

сова О.Е., Маркин А.А., Федорова Т.Н. // Лабораторное дело. – 1984. – № 9. – С. 540-546.

10. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 66–68. Available from: <http://www.twirpx.com/file/254926/>

11. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // Лабораторное дело. – 1985. – № 11. – С. 678–681.

12. Королюк М.А., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы/ Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. // Лабораторное дело. – 1988. – Вып 1. – С. 16-18.

13. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. – М.: Информполиграф, 2002. – 305 с. Available from: <http://www.twirpx.com/file/1440496/>

14. Меньшикова Е.Б. и др. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. – М.: Directmedia, 2013. – 215 с.

15. Lugin J. et al. The role of oxidative stress during inflammatory processes/ Lugin J. et al. // Biological chemistry. – 2014. – Т. 395. – №2. – С. 203-230. Available from: <http://www.ff.uil.pt/FCT/PTDC/BIM-MET/3262/2014/7.pdf>

16. Higdon A. Cell signalling by reactive lipid species: new concepts and molecular mechanisms/ Higdon A., Diers A.R., Oh J.Y. et al.// Biochemistry Journal. – 2012. – Vol. 442, Pt. 3. – P. 453–464. Available from: <http://www.biochemj.org/content/442/3/453.long>

Надійшла до редколегії 16.09.15

Е. Дворченко, д-р биол. наук, Н. Ашпин, асп., А. Воейков, асп., А. Короткий, канд. биол. наук
Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Киев, Украина

ДЕЙСТВИЕ ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТА НАТРИЯ НА ОКИСЛИТЕЛЬНО-АНТИОКСИДАНТНЫЙ БАЛАНС В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРЫС С КАРРАГИНАН-ИНДУЦИРОВАННЫМ ВОСПАЛЕНИЕМ ЗАДНЕЙ КОНЕЧНОСТИ

Установлено существенное нарушение окислительно-антиокислительного равновесия в сыворотке крови крыс при каррагинаном отеке лапы. При этом наблюдалось значительное повышение содержания перекиси водорода и продуктов липидной перекисидации, понижение супероксиддисмутазной активности, а также возрастание каталазной активности. Показано, что при одновременном введении препарата "Драстоп" и каррагинана крысам вышеуказанные показатели существенно восстанавливались до контрольных значений.

Ключевые слова: каррагинан-индуцированное воспаление, хондропротектор, сыворотка, окислительно-антиокислительный баланс.

K. Dvorshchenko, DSc., M. Ashpin, PhD stud., A.Voeikov, PhD stud., O. Korotkyi, PhD.
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

THE EFFECT CHONDROITIN SODIUM SULFATE ON OXIDATION-ANTIOXIDANT BALANCE IN THE BLOOD SERUM OF CARRAGEENAN-INDUCED INFLAMMATION IN THE RAT HINDPAW

The significant violation of pro-/antioxidative balance in serum of carrageenan-induced inflammation in the rat paw was established. It was associated with increased levels of hydrogen peroxide and lipid peroxidation products, as well as with elevated catalase and decreased superoxide dismutase activity. All above mentioned indices was closer to control values in animals treated simultaneously with carrageenan and drug "Drastop".

Keywords: carrageenan-induced inflammation, chondroprotector, serum, oxidative-antioxidant balance.

УДК 575.17

О. Утевская, канд. биол. наук, Л. Атраментова, д-р биол. наук
Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Харьков,
Е. Балановская, д-р биол. наук
ФГБНУ "Медико-генетический научный центр", Москва, Россия,
О. Балановский, д-р биол. наук
Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова РАН, Москва, Россия

ИЗМЕНЧИВОСТЬ STR ЛОКУСОВ Y-ХРОМОСОМЫ В ПОПУЛЯЦИЯХ УКРАИНЦЕВ

Получены частоты гаплотипов по 17 STR локусам Y-хромосомы для 1151 образца ДНК коренных украинцев из 13 областных популяций, представляющих основные территориальные подразделения Украины. Межпопуляционные различия по совокупности исследованных Y-STR маркеров незначительны. Внутриукраинская дифференциация наиболее выражена между группами популяций, представляющих Полесье, левобережную и правобережную лесостепь. Наиболее высокая дисперсия микросателлитных повторов наблюдается по краям этнического украинского ареала – на Закарпатье, Буковине, Слобожанщине, наиболее низкая – в Полесье. Значения гаплотипического разнообразия в среднем выше в степной и лесостепной зонах, чем в Полесье или Карпатах. Общее гаплотипическое разнообразие $HD = 0,998855$, вероятность совпадения гаплотипов у двух случайно взятых из популяции неродственных мужчин $MP = 0,00114508$, мощность дискриминации $DC = 0,89400521$.

