

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ФАНЛАР АКАДЕМИЯСИ
ИММУНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ ВА ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ҲУЗУРИДАГИ ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ
16.07.2013.Тиб.16.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ФАНЛАР АКАДЕМИЯСИ
ИММУНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ**

ХЕГАЙ ТАТЬЯНА РУДОЛЬФОВНА

МАРКАЗИЙ ОСИЁНИНГ МУЛЬТИГЕНЕТИК ЛАНДШАФТИ

**14.00.20 – Тиббий генетика
14.00.36 - Аллергология ва иммунология
(тиббийёт фанлари)**

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2014

Докторлик диссертацияси автореферерати мундарижаси
Оглавление автореферата докторской диссертации
Content of the abstract of doctoral dissertation

Хегай Татьяна Рудольфовна Марказий Осиёнинг мультигенетик ландшафти.....	3
Хегай Татьяна Рудольфовна Мультигенетический ландшафт Центральной Азии	31
Tatyana Rudol'fovna Hegay Multigenetic landscape of the Central Asia.....	59
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works.....	83

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ФАНЛАР АКАДЕМИЯСИ
ИММУНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ ВА ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ҲУЗУРИДАГИ ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ
16.07.2013.Тиб.16.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ФАНЛАР АКАДЕМИЯСИ
ИММУНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ**

ХЕГАЙ ТАТЬЯНА РУДОЛЬФОВНА

МАРКАЗИЙ ОСИЁНИНГ МУЛЬТИГЕНЕТИК ЛАНДШАФТИ

**14.00.20 – Тиббий генетика
14.00.36 - Аллергология ва иммунология
(тиббийёт фанлари)**

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2014

Докторлик диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида 20.02.2014/В2013.2.Тиб2 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси Иммунология институтида бажарилган.

Докторлик диссертациясининг тўла матни Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси Иммунология институти ва Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги 16.07.2013.т.б.16.01 рақамли фан доктори илмий даражасини берувчи илмий кенгаш веб-саҳифасида www.immunology.uz манзилига жойлаштирилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз) веб-саҳифада www.immunology.uz манзилига ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида www.ziyo.net манзилига жойлаштирилган.

**Илмий
маслаҳатчилар:**

Арипова Тамарахон Уктамовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Professor **Evelyne Heyer**

**Расмий
оппонентлар:**

Хаитова Назира Мусаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Исмаилова Гули Аминжановна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Аскарров Тохир Аскарлович
тиббиёт фанлари доктори

**Етакчи
ташкилот:**

Россия Федерал тиббий-биологик агентлиги
«Иммунология институти» Давлат илмий маркази,
Москва

Диссертация ҳимояси Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси Иммунология институти ва Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги 16.07.2013.Т.б.16.01.рақамли Илмий кенгашнинг «___» _____ 2014 й. соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100060, Тошкент, акад. Я. Ғуломов кўч., 74. Тел./факс: (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru).

Докторлик диссертацияси Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси Иммунология институти Ахборот-ресурс марказида 02 рақами билан рўйхатга олинган, диссертация билан АРМда танишиш мумкин (Манзил:100060, Тошкент, акад. Я. Ғуломов кўч., 74. Тел.: (99871) 233-92-83).

Диссертация автореферати 2014 йил «___» _____ да тарқатилди.

(2014 йил _____ даги № _____ рақамли реестр баённомаси).

Т.У.Арипова
Фан доктори илмий даражасини берувчи
Илмий кенгаш раиси, т.ф.д., профессор

З.С.Камалов
Фан доктори илмий даражасини берувчи
Илмий кенгаш илмий котиби, т.ф.д.

А.А.Батирбеков
Фан доктори илмий даражасини берувчи
Илмий кенгаш ҳузуридаги илмий семинар
иси, т.ф.д., профессор

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АННОТАЦИЯСИ

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Инсон популяцияларининг генетик хилма-хиллигини ўрганиш, унинг генофонди шаклланиши сцена-рийлари борасидаги тадқиқотлар замонавий генетиканинг энг истиқболли йўналишларидан биридир. Ушбу фан соҳасининг жадал ривожланиши инсон томонидан қитъаларнинг эгалланиш йўллари аниқлашга имкон берди. Марказий Осиё халқларини ўрганиш бу йўналишда жуда қизиқарли маълумотларни бериши мумкин, зеро Марказий Осиё ўзининг географик жойлашуви бўйича Европа ва Осиё ўртасидаги боғловчи халққа бўлиб хизмат қилади. Тарихий этнографик ва археологик тадқиқотлар маълумотларига кўра, ушбу ҳудуд замонавий одам аجدодларининг қадимда шаклланишида ва Евроосиё бўйича тарқалишида муҳим роль ўйнаган. Марказий Осиё халқлари ҳақидаги маълумотлар, ҳатто ўрганилган генетик маркерлар бўйича ҳам, бўлинган ва тасодифий характерга эга эканлигини кўрсатади. Бундан ташқари, тарихий, археологик, палеонтологик ва баъзи бир антропогенетик тадқиқотларга кўра, ушбу ҳудуд ҳозирги одам аجدодларининг Евроосиё қитъаси бўйлаб тарқалишида маълум роль ўйнаганлигини кўрсатади. Шу сабабдан, Марказий Осиё аҳолиси генофонди ҳақидаги янги ва аввал йиғилган маълумотларга комплекс баҳо бериш ва умумлаштириш жуда муҳим, чунки ушбу минтақа аҳолиси генофондининг мураккаб популяцион тизим сифатидаги таҳлилий тадқиқотлари мавжуд эмас.

Одам популяцияларининг генетик тузилишини ўрганишда уларнинг бўлиниши ва тузилиши ҳақида тасаввурга эга бўлиш учун, ҳамда популяциялар ўртасидаги генетик муносабатларнинг хусусиятларини аниқлаб бериш учун турли усуллар ишлатилади. Уларнинг орасида популяциялар ўртасидаги генетик масофаларни кўп ўлчамли статистик ёндашув ёрдамида таҳлил қилиш усули алоҳида ўрин тутди. Янада аниқроқ тасаввур қилиш учун популяциялар ўртасида дендрограммалар бўйича жойнинг “генетик ландшафти” тузилади, унда популяциянинг генетик тузилиши эквидистант шакллар ёрдамида тасвирланади, популяциялар ўртасидаги генетик масофасига қараб популяциялар кетма-кет бирлаштирилади ва шу тарзда генетик ландшафт ҳосил бўлади. Ушбу усул нафақат элементар популяциялар чегараларини ажратиш учун восита бўла олиши мумкин, балки популяциянинг табиий тарихий бирлик сифатида чегара ва ўлчамларини аниқлаш учун самарали ёндашув бўлиб ҳисобланади.

Мультигенетик ландшафт маълум ҳудуд ва этносларга хос бўлган турли генетик тизимлар мажмуаси бўлиб, улар, ўз навбатида, ўзининг географик ареали, географик ва тарихий-маданий чегараларига эга.

Ушбу шартли чегара орасидан генлар оқими ўтади, аммо уларнинг ареал доирасидаги фаоллиги камроқдир. Бу чекланишлар бир хил эмас, ўзгарувчан, шу билан бирга, мутлақо реалдир. Уларни никоҳ миграциялари тузилишини ўрганиш мисолида аниқлаш мумкин. Шу сабабли турли популяциялар

антропогенези, албатта, бир-биридан фарқ қилади. Этногенетик таркиб вақт ўтиши билан наслдан-наслга ўзгариб боради, демак, нафақат ҳозирги вақтдаги генофонд тузилишини билиш, балки уни шаклловчи ва ўзгартирувчи генетик жараёнларни ҳам ўрганиш лозимдир. Юқоридагилардан келиб чиқадики, мультигенетик ландшафтларни тадқиқ қилиш демография, тиббий генетика, антропология, этнология, археология ва халқлар тарихи, яъни, табиий ва гуманитар билим соҳалари билан узвий боғлиқдир.

Геном хилма-хилликини ўрганиш нафақат турли миллатларнинг келиб чиқиши ва генетик тарихини билиш, балки ирсий ва мультифакторли касалликлар молекуляр эпидемиологиясининг асоси бўлиб ҳам ҳисобланади. Ҳар бир ҳудуд ўзида маълум ва кенг тарқалган генетик детерминирланган касалликлар тўплами билан тавсифланади. Турли минтақаларда у ёки бу касалликлар тарқалишининг сабабларини тушуниш ҳамда уларни эрта ДНК-ташхислаш ва самарали профилактика қилиш учун, авваламбор, касалликнинг ривожланишини аниқлаб берувчи популяцион тадқиқотларни ўтказиш зарурияти пайдо бўлди.

Тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар тараққиётининг устувор йўналишларига мослиги. Ушбу тадқиқот Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар ривожланиши устувор йўналишларига мос ДИТД-9 «Инсон касалликлари профилактикаси, ташхиси, даволаш ва реабилитацияси янги технологияларини ишлаб чиқиш» дастури асосида амалга оширилган.

Диссертация мавзуси бўйича халқаро илмий тадқиқотлар шарҳи.

Дунё аҳолисининг демографик ва миграцион жараёнлари, турли касалликларга нисбатан чидамлилиги ва мойиллигини ўрганиш билан боғлиқ тадқиқотлар замонавий биомедицинанинг устивор йўналишларидан биридир.

Яқинда пайдо бўлган геном технологиялари ва манбалари (НАР МАР, 1000 геномлар ва б.) ривожланиши популяция даражасида инсон генетик вариациялари тадқиқотлари учун генетик детерминирланган мультифакторли касалликлар ривожланиш жараёнларини тушуниш нуқтаи назаридан табиий танланишни ўрганишда инсонлар учун ҳал қилувчи ҳисобланади. Бугунги кунда инсон геномикаси бўйича миллий дастурлар дунёнинг 20 дан ортиқ давлатларида қабул қилинган (АҚШ, Буюк Британия, Франция, Германия, Япония, Корея, Китай, Россия ва бошқалар). Кўплаб халқаро ва миллий даражадаги дастурлар шуни кўрсатдики, генетик хилма-хиллик ва генетик детерминирланган касалликлар частотасига этно-социал, никоҳ, иқлимга оид ва ҳудудий омиллар таъсир қилади.

Шу билан бирга, охириги йилларда биомедицина генетик технологиялари аҳамиятли иқтисодий ўсишни кўрсатди. Масалан, Burrill & Company (АҚШ) молия компанияси маълумотларига кўра 2012 йилнинг якунида генетик технологиялардан олинган тоза даромад 23% ни ташкил қилган, дори-дармонлар ишлаб чиқарувчи компанияларнинг даромади эса 1,1% нигина ташкил қилган.

Замонавий босқичда геном тадқиқотларининг мазкур йўналишлари ривожланиши нафақат инсон касалликларининг биомедицина асосларини тушуниш учун муҳимдир, балки иқтисодий секторга аҳамиятли хисса қўшиши мумкин.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Марказий Осиё аҳолиси генофонди тўғрисидаги генетик маълумотлар камдан-кам учрайдиган, бўлинган, тасодифий характерга эга маълумотлардир (R.Wells, 2001; D.Comas, 2004). Марказий Осиё халқларининг комплекс, тизимли генетик таҳлили бўйича тадқиқот ишлари мавжуд эмас.

Диссертациянинг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги қуйидаги лойиҳаларда ўз аксини топган:

республика илмий-техника дастурлари бўйича 4 та илмий лойиҳада (ФТМ № ФМ4-157 «Ўзбекистон ҳудудида яшовчи асосий Марказий Осиё халқларида NRY ва мтДНК молекуляр полиморфизми»; ДФТҚ № 98-00 «Ўзбекистонда В гепатити вирусининг идентификацияси»; ЎЗР ФА ФАТ №105-02 «Ўзбекистонда В гепатити вирусининг янги генотипи»; ФА-Ф11-Т 111 «II типдаги қандли диабет эрта комплекс ташхислаш алгоритмларини ишлаб чиқиш»);

халқаро илмий грантлар бўйича 4 та илмий лойиҳада (Ўзбек-япон қўшма лойиҳаси «Molecular Epidemiology of Viral Hepatitis in Uzbekistan» Grant in Aid for Scientific Research & Viral Hepatitis Research Foundation of Japan; Ўзбек-француз қўшма лойиҳалари «Origin of man, language and languages» the European Science Foundation (ESF), «Deciphering the complex evolution of genes involved in human adaptation to diet» (ESF); Ўзбек-немис қўшма лойиҳаси «Diversity of *Helicobacter pylori* in human populations of Central Asia» WV Foundation).

Тадқиқотнинг мақсади Марказий Осиёнинг маҳаллий халқларининг демографик, филогенетик ва эволюцион хусусиятларини митохондриял ДНК (мтДНК), Y-хромосомаси (NRY), X-хромосомасининг микросателлитлари ҳамда *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) ва В гепатити вируси (HBV) иммуногенетик вариантлари генетик хилма-хиллигини асосида уларнинг генофонди тузилишини тавсифлашдан иборат.

Мақсадга эришиш учун қуйидаги **тадқиқот вазифалари** ҳал қилинди:

Марказий Осиё территориясида яшовчи беморлардан ажратиб олинган *H.pylori* ва HBV нинг иммуногенетик ва регионал вариантларини дунёнинг бошқа ҳудудларидаги вариантлари билан қиёсий филогенетик таҳлили орқали тавсифлаш;

Марказий Осиё популяциялари генетик дифференциация даражаси ва генетик хилма-хиллигини мавжуд популяцион-генетик объектлар маълумотлари - мтДНК, NRY, аутосома ва X-хромосома маркерлари бўйича аниқлаш;

Wells RS, Yuldashova N, Ruzibakiev R et al: The Eurasian Heartland: A continental perspective on Y-chromosome diversity// Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2001. –vol. 98. – pp. 10244-10249.
Comas D, Plaza S, Wells RS, et al: Admixture, migrations, and dispersals in Central Asia: evidence from maternal DNA lineages//Eur J Hum Genet. - 2004. – vol. 12. -pp.495–504.

Марказий Осиё популяциялари генофондига Евроосиё ғарби ва шарқи популяциялар ирсиятининг ҳудудий, этник, субэтник ва элементар популяциялар даражасида қўшган ҳиссасини баҳолаш;

этнографик, ижтимоий ва лингвистик маълумотларни ҳисобга олиб мтДНК, аутосома, X-хромосома ва NRY маркерларининг генетик хилма-хиллиги асосида регион популяцияларининг ўзаро муносабатлари хусусиятларини ўрганиш;

mtДНК, NRY, X-хромосома ва аутосома маркерлари полиморфизми бўйича регионал, секс-специфик генетик ва ижтимоий тузилмаларни баҳолаш;

mtДНК, NRY, аутосома ва X-хромосома маркерлари ҳамда *H. pylori* ва *HBV*нинг иммуногенетик вариантлари бўйича Марказий Осиё халқларининг қадимий миграция йўллари ва шаклланиш сценарийларини аниқлаш;

барча ўрганилган популяция – генетик кўрсаткичларни қиёсий таҳлил қилиш йўли билан Марказий Осиё популяцияларининг Евроосиё ва дунё генофонди тизимидаги ўрнини белгилаш.

Тадқиқот объекти сифатида ўзбек, қорақалпоқ, тожик, қozoқ, туркман, қирғизлардан ташкил топган Марказий Осиёнинг 6 та маҳаллий халқидан, 26 та туркий ва ҳинд-эрон популяцияларидан 1874 нафар киши танлаб олинган.

Тадқиқот предмети - В гепатити вируси, *H.pylori* ва одам ДНКлари намуналаридан фойдаланилган.

Тадқиқот усуллари. Тадқиқот жараёнида клиник-инструментал, бактериологик, иммуно- ва молекуляр-генетик ҳамда кенг спектрдаги статистик таҳлил усулларида фойдаланилган.

Диссертация тадқиқотининг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор Марказий Осиёнинг 6 та халқига қиравчи 26 та популяция гуруҳи генофонди тузилиши яхлит популяцион тизим сифатида кенг миқёсли генетик объектлар ёрдамида аниқланган;

илк бор мазкур халқлар таркибидаги гуруҳлар генофонди тузилишининг батафсил тавсифи берилган ва олинган натижалар асосида ҳар бир генетик объект типининг информативлиги баҳоланган;

биринчи марта Евроосиё ғарбий ва шарқий линиялари бўйича тадқиқ қилинган генетик маркерларининг ўзаро нисбати комплекс аниқланган, ушбу ҳудуд умумий генетик хилма-хиллиги ва популяцияларининг генетик дифференциация даражалари баҳоланган;

илк бор мазкур генетик объектлар асосий гаплогуруҳларининг филогенетик таҳлили таърифланган;

илк маротаба қўшни ҳудудлар ва Евроосиё популяциялари генофонди тизимида Марказий Осиё халқларининг ўрни асослаб берилган;

биринчи марта Марказий Осиёнинг 6 та этносида мультиген патологиялар шаклланишини башоратлашда зарур бўлган ҳудуд эволюция ва адаптация механизмлари таърифланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

тадқиқ қилинган Марказий Осиё халқлари генофонди ҳақидаги маълумотлар базаси ва ноёб антропогенетик хусусиятлари материаллари мазкур ҳудуд аҳолисининг тиббий-генетик ва экологик-генетик мониторинги учун фойдаланишда асос сифатида таклиф қилинган;

мультифакторли наслий патологиялар билан потенциал боғлиқ бўлган геном қисми шаклланишини башоратлаш учун генетик детерминирланган патологияларнинг тарқалиш асосларини ўрганишда, мутациялар частотали спектрини ва популяция хилма-хиллиги даражасини баҳолашда эволюцион ёндашувни қўллаш тавсия этилган;

тадқиқот натижаларини олий таълим муассасалари ва олий таълимдан кейинги шифокорлар тайёрлаш босқичида тиббиёт институтларининг тиббий генетика ва биология кафедраларида «генетика» бўлими бўйича ўқув дастурларига киритиш таклиф қилинган;

олинган натижаларни популяцион-генетик факторларни наслий касалликлар тарқалишидаги ролини ўрганиш ва Марказий Осиё маҳаллий аҳолисини генетик-эпидемиологик тадқиқотларини режалаштиришда тавсия этилган;

олинган натижалар наслий касалликлар тарқалишида популяцион-генетик омиллар ролини ўрганиш ва Марказий Осиё маҳаллий аҳолисида генетик-эпидемиологик тадқиқотларини режалаштириш учун тавсия этилган;

Марказий Осиё генофондини тадқиқ қилишдан олинган натижалар ҳудудда халқлар шаклланиши тарихи муаммоларини ечишда муҳим бўлгани учун тарих ва этнография мутахассислари учун тавсия этилган;

илмий жамоаларга ишлаб чиқилган мураккаб популяцион тизим таҳлили технологияси ва ҳар хил генетик маркерлар панеллари ёрдамида популяциялар дифференциациясини турли иерархик даражаларда баҳолаш ва натижаларни ўзаро солиштириш учун қўллаш таклиф этилган.

Олинган натижаларнинг ишончлилиги тадқиқотда қўлланилган замонавий, бир-бирини тўлдирувчи молекуляр-генетик, бактериологик, вирусологик, иммуногенетик ва биоинформацион усуллар асосида тасдиқланган. Таҳлилда турли усуллардан фойдаланиш бир хил маркёрлар учун таҳлил усулидан қатъий назар, ўзаро текширув ўтказиш ва мустаҳкам қонуниятларни топиш имкониятини беради. Таҳлил объективлигига эришиш учун генетик масофалар иккита турли усул ёрдамида визуализация қилинди: кўп қиррали шкалирлаш ва кластерли таҳлил.

Тадқиқот натижаларининг назарий ва амалий аҳамияти. Марказий Осиё маҳаллий этносларининг мултилокусли генетик тадқиқотлари натижалари фаннинг турли соҳалари: генетика, биомедицина, микробиология, вирусология, тарих, этнография, шунингдек тиббий амалиётда қўлланилиши мумкин. Тўпланган материал ва олинган натижалар ирсий патологиялар тарқалишида популяция-генетик омиллар ролини ўрганиш ва маҳаллий аҳоли орасида генетик-эпидемиологик тадқиқотларни режалаштириш учун ноёб база

ва таҳлилий асос бўлиб хизмат қилади. Тадқиқот натижалари қуйида келтирилган қатор илмий ва таълим муассасаларида қўлланилмоқда ҳамда ҳамкорликда ишлар олиб борилмоқда: Акад. В.Воҳидов номли Ўзбекистон Республикаси ССВ РИХМ, А ва Г РИИАМ, ТТА ҳамда Глобал тиббиёт ва соғлиқни сақлаш Миллий маркази (Япония), РТФА Умумий патология ва патофизиология ИТИ, Сколково инновация Марказининг атеросклероз ИТИ (Россия), Ноттингем Университети (Буюк Британия).

Тадқиқот натижасида йиғилган Марказий Осиё популяцияларининг ДНК коллекцияси келажакда популяция, эволюция, суд медицинаси ва тиббий генетик тадқиқотларда қўлланилиши мумкин. Тадқиқот материаллари биология, тиббиёт ва тарих фанлари бўйича илмий-ўқув жараёнида талабалар учун маърузалар курси сифатида қўлланилиши мумкин.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Тадқиқот натижалари асосида ишлаб чиқилган «ПЦР-ташхислаш: биоматериални танлаш, олиш, транспортировка қилиш ва сақлаш» ва «Хеликобактер инфекциясини ташхислаш усуллари» бўйича услубий қўлланмалари соғлиқни сақлаш амалиётига жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 18.06.2012 йилдаги 83/110-сонли ва 12.03.2014 йилдаги 2-сонли хулосалари).

Ишнинг апробацияси. Диссертация иши натижалари 20 та илмий-амалий анжуманда, жумладан 8 та халқаро конференцияларда апробациядан ўтди: «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (Москва, 2008); The XII 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); SBE 2010-Annual Meeting of the Society for Molecular Biology and Evolution (Лион, 2010); The XIV International Congress of Immunology (Кобе, 2010); the EECALink project conference FP7 EU (Брюссель, 2011); International seminar «Central Asian Anthropogenesis» together with Department «Man, Nature, Society CNRS» (Париж, 2012); 12 та республика конференцияларида, жумладан: «Иммунология ва аллергология долзарб муаммолари» (Тошкент, 2001, 2006, 2008, 2013), «Клиник иммунология, иммуногенетика: соҳалараро муаммолар» (Тошкент, 2010), проф.Р.М.Рузибакиев хотирасига бағишланган илмий-амалий конференцияда (Тошкент, 2011), «Uzbekistan-U.S. Life Sciences Collaboration: Defining the Opportunities» (Тошкент, 2012), «Марказий Осиёнинг антропо- ва этногенези генетик ва лингвистик нуқтаи назаридан» (Тошкент, 2013); Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси Иммунология институти лабораториялараро семинарлари ва илмий кенгаш қошидаги илмий семинарда (2008, 2011, 2012, 2013);

Натижаларнинг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 24 та илмий иш, шу жумладан, 14 таси халқаро тақризловчи журналларда чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш қисми, 5 боб, хотима, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати, 209 саҳифа матн, 23 та жадвал ва 25 та расмдан иборат.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида мавзунинг долзарблиги асосланган, диссертация ишининг мақсади ва вазифалари, тадқиқот натижаларининг илмий янгилиги, илмий ва амалий аҳамияти ифодаланган, ҳимояга олиб чиқиладиган асосий ҳолатлар таърифланган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши асосланган.

