

АТРАМЕНТОВА Л. О.

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна,
Україна, 61022, м. Харків, площа Свободи, 4, ORCID: 0000-0002-7143-9411,
lubov.atramentova@gmail.com

ПОПУЛЯЦІЙНІ ДОСЛІДЖЕННЯ В АНТРОПОГЕНЕТИЦІ

У статті звертається увага на те, що при вивченні спадковості людини дослідники неминуче стикаються з питаннями популяційної генетики та необхідністю проводити розрахунки. Відмічається, що більшість досліджень у сфері антропогенетики проводяться метою пошуку генетичних маркерів фенотипу. Наводяться приклади найбільш поширених помилок в організації дослідження з вивчення спадковості людини, відмічається неправильне використання терміну «популяція». Ці помилки трапляються на початку роботи при формуванні груп і призводять до отримання некоректних результатів. Наголошується, що причиною таких помилок є відсутність вітчизняної наукової школи популяційної генетики. Пояснюється, чому для проведення коректного дослідження з генетики людини необхідно враховувати історію та культуру народу, демографічний склад населення, структуру досліджуваних популяцій. Наводиться алгоритм дій для розрахунку індексу ендемічності як критерія популяції. Звертається увага на необхідність при формуванні груп уважно ставитися до етнічного та географічного походження учасників дослідження. Наголошується, що важливою складовою популяційних досліджень в антропогенетиці є визначення показника успадкованості.

Ключові слова: популяція, антропогенетика, дизайн дослідження.

При вивченні спадковості людини дослідники неминуче стикаються з питаннями популяційної генетики – однієї з найбільш теоретичних та математизованих галузей цієї науки. Якщо центральним поняттям загальної генетики є *ген*, то в популяційній генетиці ключовим є поняття *частоти* гена, а точніше, його варіанту – *алеля*. Використовуючи отримані в дослідженні алельні частоти, можна розраховувати ризики, прогнозувати тенденції, планувати профілактичні заходи та коригувати спосіб життя.

Більшість досліджень у сфері антропогенетики зараз проводяться в межах *маркерної*, або *асоціативної*, генетики. Завданням таких досліджень є пошук зв'язку між генетичними специфічностями, роль яких виконують маркери ДНК або хромосомні варіанти, з особливостями фенотипу. Методичний рівень таких досліджень зазвичай відповідає міжнародним стандартам, але структура досліджень часто викликає багато питань, які ставлять під сумнів практичну цінність отриманих результатів.

На цю проблему була звернута увага під час захисту однієї кандидатської дисертації з генетики кількісних ознак. При обговоренні дисертації було зауважено, що після розпаду Радянського союзу в Україні виявилась відсутність деяких наукових напрямів, зокрема популяційної генетики, а представлена дисертація, була охарактеризована як перше коректно виконане популяційно-генетичне дослідження. Дисертація була виконана на дрібних тваринках [1], тому, незважаючи на її методологічну досконалість, вона не вплинула на світогляд дослідників спадковості людини.

Відсутність наукових шкіл з популяційної генетики є причиною прикрих недоліків у роботах, об'єктом яких є людина. Такі дослідження завжди виходять як популяційно-генетичні незалежно від того, усвідомлюють це дослідники чи ні, і питання полягає тільки в тому, наскільки правильно воно організоване, як саме підібрані групи.

У дослідженнях модельних, сільськогосподарських та природних об'єктів проблем з формуванням груп зазвичай не виникає. Лабораторні лінії, породи тварин і сорти рослин та природні об'єкти мають відоме походження й розглядаються як вибірки з локальних популяцій. Однак у випадку з людиною головною проблемою стає формування досліджуваних груп. Відсутність традицій популяційних досліджень може призвести до помилок вже на поча-

тку роботи. Такий стан є відлунням радянських часів, коли генетика загалом і особливо генетика людини були під заборорою. Це обґрунтовувалося філософською концепцією, згідно з якою людина є соціальною істотою, що нібито майже не підпадає під дію біологічних законів. Медико-генетичні дослідження сприймалися владою терпимо, а вивчення генетичних основ нормальних ознак було негласно заборонене. Після послаблення радянського режиму й усунення заборон інформаційний вакуум залишився, але багато дослідників навіть не усвідомлювали його існування. Термін *популяція* некоректно використовується окремими дослідниками. Так, в деяких статтях можна прочитати, що дослідження виконане на «популяції хворих» або на «популяції хлопчиків», а англійський термін *population* без вагань перекладають як «популяція», хоча в демографії це *населення*, в статистиці – *генеральна сукупність* і тільки в генетиці це *популяція*. Таку наукову спадщину отримали майбутні українські антропогенетики.