Ключевые слова: украинцы, Y-хромосома, STR маркеры, гаплотипическое разнообразие.

Введение. Микросателлитные ДНК маркеры изучаются как для решения фундаментальных процессов эволюции, так и прикладных вопросов, находя практическое применение в медицине, криминалистике и генеалогии. В популяционной и эволюционной генетике человека широко используются STR маркеры (Short Tandem Repeats), локализованные на Y-хромосоме. Благодаря наследованию по мужской линии, отсутствию рекомбинаций и высокой вариабельности они находят применение для прослеживания миграций и других демографических событий в истории популяций, для изучения популяционной структуры, для филогенетического анализа Y-хромосомы [1-7]. Y-STR профили используются также в генеалогическом анализе для выявления родословных, поиска родственников, изучении древних образцов ДНК [8, 9]. В криминалистической генетике Y-STR маркеры являются дополнительным источником доказательств при обнаружении биологических следов преступников, поиске пропавших

людей, идентификации биологических останков, тестировании отцовства [10].

В данном исследовании была поставлена цель проанализировать структуру украинского генофонда по Y-STR маркерам, протестировав большую выборку из населения Украины по стандартной 17-локусной STR панели Y-filer. Выполненное нами ранее изучение структуры украинских популяций, не выявившее географической подразделенности в пределах Украины [11], проводилось по однонуклеотидным SNP маркерам (Single Nucleotide Polymorphism). Настоящее исследование опирается на факт, что, обладая более высокой мутационной скоростью по сравнению с однонуклеотидными SNP маркерами [12], микросателлитные STR маркеры за то же время накапливают большую изменчивость, что в ряде случаев позволяет с их помощью более тонко разграничить структуру популяций.

Y-хромосомные STR маркеры в украинских популяциях изучались и ранее, но в меньшем масштабе. В

одной из более ранних работ [13] были изучены Y-STR локусы среди населения трех восточнославянских стран – Беларуси, России и Украины; проведен сравнительный анализ выборок друг с другом и европейскими популяциями; украинская выборка состояла из нескольких десятков человек и была сформирована из тотального населения (без использования стандартных критериев этнической принадлежности), анализ был проведен на небольшом количестве маркеров (5 локусов). В работе [14] в целях изучения генофонда населения юга Центральной России был проведен анализ 10 Y-STR маркеров для русских и украинцев из нескольких районов Белгородской области; данная выборка украинцев использована и в настоящем исследовании. В работе [15] исследована выборка из 154 индивидов, проживающих в Львовской области – все образцы генотипированы на 17 маркерах панели Y-filer. В работе [16] по 17 маркерам Y-filer генотипированы 53 украинца из восточной Молдовы. Отдельные исследования Y-STR профилей украинцев выполнены не в рамках изучения целых популяций, а при филогеографическом анализе отдельных гаплогрупп Y хромосомы. В частности, 14 гаплотипов украинцев приведено в работе по структуре гаплогруппы G [17]; 18 гаплотипов R1a-M198 и 2 гаплотипа R1a1a-M458 генотипированы по 12 Y-STR локусам в работе [18]. В целом предыдущие работы содержат фрагментарные сведения о полиморфизме указанных микросателлитных локусов среди украинцев, некоторые включают анализ украинцев, проживающих за пределами Украины или анализ этнически неоднородного населения. В данной работе мы представляем большую выборку этнических украинцев из различных географических областей страны, протестированных по единой панели Y-STR маркеров.

Материалы и методы. Сбор биологических образцов проводился в 13 областных популяциях, представляющих основные исторические территориальные подразделения Украины – Волинь, Галичину, Закарпатье, Буковину, Полесье, Слобожанщину, Запорожье, Поднепровье, Подолье. Пунктами сбора, как правило, были медучреждения в районных центрах. В качестве доноров привлекались неродственные мужчины, коренные жители данного района (области), предки которых до третьего колена были украинцами и проживали в пределах исследуемого района (области). Участие в исследовании было добровольным. Каждый донор подтвердил добровольность своего участия, подписав информированное согласие на проведение исследования. Выделение ДНК проводилось фенол-хлороформным методом. Сформированная коллекция состояла из 1201 образца ДНК, размер областных выборок

варьировал от 50 до 136 человек. Анализ полных STR-профилей был выполнен для 1151 образца.

