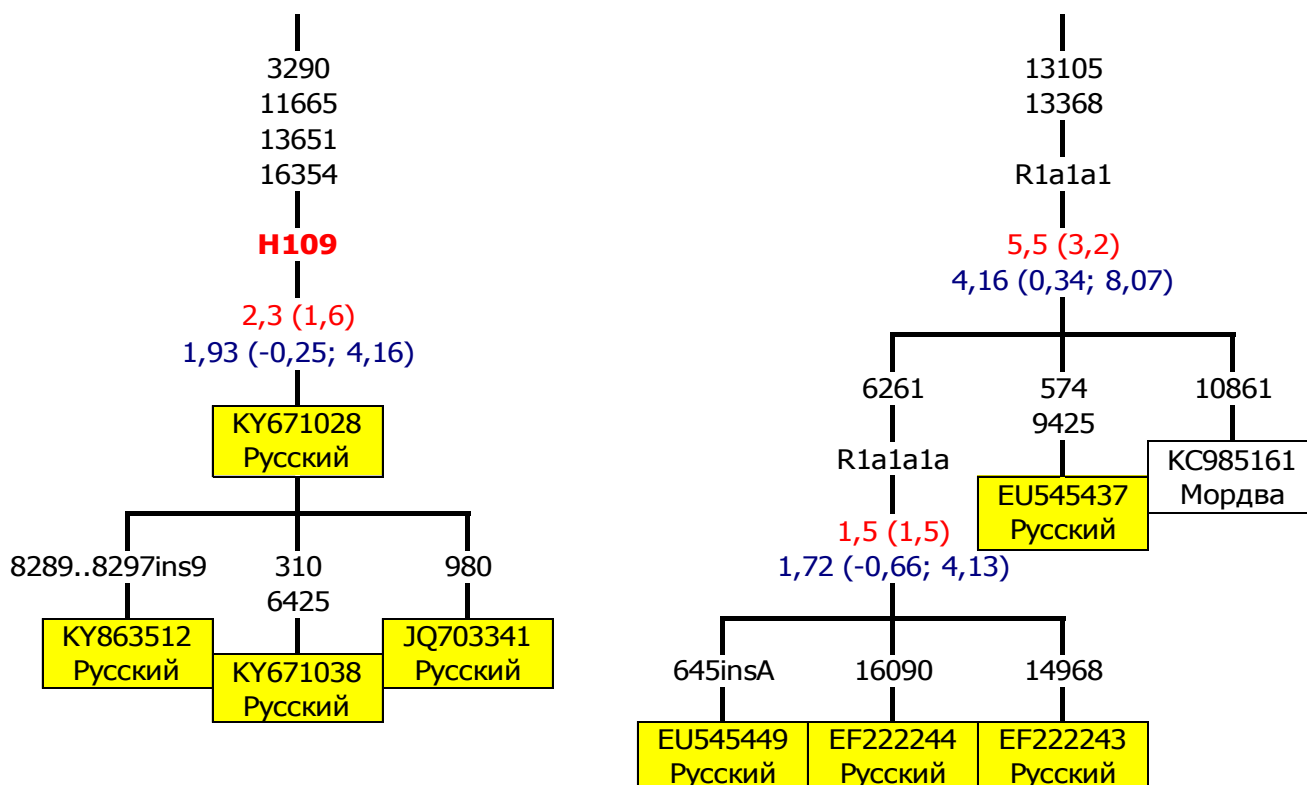


Рисунок 3. Примеры филогенетических подгрупп мтДНК, специфичных для русских. Красным полужирным шрифтом отмечены новые гаплогруппы, гаплотипы русских индивидов выделены жёлтым цветом. Красным цветом указан эволюционный возраст подгрупп мтДНК (в тыс. лет), основанный на изменчивости кодирующей области мтДНК (Perego et al., 2009), синим цветом указан возраст подгрупп мтДНК, основанный на изменчивости всего митогенома (Soares et al., 2009). Замены, обусловленные транзициями, указаны без дополнительных обозначений, сокращением “ins” обозначены инсерции нуклеотидов. Подчёркиванием обозначены обратные мутации.