Для проведення коректних досліджень з генетики людини необхідно враховувати історію та культуру народу. Це важливо, оскільки історичні регіони України мають різне етнічне походження [2], має антропологічні особливості [3], що відбивається на генофонді населення [4]. Також важливо враховувати демографічний склад населення та структуру досліджуваних популяцій.

Однією з прикрий проблем є плутанина між популяційною частотою ознаки та її розповсюдженістю. У багатьох наукових статтях і дисертаціях містяться свідчення про асоціацію ДНК- або хромосомного поліморфізму з тим чи іншим захворюванням. В таких роботах для розрахунків ризиків замість популяційної частоти захворювання використовують розповсюдженість, яка внаслідок диференційної смертності хворих приймає менше значення і призводить до зміщення розрахованих показників [5]. Отримати надійні популяційні показники можна при використанні правильно сформованої вибірки, враховуючи розподіл населення країни за популяціями. Аналіз наукових звітів свідчить, що ці вимоги часто ігноруються.

Дослідження в маркерній генетиці висуває чіткі вимоги до формування досліджуваних груп. Основними варіантами доречного дизайну є *дослід/контроль* і *випадок/контроль*. Першу схему застосовують, коли можна сформулювати контрольну та основну групи, однорідні за стат-

тю, віком, соціальним статусом, етнічним і географічним походженням, способом життя тощо. Ця схема підходить для вивчення генетичних основ поширених патологічних або нормальних ознак, таких як поширені захворювання, спеціальні здібності чи риси характеру. Контрольна та дослідна групи можуть бути однакового чи різного розміру, але найбільша потужність статистичного аналізу досягається при однаковій чисельності груп.

Вивчення рідкісних ознак ускладнює створення однорідних груп, тому застосовують схему *випадок/контроль*. В такому разі кожному об'єкту з основної групи підбирається контрольний партнер з аналогічними характеристиками (стать, вік, соціальний статус, етнічне та географічне походження, спосіб життя).

При організації груп слід уважно ставитися до етнічного та географічного походження учасників дослідження, слідкуючи, щоб вони походили з однієї популяції та належали до однієї етнічної групи. Якщо не звертати уваги на географічне походження, можна помилково поєднати осіб, що належать до різних популяцій, які відрізняються за частотами маркерів. Різниця у генофондах може бути причиною генетичної гетерогенності захворювання, що не дозволить знайти шуканий варіант маркера і призведе до зниження показника асоціації, зменшивши його інформативну цінність.

У популяційній антропогенетиці використовують поняття *ізоляція відстанню*. Завдяки територіальній відстані формується різниця між генофондами популяцій, відстань впливає і на формування досліджуваних груп. Наведемо невігданий приклад. До науково-дослідного генетичного закладу з усієї країни звертаються хворі, з яких можна скласти однорідну за діагностичним критерієм групу. З віддалених від закладу територій прибуває менше хворих, ніж з ближніх. Вони походять з різних популяцій, крім того, в непропорційній кількості від чисельності населення. Зазвичай усіх хворих, що прибули з різних кінців країни, зводять до однієї групи і позначають її як основну групу «української популяції» і розраховують частоту маркера у збірній нерепрезентативній групі. Досі поширеною є помилка, що виникає при формуванні контрольної групи. У кращому випадку її набирають серед жителів міста, де розташований науково-дослідний заклад, а в гіршому – з персоналу цього ж закладу. Таким чином створюються неспівставні контрольна та основна

групи. Більшість в таких групах жінки, оскільки вони легше ніж чоловіки погоджуються здати біологічний зразок. На статеву диспропорцію дослідники часто не звертають уваги, доводячи свою правоту тим, що маркер, наприклад, зчеплений з аутосомою. Деякі дослідження взагалі не вказують стать учасників і вони позначені як «хворі» та «здорові», і тільки з опису контингенту можна дізнатися про статевий склад основної та контрольної групи, і він зазвичай виходить непропорційним. Такі нерепрезентативні збірні вибірки помилково називають «українськими», на отриманих даних розраховують нібито «популяційні частоти».