Генотипирование STR маркеров Y-хромосомы проведено с использованием набора Y-filer PCR Amplification Kit (Applied Biosystems) [19] на секвенаторе ABI 3130xl (Applied Biosystems). Исследованы 17 STR-локусов Y-хромосомы: DYS19, DYS385a, DYS385b, DYS389a, DYS389b, DYS390, DYS391, DYS392, DYS393, DYS437, DYS438, DYS439, DYS448, DYS456, DYS458, DYS635, GATAH4. Номенклатура микросателлитных локусов дана в соответствии с сертификацией Национального Института Стандартов и Технологий США (U. S. National Institute of Standards and Technology – NIST) для Y-STR маркеров, используемых в генетической генеалогии [20]. Значения аллеля DYS389II представлены как разница между общим числом повторов в DYS389II и числом повторов в DYS389I.

Генетические характеристики микросателлитного разнообразия оценивались по ряду показателей. Генное разнообразие (GD) для отдельных локусов рассчитано по формуле: $GD = \frac{n}{n-1} (1 - \sum p_i^2)$, где n – размер

выборки, p – частота аллеля [21]. Микросателлитная изменчивость оценивалась по двум показателям – гаплотипическому разнообразию и дисперсии микросателлитных повторов. Дисперсия (s^2) рассчитывалась по каждому локусу, а затем как средняя арифметическая для всех 17-ти локусов. Гаплотипическое разнообразие (HD) рассчитано по формуле, аналогичной формуле расчета генного разнообразия, где p – частота гаплотипа. Вероятность совпадения гаплотипов у двух случайно взятых из популяции неродственных индивидов (MP) рассчитывалась как сумма квадратов частот гаплотипов. Мощност дискриминации (DC) определена как отношение между количеством разных гаплотипов и общим количеством гаплотипов.

Подразделенность генетической структуры популяций была оценена с помощью анализа молекулярной вариации (AMOVA). Для оценки генетических расстояний между популяциями использовался индекс F_{ST} . AMOVA и расчет F_{ST} выполнены с помощью программного пакета Arlequin 3.1 [22]. График многомерного шкалирования построен в программе Statistica 8.0 по матрице парных межпопуляционных расстояний F_{ST} .

Результаты и обсуждение. Для 1151 украинского образца ДНК получены профили по 17 STR-локусам. В 17 исследованных локусах выявлено 139 аллелей – от 5 до 15 на локус (табл. 1). Для каждого локуса составлены профили частот аллелей, определены преобладающие аллельные варианты (табл. 2).

Таблица 1. Характеристики изменчивости 17 STR локусов Y-хромосомы в популяциях украинцев

Локус	Минимальное число повторов*	Максимальное число повторов	Медиана числа повторов*	Число аллелей	Дисперсия*	Генное разнообразие	Локус	Минимальное число повторов*	Максимальное число повторов	Медиана числа повторов*	Число аллелей	Дисперсия*	Генное разнообразие
DYS389I	11	15	13	5	0,2876	0,4262	DYS438	8	13	11	6	0,5253	0,6120
DYS389II	13	22	17	10	0,9973	0,7101	DYS448	0	23	20	8	1,0210	0,4404
DYS390	19	27	24	9	0,9143	0,6834	GATA_H4	9	15	12	7	0,6334	0,6483
DYS456	12	19	15	8	1,2683	0,7216	DYS391	9	13	10	5	0,2961	0,5189
DYS19	12	19	16	9	1,2701	0,7389	DYS392	10	16	11	8	0,8078	0,2869
DYS385	8	18	11	12	3,3361	0,7283	DYS393	11	15	13	5	0,2127	0,3370
DYS385-2	10	21	14	15	1,9299	0,7022	DYS439	8	15	11	9	1,3031	0,7533
DYS458	13	20	16	11	1,2422	0,7451	DYS635	20	26	23	7	0,9715	0,6432
DYS437	12	16	14	5	0,4501	0,5514							

Примечание. * – без учета нулевых аллелей.