Частота вариантов мтДНК, характерных для славян в целом, еще выше и составляет 14.2% (на рис. 4а приводятся примеры такого рода подгрупп мтДНК – H5e1a1 и U5b1a1). Полученный результат представляется очень важным, поскольку показывает, что довольно большая фракция гаплотипов мтДНК у русских является частью общеславянского генетического пула. Это, в свою очередь, свидетельствует о реальности существования в прошлом славянской общности, в которую входили и предки русских.

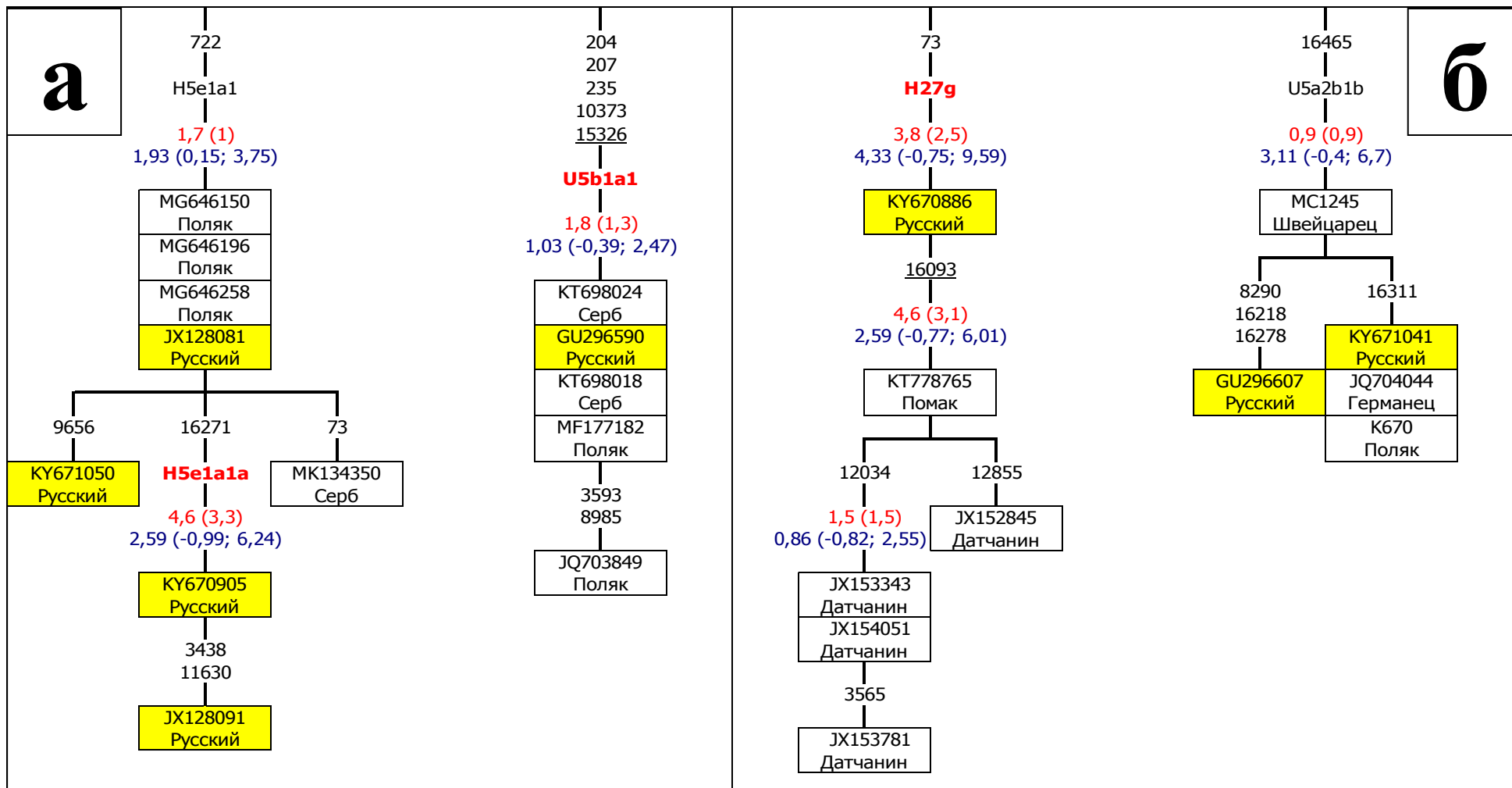


Рисунок 4. Примеры филогенетических подгрупп, специфичных для славян (а) и славян и германцев (б).  
Обозначения как на рис. 3.

Частота генетического компонента, представленного гаплотипами мтДНК, присутствующими как у русских и других славян, так и в германоязычных популяциях, составляет у русских 6.6% (на рис. 4б приводятся примеры такого рода подгрупп мтДНК – H27g и U5a2b1b). Немного ниже у русских (5.7%) частота гаплотипов, характерных для прибалтийских финнов (финнов и эстонцев). Доля вариантов мтДНК, имеющих кавказское или западноазиатское происхождение, составляет у русских всего 0.9% (это гаплотипы, относящиеся к подгруппам HV4b, R1a2, T1a2c, U1a1c1d3 и U3b2d).

Результаты молекулярного датирования показывают, что возраст подгрупп мтДНК, к которым принадлежат гаплотипы, выявленные только у русских, изменяется в широком диапазоне – от 1.3 до 7 тыс. лет (для мутационной скорости, основанной на изменчивости целых митохондриальных геномов). В среднем, эволюционный возраст этого генетического компонента составляет  $2.7 \pm 0.2$  тыс. лет. Подгруппы мтДНК, характерные для славян, имеют возраст от 0.6 до 12.8 тыс. лет (в среднем,  $3.5 \pm 0.3$  тыс. лет). Возраст славяно-германских подгрупп мтДНК варьирует в интервале от 1 до 9.3 тыс. лет (средний возраст  $4.2 \pm 0.4$  тыс. лет). Возраст славяно-финских подгрупп мтДНК изменяется в диапазоне от 1.3 до 5 тыс. лет и составляет, в среднем,  $2.8 \pm 0.2$  тыс. лет.