Репрезентативна вибірка із загальної української популяції має складатися з представників усіх областей в кількості, пропорційній чисельності населення області. Але з практичних міркувань створювати таку вибірку не має сенсу, оскільки окремі локальні популяції мають специфічний розподіл маркерів. Правильним є порівняння груп в межах однієї статі, а об'єднувати чоловіків та жінок для підвищення потужності статистичного критерію можна в крайньому випадку у разі статистично доведеної відсутності різниці в частоті маркера, інакше втрачається спроможність виявити різницю в інформаційному значенні маркерів у різних статей.

Постає питання: яка сукупність людей є популяцією. Класичне визначення популяції як групи особин одного виду, що займають єдину територію, вільно схрещуються, приносячи плодюче потомство, будучи частково або повністю репродуктивно ізольованою від інших груп цього ж виду, добре працює в зоології. Коли справа стосується виду *Homo sapiens*, виникають проблеми з визначенням того, яке угруповання вважати за популяцію, а яке ні.

Представники всіх етнічних груп належать до одного виду і займають практично усі екологічні ніші. Тому населення планети – людство вважається єдиною земною популяцією. Територіальний розподіл дає підставу розглядати африканську, європейську та інші континентальні популяції, які в свою чергу поділені на популяції-країни. В межах країн населення розподілене на менші регіональні популяції, в Україні на області, в Німеччині на землі, у Польщі на воєводства, у Франції на кантони тощо. Чи є населений пункт (місто, село, хутір) обласний чи міський район популяцією, визначають за спеціальним критерієм – *індексом ендегамії*.

Щоб його розрахувати, слід визначити населений пункт або певну територію і брати до уваги тільки *постійних жителів* означеної місцевості. Постійних жителів слід поділити за місцем народження на *уродженців* (народились на цій території) та *мігрантів* (народились в іншому місті). Для обчислення індексу ендегамії отримують інформацію про структуру шлюбів. З цією метою випадково відібрані подружні пари за місцем народження поділяються на категорії: *уродженець* × *уродженка*, *уродженець* × *мігрантка*, *мігрант* × *уродженка*, *мігрант* × *мігрантка*. Популяцією вважається населений пункт або територія, де шлюби типу *уродженець* × *уродженка* більше половини (50 % + 1) [6].

Великі угруповання людей в межах континентів та країн складаються з менших популяцій, тобто є *підрозділеними* популяціями, тобто складаються з менших популяцій. Репродуктивно непідрозділена, тобто *панміктична* популяція, позначається як *елементарна популяція*. За даними А. Л. Вількера (2001) в центральній Україні, на рівнині, елементарною популяцією виступає група селищ, об'єднаних в сільраду, а окремі села за індексом ендегамії популяціями не вважаються. Яке угруповання людей відповідає критерію популяції в інших географічних зонах країни, в місцях з іншим ландшафтом в горах, лісах – вимагає окремого дослідження.

Дві третини населення України проживає в містах. Міське населення традиційно розглядається як велика панміктична популяція, що передбачає випадкове формування подружніх пар відносно усіх генетично значимих ознак. В дійсності міські популяції мають складну структуру, що обумовлює деяку її підрозділеність. Один з факторів, що порушує генетичну цілісність міської популяції, є просторово-територіальна відокремленість, обумовлена неоднорідністю розселення на міській території представників різних професіональних та етнічних груп. В великих містах дальні мігранти здавна селились в межах однієї локальності, що може створювати умови до відхилення від панміксії. Населення великих міст соціально розшароване за рівнем освіти, професією, етнічною та конфесійною приналежністю, рівнем доходу тощо. В багатонаціональних містах навіть при рівномірному розселенні існують етнокультурні бар'єри, що призводить не тільки до соціальної, а й до генетичної ізоляції окремих груп населення. Позитивна шлюбна асортативність характерна для етнодемографічних ознак (націона-

льність, вік, місце народження, професія, рівень освіти) [7–10]. Позитивно асортативними є шлюби і за морфофізіологічними ознаками (зріст, колір шкіри, очей, волосся) [6] та особистими характеристиками (рівень інтелекту) [11]. Така шлюбна структура не очевидна і виявляється при вивченні подружніх пар. Позитивна асортативність створює часткову репродуктивну ізоляцію, яка за наслідками нагадує інбридинг [12].