Таблица 2. Профили аллельных частот 17 STR локусов Y хромосомы в популяциях украинцев

DYS389I		DYS389II		DYS390		DYS456		DYS19			
аллели	частоты	аллели	частоты	аллели	частоты	аллели	частоты	аллели	частоты		
11	0,00348	13	0,00087	19	0,00087	12	0,00610	12	0,00087		
12	0,11237	15	0,01481	20	0,00087	13	0,04617	13	0,07056		
13	0,73519	16	0,30836	21	0,00436	14	0,08798	14	0,16289		
14	0,14460	17	0,38676	22	0,05488	15	0,42596	15	0,24390		
15	0,00436	18	0,19861	23	0,14808	16	0,25174	16	0,39547		
		19	0,07753	24	0,39286	17	0,15331	17	0,11934		
		20	0,00784	25	0,37021	18	0,02613	18	0,00348		
		21	0,00087	26	0,02613	19	0,00261	19	0,00174		
		22	0,00087	27	0,00174			0	0,00174		
		0	0,00348								
DYS385		DYS385-2		DYS458		DYS437		DYS438		DYS448	
аллели	частоты	аллели	частоты	аллели	частоты	аллели	частоты	аллели	частоты	аллели	частоты
8	0,00087	10	0,00174	13	0,00436	12	0,00087	8	0,00261	17	0,00174
9	0,00523	11	0,01307	14	0,02439	13	0,00174	9	0,04443	18	0,01220
10	0,07753	12	0,00871	15	0,28049	14	0,57927	10	0,44512	19	0,19686
11	0,42944	13	0,06794	16	0,31010	15	0,32317	11	0,42683	20	0,71951
12	0,04617	14	0,43380	17	0,27003	16	0,09495	12	0,07840	21	0,05662
13	0,07753	15	0,31359	18	0,08188			13	0,00261	22	0,00784
14	0,26568	16	0,06359	19	0,01742					23	0,00087
15	0,03920	17	0,03397	20	0,00348					0	0,00436
16	0,03310	18	0,03484	17,2	0,00348						
17	0,01916	19	0,02091	18,2	0,00087						
18	0,00436	20	0,00261	19,2	0,00348						
15,3	0,00174	21	0,00174								
		0	0,00087								
		13,2	0,00087								
		17,2	0,00174								
GATA_H4		DYS391		DYS392		DYS393		DYS439		DYS635	
аллели	частоты	аллели	частоты	аллели	частоты	аллели	частоты	аллели	частоты	аллели	частоты
9	0,00087	9	0,00958	10	0,00436	11	0,00087	8	0,00261	20	0,01829
10	0,01916	10	0,52613	11	0,83972	12	0,07317	9	0,00261	21	0,13153
11	0,38850	11	0,45209	12	0,02091	13	0,80226	10	0,28310	22	0,15244
12	0,41899	12	0,01132	13	0,07491	14	0,11934	11	0,29181	23	0,54617
13	0,15854	13	0,00087	14	0,04443	15	0,00436	12	0,22909	24	0,13328
14	0,01307			15	0,01132			13	0,17073	25	0,01742
15	0,00087			16	0,00087			14	0,01742	26	0,00087
				0	0,00348			15	0,00174		
								0	0,00087		

Наряду с обычными аллелями, встречались и нетипичные варианты, к которым относились нулевые аллели, возникающие вследствие делеций или мутаций в сайте праймера, а также промежуточные аллели, включающие частичные STR-мотивы [23-26]. Нулевые аллели были обнаружены в 6 локусах и встречались у 17 образцов из 1151 изученных. Все образцы были проверены повторным генотипированием. Нулевые аллели в локусе DYS448 встретились у 2-х образцов из Львовской и Черкасской областей, относящихся к Y-хромосомной гаплогруппе С (по другим изученным локусам отделены друг от друга 4-мя мутационными шагами), а также у 3-х образцов с гаплогруппой R1a-M198(x458) из Черниговской и Харьковской областей (2 мутационных шага). Два образца из Черниговской области, относящиеся к Y-хромосомной гаплогруппе R1a-M458, имели нулевые аллели одновременно в двух локусах – DYS19 и DYS392, а по остальным локусам отличались на 5 мутационных шагов. Шесть промежуточных аллелей, включающих частичные повторы, были обнаружены в 3 локусах у 14 человек. В локусе DYS385а аллель 15,3 встречался в образцах, относя-