Таким образом, молекулярные датировки возраста славянских и славяно-германских подгрупп мтДНК соответствуют эпохе бронзового века. Именно в это время (примерно 4.5 тыс. лет назад согласно данным археологии и палеогеномики) имели место масштабные миграции носителей курганной культуры из степей Восточной Европы в Центральную Европу (Gimbutas, 1956; Allentoft et al., 2015; Haak et al., 2015).

Поскольку результаты филогеографического анализа показали наличие в митохондриальном генофонде русских генетических компонентов, специфичных только для русских и только для славян, то мы исследовали динамику  $N_e$  на основании анализа подгрупп мтДНК, специфичных для русских и славян. Оказалось, что в обоих случаях наблюдается резкий рост величины  $N_e$ : 4-х кратный рост, начавшийся примерно 4.4 тыс. лет назад (95% ДИ: 3.8-5.0 тыс. лет) для подгрупп мтДНК, специфичных для русских, и 15-и кратный рост, начавшийся примерно 5.1 тыс. лет назад (95% ДИ: 4.5-5.7 тыс. лет) для славяно-специфичных подгрупп мтДНК (рис. 2, график 2). Интересно, что байесовские графики эффективной численности, полученные для популяционно-специфичных фракций митохондриального генофонда русских, отличаются от графика, полученного в результате анализа всего набора митохондриальных геномов у русских, одной важной деталью – рост численности для подгрупп мтДНК, специфичных для

русских и славян, происходит после резкого (примерно 4-х кратного) снижения численности (рис. 2, график 2), в то время как при анализе всей совокупности митохондриальных геномов выявляется момент резкого роста численности примерно 4.3 тыс. лет назад на фоне постепенного повышения  $N_e$ , начиная с послеледникового времени (рис. 2, график 1). Эти факты могут служить подтверждением предположения о том, что формирование предкового для русских генофонда началось в эпоху бронзы.