Важливою складовою популяційних досліджень в антропогенетиці є визначення показника *успадкованості*. Цей показник генетичний показник розраховують при вивченні ознак

зі складним генетичним контролем (мультифакторні захворювання, особистісні риси тощо). Успадковуваність характеризує популяцію, а не ознаку, тому окремі популяції можуть за цим показником суттєво відрізнятись. Високе значення показника успадкованості орієнтує дослідників на пошук генетичного підґрунтя ознаки, а при низькому значенні варто зосередитись на визначенні факторів середовища, що впливають на дисперсію цієї ознаки в популяції.

Висловлюю подяку доценту М. Горпинченку і аспіранту В. Шубі за обговорення та допомогу в оформленні статті.

References

1. Utevska O. M., Atramentova L. A. Heritability of Reproductive Traits in the Medicinal Leech *Hirudo medicinalis* L. *Genetika*. 2002. Vol. 38, № 1. P. 44–49. <https://doi.org/10.1023/A:1013711710927>.
2. Boiko O. D. *Istoriia Ukrainy*. Kyiv : Akademvydav. 2018. 720 p. [in Ukrainian]
3. Segeda S. P. *Antropolohiia : navch. posibnyk*. Kyiv : Lybid', 2001. 336 p. [in Ukrainian]
4. Utevska O. M., Pshenichnov A. S., Dibirova Kh. D., Rootsi S., Agdzhoyan A. T., Churnosov M. I., Balanovska E. V., Atramentova L. A., Balanovsky O. P. Gene Pool Similarities and Differences between Ukrainians and Russians of Slobozhanshchina Based on Y-Chromosome Data. *Cytology and Genetics*. 2015. Vol. 49, No. 4. P. 245–253.
5. Atramentova L. O., Utevska O. M. Estimation of the population frequency of age-dependent multifactorial diseases. *Factors of experimental evolution of organisms*. 2021. Vol. 29. P. 137–141. <https://doi.org/10.7124/FEEO.v29.1420>.
6. Cavalli-Sforza L. L., Bodmer W. F. *The genetics of human populations*. W. H. Freeman. San Francisco, 1971. 965 p. <https://doi.org/10.1002/ajpa.1330390117>.
7. Atramentova L. A., Filiptsova O. V., Mukhin V. N., Osipenko S. Y. Genetic demography of Ukrainian urban populations in the 1990s: ethnic geographic characteristics of migration in the Donetsk population. *Genetika*. 2002. Vol. 38. P. 1189–1195.
8. Atramentova L. A., Filiptsova O. V., Mukhin V. N. Genetic demographic processes in Ukrainian urban populations in the 1990s: the marriage structure of the Donetsk population. *Genetika*. 2000. Vol. 36, № 1. P. 81–87. <https://doi.org/10.1023/A:1020609006063>.
9. Atramentova L. A., Filiptsova O. V., Osipenko S. Y. Genetic demography of Ukrainian urban populations in the 1990s: Ethnicity and birthplaces of migrants to the Poltava population. *Genetika*. 2002. Vol. 38. P. 1082–1087.
10. Atramentova L. A., Meshcheryakova I. P. Genetic demographic parameters of the marriage structure of the Yevpatoria population. *Genetika*. 2007. Vol. 43. P. 315–322. <https://doi.org/10.1134/S1022795407030143>.
11. Spuhler J. N. Assortative mating with respect to physical characteristics. *Eugenics Quart.* 1968. Vol. 15, No. 2. P. 128–140.
12. Li Ching Chun *An introduction to population genetics*. National Peking University Press, 1948. 321 p.

ATRAMENTOVA L. O.

*V. N. Karazin Kharkiv National University,
Ukraine, 61022, Kharkiv, Svobody sq., 4*

POPULATION RESEARCH IN ANTHROPOGENETICS

The article highlights that researchers studying human heredity inevitably encounter issues of population genetics and the necessity of conducting calculations. It is noted that most studies in the field of anthropogenetics aim to identify genetic markers of phenotypic traits. Examples of the most common errors in organizing research on human heredity are provided, including the incorrect use of the term “population”. These mistakes occur at the initial stage of research during group formation and lead to inaccurate results. The article emphasizes that the root cause of such errors is the lack of a national scientific school of population genetics. It explains why a proper study of human genetics requires considering a population's history, culture, demographic composition, and structure. An action algorithm for calculating the inbreeding index as a population criterion is presented. Attention is drawn to carefully considering the ethnic and geographic origins of study participants when forming research groups. The article underscores that an essential component of population studies in anthropogenetics is the determination of heritability indices.

Keywords: population, anthropogenetics, research design.