щихся к гаплогруппам E-M35 и T-M70 (Сумская и Харьковская области). В локусе 385b аллель 13,2 (Львовская) относился к гаплогруппе R1b-M269, аллель 17,2 (Черновицкая, Житомирская) – к гаплогруппам I-P37.2 и I*-M170. В локусе DYS458 было три промежуточных аллеля, встреченных в пределах гаплогруппы J1: аллели 17,2 и 18,2 – среди 5 образцов J1-P58, аллель 19,2 – среди 4 образцов J*-M267(xP58).

Наиболее вариабельными оказались локусы DYS385а, DYS456, DYS19, DYS385b, DYS458, DYS439; число аллелей в них варьировало от 8 до 15, дисперсия составила 1,2-3,3. Наименее вариабельными были локусы DYS389I, DYS391, DYS393; число аллелей в них составляло 5 до 9, дисперсия варьировала от 0,2 до 0,3. Значение генного разнообразия (GD) составляло более 0,7 для 7 локусов, варьировало от 0,5 до 0,7 для 6 локусов, было ниже 0,5 для 4 локусов (табл. 1). Данные характеристики локусов в целом совпадают с аналогичными показателями в европейских и восточнославянских популяциях [3, 5, 14, 15].

Поскольку Y-хромосома представляет собой нерекombинирующую систему, аллели ее локусов, в том

числе и микросателлитных, не сочетаются случайным образом, а передаются в составе гаплотипов, разнообразие которых отражает определенную филогенетическую историю. Среди 1151 индивидуальных 17-локусных STR-профилей украинских образцов было выявлено 1029 гаплотипов, из которых 943 оказались уникальными, остальные 86 встречались от 2 до 6 раз: 66 представлены дважды, 11 – трижды, 4 – четырежды, 3 – по пять раз, 2 – по шесть раз. Таким образом, 82% украинских образцов имели уникальные 17-локусные гаплотипы; очень близкий показатель для тех же 17-ти локусов был получен для хорватов (84,5 %) [27] и более высокий – для русских популяций (91 %) [5]; среди украинцев Львовской области в работе [15] данный показатель достигал 95 %. По 12-ти локусным тестам уникальные гаплотипы составляли 78,2 % польских, 82,8 % чешских и 93,8 % словацких образцов [6]. Закономерно, что уменьшением числа локусов уменьшатся и доля уникальных гаплотипов – в работе [13] с использованием 5 маркеров только 23 % украинских гаплотипов оказались уникальными.

Общее гаплотипическое разнообразие HD по Украине в целом составило 0,998855, вероятность совпадения гаплотипов у двух случайно взятых из популяции неродственных мужчин $MP = 0,00114508$, мощность дискриминации этого молекулярного маркера $DC = 0,89400521$. Показатели гаплотипического разнообразия HD для других славянских популяций были сопоставимы – 0,9994 для русских [5], 0,99728 для хорватов [27], 0,9927 для северных поляков, 0,9963 для чехов, 0,9978 для словаков [6].

Характер распределения Y-STR маркеров был практически одинаковым в различных украинских областях. Анализ молекулярной вариации (AMOVA) выявил, что внутривнутрипопуляционная вариация микросателлитных повторов намного превышает вариацию между популяциями (табл. 3, первая строка). Почти 99,9 % наблюдающейся по изученным маркерам изменчивости обусловлено вариацией внутри отдельных популяций. На этом фоне изменчивость между популяциями (0,1 %) является крайне незначительной. Примерно такое же соотношение внутри- и межпопуляционной изменчивости показано для других славянских народов [6]. Показатель генетической дифференциации для украинских популяций имел низкое значение – $F_{ST} = 0,00109$. Полученный результат указывает на то, что по данному типу маркеров украинские популяции крайне слабо дифференцированы, между ними нет значительных различий. Для сравнения, аналогичный показатель только для

Белгородской области России, рассчитанный для русского и украинского населения по 10-ти маркерам, оказался почти в 7 раз выше: $F_{ST} = 0,0066$ [14]. Еще более высокий показатель $F_{ST} = 0,0084$ был получен для белорусских популяций [4].