Таким образом, проведенное диссертационное исследование позволило получить новую информацию относительно структуры и разнообразия митохондриального генофонда русского населения Восточной Европы и впервые охарактеризовать изменчивость мтДНК в русских популяциях, опираясь на результаты секвенирования целых митохондриальных геномов. Анализ полиморфизма мтДНК в русских популяциях показал, что митохондриальные генофонды как многокомпонентные системы хранят в себе достаточно много информации о генетической истории и позволяют реконструировать эпизоды, относящиеся не только к послеледниковому времени, но и к относительно недавним эпохам бронзы и железного века. Анализ митохондриального генофонда русских позволил выявить генетические компоненты, характерные для русских и славян в целом, а также общие славяно-германские и славяно-финские компоненты, сформировавшиеся, главным образом, в бронзовом и железном веках.

## ВЫВОДЫ

1. Результаты исследования полиморфизма целых митохондриальных геномов русского населения Восточной Европы (Новгородская, Псковская, Владимирская, Тульская, Орловская и Белгородская области) свидетельствуют о высоком уровне разнообразия митохондриального генофонда на фоне низкой межпопуляционной дифференциации.

2. Установлено, что естественный отбор не оказывает существенного влияния на митохондриальные геномы русского населения, однако анализ отдельных генов показал воздействие положительного отбора на ген *ND3*.

3. Филогеографический анализ гаплотипов мтДНК позволил выявить у русских 51 новую подгруппу мтДНК. Обнаружены генетические компоненты, характерные для русских и славян в целом, а также общие славяно-германские и славяно-финские компоненты. Высокая частота славяно-специфичных подгрупп мтДНК (14.2%) указывает на то, что значительная фракция митохондриальных гаплотипов у русских является частью общеславянского генофонда.

4. Результаты байесовского анализа динамики эффективной численности популяций, основанного на данных о полногеномной

изменчивости мтДНК у русских, свидетельствуют о резком росте эффективной численности примерно 4.3 тыс. лет тому назад. Анализ фракций мтДНК, специфичных для русских и славян в целом, подтверждает этот факт и показывает, что рост численности имел место примерно 5 тыс. лет назад.

5. Молекулярные датировки возраста славянских и славяно-германских подгрупп мтДНК показывают, что формирование таких специфичных митохондриальных подгрупп происходило, главным образом, в бронзовом и железном веках (1-5 тыс. лет назад), что свидетельствует о возможности наследования славяно-германского компонента со времен соседства предковых популяций славян и германцев.

### **СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

#### **Статьи, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК**

1. Derenko M., Malyarchuk B., Denisova G., Perkova M., **Litvinov A.**, Grzybowski T., Dambueva I., Skonieczna K., Rogalla U., Tsybovsky I., Zakharov I. Western Eurasian ancestry in modern Siberians based on mitogenomic data // BMC Evol. Biol. 2014. V. 14. 217.

2. Davidović S., Malyarchuk B., Aleksić J., Derenko M., Topalovic V., **Litvinov A.**, Stevanovic M., Kovacevic-Grujicic N. Mitochondrial DNA perspective of Serbian genetic diversity // Am. J. Phys. Anthropol. 2015. V. 156. P. 449-465.

3. Davidovic S., Malyarchuk B., Aleksic J., Derenko M., Topalovic V., **Litvinov A.**, Skonieczna K., Rogalla U., Grzybowski T., Stevanovic M., Kovacevic-Grujicic N. Mitochondrial super-haplogroup U diversity in Serbians // Ann. Hum. Biol. 2017. V. 44. P. 408-418.