Диссертациянинг биринчи бобида – адабиётлар шарҳи – унда генетик детерминирланган патологияларнинг тарқалишини ўрганишда эволюцион ёндашиш, мультифакторли ирсий касалликлар билан потенциал боғлиқ бўлган геном қисмларини шаклланишини башоратлаш масалалари ёритилган.

Диссертациянинг иккинчи бобида тадқиқот материаллари ва усуллари ёритилган. Тадқиқотда қўйилган вазифаларни бажариш мақсадида қуйидаги тамойилларга амал қилган ҳолда таҳлил қилинди:

1. таҳлил қилинувчи популяцияларни иерархик даражасига мувофиқ танлаш. Популяция тизимининг учта даражасида таҳлил ўтказилди: *регионал, этник ва субэтник*. Аммо Марказий Осиё этносларини этник даражада қиёсий таҳлилни тўлиқ таърифлаш учун 2 та қиёсий таҳлил варианти ўтказилди: “*этнослар этнослар ўртасида*” ва “*этнослар Евроосиё ҳудудлари ўртасида*”.

А) “*этнослар этнослар ўртасида*”: Марказий Осиё генофондига генетик яқин бўлган ҳудуд халқлари билан қиёсланди; Б) “*этнослар регионлар ўртасида*”: Марказий Осиё этнослари генетик яқин бўлган ҳудудлар билан қиёсланди. Бу Марказий Осиё этник ўзгарувчанлиги таҳлилини турли ҳудудий генофондлар тафовути контекстида ўтказишга имкон берди.

2. Генофондлар таҳлили учун қўлланилган усуллар ва генетик объектлар (1-жадвал): а) партеногенетик маркёрлар гуруҳлари – мтДНК, ирсиятда аёллар линиясини ўрганиш учун HVС-I-ҳудуд ва эркаклар линиясини ўрганиш учун NRY; б) иккала жинсга тааллуқли бўлган кўплаб аجدодларнинг жамланган улушига асосланган популяция шажараси тўғрисида умумий тасаввур берувчи аутосома ва Х-хромосомаси маркёрларини ўрганиш; в) Евроосиё ландшафтида МО популяцияларининг кўп қиррали тизимини ўрганиш учун аҳолининг мультилокусли комплекс популяция-генетик таҳлили; г) *H.pylori* “уй хўжалиги” генларини ва *HBV S*-гени бўйича иммуногенетик вариантларининг ҳудудларда популяциялар миграцияси тарихини батафсил ўрганиш, инсон ДНКси бўйича анъанавий этногенетик таҳлил учун қўшимча восита сифатида қўллаш мумкин, чунки вируслар ва бактериялар *Homo sapiens* га нисбатан юқори сезувчанлик ва тезроқ эволюцион ривожланиш хусусиятига эга.

3. Қиёсланувчи этнос ва ҳудудларни тарихий-географик тамойилга асосланиб ташкил этиш. Адабий маълумотлар бўйича маркёрларнинг тўлиқ

панели келтирилмаган вазиятларда ҳудудлар макроҳудудларга бирлаштирилган.

1 - жадвал

Таҳлил қилинувчи маркерлар ва популяциялар

МАРКЕРЛАР			ХУДУД ВА ХАЛҚЛАР
Y-хромосома (105 популяциялар)			Марказий Осиёнинг 26 та популяцияси (ўзбеклар, тожиклар, туркманлар, қорақалпоқлар, қozoқлар, қирғизлар) Африка, Яқин Шарқ,Европа, Волга-Урал худуди, Кавказ, Осиё худудлари билан солиштирилган.
NR-Y	11 локуслар, 89		
мтДНК (105 популяциялар)			
HVS-I	121 полиморф сайтлар		
Аутосоммаркерлар (105 популяциялар)			
27 локуслар, 437			
X-хромосома (105 популяциялар)			
9 локуслар, 113			
Helicobacter pylori			Ўзбекистон ва Қирғизистон худудидан бўлган ўзбек, тожик, қирғиз штаммлари Ғарбий Европа, Сибирь, Яқин Шарқ изолятлари билан солиштирилган.
“Housekeeping” генлар	atpA, efp, mutY, ppa, trpC, ureI yphC	72 изолятлар	
B гепатити вируси			
A-G генотиплари	S-ген	118 изолятлар	Ўзбекистон ва Тожикистон худудидан бўлган ўзбек, қирғиз, тожик изолятлари Европа, Жанубий, Марказий ва Шимолий Америка, Африка, Узоқ Шарқ, Марказий, Шарқий, Жанубий ва Жануби-Ғарбий Осиё, Атлантика ороллари, Австралия вируси билан солиштирилган.

4. Кўп қиррали статистика усуллари ёрдамида генофонд таҳлили. Таҳлилда турли усуллардан фойдаланиш (генетик масофалар асосида – кластерли таҳлил, кўп қиррали шкалирлаш, корреляцион матрицалар асосида – факторли таҳлил) бир хил маркерлар учун таҳлил усулидан қатъий назар, ўзаро текширув ўтказишда ва мустаҳкам қонуниятларни топиш имкониятини беради. Таҳлил объективлигига эришиш учун генетик масофалар иккита турли усул ёрдамида визуализация қилинди: кўп қиррали шкалирлаш ва кластерли таҳлил.

Асосий статистик ёндашувлар: Neighbor-joining усули ёрдамида филогенетик таҳлил ўтказилди; Кимура усули ёрдамида генетик масофаларни жуфтли баҳолаш; мультилокусли маълумотлар таҳлили учун кластерли таҳлил ва кўп қиррали шкалирлаш усуллари қўлланилди; тахмин қилинувчи рекомбинант кетма-кетликлар таҳлили учун бутсканинг усули қўлланилди; Бутстреп қиймати ҳисоблаб чиқилди; χ^2 -квадрат максимизация усули ёрдамида тахминий узилиш нуқталари баҳоланди; факторли таҳлил корреляцион матрицаларни баҳолаш ёрдамида ўтказилди; изолятларнинг эволюция мероси бирлигининг эҳтимоллиги баҳоланди ва х.к. Натижалар ишончлилиги статистик таҳлилнинг барча усуллари ёрдамида тасдиқланган ҳолдагина ишончли деб тан олинди. Генетик масофалар харитаси Nei (1975) ва Cavalli-Sforza, Bodmer (1971)

га мувофиқ ҳисоблаб чиқилди. Картографик статистик таҳлил проф. E.Heyer (1997) томонидан ишлаб чиқилган ўзига хос дастур ёрдамида ва F.Austerlitz нинг (2003) мутациялар ёшини ҳисоблаш симуляцион дастури ёрдамида амалга оширилди. Таҳлилда қуйидаги дастурлар ишлатилди: 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, Leadmix 41, Batwing, ва бошқалар.

Диссертациянинг учинчи бобида Марказий Осиёда *H.pylori* изолятларининг мультилокусли этногенетик хилма-хиллиги бўйича натижалар келтирилган. Биз томондан Қирғизистон ва Ўзбекистон ҳудудидан олинган 72 та изолятнинг мультилокусли секвенирлаш натижалари Эроннинг 147 та ҳинд-эрон популяцияси натижалари билан географик/этник келиб чиқиши ва лингвистик гуруҳга мансублиги ҳисобга олинган ҳолда бирга таҳлил қилинди. Филогенетик таҳлил Европа ва Жанубий Африканинг 330 та *H.pylori* штаммлари ҳамда 147 та эрон ва 72 та Марказий Осиё изолятлари ўртасида ўтказилди. Ўтказилган тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатдики, Марказий Осиёда ажратиб олинган *H.pylori* штаммлари Европа (hpEurope) популяцияларига тааллуқли бўлиб, Испания, Буюк Британия, Финляндия, Туркия ва Италия штаммлари билан битта гуруҳга мансублиги аниқланди. Шу тариқа эрон изолятларини алоҳида штаммлар даражасида тоза, алоҳида популяцион тизим сифатида идентификациялаш мумкин бўлмади. Барча Марказий Осиё изолятлари hpEurope гуруҳининг ҳар хил популяциялари ўртасида жойлашган. Бундан ташқари, *H.pylori* штаммлари геномида ажод гуруҳлар нуклеотидларининг тақсимланиши уларнинг Европа популяцияларига тааллуқли эканлигини кўрсатди. Дастлаб кўрсатилганидек, *H.pylori* популяцияларининг бир нечта ажод гуруҳлари мавжуд: Africal, Africa2, EastAsia, Europe1 ва Europe2. Замонавий Европа ҳудудидан ажратиб олинган *H.pylori* штаммлари AE1 ва AE2 бактериялар популяциялари ўртасида рекомбинант бўлиши мумкин. Тахмин қилинишича, ушбу популяциялар микроорганизмлари Европага ҳар хил манбалардан келган: *H.pylori* нинг AE1 популяцияси – асосан Марказий Осиёдан, AE2 – Яқин Шарқ ва Шимолий Африкадан. Шу сабабдан *H.pylori* нинг асосий тарқалиш йўллари аниқлаш учун ҳар хил этник гуруҳлардан ажратиб олинган *H.pylori* штаммлари иерархик таҳлил ёрдамида таҳлил қилинди. Барча изолятлар 3 та ковариацион компонентларга бўлинди: ички популяцион компонент (ИП), популяциялар аро/гуруҳлар ичида (ПА/ГИ) ва гуруҳлараро (ГА). Ўзгарувчанлик кўрсаткичлари ИП, ПА/ГИ ва ГА компонентларида 94,30%, 1,67% ва 4,04% ни ташкил этди.

Шу тариқа популяциялар даражасида изолятларнинг ўзгарувчанлиги юқори эканлиги аниқланди. Индивидуал даражада кўринмайдиган генетик дифференциация изларини ўрганиш учун белгиланган жуфт популяциялар ўртасида F_{ST} ҳисобланди – Марказий Осиё гуруҳлари 5 та кластерга бўлиниб, улардан 3 тасида Марказий Осиё популяцияларига тааллуқли бўлмаган

компонент борлиги аниқланди. Эрон – араб популяцияси Фаластин ва Исроил штаммлари орасидаги кластерда гуруҳланади. Эрон шимолидаги Санадаждан бўлган курдлар ҳам ушбу гуруҳ билан ёнма-ён гуруҳланади. Карманшоҳдан иккинчи курд популяцияси ва Хуррамободдан Лора популяцияси (ғарбий марказий Эрон) Туркиядан бўлган штаммлар билан аниқ битта гуруҳни ташкил этади. Учинчи кластер ўзбек ва тожик популяциялари ҳамда шимоли-шарқий Эрон популяцияларидан (Сари ва Машҳад) ташкил топган. Яъни, тожик, ўзбек ва шимолий Эроннинг эрон популяциялари ўртасидаги яқинлик аниқланди. Қирғиз штаммлари Сибирь (Россия) популяцияларига яқин эканлиги аниқланди, бу генетик, археологик ва тарихий маълумотлар билан ҳам тасдиқланади; уларга кўра, Олтой – замонавий қирғизларнинг этник манбаидир. Ўзбек штаммларининг баъзи эрон изолятларига яқинлигини ўзбек, тожик ва шимоли-шарқий эронликларнинг этник илдизлари муштараклиги билан изоҳласа бўлади.

Марказий Осиёдан бўлган *H.pylori* штаммлари Ғарбий Европа изолятларига ўхшаш бўлиб, юқорида таърифланган *hrEurope* популяциясини ташкил этади. *hrEurope* популяцияси 2 та ҳар хил бўлган AE1 ва AE2 популяцияларидан ташкил топган бўлиб, популяцияларнинг пропорционал нисбати жойига қараб ўзгаради. Марказий Осиё популяциялари ҳам ушбу иккала аجدод популяцияларидан ташкил топганлиги аниқланди.

Диссертациянинг тўртинчи бобида *HBV* нинг геногеографик хилма-хиллиги бўйича тахлилий материал келтирилган. *HBV* нинг ўзбек популяциясида генотипларнинг хилма-хиллиги юқори бўлиб чиқди – ўрганилган 7 та генотипдан 4 таси (A, C, D, G) аниқланди, улардан D ва A генотиплари кўпроқ учраганлиги аниқланди, улар мувофиқ равишда 78% ва 19% ни ташкил этди. *HBV* генотипларининг этник мансублиги бўйича тақсимланишининг таҳлил натижаси қуйидагича: A генотипи ўзбек ва тожик миллатлари ўртасида кўпроқ учради, D генотипи барча этник гуруҳлар учун универсал бўлди, C генотипи корейслар (60%) ўртасида кўпроқ учради ва ўзбеклар ўртасида ҳам кўп (40%) учради.

Маълум бўлишича, генотиплар тақсимооти географик ҳудудларга боғлиқ равишда ўзгаради. Бу, эҳтимол, уларнинг келиб чиқиши турлича эканлигини кўрсатади. Ундан ташқари, бу одам миграцияси йўналишлари билан ҳам боғлиқ. P.Simmonds (2000, 2005) маълумотларига кўра одам, шимпанзе, гиббон ва орангутангда учрайдиган *HBV* вариантлари филогенетик жихатдан ўзаро яқин экан. Шимпанзеларда аниқланган *HBV* вируси одамлардан ажратиб олинган вариантларга жуда яқин эканлиги аниқланди, айниқса E генотипи – “Африка” варианты, бугунги кунда ҳам Африка қитъасида кўпроқ учрайдиган вариантлардан биридир. Маҳаллий *HBV-D*-генотиплари филогенетик таҳлили шуни кўрсатдики, бизнинг *HBV-D1* вариантлари “Африка, Европа, Осиё” *HBV-D* вариантлари билан битта кластерда жойлашган, яъни, Марказий Осиё изолятлари Африка, Жанубий/Шарқий Евроосиё ва Европа вариантлари билан яқин эканлигини кўрсатади.

Бир қатор мустақил тадқиқотлар натижаларига кўра геномдаги энг кам фарқ шимпанзе ва инсон геномларида аниқланди, *Homo sapiens* нинг ватани эса, маълум бўлишича, Африка қитъасидир. Ўтказилган таҳлилларга кўра вирус ва унинг эгаси ўртасидаги яқинлик шимпанзе – Африка, Африка – Жанубий/Шарқий Евроосиё – Марказий Осиё – Европа даражаларида кузатилади. *Homo sapiens* нинг ўтроқ ҳаёт тарзига ўтиш жараёнида ирқлар ва этник гуруҳлар шаклланигандай, эҳтимол, худди шундай, параллел равишда *HBV* эволюцияси ҳам кечган бўлиши мумкин – мутациялар/рекомбинациялар асосида генотиплар пайдо бўлган бўлиши мумкин.

Эҳтимолга кўра, Африка нафақат инсоннинг, балки *HBV* вирусининг ҳам “бешиги” бўлиши мумкин, демак, уларга қадимий эволюцион жараёнларнинг умумийлиги хосдир. Ўзбекистондаги *HBV* нинг тарқалиш даражаси юқориликни инобатга олиб, “Марказий Осиё вирусининг” генотипик хилма-хиллиги, *HBV* нинг бошқа ҳудуддаги изолятлари билан қиёсий-этногеографик таҳлиliga кўра шуни тахмин қилиш мумкинки, Марказий Осиё *HBV* бўйича эндемик регион бўлиб, қитъанинг нафақат *Homo sapiens* томонидан фаол ишғол қилинишида, балки *HBV* нинг Евроосиё ҳудуди бўйлаб тарқалишида маълум роль ўйнайди.

Диссертациянинг бешинчи бобида Марказий Осиёнинг этногенетик ландшафтини ўрганиш натижалари тасвирланган.

Уругдан қабилагача. 11 STR NRY локуслари битта уруғ даражасидаги қозоқ, туркман, қорақалпоқ популяцияларидаги таҳлили максимал фоиздаги генетик яқинликни, мос равишда 0,54 ($p<0,001$); 0,34 ($p<0,01$) ва 0,77 ($p<0,001$) кўрсатди. Аммо, қозоқ, туркман, Қўнғирот қорақалпоқлари, ўзбеклар ва Тўрткўл қорақалпоқлари популяциялари учун кланлар даражасида генетик яқинлик фоизи анча кам бўлганлиги, мос равишда 0,30 ($p<0,01$); 0,21 ($p<0,001$) ва 0,40 ($p<0,001$); 0,07 ($p<0,05$) ва 0,09 ($p<0,05$) аниқланди. Қабила даражасида эса генетик яқинлик умуман аниқланмади: -0,02 ($p<0,05$); -0,04 ($p<0,001$); -0,07 ($p<0,01$); -0,0011 ($p<0,1$) ва -0,10 ($p<0,01$) мос равишда.

Шу тариқа, этнослар ўртасидаги этнос тизимининг асоси сифатида қабул қилинган қон - қариндошлик уруғ ёки клан даражасидагина биологик асосга эгадир. Аслида, генетик қариндошлик нуқтаи назаридан, қабила – бу турли генетик манбали кланлар конгломератидир. Аниқроқ айтадиган бўлсак, бундай “қон - қариндош аجدод-асосчиси” кланларни ижтимоий жихатдан бирлаштириш учун керак бўлган. Бундан ташқари, бизнинг маълумотлар шуни кўрсатдики, уруғ ва клан даражасида популяциялар тузилиши эндогам бўлган. Y-хромосоманинг генетик хилма-хиллиги тўғрисидаги маълумотлар асосида ҳар бир этнос ичидаги популяциялар учун популяциянинг самарали миқдорини ва гуруҳнинг минимал ёшини ҳисоблаш мумкин. Бирламчи дивергенциянинг ўртача коэффиценти барча популяцияларда >1000 йилдан зиёд; қорақалпоқ популяциялари бундан мустасно – улар учун коэффицент 880 йилни ташкил этди. Бу маълумотлар популяция ёшини эмас, балки этнос пайдо бўлишининг минимал вақтини кўрсатади. Бизнинг маълумотлар Марказий Осиё

популяцияларининг пайдо бўлиши ҳақидаги барча маълум тарихий ёзувларга зиддир. Шунини таъкидлаш жоизки, ўзбек, қирғиз ва қозоқларнинг давлат тузуми 14-17 асрлардан бошланган, аммо уларнинг этнос сифатидаги генетик шаклланиши 1000 йилдан олдин бошланган.

Марказий Осиё халқларининг генетик ва ижтимоий тузулишининг қиёсий таҳлили. Марказий Осиёнинг 12 та чорвадор ва 9 та фермер популяциялари аёллар линияси бўйича ўтадиган HVS-1 мтДНК полиморфизмлари таҳлил қилинди, параллел равишда 11 та чорвадор ва 7 та фермер популяцияларининг олтига STR NRY генетик хилма-хиллиги таҳлили қилинди. Иккала тизим ҳам чорвадор ва аграр популяцияларни генетик хилма-хиллиги ва демографик ўсишини қиёсий баҳолаш учун таҳлил қилинди. Популяцион хилма-хилликни баҳолаш учун ишлатиладиган мтДНК таҳлилида гетерозиготалик кўрсаткичи (H) ва жуфт фарқнинг (p) ўртача сони чорвадор ($H=0,99$; $p=5,29$) популяцияларда ва фермер ($H=0,99$; $p=5,32$) популяцияларида юқори эканлиги аниқланди, H ва p кўрсаткичларини иккала популяцияларда озгина фарқи билан ҳам (иккала кўрсаткич учун Wilcoxon тести $p>0,1$). Чорвадор ва фермер популяциялари ўртасида дифференциация даражаси пастлиги аниқланди ($F_{ST}=0,01$; $p>0,1$). Бундан ташқари, иккала гуруҳ популяциялари нейтралликка кўрсаткичлар тести неготивлигини кўрсатди (D) Tajima: 21,90 ва 21,76 чорвадор ва фермер популяцияларида, ($p>0,1$), бу демографик ўсишнинг белгиси бўлиб ҳисобланади.

мтДНК маълумотларига зид равишда, NRY бўйича олинган H кўрсаткичлари чорвадор гуруҳларда аграр популяцияларга қараганда пастроқ, бунга мувофиқ равишда 0,86 ва 0,99 ($p<0,01$). Айнан шундай маълумотлар жуфтли анализ кўрсаткичлари (p) бўйича ҳам олинди, бунда ҳам чорвадор (2,86) популяциялардаги кўрсаткич аграр (3,59) популяцияларга нисбатан камроқлигини кўрсатди ($p<0,01$). Бундан ташқари, номад (чорвадор) популяцияларда популяцион дифференциация даражаси (R_{ST}) фермер популяцияларига нисбатан юқориқлигини кўрсатди, бунга мувофиқ равишда 0,19 ва 0,06 ташкил этди, ($p<0,01$). Аммо, дифференциация даражасининг бундай юқори кўрсаткичлари йирик геногеографик дистанциялар натижаси эмас. Демографик ўсиш кўрсаткичлари (r) чорвадор популяцияларда камроқ бўлган, лекин фарқи жуда кам бўлган, мувофиқ равишда 1,004 ва 1,008, ($p=0,056$).

Умуман олганда, мтДНК бўйича натижалар шунини кўрсатдики, иккала популяцияларда популяция ичидаги хилма-хиллик даражаси юқори бўлиб, популяциялар аро эса хилма-хиллик даражаси пастлигини кўрсатди. Бундан ташқари, иккала гуруҳда жадал демографик ўсиш кузатилади. NRY бўйича олинган маълумотлар эса иккала гуруҳ популяциялари ўртасида аҳамиятли фарқ борлигини кўрсатди: номад популяцияларида популяция ичидаги фарқ даражаси анча кам бўлиб, популяциялараро эса фарқ даражаси анча юқориқлигини кўрсатди ва фермер популяцияларига нисбатан демографик ўсиш даражаси камайиб бориш тенденцияси борлигини кўрсатди.

Чорвадор популяцияларининг MDS-таҳлилига кўра қорақалпоқ популяциялари ичида индивидуал кластерлар борлиги аниқланди, ушбу кластерлар битта кланга тегишли бўлиб, бир хил Y-STR гаплотипга эга экан. Бу генетик бир хил бўлган ва битта камайиб боровчи гуруҳларга қарашли бўлган (уруғ ёки клан) кластерларни биз “идентификацион ядро” деб атадик. Ўрганилган идентификацион ядролар NRY мос бўлиб, асосан, чорвадор популяцияларига тааллуқли эканлиги аниқланди. Аслида, улардан фақат баъзилари NRY учун аграр популяцияларда ва мтДНК учун аграр ва чорвадор популяцияларда кўриб чиқилди. Бундан ташқари, бир хил гаплотип (C) ташиб юрувчи индивидлар ўртача сони NRY бўйича номадларда (2,71) аграр (1,15) популяцияларга нисбатан кўпроқ бўлиб чиқди ($p<0,01$). Бу кўрсаткич мтДНК бўйича ҳам иккала гуруҳлардаги ўртача кўрсаткичдан (C) ҳам юқорироқ бўлган, мувофиқ равишда 1,19 ва 1,21. NRY бўйича идентификацион ядролар кўрсаткичларини корректлигини таъминлаш мақсадида номад гуруҳларда пухталиқ билан яқин қариндошлиги бўлмаган, яъни, камида икки авлод давомида қариндошлиқ кузатилмаган эркаклар танлаб олинди. Шу сабабдан, идентификацион ядролар, эҳтимол, чорвадор популяцияларнинг патрилинеал камайиб боровчи гуруҳларининг (популяциялар қабиаларга, қабиалар кланларга, кланлар уруғларга бўлинади) ички динамикасининг тўғридан-тўғри натижаси деб ҳисоблаш мумкин.