Для того, чтобы выявить области, которые проявляют наибольшее генетическое сходство между собой и обособлены от других аналогичных регионов, анализ AMOVA был выполнен для нескольких вариантов группировки популяций (табл. 3, вторая, третья и четвертая строки). Популяции объединялись по принципу запад-восток или север-юг, а также по природным зонам. По-прежнему, самая высокая вариация (более 99,8 %) соответствовала различиям между индивидуумами внутри отдельных популяций. При этом наибольшие значения межгрупповой вариации (0,22 %) были характерны для варианта, выделяющего Полесье, правобережную и левобережную лесостепи. Группировка популяций по этому принципу отражает их наиболее реальную генетическую дифференциацию. Стоит отметить, однако, что выявленная дифференциация является очень незначительной.

Слабая внутренняя подразделенность украинского Y-STR генофонда отражена также на графике многомерного шкалирования (рис. 1). График построен на основании парных индексов генетических расстояний F_{ST} и группирует популяции в зависимости от их генетического сходства. Положение популяций на графике не соответствует их географическому взаиморасположению и физическому расстоянию друг от друга. Большая часть популяций образует центральную группу, от которой заметно удалена популяция украинцев из Белгородской области России; своеобразие последней, вероятно, обусловлено притоком генов из окружающих русских популяций [28]. Несколько удаленные от центра позиции занимают украинцы Закарпатья, Черновцов, Львова и Чернигова – большинство из перечисленных популяций локализованы по краям украинского ареала, в зонах контакта с соседними этносами. Похожий результат – отсутствие корреляции между генетическими и географическими расстояниями – был получен нами ранее на тех же популяциях при использовании SNP маркеров Y-хромосомы [11]; в то же время, в пределах меньшей по масштабу Белгородской области степень генетического сходства тесно коррелировала с генетическими расстояниями между популяциями [14]. В масштабах Европы сходство популяций по Y-STR маркерам определяется как географическими, так и лингвистическими факторами [6].

Таблица 3. Результаты анализа молекулярной вариации AMOVA

Вариация	Внутри популяций	Между популяциями в группе	Между группами
13 областных популяций без группировки (Белгородская, Житомирская, Закарпатская, Запорожская, Ивано-Франковская, Львовская, Ровенская, Сумская, Харьковская, Хмельницкая, Черкасская, Черниговская, Черновицкая)	99,89	0,11	-
2 группы: Правобережье (Житомирская, Ивано-Франковская, Львовская, Ровенская, Хмельницкая, Черкасская) Левобережье (Белгородская, Запорожская, Сумская, Харьковская, Черниговская)	99,98	0,11	-0,09
2 группы: Полесье (Житомирская, Ровенская, Черниговская) Лесостепь (Белгородская, Житомирская, Запорожская, Ивано-Франковская, Львовская, Ровенская, Сумская, Харьковская, Хмельницкая, Черкасская, Черниговская)	99,89	0,02	0,09
3 группы: Полесье (Житомирская, Ровенская, Черниговская) Правобережная лесостепь (Ивано-Франковская, Львовская, Хмельницкая, Черкасская) Левобережная лесостепь (Белгородская, Запорожская, Сумская, Харьковская)	99,88	-0,10	0,22