4. Malyarchuk B., **Litvinov A.**, Derenko M., Skonieczna K., Grzybowski T., Grosheva A., Shneider Y., Rychkov S., Zhukova O. Mitogenomic diversity in Russians and Poles // Forensic Sci. Int. Genet. 2017. V. 30. P. 51-56.

5. Малярчук Б.А., Деренко М.В., **ЛИТВИНОВ А.Н.** Структура макрогаплогруппы U у русских // Генетика. 2017. Т. 53. № 4. С. 488-494.

6. Malyarchuk B., Derenko M., Denisova G., **Litvinov A.**, Rogalla, U., Skonieczna K., Grzybowski T., Pentelenyi K., Guba Z., Zeke T., Molnar M.J. Whole mitochondrial genome diversity in two Hungarian populations // Mol. Genet. Genomics. 2018. V. 293. P. 1255-1263.

7. Малярчук Б.А., **ЛИТВИНОВ А.Н.**, Деренко М.В. Структура и формирование митохондриального генофонда русского населения Восточной Европы // Генетика. 2019. Т. 55. № 5. С. 574-582.

8. **Литвинов А.Н.**, Малярчук Б.А., Деренко М.В. Характер молекулярной эволюции митохондриальных геномов русского населения Восточной Европы // Вестник СВНЦ ДВО РАН. 2020. № 2. С. 107-113

9. Davidovic S., Malyarchuk B., Grzybowski T., Aleksic J.M., Derenko M., **Litvinov A.**, Rogalla-Ładniak U., Stevanovic M., Kovacevic-Grujicic N. Complete mitogenome data for the Serbian population: the contribution to high-quality forensic databases // Int. J. Legal Med. 2020. V. 134. P. 1581-1590.

### Материалы конференций

10. Malyarchuk B., Derenko M., Grzybowski T., Perkova M., Denisova G., **Litvinov A.**, Rogalla U., Skonieczna K. A mitogenomic phylogeny of haplogroups U2e and U3: revealing the phylogenetic signals for population expansions in the Slavs prehistory // European Journal of Human Genetics. 2014. V. 22. Suppl. 1. P. 510. (Abstracts of the European Conference of Human Genetics 2014. May 31-June 3. 2014. Milan. Italy).

11. **Литвинов А.Н.**, Деренко М.В., Малярчук Б.А. Митохондриальная геномика популяций русского населения Восточной Европы // В тезисах докладов VI Международной школы молодых ученых по молекулярной генетике «Геномика и системная биология». 16-21 ноября 2014 г., Звенигород. М.: Институт молекулярной генетики РАН. 2014. С. 7.

12. Davidović S., Kovačević-Grujičić N., Aleksić J., Malyarchuk B., Derenko M., Topalović V., **Litvinov A.**, Stevanović M. Mitochondrial DNA sequence and haplogroup diversity of population of Serbia // In abstracts of the V Congress of the Serbian Genetic Society. 28 September – 2 October 2014. Kladovo, Serbia. P. 39.

13. **Litvinov A.**, Malyarchuk B., Derenko M., Grzybowski T., Denisova G., Rogalla U., Skonieczna K., Davidović S., Kovačević-Grujičić N., Stevanović M. A mitogenomic phylogeny of macrohaplogroup U and signals for population expansions in Europe // In abstracts of the 9th Conference of the International Society for Applied Biological Sciences on Forensic, Anthropologic Genetics and Mayo Clinic Lectures in Individualized Medicine. June 22-26. 2015. Bol, Republic of Croatia. P. 160.

14. Davidović S., Malyarchuk B., Aleksić J., Derenko M., Topalović V., **Litvinov A.**, Stevanović M., Kovačević-Grujičić N. New insights into the mitochondrial diversity of the Serbian population based on completely sequenced mitogenomes // In abstracts of the 9th Conference of the International Society for Applied Biological Sciences on Forensic, Anthropologic Genetics and Mayo Clinic Lectures in Individualized Medicine. June 22-26. 2015. Bol, Republic of Croatia. P. 173.