Қўшимча тарзда номадлар ижтимоий тузуми БКБчКч-моделли ёрдамида (Битта Катта Бир неча Кичкина) таҳлил қилинди. Ушбу модель ёрдамида панмиксия (БК - Битта Катта) хос бўлган популяцияларда генетик хилма-хиллик эволюциясини таққослаш мумкин ва худди шундай ўлчовдаги, лекин бир нечта алоҳида локал демларга (БчКч) бўлинган популяцияларда таққослаш мумкин. Чорвадор популяциялар, эркакларни назарда тутганда, БчКч - Бир неча Кичкина популяцияларга ўхшаш (хар битта қуйи гуруҳ – бу алоҳида локал дем, миграциясиз), узок муддатда NRY генетик дрейфнинг комплекс таъсири остида ва чизиқли ўчиш жараёни таъсири остида ($H=0,86$; $C=2,71$; $P_S=27\%$) хилма-хиллигини йўқотади. Бошқа томондан, аёллардаги демлараро миграцияларнинг юқори даражаси номад популяцияларидаги аёллар популяциянинг БК кўрсаткичларига мос келишини кўрсатади, узок вақт мобайнида митохондриял хилма-хиллик даражаси сақланиб қолади ($H=0,99$; $C=1,19$; $P_S=74\%$). Ўзбеклар ўртасида генетик хилма-хиллиқни ўрганиш ҳаёт тарзининг ўзгариши билан боғлиқ бўлган демографик жараёнларни аниқлаб берди. NRY бўйича генетик хилма-хиллик кўрсаткичлари ўзбекларда ($P_S=0,48$; $C=1,54$) худди ҳинд-эрон дехқон этнослариники ($P_S=0,45$; $C=1,69$) каби эканлиги аниқланди. Эҳтимол, ўзбекларнинг бирламчи таркибида ҳинд-эрон гуруҳлари борлигидан ташқари, чорвадор ижтимоий тузулишидаги бундай ўзгаришлар охирги бир неча асрлар мобайнида кўчманчи ҳаёт тарзини ўтроқ ҳаёт тарзига ўзгариши билан боғлиқ бўлиши мумкин. NRY бўйича ўзбеклар ва тожиклар ўртасидаги хилма-хиллик чорвадор ижтимоий тизимнинг изларини ўз таркибига олмаган. Бу фикр NRY бўйича Ўзбекистоннинг жанубий ва шимолий ҳудудидаги ўзбекларни

қиёслаганда ўз тасдиғини топди (мувофиқ равишда $P_s=0,93$ ва $0,48$; $C=1,04$ ва $1,54$). Жанубдаги ўзбеклар ўтроқ ҳаёт тарзини 16 асрда бошлаганлар, шимолдаги ўзбекларда эса ўтроқ ҳаёт тарзи ва унга хос бўлган эндогамия 17-18 асрларда бошланган. Ушбу натижалар NRY бўйича генетик қариндошликни камайиб боровчи гуруҳларда қозоқ ва қорақалпоқларда камайиши билан ҳам тасдиқланади. Бундай нисбатан тез транзицияда 2 хил демографик жараён иштирок этади: 1) ижтимоий - ўзбекларнинг кўчманчи ҳаёт тарзини ўтроқ ҳаёт тарзига ўзгартирганидан сўнг 16 асрда, бу ижтимоий тизимда қуйи гуруҳларнинг йўқолишига олиб келган ва кейинчалик оилавий анъаналарни эндогам турига қайта ташкил этилиши, Ўзбекистон жанубидаги дехқон популяцияларига хос бўлган; 2) анъанавий аграр этногуруҳлардан ўзбек популяцияларга генлар оқимининг интенсификацияси, яъни, кучайиши. Ўзбеклар ва дехқон популяциялари ўртасидаги фарқ чорвадор ва аграр популяциялари ўртасидаги фарқдан анча кам. NRY бўйича R_{ST} кўрсаткичи шимолий ўзбеклар ва аграр гуруҳлар ўртасида 0,05 га тенг бўлди, жанубий ва шимолий ўзбеклар ўртасида эса 0,03 га тенг бўлди. Чорвадор гуруҳларни дехқон популяциялари билан қиёслаганда эса R_{ST} кўрсаткичи ўртача 0,11 га тенг бўлди.

мтДНК бўйича генетик масофалар анъанавий фермер популяциялари ва 4 та ўзбек популяцияси ўртасида аграр гуруҳларни 12 та номад гуруҳи билан қиёсланганда унча баланд бўлмади: 0-0,014 (0,005) ва 0,001-0,047 (0,012), мувофиқ равишда. Ушбу тадқиқотлар аграр демик жараёнлар тарқалишининг муҳимлиги тўғрисидаги назариясини тасдиқлайди, бунда айтилишича, шундай микрогеографик кўламда ҳам аграр этносларда реал миграциялар кейинчалик биологик қуйилишлар билан рўй бериши технологиялар тарқалишига қараганда тезроқ амалга оширилган. Худди шундай жараёнлар Ҳиндистоннинг популяцияларидан бирида ҳам кузатилган, улар ҳам ўзбекларга ўхшаб ўтроқ ҳаёт тарзига нисбатан яқин даврларда ўтишган.

Шундай қилиб, ушбу тадқиқот шуни кўрсатадики, патрилинеал камайиб боровчи гуруҳлардаги маданий бўлиниш (парчаланиши) NRY хилма-хиллигида акс этади, лекин мтДНК хилма-хиллигига таъсир этмайди. Аслида популяциялардаги эркакларнинг демографик тарихи камайиб боровчи гуруҳларни чизиқли бўлиниши тизимига эга, камайиб боровчи гуруҳлар орасида аралашилар бўлмаслиги билан, бу эса идентификацион ядроларга ва NRY хилма-хиллигини камайишига олиб келади. Ўз навбатида, аёллар ўртасида ҳар бир авлодда камайиб боровчи гуруҳлар (уруғ ва кланлар) ўртасида салмоқли генетик қуйилишлар кузатилади, экзогамия ижтимоий қоидалари натижаларига кўра ва шунинг билан мтДНКни гуруҳ ижтимоий тизимидаги изларини акс эттирилишига тўсқинлик қилади. Ўзбеклардаги генетик хилма-хиллик намунаси яққол шуни кўрсатадики, NRY хилма-хиллигидаги бундай молекуляр излар қисқа вақт ичида кузатилган бўлиб, бир неча асрлар давомида камайиб боровчи гуруҳлар бўлиниб кетиши билан йўқолиб кетиши мумкин.

Марказий Осиёда секс-специфик мультилокусли генетик тизим ва ижтимоий тизим тузилиши. 27 та боғлиқ бўлмаган полиморф аутосома маркерлари ($AR=16,2$; $H_e=0,803$ ўртача) ва 9 та X-боғланган маркерлари ($AR=12,6$; $H_e=0,752$ ўртача) ёрдамида 10 билинеал фермер популяциялари ва 11 та Марказий Осиё чорвадор популяциялари таҳлили амалга оширилди. Умумий гетерозиготалик X-боғланган ва аутосомал маркерлари ўртасида унчали фарқ қилмади, худди шундай бирлашган намуналарда ҳам ($p=0,09$), билинеал фермер популяцияларда кўрсаткич $p=0,13$, патрилинеал чорвадор популяцияларда $p=0,12$ га тенг бўлди. Аутосома маркерлари учун популяцион тизимнинг жамланган генетик хилма-хиллиги X-боғланган маркерлар учун чорвадорларда юқорироқ эканлиги аниқланди $F_{ST}^{(A)}=0,008$ (0,006-0,010) ва $F_{ST}^{(X)}=0,003$ (0,001-0,006) ($H_0: F_{ST}^{(A)}=F_{ST}^{(X)}$; $H_1: F_{ST}^{(A)}>F_{ST}^{(X)}$; $p=0,02$). Фермер популяцияларида аутосома ва X-хромосомаси маркерлари унча аҳамиятли эмаслиги аниқланди: $F_{ST}^{(A)}=0,014$ (0,012-0,016) ва $F_{ST}^{(X)}=0,013$ (0,008-0,018; $p=0,36$). Ушбу натижалардан келиб чиқиб шуни таъкидлаш мумкинки, патрилинеал чорвадорлардаги $F_{ST}^{(A)}>F_{ST}^{(X)}$ самарали миқдори аёлларда эркакларга қараганда юқорироқ. Билинеал фермерлар таҳлилида бундай ҳолат кузатилмади.

Шундай қилиб, чорвадорлар популяциясида аёлларнинг самарали миқдори эркакларга нисбатан баландроқ, фермер популяцияларда эса бу кўрсаткичлар камроқ ўзгарган. Ундан ташқари, барча қийматлар комплектидан ташқари (N_f/N , m_f/m), бунда $m_f < m_m$ ва $\alpha=0,101$ аниқландики, билинеал популяциялар билан солиштирилганда патрилинеал популяцияларда миграция даражаси аёлларда эркакларга нисбатан кўпроқ бўлган. Иккала гуруҳда ҳам патрилокаллигига қарамасдан, секс-специфик миграциядаги фарқи кутилган, чунки патрилинеал чорвадорлар экзогам (кланлар ўртасидаги никоҳ) бўлган ва билинеал фермерлар, асосан, эндогам бўлганлиги аниқланди.

мтДНК, Y-хромосома, X-боғланган ва аутосома маркерларининг қийсий таҳлили. Шуни таъкидлаш муҳимки, бизнинг аутосома ва X-линеал маркерлари бўйича олган натижаларимиз NR_Y ва мтДНК бўйича олинган натижалар билан мос келади: N_f/N , m_f/m қийматлари, $F_{ST}^{(Y)}$ ва $F_{ST}^{(мтДНК)}$ кузатилган қийматлари билан мос келади. Бу қийматлар тўплами билинеал популяциялар учун ва патрилинеал популяциялар учун айнан ўхшаш бўлиб, иккала гуруҳ учун мувофиқ равишда $N_f m_f / N_m m_m = 2,1$ ва $N_f m_f / N_m m_m = 21,6$ га тенг бўлди.

Ўрганилган барча генетик тизимлар: мтДНК, NR_Y , X-боғланган ва аутосома маркерлар шуни кўрсатадики, патрилинеал чорвадорлар билинеал фермерлардан фарқли ўлароқ, кучли секс-специфик генетик тизимга эга бўлган. X-боғланган ва аутосома маркерлари таҳлили асосида олинган кўрсаткичлар бундайлиги миграция даражаси юқорилигига ва аёлларнинг самарали миқдори юқорилигига боғлиқдир. Бизнинг ёндашувимизни қандай популяция термаларда ва қандай чегараларда қўллаш мумкинлигини аниқлаш учун қўшимча 51 та популяцияларнинг секс-специфик структуралари таҳлил қилинди, бу популяциялар HGDP-CEPH да келтирилган бўлиб, бунда 784

аутосомал ва 36 Х-линеал маркёрлар дифференциацияси бўйича маълумотлар келтирилган. Таҳлил $F_{ST}^{(X)} > F_{ST}^{(A)}$ бўлган кўп популяцияларда Х-боғланган маркерларнинг аутосома маркерларга нисбатан юқори дифференциациясини кўрсатди. Афсуски, HGDP-CEPH базасида ўрганилган гуруҳлар учун батафсил этник маълумотлар келтирилмаган, шу сабабли популяцияларни турмуш тарзи бўйича фарқлаш имкони бўлмади.

Шундай қилиб, аутосома ва Х-линеал маркерларнинг қўшма таҳлили секс-специфик демографиянинг ва тарихнинг инсон популяцияларидаги башоратининг рационал самарали усуллари учун имкон туғдиради. Марказий Осиё халқларининг секс-специфик генетик структураси таҳлилида мультилокусли комплекс ёндашув, яъни, мтДНК, NRY, Х-боғланган ва аутосома маркерлари бўйича генетик маълумотлар мажмуи таҳлил қилиниши шуни кўрсатдики, аёллар ва эркеклар генетик дифференциациясидаги кескин фарқ нафақат миграциянинг секс-специфик даражаси ҳар хиллиги билан, балки популяция гуруҳларининг самарали миқдори ҳар хиллиги билан ҳам боғлиқдир. Патрилинеал чорвадорлар мисолида популяцион тузилишдаги секс-специфик фарқлар аёлларнинг самарали миқдори юқорилиги билан ва самарали миграция билан боғлиқлигини намоиш этди. Турли ижтимоий тизим ва ҳаёт тарзига оид этник гуруҳларни (патрилинеал гуруҳларни билинеал ёки матрилокал гуруҳлар билан) таққослаш ижтимоий тизим ва ҳаёт тарзи инсон популяциясида генетик вариацияларнинг тарқалишида катта аҳамиятга эга эканлигини кўрсатди.

Евроосиё минтақасидаги *Homo sapiens*нинг қадимги экспансияларининг генетик излари. мтДНК таҳлили Евроосиё минтақасидаги экспансия ёши (τ_w) шарқдан ғарбга қараб анча камайиб борганлигини (τ_w ва узоклик ўртасида Спирман тести: $r=0,72$; $p<0,001$) кўрсатди. Аёллар генерацияси вақти 29 йилга тенглиги ва мутациялар частотаси сайт ва генерацияда 10^{-5} га тенглигидан келиб чиққан холда, бизнинг тадқиқотлар натижаси экспансия ёши Хитой ҳудудидан 30 минг йилдан Ғарбий Европада 17 минг йилгача камайиш тенденциясига эга бўлганлигини кўрсатди. Марказий Осиё ҳудудида экспансия ёши 26 минг йилни ташкил этган. Мутациялар частотаси 5×10^{-6} сайт ва генерацияга тенг бўлган ҳисобидан олинса, мутациялар частотаси ҳар ~ 1 ҳар 20 минг йилда транзит ўзгаришига мос бўлса, экспансияларнинг тахминий ёши Узоқ Шарқда 61-63 минг йилга тенг, Европада 35 минг йилга ва Марказий Осиёда 54 минг йилга тенг бўлган (1-расм).

NRY бўйича натижалар Евроосиёнинг шарқдан ғарбга қараб генетик хилма-хилликнинг камайишини намоиш этади (Спирман корреляция коэффиценти σ^2 ва узунлик ўртасида: $r=0,49$; $p<0,001$). Йиллик ҳисоб бўйича эркеклар экспансиясини баҳолаш мутацияларнинг тахминий генеалогик частотаси $2,1 \times 10^{-3}$ локусга ва генерацияга ҳамда эркеклар генерацияси давомлилиги 35 ёшга тенг, экспансия ёши 19 минг йилдан Хитойда 11 минг йил Европада ва Марказий Осиёда 16 минг йилни ташкил этганлиги аниқланди. Филогенезга асосланган мутация частотаси 25 йилда $0,69 \times 10^{-3}$ ни баҳолашда

экспансия ёши Хитойда 40 минг йилни, Европада 16 минг йилни ва Марказий Осиёда 36 минг йилни ташкил этди.

Евроосиё минтақасидаги шарқдан ғарбга экспансиялар ёшининг пасайиш тенденцияси асосида ётган эволюцион механизмларни тушуниш мақсадида L1C пропорцияларининг, яъни, турли географик ҳудудлардаги популяциялар ўртасидаги дивергенция ёши экспансиялар ёшидан максимал икки баробар юқори бўлган популяцияларнинг нисбати қиёсий таҳлили ўтказилди.

Евроосиёнинг турли ҳудудлари популяцияларини мтДНК бўйича таққосланганда (жами 9106 жуфтли қиёслаш) L1C ўртача кўрсаткичи 11% ни ташкил этди. Бу шуни кўрсатадики, кўп ҳолларда τ_b параметрлари таққосланувчи жуфт популяцияларнинг бири экспансия ёшидан камроқ бўлган. Евроосиё ҳудуди популяциялари мтДНКси бўйича жуфтли қиёслаш ўтказилганда L1C пропорцияси 40% ни ташкил этди.

Евроосиёнинг турли ҳудудларидаги популяциялари Y-хромосомаси бўйича қиёсланганда (жами 1904 жуфт қиёслаш) L1C ўртача кўрсаткичи 45% ни ташкил этди. Бу кўрсаткичларнинг энг юқори қийматлари Хитой популяцияларининг Евроосиё ҳудудлари билан таққосланганда кузатилди: МО да 76% ва Яқин Шарқда 95% ни ташкил этди. Энг паст кўрсаткичлар Евроосиёнинг марказий ва ғарбий ҳудудлари таққосланганда кузатилди: Покистон, Марказий Осиё, Яқин Шарқ, Кавказ ва Европа ўртасида 15% дан 39% гача.

Умуман олганда, иккала генетик тизим экспансиясининг шарқий Евроосиёдан Европа йўналишига эга миграция йўли (ёки генетик дрейфнинг даврий эпизодлари, ёки одамларнинг салмоқли ва тасодикий ҳаракатлари), охириги 60 минг йиллар давомида содир бўлганлигини намоён этади. Аммо, мтДНК бўйича олинган экспансия ёши бир мунча кўпроқ (17-63 минг йил), NRY (11-40 минг йил) қараганда. Тизимлар ўртасидаги бундай фарқлар, эҳтимол, мутациялар частотаси таҳлилига ёндашувнинг нуқсонларига боғлиқ бўлиши мумкин ва/ёки аёллар ва эркеклар ўртасидаги иккала генетик тизимнинг генетик хилма-хиллигига таъсир этувчи ижтимоий-маданий тафовутга боғлиқ бўлиши мумкин.

Шундай қилиб, экспансия тўлқинлари Шарқий Евроосиёдан (Узоқ Шарқдан ёки Марказий Осиёдан) Европага эрта палеолит даврида кўчганлиги ҳақида ҳулоса қилсак бўлади.

Марказий Осиё халқларининг мультилокусли ландшафти. Генетик хилма-хиллиги. Аллел хилма-хиллик (AR) таҳлили ва тахминий гетерозиготалиги (H_e) Марказий Осиё ва бошқа популяциялар ўртасида аллел хилма-хиллигидаги ($\chi^2=105,29$; d.f.=25; $p<0,0001$) ва тахминий гетерозиготаликдаги ($\chi^2=67,98$; d.f.=25; $p<0,0001$) ажойиб тафовутларни кўрсатди. Бундан ташқари, ҳинд-эрон ($AR=13,8$) ва туркий ($AR=13,7$; $Z=-0,69$; $p=0,49$) гуруҳлари ўртасида кичкина фарқлар аниқланди, гарчи тахминий гетерозиготалик ҳинд-эрон гуруҳларида туркий гуруҳларга қараганда ($H_e=0,818$ ва $H_e=0,787$; мувофиқ равишда; $Z=-4,55$; $p<0,0001$) юқорироқ бўлса ҳам.

Айниқса, катта тафовутлар Марказий Осиё, Европа, Марказий/Жанубий Осиё, Яқин Шарқ ва Шарқий Осиё популяцияларида аниқланди, ҳам аллел хилма-хиллигида ($K=36,46$; $d.f.=4$; $p<0,0001$), ҳам тахминий гетерозиготаликда ($K=52,94$; $d.f.=4$; $p<0,0001$). Балки, бундай фарқлар Шарқий Осиёдаги паст гетерозиготалик ва Яқин Шарқдаги юқори AR ($p<0,0001$ иккала кўрсаткичлар учун AR ва H_e) ҳисобига шаклланган бўлиши мумкин (2-расм).

Популяцион дифференциация. Барча 26 та Марказий Осиё популяциялари кичкина, аммо аниқ фарқга эга эканлиги ($F_{ST}=0,015$; $CI_{99\%}=0,011-0,018$; $p<0,01$) аниқланди. Жуфтли таҳлилда F_{ST} қийматлари $-0,004$ дан $0,056$ гача бўлди ва Бонферрони усули бўйича тузатишлар ўтказилганда аниқ фарқлар 325 жуфт популяциялардан 205 (63,1%) тасида аниқланди. Аниқ баҳоларнинг бундай кўриниши, асосан, битта туркий ва битта ҳинд-эрон популяциялари ўртасидаги жуфт қиёслаш ва иккита ҳинд-эрон популяциялари ўртасидаги жуфт қиёслаш натижасида шаклланди. Генетик вариациялар этник ва лингвистик гуруҳларнинг орасида пропорционал тақсимланиши популяция чегараларида вариацияларнинг 98% ни ташкил этди ($p<0,0001$). Кузатилган вариацияларда этник ва лингвистик мансублигини баҳолаш аниқ мувофиқликни кўрсатди ($F_{ST}=0,007$; $p<0,0001$ ва $F_{ST}=0,011$; $p<0,0001$, мувофиқ равишда). Туркий ва ҳинд-эрон популяцияларида географик изоляция ҳақида далиллар топилмади ($p=0,363$ ва $p=0,772$, мувофиқ равишда).

Аллелларни ҳисоблаш жадвалига асосланган мувофиқлик таҳлиliga асосан Марказий Осиё популяциялари 2 та асосий гуруҳга бўлинди: туркий ва ҳинд-эрон популяциялари. Аммо, 2 та туркий популяциялар - Фарғона вилояти ўзбеклари ва Қорақалпоқлик туркманлар бундан мустасно эканлиги ва улар ҳинд-эрон популяциялари гуруҳига мансублиги аниқланди. Бундан ташқари, Бухоро, Панжикент ва Фарғонанинг баъзи ўзбек популяциялари аралаш манзарани кўрсатди – улар ҳинд-эрон популяцияларига яқинроқ жойлашганлиги аниқланди.

Евроосиё бўйича аллелар мувофиқлиги комплекс таҳлили бўйича Марказий Осиё популяциялари Европа, Яқин Шарқ, Марказий/Жанубий Осиё халқлари ҳамда Шарқий Осиё халқлари ўртасида оралик ўринни эгаллайди. Туркий ва ҳинд-эрон популяциялар алоҳида туркумланган: туркий популяциялар Шарқий Осиё халқларига яқинроқ жойлашган, ҳинд-эрон этногуруҳлари Марказий ва Жанубий Осиё, Европа ва Яқин Шарқ халқларига яқинроқ жойлашганлиги аниқланди. Шуни таъкидлаб ўтиш керакки, Марказий Осиё популяциялари Евроосиёнинг бошқа гуруҳ популяцияларига қараганда тарқоқ жойлашган. Шуниси қизиқки, Покистон хазарлари, улар тарихий қўлёмалар маълумотларига кўра эркаклар линияси бўйича Чингизхоннинг авлодлари ҳисобланиб, Марказий Осиёнинг туркий популяциялари ўртасида жойлашганлиги аниқланди.