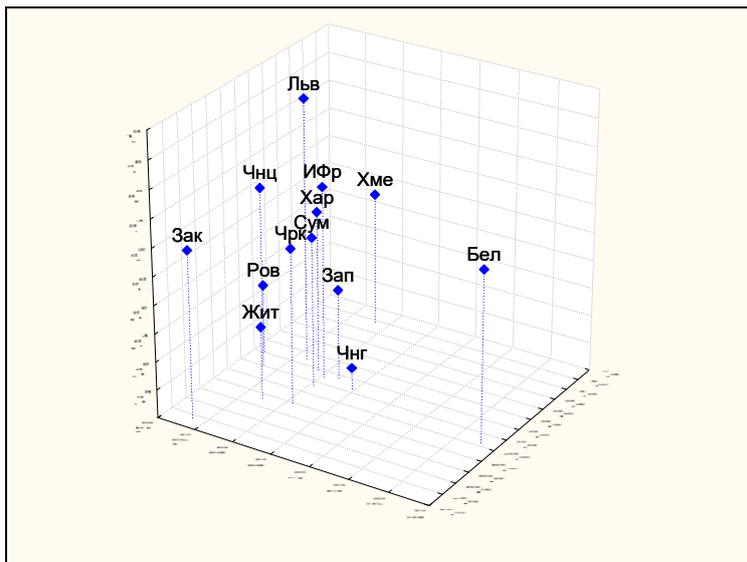


Рис. 1. Генетическое сходство популяций украинцев по Y-STR маркерам (на основании парных расстояний F_{ST} , $t_{ress} = 0,0890$). Сокращенные названия областей: Бел – Белгородская, Жит – Житомирская, Зак – Закарпатская, Зап – Запорожская, ИФр – Ивано-Франковская, Льв – Львовская, Ров – Ровенская, Сум – Сумская, Хар – Харьковская, Хме – Хмельницкая, Чрк – Черкасская, Чнг – Черниговская, Чнц – Черновицкая

Распределение показателей микросателлитного разнообразия по областям Украины представлено в таблице 4. Максимально возможное гаплотипическое разнообразие, равное 1, наблюдалось в Харьковской, Сумской и Ивано-Франковской областях (все изученные в данных областях гаплотипы уникальны в пределах каждой конкретной области). Наименьшие показатели гаплотипического разнообразия характерны для Белгородской, Закарпатской, Хмельницкой областей (в них бо-

льше всего носителей одинаковых гаплотипов). Дисперсия микросателлитных повторов высокая в Сумской, Харьковской, Белгородской, Черновицкой, Закарпатской областях (указывает на давние генетические линии, большой размер популяции либо интенсивные миграции), относительно низкая в Житомирской, Ровенской и Хмельницкой областях (недавние генетические линии, малый размер популяции, изоляция).

Таблица 4. Показатели микросателлитного разнообразия по областям Украины

Область	Число образцов	Число гаплотипов	Число гаплотипов / Число образцов	Гаплотипическое разнообразие	Дисперсия
Харьковская	60	60	1.0000	1.0000***	1.0503 ^{^^^}
Сумская	101	101	1.0000	1.0000***	1.0489 ^{^^}
Ивано-Франковская	57	57	1.0000	1.0000***	0.9913 ^{^^}
Черкасская	111	109	0.9820	0.9997**	0.9620 ^{^^}
Запорожская	88	86	0.9773	0.9995**	0.9715 ^{^^}
Черновицкая	100	98	0.9800	0.9994**	1.0650 ^{^^^}
Житомирская	100	96	0.9600	0.9992**	0.9127 [^]
Львовская	98	95	0.9694	0.9992**	0.9756 ^{^^}
Ровенская	100	96	0.9600	0.9990**	0.9449 [^]
Черниговская	96	91	0.9479	0.9989*	0.9760 ^{^^}
Хмельницкая	136	127	0.9338	0.9987*	0.9319 [^]
Закарпатская	50	48	0.9600	0.9984*	1.0276 ^{^^^}
Белгородская	54	50	0.9259	0.9972*	1.0536 ^{^^^}
УКРАИНА вся	1151	1029	0.8940	0.9988	0.9868

Примечание. Список упорядочен по убыванию гаплотипического разнообразия.

Гаплотипическое разнообразие: *** $HD=1$; ** $0,999 \leq HD < 1$; * $HD < 0,9990$.

Дисперсия: ^{^^^} $s^2 > 1$; ^{^^} $0,95 < s^2 < 1$; [^] $0,90 < s^2 < 0,95$.

В целом в украинских популяциях показатели микросателлитного разнообразия очень высоки, что указывает на долгую историю существующих популяций и отсутствие изолированности отдельных регионов. По совокупности всех показателей, самое высокое микросателлитное разнообразие наблюдается в популяциях Слободжанщины (Харьковская и Сумская области). Этот регион характеризуется высоким гаплотипическим разнообразием и высокой дисперсией, что может быть результатом смешения разных миграционных потоков на данной территории. Полученный результат корре-

лирует с известной историей заселения Слободской Украины [29] и ее приграничным положением.

Полесье (Ровенская и Житомирская области) характеризуется самой низкой дисперсией и средними показателями гаплотипического разнообразия. Такое сочетание показателей может свидетельствовать об отголосках эффекта основателя на фоне относительной изолированности локальных популяций [30].