15. Davidović S., Malyarchuk B., Derenko M., Topalović V., **Litvinov A.**, Stevanović M., Kovačević-Grujičić N. Phylogeny of mitochondrial DNA

haplogroups found in Serbian population // In Abstracts of the 11th Balkan Congress of Human Genetics. September 17-20. 2015. Belgrade, Serbia. P. 20-21.

16. **Литвинов А.Н.** Сравнительный анализ митохондриальных генофондов популяций юга и севера этнического ареала русских // Материалы докладов 5-ой Всероссийской научной конференции «Чтения памяти академика К.В. Симакова» (24-25 ноября 2015 г., Магадан.). Магадан: СВКНИИ ДВО РАН. С. 146-147.

17. **Литвинов А.Н.** Изменчивость митохондриального генофонда русских // В сборнике трудов VI Межрегиональной конференции молодых ученых (19-20 мая 2016 г., Магадан). Магадан: СВКНИИ ДВО РАН. 2016. С. 11.

18. Malyarchuk B., **Litvinov A.**, Derenko M. Mitochondrial haplogroup H diversity in Russians based on complete mitogenome analysis // European Journal of Human Genetics. 2016. V. 24. E-Suppl. 1. P. 482. (Abstracts of the European Conference of Human Genetics 2016. May 21-25. 2016. Barcelona, Spain).

19. **Литвинов А.Н.** Изменчивость митохондриальной ДНК в популяциях русского населения Восточной Европы // Материалы докладов 6-ой Всероссийской научной конференции «Чтения памяти академика К.В. Симакова» (22-24 ноября 2017 г., Магадан.). Магадан: СВКНИИ ДВО РАН. С. 151-154.

20. **Литвинов А.Н.** Изменчивость митохондриальной ДНК в популяциях русского населения Восточной Европы // В сборнике трудов VII Межрегиональной конференции молодых учёных (24-25 мая 2018 г., Магадан). Магадан: СВКНИИ ДВО РАН. 2018. С. 68-71.

21. Kovačević-Grujičić N., Davidović S., Malyarchuk B., Aleksić J., Grzybowski T., Derenko M., **Litvinov A.**, Stevanović M. Insights into the mitochondrial gene pool of Serbian population: phylogenetic and phylogeographic analysis // Biologia Serbica. 2018. V. 40. N. 1 (Special Edition). P. 36. (Book of Abstracts of Belgrade Bioinformatics Conference 2018. 18-22 June 2018, Belgrade, Serbia)

22. Kovacevic-Grujicic N., Davidovic S., Malyarchuk B., Grzybowski T., Aleksić J.M., Derenko M., **Litvinov A.**, Rogalla-Ładniak U., Stevanovic M. Whole mitochondrial genome diversity in Serbian population: phylogenetic and forensic aspects // In: Book of Abstracts of the VI Congress of the Serbian Genetic Society. 13-17 October 2019. Vrnjačka Banja, Serbia. P. 157.

## **Благодарности**

Автор выражает глубокую благодарность коллективу лаборатории генетики ИБПС ДВО РАН (Б.А. Малярчуку, М.В. Деренко, Г.А. Денисовой) за всестороннюю помощь и поддержку в проведении диссертационного исследования. Автор очень признателен за предоставленные для исследования образцы ДНК коллективам лаборатории генетики человека Института общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН (О.В. Жуковой, А.Н. Грошевой, И.Ю. Морозовой, С.Ю. Рычкову, О.Ю. Наумовой, Шнейдеру Ю.В.), сотрудникам Института молекулярной генетики и генетической инженерии Белградского университета (Белград, Сербия) (N. Kovačević-Grujić, S. Davidović), сотрудникам Института геномной медицины и редких заболеваний Университета Семмелвейс (Будапешт, Венгрия) (K. Pentelenyi, M.J. Molnar).

Работа получила финансовую поддержку РФФИ (гранты 14-04-00131 и 16-34-00014).