Кластерли таҳлил. Евроосиё ва Африка популяцияларининг бирлашган таҳлили шуни кўрсатдики, апостериор эҳтимолликнинг ўртача қийматларининг энг юқори кўрсаткичлари (D) 40 та мустақил симуляцион тадқиқотлардан кейин

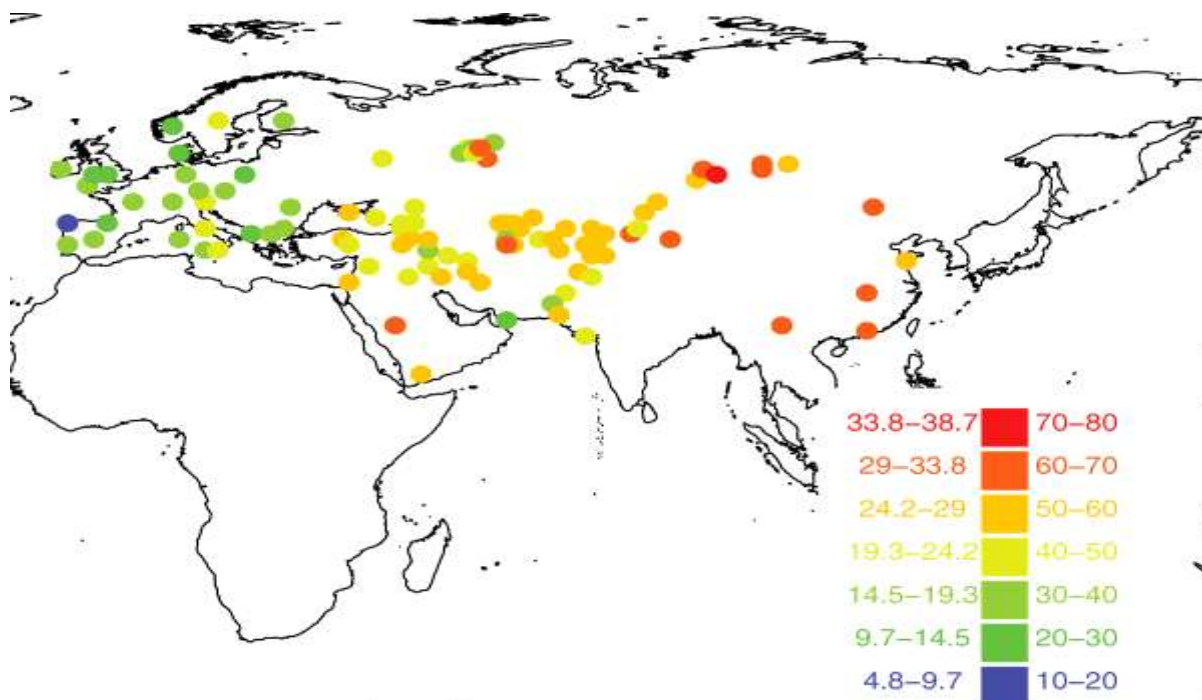
тахминий кластерларнинг $K=7$ қийматлари учун $s \text{ Log}[P(K=7|D)] = -167565,4$ ($SD=22,8$) га тенг бўлди, $K=6$ қийматлари учун эса апостериор эҳтимолликнинг ўртача кўрсаткичлари $\text{Log}[P(K=6|D)] = -167653,8$ ($SD=10,6$) га тенг бўлди. CLUMPP дастури ёрдамида K кўрсаткичи учун ҳақиқатнамолик коэффиценти K қийматлари 2 дан 5 гача бўлганда юқори бўлди (0,99), $K=6$ га тенг бўлганда эса 0,87 дан кўпроқ бўлди, бу эса ҳақиқий мультимодалли прогонларни йўқлигидан далолат беради. $K=2$ га тенг бўлганда “шарқ-ғарб” клини кузатилиши аниқланди. Марказий Осиё халқлари кластерлар ўртасида оралиқ ҳолатни эгаллайди: Европа, Яқин Шарқ, Марказий Осиё/Жанубий Осиё ва Африка популяциялари кластери бир томондан ва Шарқий Осиё популяциялари кластерлари бошқа томондан. Кластер таҳлили бўйича Марказий Осиё халқларининг бундай оралиқ ҳолати аллел мувофиқлик таҳлили натижалари билан мос келади. $K=2$ тенглигида Марказий Осиёдан бўлган барча индивидлар ушбу 2 та асосий кластерларга тегишлилиги аниқланди.

Шундай қилиб, фақат 1 та кластерга қарашли бўлган бир дона ҳам индивид кузатилмади: туркий популяциялар ўртасида Шарқий Осиё коэффиценти устунлиги кузатилди, ҳинд-эрон популяциялари ўртасида эса Европа, Яқин Шарқ, Марказий Осиё/Жанубий Осиё ва Африка халқлари томонидан шаклланган кластер устунлиги аниқланди. $K=3$ га тенг бўлганда 6 та Африка популяциялари битта яхлит кластерга гуруҳланиши кузатилди. $K=4$ га тенг бўлганда Европа ва Яқин Шарқ популяциялари Марказий ва Жанубий Осиё популяциялари билан, асосан, ҳинд-эрон этногуруҳлари билан гуруҳланиши кузатилди. Бундан ташқари, фақат Марказий Осиё популяциялари учун хос бўлган 2 та кластер аниқланди: $K=5$ га тенг бўлганда 5 чи кластернинг кўпроқ қисми туркий популяциялар орасида бўлган ва $K=6$ га тенг бўлганда олтинчи кластернинг асосий қисми ҳинд-эрон популяциялари орасида бўлди. Шуни таъкидлаб ўтиш керакки, ўтказилган кластерли таҳлил уйғур ва хазарлар ўртасида худди Марказий Осиёнинг туркий популяцияларидагидек ҳолни кўрсатди (3-расм).

Қорақалпоғистон туркманлари ва Фарғона вилояти ўзбеклари бундан истисно эканлиги аниқланди, уларда Шарқий Осиё линиялари хиссаси мувофиқ равишда 27,2% ва 28,6% ни ташкил этди. Ҳинд - эрон популяцияларида, асосан, ғарбий Евроосиё компоненти хиссаси кўпроқлиги аниқланди (Марказий Осиё/Жанубий Осиё, Европа ва Яқин Шарқ) ва умумий улушдан 72,7–94,5% ни ташкил этди, шу билан бирга, ушбу уччала регионнинг улуши ҳинд-эрон этногуруҳлари орасида варьирланди. Шуниси қизикки, Бухоро вилояти ўзбекларининг иккита популяцияларида ғарбий Евроосиё компоненти улуши юқорилиги аниқланди, 81,4% ва 78,5%, мувофиқ равишда.

Марказий Осиёнинг ҳинд-эрон ва туркий популяцияларининг тахминий келиб чиқиши. Кластерли таҳлил ҳинд-эрон популяцияларининг аксарият вакилларида иккала кластер иштироки юқори коэффицентга эга (3-расмдаги тўқ хаво ранг ва очик жигарранг) эканлигини ва асосан популяциянинг ушбу гуруҳига хос эканлигини кўрсатди. Мувофиқлик таҳлили ва кластерли таҳлил

Марказий ва Жанубий Осиё халқларига яқинлигини кўрсатди. Агарда ҳинд-эрон популяциясини комплекс равишда баҳолайдиган бўлсак, ҳинд-эрон популяцияларининг деярли барча жуфтлари орасида ўтказилган F_{ST} жуфтли баҳолаш кўрсаткичлари ҳам, ушбу популяциялар ичидаги юқори даражадаги хилма - хиллиги ва тахминий аجدод популяцияларидаги аралашмалар даражаси вариабеллиги ҳам ҳинд-эрон популяциялари ушбу регионда қадимдан яшаганлиги тўғрисидаги тахминни тасдиқлайди. Бу тахмин археологик далиллар билан ҳам тасдиқланди. Туркий популяцияларда эса, аксинча, уларнинг географик кенг тарқалганлигига қарамай, генетик дифференциациянинг паст даражадалиги аниқланди, бу маълумотлар туркий популяцияларнинг ҳинд-эрон популяцияларига қараганда ёшроқ эканлигини тахмин қилишга имкон беради.



1-расм. Евроосиё территориясида экспансия ёшининг мтДНК бўйича схематик кўриниши.

Нуқталар ранги популяциядаги экспансия ёшини белгилайди ва схеманинг пастки ўнг бурчагидаги рангли шкалага мос келади. Шкаланинг чап томонидаги қийматлар - экспансия ёшини минг йилларда кўрсатади, мутациялар даражасини баҳолаш ёрдамида ҳисобланган. Шкаладан ўнгда – Foster ва ҳаммуаллифилари (1996) томонидан таклиф этилган транзитор ўзгаришлар даражаси бўйича ҳисобланган экспансия ёши.

Ушбу тадқиқот Марказий Осиё туркий популяцияларини келиб чиқишига аниқлик киритади. Кластерли таҳлил бўйича туркий популяцияларнинг аксарият индивидларида “Марказий Осиё” кластерининг иштироки коэффиценти аҳамиятли юқори эканлиги, “Шарқий Осиё” кластерининг иштироки эса жуда кам эканлигини кўрсатди. Эҳтимол, “Марказий Осиё” компонентининг туркий популяциялар орасида борлиги Олтой регионининг аجدодлар “бадали” бўлиши мумкин, ва “Шарқий Осиё” кластери шарқий Евроосиё региони кўчманчи популяцияларининг миграцияси хисобига кириб келган бўлиши мумкин.

Европаликлар нуктаи назарига кўра, континентал демографик экспансия шарқдан ғарбга Атилла бошчилигидаги гуннлар лашкарларининг (406-453 б.э.) ёки Чингисхон мўғил империяси қўшинлари томонидан шафқатсизлик ва зўравонлик содир этиши билан амалга оширилган. Аммо бизнинг маълумотларимиз бундай тасаввурларни бахсли эканлигини кўрсатди, яъни, маҳаллий популяцияларнинг бутунлай йўқ қилиниши ёки алмаштирилиши эмас, балки қисман алмашганлиги ва/ёки аралашганлигини кўрсатди. Бизнинг маълумотларга кўра, Шарқий Осиё кластерларининг замонавий ҳинд-эрон этногуруҳларида (тожиклар, туркманлар) ҳеч қандай иштироки аниқланмади, демак бу популяциялар аجدодлари кўчманчиларнинг шарқдан бўлган экспансияси даврида алмаштирилмаган. Худди шундай маълумотлар Zerjal ва ҳаммуаллифлар тадқиқотларида ҳам келтирилган, унда улар томонидан ўрганилган тожик ва туркман популяцияларида “Чингисхоннинг генетик мероси” йўқлиги кўрсатилган. Туркий популяцияларда аниқланган Шарқий Осиё кўчманчиларининг иштироки ушбу гуруҳлар ўртасидаги маданий анъаналарининг яқинлиги ва ҳаёт тарзини ўхшашлиги билан бирга гуруҳлараро никоҳлар тузилишига имконият яратган ва генетик ўхшашлигини шакллантирган.

Ўзбек популяциялари тарқоқ ҳолда туркий ва ҳинд-эрон популяциялари ўртасида жойлашган (3-расм). Ўзбекларнинг баъзи популяциялари (Фарғона ва Бухоро вил.) ҳинд-эрон популяцияларига генетик жихатдан яқинроқлиги аниқланди, бошқалар эса (Тожикистоннинг Панжикент вил., Қорақалпоғистон), туркий популяциялар билан гуруҳланган бўлиб, ушбу маълумотлар замонавий ўзбекларнинг этник тарихи кўплаб турли гуруҳларнинг иттифоқи сифатида, ҳам туркий, ҳам ўтроқ ҳинд-эрон қабилаларини ўз таркибига олиб, шаклланганлиги тўғрисидаги тарихий гувоҳликларни тасдиқлайди. Эҳтимол, ушбу иттифоқ шаклланиши даврида маҳаллий бўлган кўчманчи Чигатой қабилаларини ҳам ўз ичига олган бўлиши мумкин, аммо лекин иттифоқ бошидан ўтроқ ҳинд-эрон гуруҳларидан шаклланган.

Шундай қилиб, бизнинг маълумотларимиз Comas ва ҳаммуаллифлари, (2004) гипотезасини тасдиқлайди, яъни, Марказий Осиё иккита контраст популяциянинг гуруҳлари ўртасида муҳим контактли зона ролини ўйнайди. Бизнинг тадқиқотларимиз “туркий“ деб номланувчи гуруҳларнинг яқинда пайдо бўлганини ва регионга Шарқдан кириб келганини кўрсатади, бошқа, ўз

ичига тожиклар, туркманлар ва баъзи ўзбек гуруҳларини киритган гуруҳ эса қадимийроқ эканлигини ва ушбу регионда қадимдан яшаган эканлигини кўрсатади.

Марказий Осиё халқлари бизнинг маълумотларга кўра қадимдан яқин қўшничиликда ривожланган бўлиб, генлар ҳамда анъаналарнинг ранг-баранг мозаикасини ташкил этиб, юқорида таъкидланган мувофиқлик ҳамда генетик-этнографик хусусиятлари ва қадриятлари симбиозини намойиш этади, ҳамда ноёб бўлган умумий маъновий майдонни ва этник-маданий диалог учун имконият яратади.

Шубҳасиз, Марказий Осиё халқларининг антропогенетик жараёнларини тадқиқ этиш генофондга таъсир этувчи ва намоён этувчи табиий танланишнинг эволюция омиллари ҳақидаги янги гипотезаларни текшириш ва кўрсатиш учун ноёб имкониятлар яратади.

ХУЛОСА

1. Марказий Осиё минтақасид анажратиб олинган *H.pylori* Фарбий Европа изолятларига ўхшаш бўлиб, иккита турли аجدод популяциялар ёрдамида шаклланган - Ancestral Europe1 (устунроқ бўлган) генотипива Ancestral Europe2 генотипи, AE1-генотипи учун Марказий Осиё ҳудудиманба бўлиб ҳисобланиши мумкин. Марказий Осиё ҳудудидан ажратиб олинган *H.pylori* штаммлари алоҳида кластер гуруҳлар ташкил этади: тожик, ўзбек штаммлари ва шимолий Эрондан бўлган эрон изолятларининг ўзаро яқинлиги аниқланди. Қирғиз изолятлари (hpEAsia, hpAsia2 генотиплари) Сибирь популяцияларига яқинлиги исботланди.

2. Марказий Осиё ҳудудида *HBV* генотипларининг юқори даражадаги хилма-хиллиги аниқланди – 4 та генотип (A, C, D, G). *HBV* нинг Марказий Осиё генотиплари бошқа ҳудудлардаги вариантлар билан филогенетик таҳлили доминант бўлган D1 генотипининг (0,78) Европа, Яқин Шарқ ва Африка вариантлари билан яқинлигини кўрсатди.

3. Қозоқлар, туркманлар, Тўрткўл қорақалпоқларининг NRY бўйичагенетик яқинлик кўрсаткичлари битта уруғ даражасида юқори бўлди: 0,54 ($p<0,001$); 0,34 ($p<0,01$) ва 0,77 ($p<0,001$), мувофиқ равишда. Яқинлик коэффицентлари клан даражасида қозоқлар, туркманлар, Қўнғирот қорақалпоқлари, ўзбеклар ва Тўрткўл қорақалпоқлари учун камроқ бўлди: 0,30 ($p<0,01$); 0,21 ($p<0,001$) ва 0,40 ($p<0,001$); 0,07 ($p<0,05$) ва 0,09 ($p<0,05$) мувофиқ равишда. Қабила даражасида ушбу кўрсаткичлар барча туркий популяциялар учун негатив бўлди: -0,02 ($p<0,05$); -0,04 ($p<0,001$); -0,07 ($p<0,01$); -0,0011 ($p<0,1$) ва -0,10 ($p<0,01$) мувофиқ равишда.

4. мтДНК HVС-1 таҳлили шуни кўрсатдики, барча популяциялар учун умумий коэффицент даражаси паст бўлди: $F_{ST}=0,013$; $p<0,0001$. Хилма-хиллик даражаси гуруҳлар ўртасида умумий вариабеллик даражасидан 0,6% ($p<0,001$) ни ташкил этди. Туркий ва ҳинд-эрон популяциялари ўртасидаги генетик фарқ кўрсаткичи умумий генетик вариабелликдан 0,55% ($p<0,0283$) ни ташкил этди. Субэтник даражадаги генетик дифференциация кўрсаткичи ҳинд-эрон гуруҳида

($F_{ST}=0,0197$; $p<0,001$) туркий гуруҳларга (0,3%; $p=0,10$) қараганда яққолроқ намоён бўлди. Барча популяцияларда глобал даражада мтДНК HVС-1 бўйича генетик ва географик масофалар ўртасида ўзаро боғлиқлик аниқланмади: $r= -0,00682$; $p=0,502$.

5. NRY таҳлили қуйидаги кўрсаткичларни кўрсатди: этник гуруҳлар ўртасидаги генетик дифференциация даражаси 5,6% ($p<0,02$)ни ташкил этди; популяциялар ўртасидаги умумий дифференциация $R_{ST}=0,186$ ($p<0,001$) га тенг бўлди. Туркий ва ҳинд-эрон популяцияларини яшаш тарзи ва тилини ҳисобга олган ҳолда ўтказилган комбинацияланган таҳлил ўтказилганда генетик фарқлар кўрсаткичи иккала гуруҳ ўртасида ~9,1% ни ташкил этди. Этнос-этнос даражасида генетик дифференциация кўрсаткичлари этнослар ичидаги кўрсаткичларга нисбатан пастроқ: 5,6% - этник гуруҳлар ўртасида, 18,6% ва 13,7% га тенг бўлди – этник гуруҳ ичидаги популяциялар ўртасида.

6. Гетерозиготалик кўрсаткичлари (H) ва мтДНК бўйича жуфт фарқлар ўртача қиймати (p) чорвадор популяцияларда (ўртача $H=0,99$; ўртача $p=5,29$) ва фермер популяцияларида (ўртача $H=0,99$; ўртача $p=5,32$) юқори бўлганлигини кўрсатди. NRY бўйича гетерозиготалик (H) кўрсаткичи чорвадор гуруҳларда аграр гуруҳларга нисбатан пастроқ бўлган, мувофиқ равишда 0,86 ва 0,99 ($p<0,01$). Номад популяциялар фермер популяцияларига нисбатан юқори популяцион дифференциация даражасини (R_{ST}) кўрсатди – 0,19 ва 0,06, мувофиқ равишда ($p<0,01$). Демографик ўсиш кўрсаткичлари (r) чорвадор популяцияларда аграр популяцияларга нисбатан пастроқ бўлганлиги аниқланди – 1,004 ва 1,008, мувофиқ равишда ($p=0,056$).

7. Барча этносларда генетик дифференциация даражаси NRY бўйича мтДНК га нисбатан баландроқлиги аниқланди. Фермер популяцияларида генетик дифференциация фарқи деярли аниқланмади - $F_{ST}^{(Y)}=0,069$ ва $F_{ST}^{(mtDNA)}=0,034$, патрилинеал номад популяцияларда эса генетик хилма-хиллик даражаси эркаклар линияси учун юқорироқ бўлди – $F_{ST}^{(Y)}=0,177$ ва $F_{ST}^{(mtDNA)}=0,010$. Аутосома ва Х-боғланган маркерлар бўйича популяцион тизимнинг генетик хилма-хиллиги патрилинеал чорвадорларда қуйидаги қийматларни ташкил этди: $F_{ST}^{(A)}=0,008$ (0,006-0,010) ва $F_{ST}^{(X)}=0,003$ (0,001-0,006) (H_0 : $F_{ST}^{(A)}=F_{ST}^{(X)}$; H_1 : $F_{ST}^{(A)}>F_{ST}^{(X)}$; $p=0,02$). Билинеал фермер популяцияларда аутосома ва Х-хромосомали маркерлар фарқи деярли кам бўлди: $F_{ST}^{(A)}=0,014$ (0,012-0,016) ва $F_{ST}^{(X)}=0,013$ (0,008-0,018; $p=0,36$ га тенг бўлганда).

8. мтДНК таҳлили Евроосиё ҳудудида экспансия ёши (τ_w) шарқдан ғарбга сезиларли даражада камайиб борганлигини кўрсатди ($r=0,72$; $p<0,001$). Экспансия ёши Хитой ҳудудида 30 минг йилдан Ғарбий Европада 17 минг йилгача камайиш тенденциясига эга эканлиги аниқланди. Марказий Осиё ҳудудида экспансия ёши 26 минг йилни ташкил этди. NRY бўйича экспансиялар таҳлили натижалари ҳам генетик хилма-хилликни Евроосиёда шарқдан ғарбга камайиб борганлигини кўрсатди ($r=0,49$; $p<0,001$). Марказий Осиёда бу ёш 16 минг йилни ташкил этди. Batwing таҳлилининг натижаларига

кўра ўзбек популяциясининг келиб чиқиш минимал ёши 1232,71 йилни ташкил этди ($N_e=14088$ (6765-23942); $\alpha=0,0108$ (0,0065-0,0155)).

9. Марказий Осиё популяциялари этник ва лингвистик гуруҳлари ўртасида мультилокусли генетик вариациялар пропорционал тақсимланиши шуни кўрсатдики, вариацияларнинг 98% дан ортиғи популяция чегарасида кузатилган ($p<0,0001$). Кузатилган вариацияларда этник ва лингвистик баҳолаш аниқ муносибликни кўрсатди - $F_{ST}=0,007$; $p<0,0001$ ва $F_{ST}=0,011$; $p<0,0001$, мувофиқ равишда. Ҳар бир туркий ва ҳинд-эрон популяциялари ичида географик изоляция далиллари топилмади ($p=0,363$ ва $p=0,772$, мувофиқ равишда).

10. Мультилокусли аллел хилма-хиллик таҳлили (AR) ва гетерозиготалик таҳлили (H_e) Марказий Осиё популяциялари ва бошқа популяциялар ўртасидаги фарқларни кўрсатди: ҳам аллел хилма-хилликда ($\chi^2=105,29$; d.f.=25; $p<0,0001$), ҳам гетерозиготаликда ($\chi^2=67,98$; d.f.=25; $p<0,0001$). Марказий Осиё аҳолисининг мультилокусли таҳлилида популяцияларнинг дифференциацияси Евроосиёнинг бошқа ҳудудлари аҳолисига нисбатан сезиларли даражада эканлиги аниқланди: Европа ва Яқин Шарқ гуруҳларида F_{ST} жуфтли баҳолаш – 0,011 дан 0,015 гача ва -0,008 дан – 0,021 гача ўзгарган, мувофиқ равишда; Шарқий Осиё гуруҳларида -0,011 дан 0,046 гача; ва ниҳоят, Марказий Осиёда ушбу кўрстакичлар -0,004 дан 0,056 гачани ташкил этди. Гетерозиготалик ҳинд-эрон популяцияларида туркий популяцияларга қараганда сезиларли даражада юқори эканлиги кузатилди ($H_e=0,818$ ва $H_e=0,787$, мувофиқ равишда; $Z=-4,55$; $p<0,0001$). Мультилокусли таҳлилга кўра барча 26 та Марказий Осиё популяциялари ўртасида унча кўп бўлмаган, аммо лекин аниқ бўлган тафовутлар аниқланди ($F_{ST}=0,015$; $CI_{99\%}=0,011 - 0,018$; $p<0,01$).

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ 16.07.2013. Тiв. 16.01 при ИНСТИТУТЕ
ИММУНОЛОГИИ АКАДЕМИИ НАУК РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН и
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ по ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК**

**АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ**

ХЕГАЙ ТАТЬЯНА РУДОЛЬФОВНА

МУЛЬТИГЕНЕТИЧЕСКИЙ ЛАНДШАФТ ЦЕНТРАЛЬНОЙ АЗИИ

**14.00.20 - Медицинская генетика
14.00.36 - Аллергология и иммунология
(медицинские науки)**

АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ

Ташкент – 2014

Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № 20.02.2014/B2013.2.Tib2.

Докторская диссертация выполнена в Институте иммунологии Академии наук Республики Узбекистан.

Полный текст докторской диссертации размещен на веб-странице Научного совета 16.07.2013.Tib.16.01 при Институте иммунологии Академии наук Республики Узбекистан и Ташкентской медицинской академии по адресу www.immunology.uz.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский) размещен на веб-странице по адресу www.immunology.uz и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziyounet.uz.

Научные консультанты:

Арипова Тамара Уктамовна
доктор медицинских наук, профессор

Professor **Evelyne Heyer**

Официальные оппоненты:

Хаитова Назира Мусаевна
доктор медицинских наук, профессор

Исмаилова Гули Аминжановна
доктор медицинских наук, профессор

Аскарров Тохир Аскарлович
доктор медицинских наук

Ведущая организация:

Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России, Москва.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2014 г. в «___» часов на заседании Научного совета 16.07.2013.Tib.16.01 при Институте иммунологии Академии наук Республики Узбекистан и Ташкентской медицинской академии (адрес: 100060, г.Ташкент, ул. Я. Гулямова, 74. Тел./факс: (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru).

Докторская диссертация зарегистрирована в Информационно-ресурсном центре Института иммунологии Академии наук Республики Узбекистан за № 02, с которой можно ознакомиться в ИРЦ (адрес: 100060, г.Ташкент, ул. Я. Гулямова, 74. Тел./факс: (99871) 233-92-83).

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2014 года.
(протокол рассылки № _____ от _____ 2014 г.).

Т.У.Арипова
Председатель Научного совета по присуждению
учёной степени доктора наук, д.м.н., профессор

З.С.Камалов
Ученый секретарь Научного совета по присуждению
учёной степени доктора наук, д.м.н.

А.А.Батирбеков
Председатель Научного семинара при Научном
совете по присуждению учёной степени доктора наук,
д.м.н., профессор

АННОТАЦИЯ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность и востребованность темы диссертации. 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. Особенно интересным в этом направлении представляется изучение народов Центральной Азии (ЦА), так как по своему географическому положению Центральная Азия является связующим звеном между Европой и Азией. Согласно историко-этнографическим и археологическим исследованиям, данный регион играл важную роль в древнем формировании и расселении предков современного человека по Евразии. Однако информация о народах Центральной Азии даже по «классическим» генетическим маркерам носит случайный, фрагментарный характер, и требует дополнительных масштабных исследований. Поэтому чрезвычайно важно обобщить и дать комплексную оценку новым и накопленным ранее данным о генофонде населения Центральной Азии, 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.

Мультигенетический ландшафт – это совокупность различных генетических систем, характерных для региона и этносов, которые, в свою очередь, располагают своим географическим ареалом, своими географическими и историко-культурными границами. Сквозь эти условные границы проходят потоки генов, но они менее интенсивны, чем в пределах границ ареала. Данные ограничения неоднозначны и изменчивы, но при этом абсолютно реальны. Выявить их можно, изучая, например, структуру брачных миграций. Поэтому антропогенез разных популяций неизбежно отличается друг от друга. Этногенетический состав имеет свойство меняться с течением времени, из

поколения в поколение, а значит, есть необходимость в понимании структуры генофонда не только на данный момент времени, но и в изучении генетических процессов, которые формируют и реформируют генофонд. В связи с этим, изучение мультигенетических ландшафтов плотно соприкасается с демографией, медико-генетической экологией, антропологией, этнологией, археологией и историей народов, то есть с целым рядом сфер не только естественного, но и гуманитарного знания.

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.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Данное исследование проведено в соответствие с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан в рамках программы ГНТП-9 «Разработка новых технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации заболеваний человека».

Обзор международных научных исследований по теме диссертации.

Исследования, связанные с демографическими и миграционными процессами у населения мира, предрасположенностью и устойчивостью к различным заболеваниям являются одними из приоритетных в современной биомедицине. Недавнее развитие геномных технологий и ресурсов (НАР MAP, 1000 геномов и др.) для исследования генетических вариаций человека на популяционном уровне явилось ключевым в изучении естественного отбора у людей с позиций понимания процессов развития генетически-детерминированных мультифакторных заболеваний. На сегодняшний день, национальные программы по геномике человека приняты в более чем 20 странах мира (США, Великобритания, Франция, Германия, Япония, Корея, Китай, Россия и др.). Благодаря многочисленным программам международного и национального уровня показано, что на генетическое разнообразие и частоту генетически-детерминированных болезней влияют этно-социальные, брачные, климатические и региональные факторы.

Вместе с тем, в последние годы биомедицинские генетические технологии показали значимый экономический рост. К примеру, по данным финансовой компании Burrill & Company (США) на конец 2012 года рост чистой прибыли от генетических технологий составил - 23% в сравнении с 2009 годом, тогда как

у компаний, производящих лекарственные средства, рост составил лишь 1,1% за указанный период.

На современном этапе показано, что развитие данных направлений геномных исследований важно не только для понимания биомедицинских основ заболеваний человека, но может вносить существенный вклад в экономический сектор.

Степень изученности проблемы. Генетические данные о генофонде населения Центральной Азии носят единичный, фрагментарный, случайный характер (R.Wells, 2001; D.Comas, 2004). Отсутствуют работы комплексного, системного генетического анализа генофондов народов Центральной Азии.

Связь диссертационного исследования с планом научно-исследовательских работ отражена в следующих проектах:

в рамках республиканских научно-технических программ выполнено 4 проекта (ЦНТ №ФМ4-157 «Молекулярный полиморфизм NRY 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»);

в рамках международных научно-технических программ выполнено 4 проекта (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).

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

В соответствии с поставленной целью решались следующие **задачи исследования:**

охарактеризовать иммуногенетические варианты *H.pylori* и HBV, выделенные у пациентов, живущих на территории Центральной Азии, с последующим сравнительным филогенетическим анализом региональных вариантов *H.pylori* и HBV с таковыми в других регионах мира;

Wells RS, Yuldasheva N, Ruzibakiev R et al: The Eurasian Heartland: A continental perspective on Y-chromosome diversity// Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2001. –vol. 98. – pp. 10244-10249.

Comas D, Plaza S, Wells RS, et al: Admixture, migrations, and dispersals in Central Asia: evidence from maternal DNA lineages//Eur J Hum Genet. - 2004. – vol. 12. -pp.495–504.

изучить генетическое разнообразие и степень генетической дифференциации популяций Центральной Азии по данным классических популяционно-генетических объектов - полиморфизмов мтДНК, NRY, ауtosомных и X-хр. маркеров;

оценить вклад западно-, и восточно-евразийских линий популяционного наследования в генофонд популяций Центральной Азии на региональном, этническом, суб-этническом уровнях и уровне элементарных популяций;

изучить характер взаимоотношений популяций региона по генетическому разнообразию мтДНК, ауtosомных, X-хр. и NRY маркеров с учетом этнографических, социальных и лингвистических данных;

провести оценку секс-специфической генетической структуры и социальной организации по данным полиморфизмов мтДНК, NRY, X-хр. и ауtosомных маркеров в регионе;

установить древние пути миграций и сценарии формирования народов ЦА по данным полиморфизмов мтДНК, NRY, ауtosомных и X-хр. маркеров и иммуногенетических вариантов *H. pylori* и HBV;

путем сравнительного анализа всех изученных популяционно-генетических параметров провести оценку этногенетического положения изученных популяций Центральной Азии в системе генофондов Евразии и мира в целом.

Объектом исследования являлись 1874 человека из 26 тюркоязычных и индоиранских популяций 6 коренных народов Центральной Азии: узбеки, каракалпаки, таджики, казахи, туркмены, киргизы.

Предмет исследования – образцы ДНК человека, вируса гепатита В и *Helicobacter pylori*.

Методы исследований. В процессе исследования использованы клинико-инструментальные, бактериологические, иммуно- и молекулярно-генетические методы и широкий спектр статистических подходов анализа.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в следующем:

впервые проведено исследование структуры генофонда 26 популяционных групп 6 народов Центральной Азии как целостной популяционной системы с использованием широкого спектра генетических объектов;

впервые дана оценка информативности каждого типа генетических объектов и на основании данных об изменчивости линий изученных генетических объектов в популяциях Центральной Азии получены детальные характеристики структуры генофонда коренного населения данного региона;

впервые комплексно определено соотношение западно- и восточно-евразийских линий у народов Центральной Азии, проведены оценки уровня генетического разнообразия и степени генетической дифференциации популяций региона в целом;

впервые проведен филогенетический анализ мажорных гаплогрупп изученных генетических объектов;

впервые изучено положение народов Центральной Азии в системе генофондов популяций соседних регионов и Евразии в целом;

впервые у 6 этносов Центральной Азии изучены эволюционно-адаптационные механизмы, необходимые в прогнозе формирования мультигенных патологий в регионе.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

созданную базу данных по генофонду населения Центральной Азии и уникальные материалы антропогенетических особенностей, собранных в процессе работы, рекомендуется использовать для медико-генетического и эколого-генетического мониторинга населения Центрально-азиатского региона;

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;

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;

полученные результаты рекомендуется использовать для дальнейшего изучения роли популяционно-генетических факторов в распространенности наследственной патологии и для планирования генетико-эпидемиологического обследования коренного населения Центральной Азии;

поскольку полученные результаты изучения генофонда Центральной Азии играют важную роль в решении проблемы истории формирования народонаселения региона, рекомендуется использовать их специалистам по истории и этнографии;

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.

Достоверность полученных результатов подтверждена примененными в исследованиях современными, взаимодополняющими молекулярно-генетическими, бактериологическими, вирусологическими, иммуногенетическими и биоинформационными методами. Использование разных методов анализа 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.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования. Результаты мультилокусного генетического исследования коренных этносов

Центральной Азии 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 (Россия), Университетом Ноттингема (Великобритания).

Созданные коллекции ДНК популяций Центральной Азии 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.

Внедрение результатов исследования. Разработанные по результатам исследования методические рекомендации «ПЦР-диагностика: выбор, взятие, транспортировка и хранение биологического материала» и «Методы диагностики хеликобактерной инфекции» внедрены в практическое здравоохранение (Заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан № 83/110 от 18.06.2012 г. и №2 от 12.03.2014 г.).

Апробация работы. Результаты диссертационной работы апробированы на 20 научно-практических конференциях, в том числе на 8 международных конференциях: «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (Москва, 2008); The XII 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 EECA link project conference FP7 EU (Брюссель, 2011); International seminar «Central Asian Anthropogenesis» together with Department «Man, Nature, Society» CNRS (Париж, 2012); на 12 республиканских конференциях: «Актуальные вопросы иммунологии и аллергологии» (Ташкент, 2001, 2006, 2008, 2013); «Клиническая иммунология, иммуногенетика: междисциплинарные проблемы» (Ташкент, 2010); «Антропо- и этногенез Центральной Азии с генетической и лингвистической точки зрения» (Ташкент, 2013); научно-практическая конференция памяти проф. Р.М.Рузыбакиева (Ташкент, 2011 г.); “Uzbekistan-U.S. Life Sciences Collaboration: Defining the

Opportunities” (Ташкент, 2012); межлабораторные и межвузовские семинары Научного совета при Институте иммунологии АН РУз (2008, 2011, 2012, 2013).

Опубликованность результатов. Основные результаты диссертации опубликованы в 24 научных работах, в том числе в 14 международных рецензируемых журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, списка использованной литературы, текста изложенного на 209 страницах, 23 таблиц и 25 рисунков.

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 диссертации – 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 диссертации 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 Центральной Азии: «*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 Центральной Азии. Б) «*Этносы среди регионов*»: сравнение этносов Центральной Азии проведено с генетически близкими регионами. Это позволило провести анализ этнической изменчивости Центральной Азии в контексте различий региональных генофондов.

2. Методы и генетические объекты, использованные для анализа генофондов (табл.1): а) партеногенетические группы маркеров – мтДНК HVSI-регион для изучения женской линии наследования и 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 *HBV* 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*.

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.
NR1	11 локусов, 89		
мтДНК (105 популяций)			
HVS-I	121 полим. сайтов		
Аутосомные маркеры (105 популяций)			
27 локусов, 437			
X-хромосома (105 популяций)			
9 локусов, 113			Штаммы от узбеков, таджиков, киргизов с территории Узбекистана и Киргизстана в сравнении с изолятами Западной Европы, Сибири, Ближнего Востока.
Helicobacter pylori			
“Housekeeping” гены	atpA, efp, mutY, ppa, trpC, ureI yphC	72 изолята	
Вирус гепатита В			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.
Генотипы А-Г	S-ген	118 изолятов	

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.

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 руководством 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, Megav4, Structure 2.2, Arlequin 3.1, Phylip, GeneRunner v.3, SPSS 14.0, Leadmix 41, Batwing и другие.

В третьей главе диссертации представлены результаты по мультилокусному этногенетическому разнообразию изолятов *H.pylori* в Центральной Азии. 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 Юж. Африки, 147 иранских штаммов и 72 изолятов ЦА. Результаты проведенного исследования показали, что все штаммы *H.pylori*, выделенные в ЦА, принадлежат одной европейской (hrEurope) популяции, и расположены в одной группе с изолятами из Испании, Великобритании, Финляндии, Турции и Италии. Таким образом, нам не удалось идентифицировать чистую, отдельную популяционную структуру иранских изолятов на уровне отдельных штаммов. Все ЦА-изоляты расположились между разными популяциями в группе hrEurope. 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.

Таким образом, 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. 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 Хуррабада (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 (Россия), 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.

В четвертой главе диссертации представлен аналитический материал по геногеографическому разнообразию *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%).

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 Е - «африканским» вариантом, который по сей день доминирует в Африке. 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.

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.

В пятой главе диссертации описаны результаты изучения этногенетического ландшафта Центральной Азии.

От рода до племени. Анализ 11 STR локусов NRY на уровне одного и того же рода в популяциях казахов, туркменов, 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, туркменов, 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 родство 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.

Таким образом, 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 NRY между популяциями внутри каждого этноса позволяют рассчитать эффективный размер популяции,

темпер 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.

Сравнительный анализ генетической и социальной структуры народов Центральной Азии. Были проанализированы полиморфизмы HVS-1 мтДНК, наследуемой по материнской линии у 12 скотоводческих и 9 фермерских популяций ЦА с параллельным анализом генетического разнообразия шести STR 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 NRY 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 внутривнутрипопуляционного разнообразия и низкий уровень межпопуляционных различий, обе группы популяций характеризуются быстрым демографическим ростом. И напротив, данные по

NRУ 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 NRУ и в основном ограничивались скотоводческими популяциями. Фактически, только некоторые из них были рассмотрены для NRУ 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 NRУ 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 NRУ, 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 демонов (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 NRУ. Из-за комплексного воздействия генетического дрейфа и процесса линейного угасания ($H=0,86$; $C=2,71$; $P_5=27\%$). 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 ($H=0,99$; $C=1,19$; $P_5=74\%$). Изучение геноразнообразия среди узбеков выявило демографические процессы, вызванные сменой образа жизни. Величины геноразнообразия NRУ у узбеков ($P_5=0,48$; $C=1,54$) аналогичны данным у индоиранских земледельческих этносов ($P_5=0,45$; $C=1,69$). 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 NRY узбеков и таджиков не содержит следов скотоводческой социальной организации. Это убедительно подтверждается при сравнении NRY 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 NRY 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 NRY 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.

Таким образом, настоящий анализ демонстрирует как культурное разделение (раздробление) в патрилинейных нисходящих группах отразилось в разнообразии NRY, 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 NRY. 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.

Секс-специфичная мультилокусная генетическая структура и социальная организация в Центральной Азии. 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.

Таким образом, 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-Хромосомы, X-сцепленных и аутосомных маркеров. Важно отметить, что наши результаты по аутосомным и X-линейным маркерам согласуются с результатами по NRY 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 $N_fm_f/N_mm_m=2,1$ и $N_fm_f/N_mm_m=21,6$ для двух групп соответственно.

Все изученные генетические системы: мтДНК, NRY, X-сцепленные и аутосомные маркеры демонстрируют, что патрилинейные скотоводы, в отличие от билинейных фермеров, имеют сильную секс-специфичную генетическую структуру. Показатели, основанные на анализе X-сцепленных и аутосомных 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 аутосомным и 36 X-линейным маркерам. Анализ показал большую дифференциацию X-сцепленных маркеров по сравнению с аутосомными 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.

Таким образом, нами было показано, что совместный анализ аутосомных 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, NRY, X-сцепленных и аутосомных 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 матрилокальными 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.1).

Результаты по NRY 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 $2,1 \times 10^{-3}$ 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 $0,69 \times 10^{-3}$ на 25 лет, возраст экспансии составлял 40 тыс. лет в Китае, 25 тыс. лет в Европе и около 36 тыс. лет в ЦА.

Для понимания эволюционного механизма, лежащего в основе показанных тенденций снижения возраста экспансий с востока на запад на территории Евразии, был проведен сравнительный анализ пропорций LIC - 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 LIC составил 11%. Это значит что в большинстве случаев, параметры t_b были меньше, чем возраст экспансии одной популяции из сравниваемой пары популяций. При попарном сравнении мтДНК популяций из любого региона Евразии, пропорции LIC всегда составляла менее 40%.

Для NRY при сравнении популяции различных регионов всей Евразии (1904 сравнений), средний показатель LIC 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.

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 NRY (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.

Таким образом, 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 Центральной Азии. 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.2).

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, 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 $K=2$.

Таким образом, 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./Юж. Азии, преимущественно с индоиранскими этногруппами. Кроме того, было выявлено 2 кластера эксклюзивных для центрально-азиатских популяций: при $K=5$, большая составляющая пятого кластера среди тюркских популяций и при $K=6$ доминирующая составляющая шестого кластера среди представителей индоиранских популяций Центральной Азии. Следует отметить, что проведенный кластерный анализ показал аналогичный тюркским популяциям Центральной Азии вклад мультилокусных маркеров среди уйгур и хазар (рис.3).

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 Центральной Азии. Кластерный анализ показал, что большинство представителей индоиранской популяции имеют значительный коэффициент участия двух кластеров (ярко голубой и бежевый на рис. 3), 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 вариабельность 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 Центральной Азии. 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.

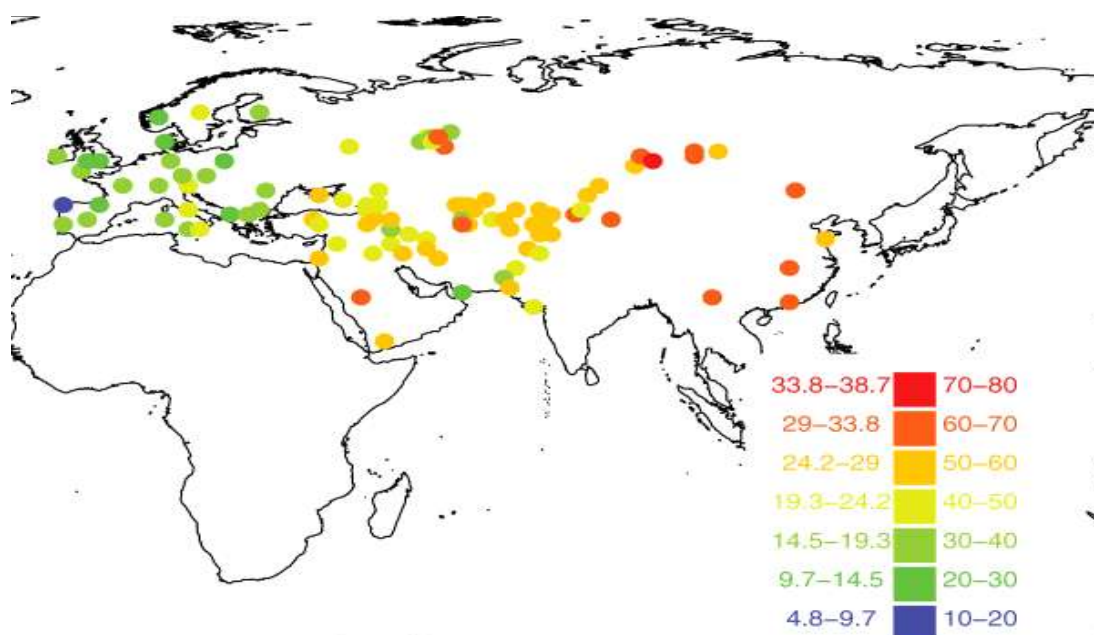


Рис. 1. Схематичное изображение возраста экспансий по данным мтДНК на территории Евразии.

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. 2. Карта популяций Центральной Азии.

Цветовые обозначения языковой принадлежности: фиолетовый кружок – индоиранские группы, желтые – тюркские; пропорции мультилокусных маркеров с условной региональной принадлежностью.

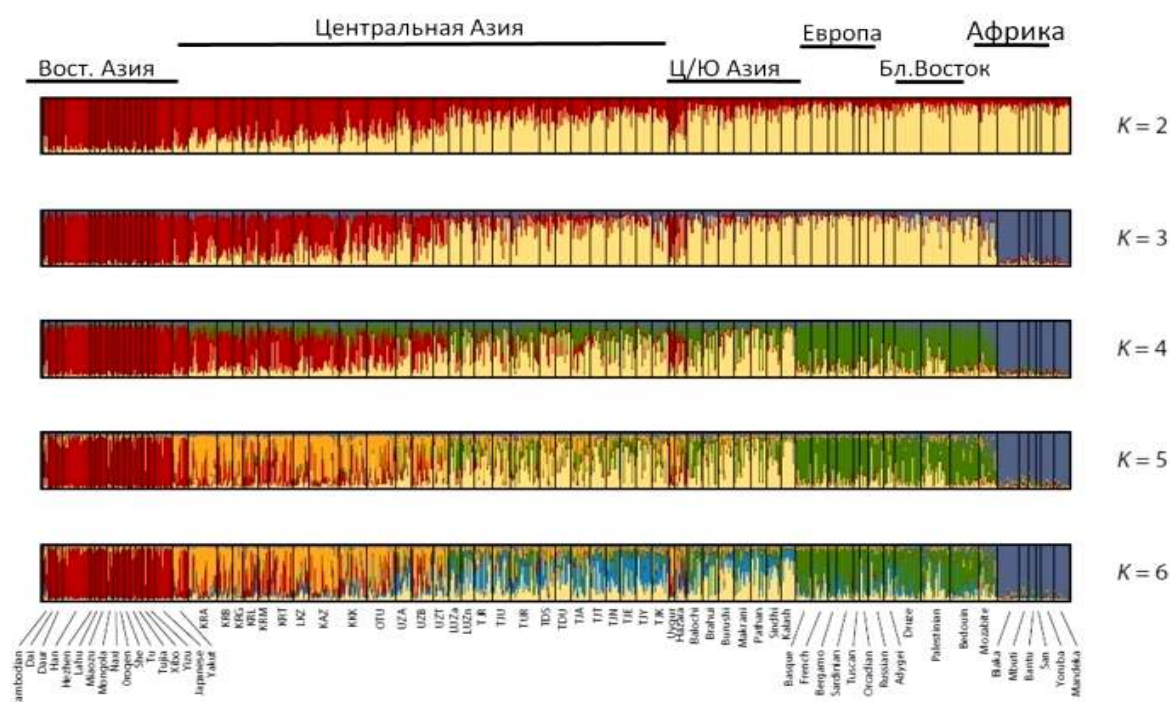


Рис. 3. Популяционная структура, оцененная по мультилокусным данным с использованием программы Structure.

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.

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.3). 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.

Таким образом, наши результаты подтверждают гипотезу Comas с соавт. (2004), в которой Центральной Азии 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.

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. *H.pylori* с территории Центральной Азии подобна изолятам Западной Европы и сформирована вкладом двух различных предковых популяций - генотипы Ancestral Europe1 (доминирующий) и Ancestral Europe2, причем для AE1-генотипа Центрально-азиатский 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 hrEAsia, hrAsia2) оказались ближе к популяциям с территории Сибири.

2. Высокое разнообразие генотипов *HBV* на территории Центральной Азии - 4 генотипа (A, C, 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 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: $F_{ST}=0,013$; $p<0,0001$. 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 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 NRY 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 NRY 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 геноразнообразия 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 NRY 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 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 центрально-азиатских 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).

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

Центральной Азии 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 Центральной Азии 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 ($F_{ST}=0,015$; $CI_{99\%}=0,011-0,018$; $p<0,01$).

**SCIENTIFIC COUNCIL 16.07.2013. Tib. 16.01 at INSTITUTE of
IMMUNOLOGY of the ACADEMY of SCIENCES of the REPUBLIC of
UZBEKISTAN and TASHKENT MEDICAL ACADEMY on AWARD of
SCIENTIFIC DEGREE of DOCTOR of SCIENCES**

**ACADEMY of SCIENCES of the REPUBLIC of UZBEKISTAN
INSTITUTE of IMMUNOLOGY**

TATYANA RUDOL'FOVNA HEGAY

MULTIGENETIC LANDSCAPE OF THE CENTRAL ASIA

**14.00.20 - Medical genetics
14.00.36 - Allergology and immunology
(medical sciences)**

ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION

Tashkent – 2014

The subject of doctoral dissertation is registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number 20.02.2014/B2013.2.Tib2.

Doctoral dissertation is carried out at Institute of Immunology of Academy of Science of the Republic of Uzbekistan.

The full text of doctoral dissertation is placed on web page of Scientific council 16.07.2013.tib.16.01 at Institute of Immunology of Academy of Science of the Republic of Uzbekistan and Tashkent Medical Academy at the link www.immunology.uz.

Abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English) is placed on web page www.immunology.uz and information-educational portal «ZiyoNet» at the link www.ziyo.net.

**Scientific
consultants:**

Tamara Uktamovna Aripova
Doctor of Medical Science, professor

Professor **Evelyne Heyer**

**Official
opponents:**

Nazira Musaevna Khaitova
Doctor of Medical Science, professor

Guli Aminjanovna Ismailova
Doctor of Medical Science, professor

Tokhir Askarovich Askarov
Doctor of Medical Science

**Leading
organization:**

State Research Center «Institute of Immunology», Federal
Medical-Biological Agency of Russia, Moscow.

Defense will take place «__» _____ 2014 at _____ at the meeting of Scientific council number 16.07.2013.tib.16.01 at Institute of Immunology of Academy of Science of the Republic of Uzbekistan (100060, Tashkent, Ya.Gulomov street, 74. Tel./fax: (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru).

Doctoral dissertation is registered in Information-resource centre at Institute of Immunology of Academy of Science of the Republic of Uzbekistan № 02, it is possible to review it in IRC (100060, Tashkent, Ya.Gulomov street, 74. Tel.:(99871) 233-92-83).

Abstract of dissertation sent out on «__» _____ 2014 year.
(mailing report № _____ on _____ 2014 year)

T.U.Aripova
Chairman of Scientific council on award of scientific
degree of doctor of sciences, MD, professor

Z.S.Kamalov
Scientific secretary of Scientific council on award of
scientific degree of doctor of sciences, MD

A.A.Batyrbekov
Chairman of Scientific seminar under Scientific council on
award of scientific degree of doctor of sciences,
MD, professor

ANNOTATION OF DISSERTATION

Topicality and demand of the subject of dissertation. Researches of human population genomic variety and scenarios of its genetic pool formation are one of perspective directions of modern genetics. Prompt progress in this field has allowed defining the basic routes of continents settlement. However the information about Central Asian (CA) populations even on «classical» genetic markers has accidental, fragmentary character, and requires additional large-scale investigations. Besides, according to historical, archeological, paleontological and some anthropogenetic studies, given region was playing certain role in ancient moving of modern human ancestors throughout Eurasian continent. Therefore it is extremely important to summarize and perform complex assessment of new and collected data on Central Asian populations as practically there are no multivariate analyses studies of given region as a complex population system.

In studies of human population genetic structure are usually used various approaches allowing understanding concept of populations subdivision and character of genetic relationships between them. Among these techniques the prominent place belongs to approaches based on an assessment of genetic distances between populations with their subsequent analysis by multivariate statistics methods. For even more compelling picture of the relationships between the populations on tree diagram we composed «the genetic landscape» of area, where the description of population genetic structure is presented by equally spaced figures consistently consolidating populations according to their genetic distances from each other and thus creating a genetic landscape. This approach is not only a tool for elementary population boundary detection, but also can be effectively used for identification of borders and sizes of population as naturalistic unit.

Multigenetic landscape is a collection of different genetic systems which are specific to the region and ethnic groups, which have their geographical areas, their geographical, historical and cultural boundaries. Gene flows are run through these conventional boundaries, but they are less intense than in the limits of area. These limits are ambiguous and fluid, but it is real. You can identify them by studying, for example, the structure of marriage migration. Therefore anthropogenesis of different populations will inevitably differ from each other. Ethnogenetic composition tends to change over time, from generation to generation, and hence there is a need to understand the structure of the genepool, not only at a given time, but also in the study of genetic processes that form and reform the genepool. In this regard, the studying of multigenetic landscapes is in close contact with the demographics, medical and genetic ecology, anthropology, ethnology, archeology and history of the peoples, that is, with a range of areas, not only natural, but also the humanities knowleges.

Study of genomic diversity is important not only to address questions of origin and genetic history of different ethnic groups, but is also the basis for molecular epidemiology of hereditary and multifactor diseases. Each region is

characterized by a specific set of common genetically determined diseases. To understand the causes of the prevalence of disease in different regions, and to develop approaches to their early DNA diagnosis and effective prevention, initially it is necessary to conduct population-based studies, which determine the development of the disease.

Conformity of research to priority directions of development of science and technologies of the Republic of Uzbekistan. The study was performed in accordance with the priority areas of science and technologies of the Republic of Uzbekistan in the framework of the SSTP-9 “Development of new technologies for prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of human diseases”.

International review of scientific researches on the dissertation theme.

Research related to the demographic and migration processes in the world's population, predisposition and resistance to various diseases are a priority in modern biomedicine. The recent development of genomic technologies and resources (HAP MAP, 1000 Genomes and etc.) for the study of human genetic variation at the population level was the key to the study of natural selection in humans from the standpoint of understanding the development of genetically determined multifactorial diseases. To date, the national program for human genomics accepted in more than 20 countries (USA, UK, France, Germany, Japan, Korea, China, Russia, etc.). It is shown through numerous programs of international and national level that the ethno- social, marital, and regional climatic factors have impact to genetic diversity and frequency of genetically deterministic diseases.

However, in recent years, biomedical genetic technology has shown significant economic growth. For example, according to the finance company Burrill & Company (USA) at the end of 2012 net profit growth of genetic technology was 23% compared with 2009, while increase of companies producing drugs was only 1.1% at the same period.

At the present stage it is shown that the development of these areas of genomic research is important not only for understanding the fundamentals of biomedical diseases, but can be a significant contribution to the economic sector.

Degree of study of problem. Genetic data of Central Asian populations' genetic pool are rare, fragmented, random nature (R.Wells, 2001; D.Comas, 2004). There are no works of the complex, system genetic analysis of genofonds of Central Asian populations.

Connection of dissertational research with the thematic plan of scientific-research works is reflected in following projects:

within the national scientific and technical programs passed 4 project (CST №FM4-157 «Molecular polymorphism of NRY and mtDNA at the original Central-Asian population in the territory of Uzbekistan»;

Wells RS, Yuldasheva N, Ruzibakiev R et al: The Eurasian Heartland: A continental perspective on Y-chromosome diversity// Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2001. –vol. 98. – pp. 10244-10249.
Comas D, Plaza S, Wells RS, et al: Admixture, migrations, and dispersals in Central Asia: evidence from maternal DNA lineages//Eur J Hum Genet. - 2004. – vol. 12. -pp.495–504.

GCSTN^o98-00 «Molecular identification of hepatitis B virus in Uzbekistan»; FPR AS RUZN^o105-02 «New genotype of hepatitis B virus in Uzbekistan»; FA-F11-T111: «Development of algorithms of type II diabetes comprehensive early diagnostics»);

in international scientific and technical programs passed 4 project (the Uzbek-Japanese collaboration «Molecular Epidemiology of Viral Hepatitis in Uzbekistan» Grant in Aid for Scientific Research and Viral Hepatitis Research Foundation of Japan; French-Uzbek collaboration in the frame of the program «Origin of man, language and languages» of the European Science Foundation (ESF) EUROCORES program; French-Uzbek collaboration under the project “Deciphering the complex evolution of genes involved in human adaptation to diet”, ESF; Uzbek-German collaboration «Diversity of *Helicobacter pylori* in human populations of Central Asia» WV Foundation).

Purpose of research is to implement a comprehensive description of the structure of indigenous Central Asian populations genetic pool, examine demographic, phylogenetic and evolutionary features of Central Asian populations through the analysis of genetic variety of mtDNA, Y-chromosomal (NRY), autosomal, X-chromosomal microsatellites and immunogenetic variants of *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) and hepatitis B virus (*HBV*).

To achieve this goal the following **tasks of research** is solved:

specification of immunogenetic variants of *H.pylori* and *HBV*, allocated at the patients in Central Asian region, with the subsequent comparative phylogenetic analysis of *H.pylori* and *HBV* regional versions with those in other regions of the world;

examination of genetic variety and degree of genetic differentiation of Central Asian populations according to classical population-genetic objects – polymorphisms of mtDNA, Y-chromosomal, autosomal and X- chromosomal STRs;

assessment of the Western and East-Eurasian lines of population inheritance contribution to Central Asian populations’ genetic pool at regional, ethnic, sub-ethnic levels and in a level of elementary populations;

reviewing of character of regional populations relationships by genetic variety of mtDNA, autosomal, X-chromosomal, Y-chromosomal STRs markers in view of ethnographic, social and linguistic data;

evaluation of sex-specific genetic structure and the social organization according to polymorphisms of mtDNA, autosomal, X-chromosomal, Y-chromosomal markers in the region;

determination of ancient ways of migrations and scripts of formation of Central Asian populations according to mtDNA, autosomal, X-chromosomal, Y-chromosomal STRs markers and immunogenetic variants of *H.pylori* and *HBV*;

evaluation of ethnogenetic position of studied Central Asian populations in the system of genetic pools of Eurasia and the world in general through comparative analysis of all studied population-genetic parameters.

Object of research were 1874 individuals from 26 Turkic speaking and Indo-Iranian populations of 6 Central Asian ethnic groups: Uzbeks, Karakalpaks, Tadjiks, Kazakhs, Turkmen, and Kirghiz.

Subject of research - the DNA samples of human, hepatitis B virus and *Helicobacter pylori*.

Methods of research. The study used clinical tool, bacteriological, immunological and molecular genetic techniques and a wide range of statistical analysis approaches.

Scientific novelty of dissertational research consists in the following:

for the first time was performed a study of genetic pool structure of 26 Central Asian populations from 6 ethnic groups as complete population systems using a wide range of genetic objects;

for the first time was made an assessment of informativeness of each type of genetic subjects. For the first time was received detailed characteristic of genetic pool structure of indigenous Central Asian population on the basis of variability lines of the spectrum of genetical objects;

for the first time was defined the ratio of Western-and the East-Eurasian lines in a genepool of Central Asian population and were made an assessments of genetic variety level and genetic differentiation degree of regional populations as a whole;

for the first time phylogenetic analysis of major haplogroups of investigated genetic subjects was conducted;

for the first time the position of Central Asian population in population genetic pool system of surrounding regions and Eurasia in the whole was studied;

for the first time the evolutionary-adaptable mechanisms, necessary in the forecast of formations of multigenic pathologies in region were studied at 6 ethnoses of Central Asian.

Practical results of research consist in the following:

created database of Central Asian populations and unique materials of anthropogenetic features collected in the course of work is recommended to use for medical-genetic and ecologic-genetic monitoring of Central Asian region.

it is recommended to use the evolutionary approaches estimating a frequency spectrum of mutations, level of population variety in studying bases of distribution of genetically determined pathologies for the forecast of formation of genome sites, potentially connected with the multifactorial hereditary-caused pathologies.

results of research should be included in curriculums of the medical staff at the pre-and postgraduate levels at the departments of medical genetics and at section of «genetics» on biology faculties in medical institutes.

the received results are recommended to use for further studying of the role of population genetic factors in distribution of hereditary pathology and for planning of genetic-epidemiological inspection of indigenous Central Asian populations.

as the received results of Central Asian genepool play an important role in studying the history of regional population formation, the results are recommended to use by experts in history and ethnography.

for scientific teams it is recommended to use the developed technology of the analysis of complex population systems and evaluation of population differentiation at different hierarchical levels using panels of various genetic markers cross-checking received results.

Reliability of obtained results is proved by modern, complementary, molecular-genetic, bacteriological, virological, and immunogenetic and bioinformatics methods applied in studies. Using different methods of analysis for the same markers allowed making mutual testing and searching for the most stable patterns that do not depend on the method of analysis. For maximum objectivity of analysis was conducted visualization of genetic distances using two different methods: multidimensional scaling and cluster analysis.

Theoretical and practical value of results of research.

Results of multilocus genetic research of Central Asian native ethnoses can be applied in different areas of science and its practical applications: genetics, medicine, microbiology, virology, history, ethnography, medical-genetic consultation. The collected material and the received results have allowed creating unique base for the further studying of population-genetic factors in prevalence of hereditary pathology and can serve as a basis for planning of genetic-epidemiological inspection of indigenous populations.

Results of work are already demanded by a number of scientific and educational collectives-collaborators: RSCS MH RUz n.a. V. Vakhidov, RSSPMC O & G MH RUz , TMA, the National Center of Global Health and Medicine (Japan), SRI of the General pathology and pathophysiology RAMS, SRI of atherosclerosis of Innovative center Skolkovo (Russia), University of Nottingham (Great Britain).

DNA collection of Central Asian populations created in the process of work can be used for carrying out population, evolutionary, forensic and medical-genetic researches. Materials of work can be used in research-educational process as courses of lectures for students of biological, medical and historical specialties.

Implementation of research results. Based on the research findings developed guidelines "PCR diagnostics: choice, sampling, transportation and storage of biological material" and "Methods of diagnosis of *Helicobacter pylori* infection" implemented in practical healthcare (Conclusion of Ministry of Health of Republic of Uzbekistan № 83/110 of 18.06.2012 and № 2 dated 12.03.2014).

Approbation of work. Results of the dissertation approved by 20 scientific conferences, including 8 international conferences: «Relevant questions of infectious pathology and vaccine prevention» (Moscow, 2008); The XII Congress of the European Society for Evolutionary Biology (Torino, 2009); Société d'Anthropologie de Paris 1859-2009 (Paris, 2009); 78th Annual Meeting of the American Association of Physical Anthropologists (Chicago, 2009); SBE 2010-

Annual Meeting of the Society for Molecular Biology and Evolution (Lyons, 2010); The XIV International Congress of Immunology (Kobe, 2010); the EECA link project conference FP7 EU (Bruxelles, 2011); International seminar «Central Asian Anthropogenesis» together with Department «Man, Nature, Society CNRS (Paris, 2012); at 12 national conferences: «Relevant questions of immunology and allergology» (Tashkent, 2001, 2006, 2008, 2013); «Clinical immunology, immunogenetic: interdisciplinary problems» (Tashkent, 2010); Research and Practice conference of memory prof. R.M.Ruzybakiev (Tashkent, 2011); «Uzbekistan-U.S. Life Sciences Collaboration: Defining the Opportunities» (Tashkent, 2012); «Anthropo- and ethnogenesis of Central Asia from the genetic and linguistic point of view» (Tashkent, 2013); Inter-laboratory and inter-university seminars of scientific council at Institute of Immunology of Academy of Sciences of Republic of Uzbekistan (2008, 2011, 2012, 2013).

Publication of results. Primary results of research are published in 24 scientific publication, 14 of them in international reviewed journals.

Structure and volume of dissertation. The dissertation consists of an introduction, 5 chapters, conclusion, implications and list of literature, text stated on 209 pages, 23 tables and 25 figures.

MAIN CONTENTS OF DISSERTATION

In the introduction the urgency of subject matter is proved, objective and problems of dissertation, its scientific novelty, the scientific and practical importance of results are stated, dissertation thesis is formulated, the background of practical implementation of research results is given.

In the first chapter of dissertation - literature review - questions of the evolutionary approach in learning the basics of the spread of genetically determined disorders are revealed. This approach provides powerful tools for the prediction of the formation of the genome sites potentially related to multifactorial, hereditary-dependent diseases.

In the second chapter of dissertation materials and investigative techniques are described. For research objective, work was carried out in according to following main principles of the analysis:

1. Choice of hierarchical level of analyzed populations. The analysis was led at three levels of population systems: *regional, ethnic and sub-ethnic*. However for the greatest completeness on the ethnic level was held two options of comparative analysis of Central Asian ethnic groups: «*ethnoses among ethnoses*» and «*ethnoses among regions*» of Eurasia.

A) «*Ethnoses among ethnoses*»: comparison was led with populations from regions which have appeared to be genetically close to Central Asian genetic pool. B) «*Ethnoses among regions*»: was led comparison of Central Asian ethnoses with genetically close regions. It has allowed developing the analysis of

ethnic variability of Central Asia in a context of distinctions of regional genetic pools.

2. Methods and genetic objects (tabl. 1) used for the genepool analysis: a) researching of parthenogenetic groups of markers – mtDNA HVS-I-region for studying female line of inheritance and Y-cr. (NRY) for studying male line of inheritance; b) studying of autosomal and X-ch. markers, giving general concept about genealogical set of population based on the total contribution of numerous ancestors of both sexes; c) complex multilocus population -genetic analysis of regional population for studying diversified structure of Central Asian populations in a landscape of Eurasia in general; d) studying of «housekeeping» genes of *H.pylori* and immunogenetic variants of HBV S-gene for detailed research in history of regional populations migrations. This approach was used as the additional tool to traditional approaches of ethnogenetic analysis on human DNA, in view of high sensitivity and more dynamical character of evolving of viruses and bacteria in comparison with *Homo sapiens*.

Table 1

Analyzed markers and populations

MARKERS			REGIONS AND POPULATIONS
<i>Y-chromosome (105 populations)</i>			26 populations of Central Asia (Uzbeks, Tadjiks, Turkmens, Karakalpaks, Kazakhs, Kyrgyz) in comparison with populations from Africa, Middle East, Europe, Volga-Ural region, Caucasus, Asia
NRY	11 locuses, 89		
<i>mtDNA (105 populations)</i>			
HVS-I	121 polymorph. sites		
<i>Autosomal markers (105 populations)</i>			
27 locuses, 437			
<i>X-chromosome (105 populations)</i>			
9 locuses, 113			
<i>Helicobacter pylori</i>			Strains from Uzbeks, Tadjiks, Kirghiz from territory of Uzbekistan and Kyrgyzstan in comparison with isolates from Western Europe, Siberia, Middle East.
“Housekeeping” genes	atpA, efp, mutY, ppa, trpC, ureI yphC	72 isolates	
<i>Hepatitis B virus</i>			Isolates from Uzbeks, Tadjiks, and Kyrgyz from territory of Uzbekistan and Tadjikistan in comparison with virus from Europe, South, Central and North America, Africa, Far East, Central, East, South and South-Western Asia, Atlantic islands and Australia.
A-G genotypes	S-gene	118 isolates	

3. Organization of compared ethnoses and regions by a historic-geographical principle. In cases where not all the regions were presented by full panel of markers in the literature, association of regions to macro regions was done.

4. The analysis of genetic pool by different methods of multivariate statistics. Use of different analysis methods (on the basis of genetic distances - cluster analysis, multidimensional scaling; on the basis of correlation matrixes - the factorial analysis) for the same markers has allowed to lead cross-check and search for the most sustainable patterns that are not dependent on the method of analysis.

For the greatest objectivity was led analysis of visualization of genetic distances using two different methods: multidimensional scaling and cluster analysis.

The basic statistical approaches: phylogenetic analysis by Neighbor-joining alignment was led ; paired assessment of genetic distances done by Kimura's method; for the analysis of multilocus data was used methods of cluster analysis and multidimensional scaling; for analysis of prospective recombinant sequences was used the procedure of bootscanning; bootstrap -value was calculated; probable points of fracture was estimated by maximization of χ^2 -square; the factorial analysis was led by analysis of correlation matrixes; was led the assessment of probability of evolutionary inheritance affinity of isolates, etc. Results admitted reliable if they proved by all types of the statistical analysis. Genetic distances maps were estimated according to Nei (1975) and Cavalli-Sforza, Bodmer (1971). Cartography-statistical analysis was led by the original software developed under the charge of prof. E. Heyer (1997) and with use of simulation program of mutation age calculation (F.Austerlitz, 2003). In the analysis were used following software packages: Microsoft Excel 2010, Microsoft Access 2010, FSTAT, GENETIX, Genepop v.4.0, JMP 5.1, CLUMPP, Mega v4, Structure 2.2, Arlequin 3.1, Phylip, Gene Runner v.3, SPSS 14.0, Leadmix41, Batwing, and others.

In the third chapter of the dissertation presented the results for multilocus ethnogenetic variety of *H.pylori* isolates in Central Asia. We have analyzed and compared results of multilocus sequencing of 72 isolates from territories of Kyrgyzstan and Uzbekistan with 147 isolates from Indo-Iranian populations of Iran, considering data about a geographical/ethnic origin and linguistic belonging. Phylogenetic analysis was carried out in a bigger sample set of 330 strains of *H.pylori* from Europe/South Africa and 147 Iranian and 72 CA- isolates. The results of the study show that all strains of *H.pylori* in CA belong to one European (hpEurope) populations, and grouped with isolates from Spain, UK, Finland, Turkey and Italy. Thus we did not manage to identify pure, separate population structure of Iranian isolates at a level of separate strains. All CA-isolates have settled down between different populations in hpEurope group. Moreover, distribution in genome of *H.pylori* strains allocated in CA ancestral groups of nucleotides shows an accessory to the European population. Earlier has been shown existence of several ancestral populations of *H.pylori*: ancestral Africal, Africa2, East Asia, Europel and Europe2. Apparently, *H.pylori* strains, allocated in the modern Europe, are recombinants between bacteria of populations AE1 and AE2. It is supposed, that microorganisms of these populations have got to the Europe from various sources: *H.pylori* populations AE1 mainly from CA, AE2 - from Middle East and North Africa. Therefore at a following stage of work on revealing the basic ways of distribution of *H.pylori* we analyzed strains of *H.pylori*, allocated from various ethnic groups with use of the hierarchical analysis of variants. All isolates have been divided on 3 covariance component: inside-population (IP), between population/inside groups (BP/IG), and between groups

(BG). Parameters of variability in components IP, BP/IG and BG were 94,3%, 1,67% and 4,04% accordingly.

Consequently significant variability of isolates at a level of population was established. For research of genetic differentiation traces not visible at an individual level, we have counted F_{ST} between pairs of marked populations - CA groups are distributed in five clusters, 3 of them contain not only CA-population. The Iranian-Arabian population is grouped in cluster between Palestinian and Israeli strains. Kurds from Sanadaj in the north of Iran also grouped near to this group. The second Kurdish population from Kermanshah and Lor from Hurramabad (Western-Central Iran) form distinct group with strains from Turkey. The third cluster is generated from the Uzbek and Tadjik populations together with the Iranian populations from northeast border (Sari and Mashhad). I.e., the close relationship of Tadjik, Uzbek and Iranian isolates from the north of Iran was shown. Kirghiz strains was more close to populations from Siberia (Russian Federation) that corresponding with genetic, archeological and historical data, where Altai - an ethnic source of modern Kyrgyz. Genetic proximity of strains from Uzbekistan with some Iranian isolates possible can be explained by affinity of ethnic roots of Uzbeks, Tadjiks and north-east Iranians.

H.pylori from territory of CA is similar to another isolates from populations of Western Europe and shapes earlier described hpEurope population. HpEurope population has been generated by the contribution of two various ancestral populations, AE1 and AE2 which proportional parities vary depending on the location. CA-isolates are not an exception and also have been generated with the similar contribution of these two ancestral sources.

In the fourth chapter of the dissertation presented analytical materials on gene geographic diversity of *HBV*. One of the features of Uzbek *HBV* population was a high variety of genotypes - 4 genotypes (A, C, D, G) from 7 investigated where dominating were genotypes D and A, 78% and 19% accordingly. The analysis of distribution of *HBV* genotypes depending on an ethnic accessory of patients (Uzbeks, Tadjiks, Korean and others) has shown, that genotype A was revealed among individuals of Uzbek and Tadjik nationality, genotype D was universal for all ethnic groups, the genotype C was dominating among Korean (60,0%) and also is detected among individuals of Uzbek nationality (40,0%).

It is known that the distribution of genotypes vary depending on geographical regions of the world, that probably reflects their different origins and pathways of the human migration. P.Simmonds (2000, 2005) has shown phylogenetic likeness of *HBV* variants of human, chimpanzee, gibbon and the orangutan. Virus found in chimpanzees, the most related with human *HBV* variants in comparison with other primates, namely with the genotype E - 'African' variant, which still dominates in Africa. Phylogenetic analysis of local *HBV-D*-genotypes with variants from other regions of the world has shown that our strains are in the same cluster with 'African, European, Asian' *HBV-D1*-variants, that shows a close affinity of CA-isolates with variants of the virus from Africa, South/East of Eurasia and Europe.

It is remarkable, that according to results of some independent researches - the least genome distinctions have been revealed at a chimpanzee and human, and an ancestral home of *Homo sapiens* was the African continent, and according to the lead analysis affinity is traced, as Host, and its virus at levels of chimpanzee – Africa, Africa – South/East of Eurasia - CA- Europe. As during transition of *Homo sapiens* to a settled life races and ethnic groups were shaped, so in parallel, possibly, there was evolution of *HBV* - arising mutations/recombination caused occurrence of genotypes.

Probably Africa is «cradle» not only for modern human, but also for *HBV* so there is an affinity of ancient evolutionary processes. Based on the high level of *HBV* infection in Uzbekistan, immunogenotypic diversity of 'Central Asian' virus and comparative analysis of virus *HBV* isolates from other regions of the world, it can be assumed that CA was *HBV*-endemic region since active colonization of the continent and should play a role not only in the settlement of *Homo sapiens*, but in the spread of *HBV* in Eurasia as well.

In the fifth chapter of the dissertation the results of the study of ethnogenetic landscape of Central Asia are described.

From lineage to tribe. The analysis of 11 STRs loci of NRY at a level of the same lineage in populations of Uzbeks, Kazakhs, Turkmens, Kirghiz, and Karakalpaks shown the maximal percent of genetic relationship: 0,54 ($p<0,001$); 0,34 ($p<0,01$) and 0,77 ($p<0,001$) respectively. However, the genetic proximity at a level of clans was significantly lower for Kazakhs, Turkmens, Karakalpaks from Kungrad, Uzbeks, Karakalpaks from Turtkul: 0,30 ($p<0,01$); 0,21 ($p<0,001$) и 0,40 ($p<0,001$); 0,07 ($p<0,05$) and 0,09 ($p<0,05$), respectively. And already at a level of tribe genetic relationship has not been established: -0,02 ($p<0,05$); -0,04 ($p<0,001$); -0,07 ($p<0,01$); -0,0011 ($p<0,1$) and -0,10 ($p<0,01$), accordingly.

Thus, it is shown that blood relationship as the basis of ethnic structure has the biological basis only at a level of lineage or clan. In fact, in terms of genetic relationship, the tribe is a conglomerate of clans with different genetic origins. Most likely, this 'blood ancestor-founder' was necessary for the social integration of clans “under one banner”. In addition, our data show that at the level of the lineage and clan the organization of population is endogamous. Data of genetic diversity of NRY between populations within each ethnic group allow calculating the effective population size, rate of growth of the population and estimating the approximate minimum age of group. The average coefficient of first divergence in almost at all populations was >1000 years ago from the present, with the exception of Karakalpaks, for whom this factor amounted to 880 years. These data demonstrate not the age of population, but minimum time of ethnos origin. Our results go contrary to all known historical records about the dating of all CA-populations. It is fair to say that the state organization of Uzbeks, Kyrgyz and Kazakhs began in 14-17 centuries, but their genetic formation as ethnic groups began more than 1000 years ago.

The comparative analysis of genetic and social structure of Central Asian populations. Polymorphisms of HVS-1 mtDNA inherited on maternal line was analyzed at 12 nomadic and 9 farmer CA populations with the parallel analysis of genetic variety of six STRs non-recombinant region of NRY at 11 nomadic and 7 farmer populations. Both systems were analyzed for the assessment of genetic diversity and demographic growth of nomadic and farmer populations. In the analysis of mtDNA, heterozygosity (H) and the average number of pairwise differences (p), which are the estimates of population diversity, were high in the nomadic (0,99; 5,29) and farmer populations (0,99; 5,32), with minor differences in the two populations for H and p (Wilcoxon test $p>0,1$ for both indicators). Low level of differentiation among nomadic and farmer populations ($F_{ST}=0,01$; $p>0$) were established. Moreover, both groups of populations showed significant negative (D) Tajima test for neutrality: 21,90 and 21,76 in the nomadic and farmer populations, respectively ($p>0,1$), which is a sign of demographic growth.

In a counterbalance to mtDNA data, H received on NRY was significantly lower in nomadic groups, than among agrarian – 0,86 and 0,99, accordingly ($p<0,01$). Similar data were in the parameters of pairwise analysis (p) which were lower at nomadic populations in comparison with agrarian – 2,86 and 3,59, accordingly ($p<0,01$). Besides, nomadic populations show higher level of population differentiation (R_{ST}) in comparison with farmer populations – 0,19 and 0,06, respectively ($p<0,01$). However, such parameters of high level of differentiation in nomadic populations do not grow out of significant gene-geographical distances. Parameters of demographic growth (r), were lower at nomadic populations in comparison with agrarian, but the difference was insignificant – 1,004 and 1,008, accordingly ($p=0,056$).

In general, results on mtDNA have shown that both groups of populations show high level of intra-population variety and low level of inter-population distinctions, both groups of populations are characterized by fast demographic growth. And on the contrary, data on NRY have revealed an essential difference between two groups of populations: nomadic populations showed significantly low level of intra-population distinctions and expressed high level of inter-population distinctions, and the tendency to decrease in a level of demographic growth in comparison with farmer populations.

MDS-analysis of nomadic populations, revealed the existence of individual clusters belonging to one clan and having the same Y-STRs haplotype at Karakalpaks. We called these clusters, genetically identical and belonging to the same descending group (lineage or clan) “identification cores”. Considered identifications cores feature NRY and mostly limited to nomadic populations. In fact, only some of them were considered for NRY in the agrarian populations and for mtDNA in agrarian and nomadic populations. Moreover, the average quantity of individuals who are carriers of the same haplotype (C) was higher on NRY at nomadic populations than in agrarian 2,71 and 1,15, respectively ($p<0,01$). It was also higher than the average of (C) for mtDNA in both groups of populations-1,19

and 1,21 respectively. For a correctness of parameters in the analysis of NRY identification cores, we carefully prepared sample set at nomadic ethnogroups - samples of the men who are not consisting in close relationship, i.e. all individuals have not been connected in two generations. Therefore these identification cores, possibly, are direct result of internal dynamics of patrilineal descending groups at nomadic populations (the population divides on tribes, tribes on clans, clans on lineages).

In addition we led the analysis of nomadic social organization with use of OBSS-model (One-big-several-small) which allows comparing evolution of genetic variety in populations with panmixia (OB) and populations of the same size, but divided to several isolated local dems (SS). The nomadic population is similar to SS population if to consider men (every descending group is local deme without migrations between them) which in the long run lose variety of NRY due to complex influence of genetic drift and process of linear decline ($H=0,86$; $C=2,71$; $P_S=27\%$). On the other hand, the similar high level of inter-deme migrations at women shows, that the female part of nomadic ethnoses conforms with OB-parameter of population and that in long term conditions the high level of mitochondrial variety is persisting ($H=0,99$; $C=1,19$; $P_S=74\%$). Study of genetic diversity among Uzbeks revealed demographic processes, caused by changing lifestyle. Values of genetic diversity on NRY at Uzbeks ($P_S=0,48$; $C=1,54$) are similar to data from the Indo-Iranian farming ethnic groups ($P_S=0,45$; $C=1,69$). Probably, apart from the presence of Indo-Iranian groups in the original composition of Uzbeks, such changes are due to changes in the social organization of nomadic lifestyle to a settled the past few centuries. Variety of NRY at Uzbeks and Tadjiks did not contain traces of nomadic social organization. This is well illustrated by comparing the NRY at Uzbeks living in the South and the North of Uzbekistan ($P_S=0,93$ and $0,48$; $C=1,04$ and $1,54$, accordingly). Southern Uzbeks begun sedentary life in 16 century and at northern Uzbeks sedentary life and endogamy are dated by 17-18 centuries. This statement also verified by reduction of genetic relationship on NRY at Uzbeks in descending groups in comparison with Kazakhs, Turkmen and Karakalpaks. In such relatively fast transition probably participate 2 demographic processes: 1) social - transition and loss of nomadic life by Uzbeks in 16 century led to disappearance of descending groups in structure of the social organization and the subsequent reorganization of family traditions in endogamous, characteristic for traditional agricultural populations in the south of Uzbekistan; 2) intensification of gene stream from traditional agrarian ethnogroups to the Uzbek populations. Genetic distinctions between Uzbeks and agricultural populations reliably lower, than between nomadic and agrarian populations. Parameter of R_{ST} on NRY between northern Uzbeks and agrarian groups has made 0,05, and between northern and southern Uzbeks - 0,03. While the R_{ST} when comparing each of the 8 nomadic groups with farmer populations was 0,11.

Genetic distances on mtDNA between traditional farmer populations and 4 Uzbek populations also were low, than at comparison of agrarians with 12 nomadic groups: 0 – 0,014 (0,005) and 0,001-0,047 (0,012), accordingly. This study confirms the theory about urgency of demic processes of distribution at agrarian populations which states that even at such microgeographical scales, there are more likely actual migrations in agrarian ethnoses with subsequent biological injection, than just spread of technologies. Similar processes are described also in one of Indian populations which recently passed to agricultural way of life in a similar way to CA Uzbeks.

Thus, this analysis demonstrates how cultural division (fragmentation) in patrilineal groups was reflected diversity of Y-ch, without affecting the diversity of mtDNA. In fact, the demographic history of man's part of populations has structure of linear division of descending groups without the subsequent mixtures between descending groups that leads to so-called identification cores and to NRY variety decrease. In turn, the female population in each generation is exposed to massive genetic injections between descending groups (lineage or clans) as a result of social rules of exogamy in the given population and by that prevents displaying of mtDNA traces in the social organization of group. The example of genetic variety at Uzbeks evidently shows that such molecular trace of NRY variety can be transient and may disappear within several centuries after disintegration of descending groups.

Sex-specific multilocus genetic structure and the social organization in Central Asia. Using 27 untied polymorphic autosomal STRs markers ($AR=16,2$; $H_e=0,803$ on the average) and 9 X-linked markers ($AR=12,6$; $H_e=0,752$ on the average) we analyzed 10 bilinear farmer populations and 11 nomadic populations of CA. Total heterozygosity slightly differed between X-linked and autosomal markers, and also between the associated samples ($p=0,09$), in bilinear farmer populations parameter $p=0,13$, in patrilineal nomadic populations $p=0,12$. Total gene-diversity of population structures for autosomal markers was significantly higher for the X-linked markers at nomads $F_{ST}^{(A)}=0,008$ (0,006-0,010) and $F_{ST}^{(X)}=0,003$ (0,001-0,006) ($H_0: F_{ST}^{(A)}=F_{ST}^{(X)}$; $H_1: F_{ST}^{(A)}>F_{ST}^{(X)}$; $p=0,02$). In farmer populations results of distinction of autosomal and X-ch. markers were insignificant: $F_{ST}^{(A)}=0,014$ (0,012-0,016) and $F_{ST}^{(X)}=0,013$ (0,008-0,018 on $p=0,36$). Proceeding from these results and following the forecast of the used model, it was shown, that at patrilineal nomads where $F_{ST}^{(A)}>F_{ST}^{(X)}$, the effective number of women is higher, than at men. At the analysis of bilinear farmers the same was not observed.

In summary, it is shown that the effective women number is higher, than men number in nomadic populations, in farmer populations these parameters differed slightly. Moreover, was established that at exception of all values of complete sets (N_f/N , m_f/m), where $m_f < m_m$ and level of $\alpha=0,101$, level of migration for women higher among patrilineal populations, than for men, in comparison with bilinear populations. Despite of the fact that both groups are patrilocal, such differences in

sex-specific migration were expected, as patrilineal nomads are exogamous (marriages between clans) and bilinear farmers are basically endogamous. For example in patrilocal and matrilineal Indian populations where migration is strictly limited inside endogamous groups, sex-specific patterns were not under influence of residing after marriage.

The comparative analysis of mtDNA, Y-ch., X-linked and autosomal markers. It is important to note, that our results on autosomal and to X-linear markers coordinates with results on NRY and mtDNA: values of N_f/N , m_f/m compatible to observable values of $F_{ST}^{(Y)}$ и $F_{ST}^{(mtDNA)}$. These sets of values is identical for bilinear and patrilineal populations as we have revealed $N_fm_f/N_m m_m=2,1$ and $N_fm_f/N_m m_m=21,6$ for two groups accordingly.

All the studied genetic systems – mtDNA, NRY, X-linked and autosomal markers demonstrate that patrilineal nomads, unlike bilinear farmers, have strong sex-specific genetic structure. The parameters based on the analysis of X-linked and autosomal markers such presumably because of high level of migration and greater effective number of women, than at men. To find out on what population samples and in what limits we shall apply our approach, we analyzed sex-specific structure of 51 populations presented in HGDP-CEPH where the information on differentiation on 784 autosomal and 36 X-linear STRs is available. The analysis has shown greater differentiation of X-linked markers in comparison with autosomal at the majority of populations, where $F_{ST}^{(X)} > F_{ST}^{(A)}$. Unfortunately, HGDP-CEPH do not contain detailed ethnic information for the investigated groups, therefore it was impossible to differentiate populations depending on life style.

Thus, we showed that the joint analysis of autosomal and X-linked alleles provides rational methods of forecast for sex-specific demography and history in human populations. Multilocus complex approach in the analysis of sex-specific genetic structure at CA populations when the genetic information of mtDNA, NRY, X-linked and autosomal markers analyzed collectively, has shown, that contrast distinctions of male and female genetic differentiation can be caused not only by difference in sex-specific level of migration, but also by different effective number of population groups. On example of patrilineal nomads were shown that sex-specific distinction in population structure can be result of high effective number of women and their effective migration. Comparing ethnic groups with different social organization and way of life (patrilineal with bilinear or matrilineal groups), it was shown that the social organization and life style have a huge impact on the distribution of genetic variation in human populations.

Genetic traces of ancient expansion of Homo sapiens in the territory of Eurasia. The analysis of mtDNA has shown, that the age of expansion in territory of Eurasia (τ_w) significantly decreased from the East to the West (Spirman's test between τ_w and longitude: $r=0,72$; $p<0,001$). At the rate of female generation of 29 years and frequency of mutations is 10^{-5} on a site and on generation, results of our research have shown, and that the age of expansion had the expressed tendency to

decrease from 30 thousand years in the territory of China up to 17 thousand years in the Western Europe. The age of expansion in CA-region was 26 thousand years. On the basis that frequency of mutations makes 5×10^{-6} on a site and generation that conforms transient variation of mutation frequency ~ 1 every 20 thousand years, estimated time of expansion will make: 61 - 63 thousand years in the Far East, 35 thousand years in the Europe and 54 thousand years in CA.

Results on NRY also show decrease in a genetic variety from the East to the West of Eurasia (Spirman's correlation parameter between σ^2 and longitude: $r=0,49$; $p<0,001$). When evaluating men's expansion on the annual calculation, at estimated genealogic mutation frequency $2,1 \times 10^{-3}$ on a locus and generation (Heyer et al., 1997) and duration of man's generation of 35 years (Tremblay and Vezina, 2000), age of expansion varied from 19 thousand years in China to 11 thousand years in the Europe, and in CA this age made 16 thousand years. When assessing the frequency of mutations based on phylogenesis at $0,69 \times 10^{-3}$ for 25 years (Zhivotovsky et al., 2004), the age of expansion was 40 thousand years in China, 25 thousand years in the Europe and nearby 36 thousand years in CA (fig. 1).

To understand the evolutionary mechanism underlying the trends reducing the age of expansion from the East to the West of Eurasia, the comparative analysis of the proportions of the LIC were conducted -that is proportional ratio of populations where the age of divergence between populations of different geographical regions is higher than the maximum of two ages of expansion.

According to mtDNA at comparison of populations from various regions of Eurasia (in total 9106 pairwise comparisons), average value of LIC has made 11%. It means that in the majority of cases, parameters of τ_b were less, than age of expansion of one population from the compared pair of populations. At pairwise comparison of population mtDNA from any region of Eurasia, proportion of LIC always was less than 40%.

For NRY when comparing populations in different regions of Eurasia (in total 1904 pairwise comparisons), average exponent of LIC made 45%. These rates were highest when comparing Chinese with other Eurasian populations of regions: from 76% in CA up to 95% on the Middle East. The lowest parameters were at comparison of regions in territory of the central and western Eurasia: from 15% up to 39% between Pakistan, CA, Middle East, Caucasus and Europe.

In general both genetic systems demonstrate the focus of expansion from Eastern Eurasia to the Europe through migrations (either periodic episodes of genetic drift, or massive and sudden populations moving) occurred over the past 60 thousand years. However, the age of expansion received on mtDNA is slightly higher (17-63 thousand years), than on NRY (11-40 thousand years). The differences between these systems might be the result of errors in the analysis of frequencies of mutations and/or socio-cultural differences between men and women, affecting the level of genetic diversity of these two genetic systems.

Consequently, we concluded that the wave of expansion moved from Eastern Eurasia (from the Far East or from CA) to the Europe during early Paleolith.

Multilocus landscape of Central Asian populations. Genetic variety. Analysis of allele varieties (AR) and expected heterozygosity (H_e) showed amazing distinctions between CA and other populations in allele variety ($\chi^2=105,29$; d.f.=25; $p<0,0001$) and in expected heterozygosity ($\chi^2=67,98$; d.f.=25; $p<0,0001$). Also we detected insignificant differences between Indo-Iranian ($AR=13,8$) and Turkic groups ($AR=13,7$; $Z=-0,69$; $p=0,49$) though expected heterozygosity was significantly higher at Indo-Iranian groups of populations than at Turkic-speaking ($H_e=0,818$ и $H_e=0,787$, accordingly; $Z=-4,55$; $p<0,0001$). Particularly dramatic differences were found between populations of CA, Europe, Central and South Asia, Middle East and Eastern Asia in allele variety ($K=36,46$; d.f.=4; $p<0,0001$) and expected heterozygosity ($K=52,94$; d.f.=4; $p<0,0001$). Possibly, such distinctions were formed by low heterozygosity in Eastern Asia and slightly increased AR in the Middle East ($p<0,0001$ for both parameters AR and H_e) (fig. 2).

Population differentiation. All 26 CA-populations slightly, but reliably differed ($F_{ST}=0,015$; $CI_{99\%}=0,011-0,018$; $p<0,01$). At the pairwise analysis, values of F_{ST} varied from -0,004 to 0,056, and at correction by Bonferroni method robust distinctions were in 205 (63,1%) from 325 pairs of populations. Such picture of robust estimates is formed basically due to pairwise comparisons between one of Turkic and one of Indo-European populations and comparisons between two Indo-Iranian populations. Proportional distribution of genetic variations among ethnic and linguistic groups of populations showed that more than 98% of all variations were within the population ($p<0,0001$). The evaluation of the ethnic and linguistic affiliations in the observed variations showed good compliance ($F_{ST}=0,007$; $p<0,0001$ and $F_{ST}=0,011$; $p<0,0001$, respectively). We didn't find evidence of geographical isolation within the limits of each Turkic and Indo-Iranian groups of populations ($p=0,363$ and $p=0,772$, accordingly).

Correspondence analysis based on the counting of alleles, divided the population of Central Asia into 2 basic groups: Turkic and Indo-Iranian populations. However, 2 Turkic-speaking populations, Uzbeks from Fergana area and Turkmens from Karakalpakstan, were exception and clustered with Indo-Iranian populations. Besides it is remarkable, that according correspondence analysis, some Uzbek populations from Bukhara, Pendjikent and Fergana have shown the mixed picture – have settled down more close to Indo-Iranian groups of populations.

The complex correspondence analysis of Eurasian alleles placed CA populations in intermediate position between group of population from Europe, Middle East, Central and South Asia and Eastern Asia. Turkic speaking and Indo-Iranian populations were grouped separately: Turkic speaking CA-populations have settled down more close to populations from Eastern Asia, Indo-Iranian ethnogroups have settled down more close to other populations from Central and South Asia, Europe and Middle East. It should be emphasize, that populations of

CA-region are more scattered, than any other groups of populations in Eurasia. It is remarkable, that Hazaras of Pakistan which according to historical annals of this population are direct descendants of Chingiz-khan in the male line situated between Turkic speaking CA-populations.

Cluster analysis. The joint analysis of the populations of Eurasia and Africa showed that the highest rate average posteriori probability (D) after 40 independent simulation researches was- for values $K=7$ estimated clusters, with $\text{Log} [P (K=7|D)]$ -167565,4 (SD=22,8), however at value $K=6$ average values of posterior probability were only the little below with $\text{Log} [P (K=6|D)]$ -167653,8 (SD=10,6). At post-processing for K with the greatest value of likelihood factor, calculated by CLUMPP program, this factor was the highest (0,99) for values K from 2 to 5, and it is more than 0,87 for values $K=6$, indicating absence of true multimodality of runs. At $K=2$ we observed a pure cline «East-West». CA-populations are an intermediate link between cluster, generated by populations of Europe, Middle East, Central/South Asia and Africa, on the one hand and cluster of populations from Eastern Asia, on the other hand. Such intermediate position of CA-populations on cluster analysis has coordinated with results of allelic conformity analysis. All individuals from CA belong to these two main clusters at values of $K=2$.

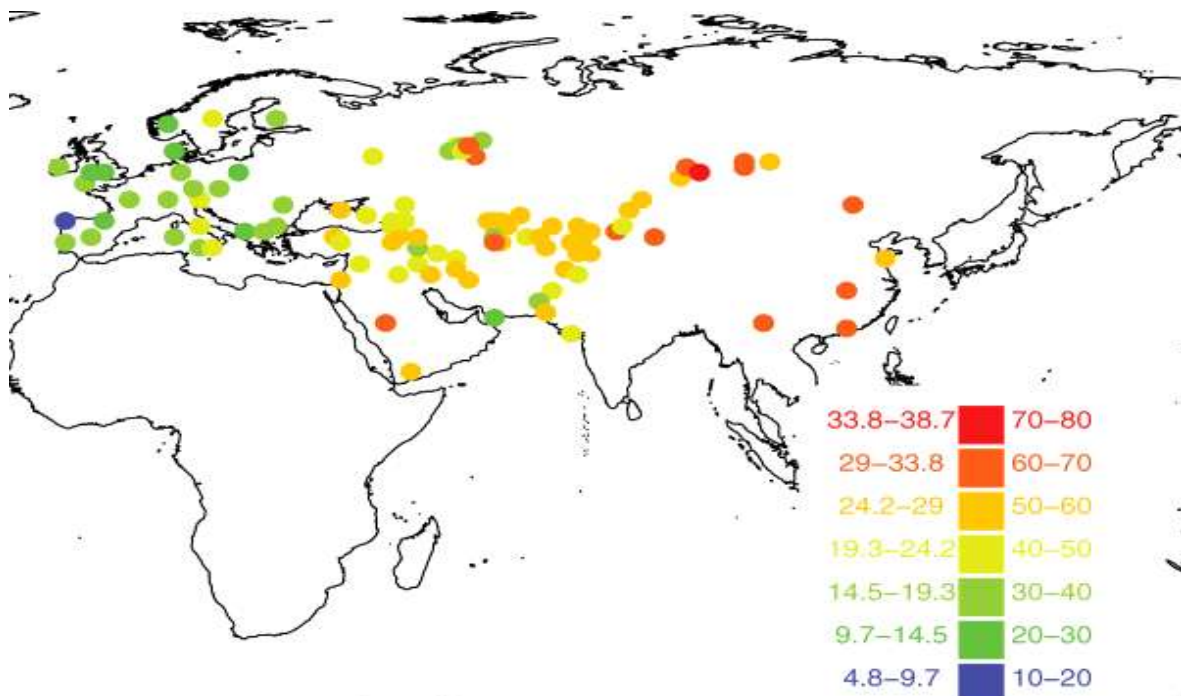


Fig. 1. Distribution of expansion ages in Eurasia inferred from mtDNA data. The color of the points indicate the age of expansion, with on the left of the scale, the ages (in ky) estimated using the pedigree-based mutation rate and on the right of the scale, the ages estimated using the transitional changes rate proposed by Forster et al., (1996).

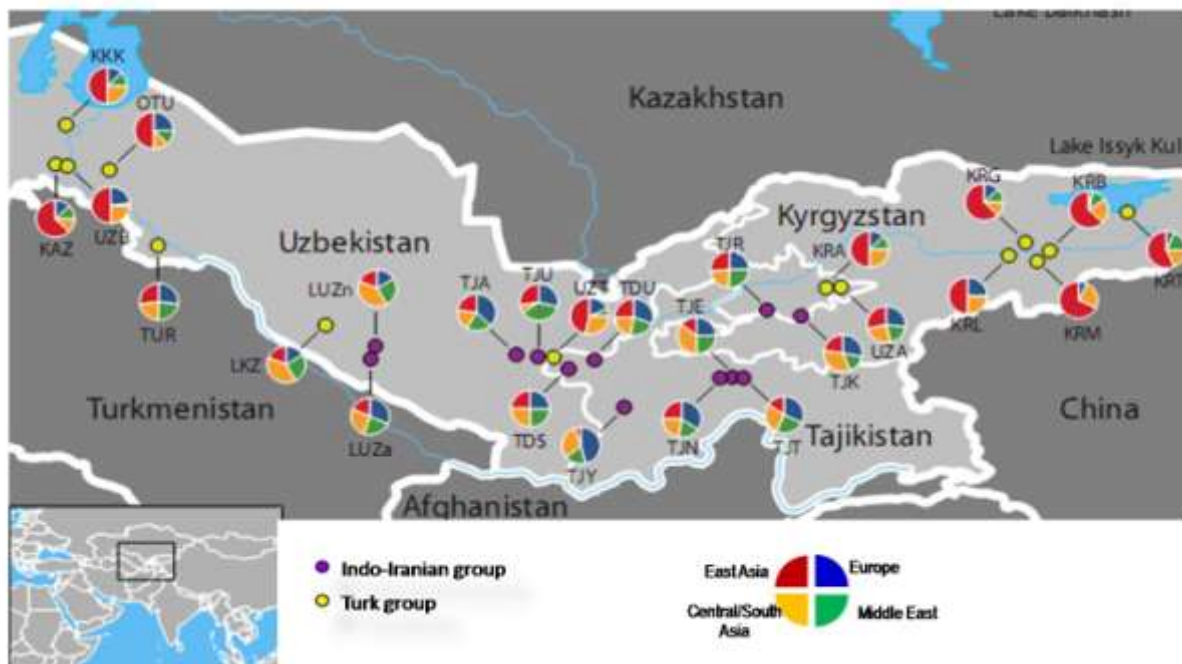


Fig. 2. Geographic location of the Central Asian populations.

Linguistic affiliation: violet – Indo-Iranian groups, yellow – Turkic speaking group and proportion of microsatellites with relative ethnic affiliation are also indicated.

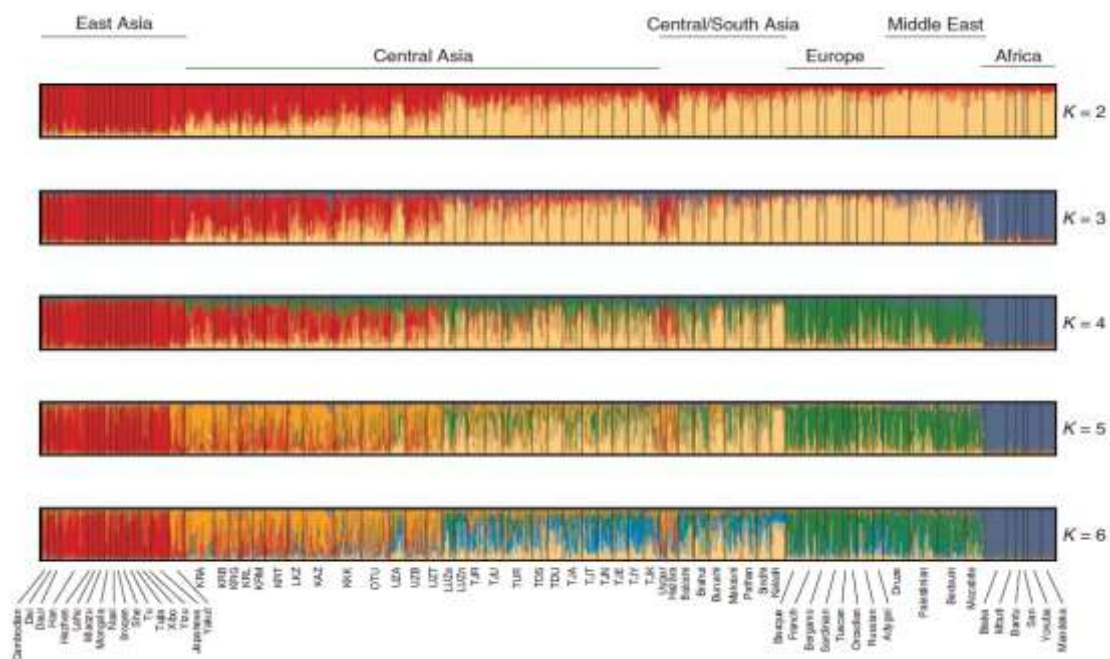


Fig. 3. Population structure inferred from multilocus data using the software package Structure.

The data consisted in 767 individuals from 26 Central Asian populations genotyped at 27 microsatellite loci, plus 869 individuals from 44 African and Eurasian populations from the HGDP-CEPH Human Genome Diversity Cell Line Panel.

Thus, there was not a single individual who would belong only to one cluster: among Turkic speaking population Eastern Asian factor was dominated, among Indo-Iranian representatives with greater fraction there was cluster, generated by populations of Europe, Middle East, Central/South Asia and Africa. At values of $K=3$, six African populations are grouped in unified cluster. At $K=4$, the European and Near-Eastern populations are grouped together with populations of Central and South Asia, mainly with Indo-Iranian ethnogroups. Besides it has been revealed 2 clusters, exclusive for CA-populations: at $K=5$, greater component of fifth cluster among Turkic speaking populations and at $K=6$ dominating component of sixth cluster among representatives of Indo-Iranian CA-populations. It is necessary to note, that the cluster analysis showed a similar contribution with Turkic speaking CA-populations among the Uyghur and Hazaras (fig. 3).

Turkmens of Karakalpakstan and Uzbeks from the Fergana area were the exception, in which the share of East Asian lines amounted to 27,2% and 17,8%, respectively. Indo-Iranian speaking populations had mainly West-Eurasian component (Central/South Asia, Europe and Middle East) within the limits of 72,7–94,5% from the general contribution, thus individual share of these three regions varied among Indo-Iranian ethnogroups. It is remarkable, that in two populations of Uzbeks of Bukhara area the high proportion of West-Eurasian ancestral participations was established – 81,4% and 78,5%, accordingly.

Estimated origin of Indo-Iranian and Turkic speaking Central Asian populations. Cluster analysis showed that the majority of Indo-Iranian populations have significant factor of participation of two clusters (bright blue and beige on fig. 3), found predominantly in this group of the population. Correspondence analysis and cluster analyses showed that Indo-Iranian population is very close to populations from Central/South Asia. If to consider Indo-Iranian population in a complex we can see that value of pairwise assessments of F_{ST} between almost all pairs of Indo-Iranian populations, high level of variety among these populations and variability of admixture level with assumed ancestry populations confirms the assumption, that Indo-Iranians – are old residents of this region. And this hypothesis is confirmed by archaeological evidence. Conversely, a lower level of genetic differentiation was set among the Turkic populations, despite their broad geographic distribution suggests a younger age compared to Indo-Iranian.

The present study also illuminates an origin of Turkic speaking CA-populations. Cluster analysis has shown that the majority of individuals in Turkic speaking populations had significant factor of «Central-Asian» cluster participation and the insignificant contribution of «Eastern-Asian» cluster. Possibly, presence of the «Central-Asian» component among Turkic speaking populations is ancestral contribution of the Altay region, and «Eastern-Asian» cluster testifies ancestral injections from the East of Eurasia, which Asian nomads introduced by more recent migrations. The pro-European sight at continental demographic expansion from the East to the West is usually accompanied by the description of extreme cruelty and violence of Hun armies led by Attila (406-453 B.C.) or the Mongolian

empire of Genghis Khan. However, our results have challenged this concept, and rather demonstrate not the complete destruction and replacement of the local population, but only a partial mixing and/or replacement. We do not reveal any evidence of Eastern-Asian contributions among modern representatives of Indo-Iranian ethnogroups (Tadjiks, Turkmens) which means that the ancestors of these populations were not replaced during expansion of nomads from the East. Similar results have been described in researches of Zerjal et al., which indicated absence of «genetic heritage of Genghis Khan» in the studied populations of Tadjiks and Turkmens. The contributions of East nomads detected only in Turkic speaking populations, together with the fact of proximity of cultural traditions and ways of life between these groups, which probably assisted to intergroup marriages, and have generated such genetic similarity.

The Uzbek populations are scattered between Turkic and Indo-Iranian populations (fig. 3). Some populations of Uzbeks (Fergana and Bukhara areas) were genetically closer to Indo-Iranian speaking populations while others (Pendjikent Tadjikistan, Karakalpaks) are clearly grouped with Turkic speaking populations confirming the historical evidence, which state that the ethnic history of the modern Uzbeks was formed as an alliance of many different groups including both Turkic, and settled Indo-Iranian tribes. Possibly, given union included local Chagatai tribes which, as is known, conducted a nomadic way of life at the moment of association, but were initially shaped from local settled Indo-Iranian groups.

Thus, our results support the hypothesis of Comas et al. (2004) in which CA plays the role of important contact zone between two contrast groups of populations. Our researches show that the so-called «Turkic» group is relatively recent and brought to the region from the East whereas another, presented today by Tadjiks, Turkmens and some Uzbek groups, is more ancient, and occupied this region since earlier times.

The peoples of Central Asia, which, according to our data from ancient times formed in a close neighborhood, making a color mosaic of genes and traditions have symbiosis of the authenticity and transfusion of the genetic-ethnographic characteristics and values, creating total unique semantic field and ethno-cultural dialogue.

It is clear that research of anthropogenetic processes in populations of Central Asia provide unique opportunities and models for multidimensional approaches of check existing hypotheses and the launching of new theories on the evolutionary selection factors that affect the gene pool and its manifestations.

CONCLUSION

1. *H.pylori* from Central Asian territory is similar to Western Europe isolates, and shaped by two ancestral populations – genotype Ancestral Europe 1 (dominant) and Ancestral Europe2 and for AE1-genotype Central Asian region probably is the source. *H.pylori* from the territory of Central Asia form a separate

cluster group: close relationship of Tadjik, Uzbek strains and Iranian isolates from the north of Iran is established. Kirghiz isolates were found to be closer to populations from territory of Siberia.

2. High diversity of *HBV* genotypes in Central Asia was found -4 genotypes (A, C, D, and G). Phylogenetic analysis of Central Asian genotype *HBV*-with options for other regions of the world showed a close relationship between the dominant genotype D (0,78), the D1-subtype with variants of the virus in Europe, the Middle East and Africa.

3. The rates of genetic affinity for STR-NRY in Kazakhs, Turkmens, Karakalpaks Turtkul at the level of the same lineage were high: 0,58 ($p<0,001$); 0,34 ($p<0,01$) and 0,77 ($p<0,001$), respectively. The coefficients of relationship at the level of clan for Kazakhs, Turkmens, Uzbeks and Karakalpaks from Kungrad and Turtkul were lower: 0,30 ($r<0,01$); 0,21 ($p<0,001$) and 0,40 ($r<0,001$); 0,07 ($p<0,05$) and 0,09 ($p<0,05$), respectively. At the level of the tribe, the indicators were negative for all Turkic populations: -0,02 ($r<0,05$); -0,04 ($r<0,001$); -0,07 ($p<0,01$); -0,0011 ($r<0,1$) and -0,10 ($r<0,01$), respectively.

4. The analysis of mtDNA HVS-1 showed that total rate of differentiation level for all populations was low: $F_{ST}=0,013$; $p<0,0001$. Level of diversity between groups was 0,6% ($p<0,001$) of the total variability. Parameter of genetic differences between Turkic and Indo-Iranian populations made 0,55% ($p<0,0283$) of the total genetic variability. The rate of genetic differentiation on a sub-ethnic level was significantly expressed in Indo-Iranian group ($F_{ST}=0,0197$; $r<0,001$) than among the Turkic-speaking (0,3%; $p=0,10$). In all populations, in general, wasn't detected the correlation between genetic and geographic distances at the global level on mtDNA HVS-1: $r=0,00682$; $p=0,502$.

5. Analysis of STR-NRY showed that the level of the genetic differentiation between ethnic groups was 5,6% ($p<0,02$); general differentiation between populations made $R_{ST}=0,186$ ($p<0,001$). Combined analysis, taking into account the language and way of life of Turkic and Indo-Iranian populations, showed the general differences between the two groups – 9,1% Value of genetic differentiation when comparing the ethnos-ethnos was slightly lower than the level within ethnos: 5,6% among ethnic groups, 18,6%, and 13,7%-between populations within the ethnic group.

6. Analysis of heterozygosity (H) and the average number of pairwise differences (p) of mtDNA, were high in nomadic populations (av. $H=0,99$; av. $p=5,29$) and farmer populations (av. $H=0,99$; av. $p=5,32$). Heterozygosity (H) on Y- chromosome was lower in nomadic groups than in the agrarian – 0,86 and 0,99, respectively ($p<0,01$). Nomadic populations exhibit a higher level of population differentiation (R_{ST}) in comparison with farmers - 0,19 and 0,06, respectively ($p<0,01$). Indicators of population growth (r) were lower in nomadic populations compared with farmers - 1,004 and 1,008, respectively ($p=0,056$).

7. The level of genetic differentiation in all ethnic groups was higher on the Y chromosome in comparison with mtDNA. The farming populations showed no

significant difference in the genetic differentiation $F_{ST}^{(Y)}=0,069$ and $F_{ST}^{(mtDNA)}=0,034$, while among patrilineal nomadic population the level of genetic diversity was higher in the male line of inheritance - $F_{ST}^{(Y)}=0,177$ and $F_{ST}^{(mtDNA)}=0,010$. Genetic diversity of population structure in patrilineal nomads on autosomal and X-linked markers were: $F_{ST}^{(A)}=0,008$ (0,006-0,010) and $F_{ST}^{(X)}=0,011$ (0,001-0,004) ($H_0: F_{ST}^{(A)}=F_{ST}^{(X)}$; $H_1: F_{ST}^{(A)}>F_{ST}^{(X)}$; $p=0,02$). In bilinear farmer populations the differences of autosomal and X-chromosomal markers were insignificant: $F_{ST}^{(A)}=0,014$ (0,012-0,016) and $F_{ST}^{(X)}=0,013$ (0,008-0,018 at $p=0,36$).

8. Analysis of mtDNA indicated that the age of expansion on the territory of Eurasia (τ_w) declined significantly from East to West ($r=0,72$; $p<0,001$). The age of expansion had a pronounced tendency to decrease from 30 thousand years in China to 17 thousand years in Western Europe. Age of expansion in Central Asia amounted to 26 thousand years. Results of expansion analysis on NRY also show a decrease in genetic diversity from the East to the West of Eurasia ($r=0,49$; $p<0,001$). In Central Asia this age was 16 thousand yrs. According STRs-NRY-Batwing analysis of the minimal age of Uzbek population origin was 1232,71 yrs old ($N_e=14088$ (6765-23942); $\alpha=0,0108$ (0,0065-0,0155)).

9. The apportionment of multilocus genetic variations among ethnic and linguistic groups of Central Asian populations showed that more than 98% of all variations were within the population ($p<0,0001$). Evaluation of the ethnic and linguistic affiliations in the observed variations showed reliable conformity - $F_{ST}=0,007$; $p<0,0001$ and $F_{ST}=0,011$; $p<0,0001$, respectively. We didn't find evidence of geographical isolation within each of the Turkic and Indo-Iranian groups of populations ($p=0,363$ and $p=0,772$, respectively).

10. Analysis of multilocus allelic diversity (AR) and heterozygosity (He) showed differences among the Central Asian and other populations in allelic variety ($\chi^2=105,29$; d.f.=25; $p<0,0001$) and heterozygosity ($\chi^2=67,98$; d.f.=25; $p<0,0001$). Population differentiation at multilocus analysis at populations of Central Asia is more pronounced than in the other regions of Eurasia: in European and Middle Eastern groups pairwise estimation of F_{ST} ranged from 0,011 to 0,015 and -0,008-0,021, respectively; in East-Asian groups from -0,011 to 0,046; and finally, in Central Asia these rates ranged from -0,004 to 0,056. Heterozygosity was significantly higher in the group of the Indo-Iranian populations than among Turkic-speaking ($H_e=0,818$ and $H_e=0,787$, respectively; $Z=-4,55$; $p<0,0001$). According to multilocus analysis all 26 Central Asian populations slightly but significantly differed ($F_{ST}=0,015$; $CI_{99\%}=0,011-0,018$; $p<0,01$).

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

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., Григорянц 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, N 12. – 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

II бўлим (II часть; II part)

16. 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.

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

18. 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.

19. T.Hegay, T.Aripova, A.Nikolaeva, K.Zufarova. 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.

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

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

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

23. Хакимова Г.Б, Григорьянц К.Э., Исмадова 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, 2010. -№ 5. - С. 120.

24. 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.