Для Буковины (Черновицкая область) характерны высокая дисперсия и среднее гаплотипическое разнообразие. Высокая дисперсия, отражающая накопленное со временем разнообразие микросателлитов, говорит в

пользу большого эффективного размера популяции. Возможно также, что высокое разнообразие является результатом смешения разных миграционных потоков. В другой части Карпатского региона, на Закарпатье (Закарпатская область), высокая дисперсия сочетается со сравнительно низким гаплотипическим разнообразием. То есть, на фоне давних разнообразных генетических линий выявляются отдельные блоки родственных гаплотипов, возникшие, возможно, вследствие локальных эффектов основателя.

Выводы

1. Получены профили аллельных частот по 17 STR локусам Y-хромосомы для 1151 образца ДНК коренных украинцев, представляющих основные территориальные подразделения Украины. Общее гаплотипическое разнообразие HD по Украине в целом составило 0,998855, вероятность совпадения гаплотипов у двух случайно взятых из популяции неродственных мужчин $MP = 0,00114508$, мощность дискриминации $DC = 0,89400521$.

2. Для исследованных популяций характерна высокая внутривидовая (более 99,8%) и низкая межвидовая изменчивость по Y-STR маркерам. Внутривидовая дифференциация наиболее выражена между группами популяций, представляющих Полесье, левобережную и правобережную лесостепь.

3. Высокая дисперсия микросателлитных повторов наблюдается по краям этнического украинского ареала – на Закарпатье, Слобожанщине, Буковине, отражая изменчивость, привнесенную миграциями и приграничными взаимодействиями. Несколько сниженная дисперсия в Полесье косвенно подтверждает относительную изолированность этого региона.

4. Значения гаплотипического разнообразия в среднем оказываются выше в степной и лесостепной зонах, чем в Полесье или Карпатах. Серии одинаковых гаплотипов в Полесье и Закарпатье указывают на присутствие изолированных локальных поселений и небольшие размеры популяций.

Список литературных источников

1. Roewer L. Signature of recent historical events in the European Y-chromosomal STR haplotype distribution. / Roewer L., Croucher P.J., Willuweit S. [et al.] // *Hum Genet.* – 2005. – Vol. 116, N 4. – P. 279-291. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
2. Shi W. A Worldwide Survey of Human Male Demographic History Based on Y-SNP and Y-STR Data from the HGDP-CEPH Populations / Shi W., Ayub Q., Vermeulen M. [et al.] // *Molecular Biology Evolution.* 2010 Feb; 27(2): 385–393. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
3. Purps J. A global analysis of Y-chromosomal haplotype diversity for 23 STR loci. / Purps J., Siegert S., Willuweit S. [et al.] // *Forensic Science International Genetics.* – 2014. – N 12. – P. 12-23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
4. Rebała K. Y-STR variation among Slavs: evidence for the Slavic homeland in the middle Dnieper basin. / Rebała K., Mikulich A.I., Tsybovsky I.S. [et al.] // *Journal Human Genetics.* – 2007. – V. 52, N 5. – P. 406-414. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
5. Roewer L. Analysis of Y chromosome STR haplotypes in the European part of Russia reveals high diversities but non-significant genetic distances between populations / Roewer L., Willuweit S., Krüger C. [et al.] // *International Journal Legal Medicine.* – 2008. – V.122, N 3. – P. 219–223. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
6. Wozniak M. Similarities and Distinctions in Y Chromosome Gene Pool of Western Slavs / Wozniak M., Malyarchuk B., Derenko M. [et al.] // *American Journal Physical Anthropology* – 2010. – N 142. – P. 540–548. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
7. Forster P. A Short Tandem Repeat–Based Phylogeny for the Human Y Chromosome / Forster P., Röhl A., Lünemann P. [et al.] // *American Journal Human Genetics.* – 2000. – Vol. 67, N 1. – P. 182–196. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
8. Hammer M.F. Extended Y chromosome haplotypes resolve multiple and unique lineages of the Jewish priesthood / Hammer M.F., Behar D.M., Karafet T.M. [et al.] // *Human Genetics.* – 2009. – Vol. 126, N 5. – P. 707–717. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
9. Kayser M. Relating two deep-rooted pedigrees from Central Germany by high-resolution Y-STR haplotyping. / Kayser M., Vermeulen M.,

Knoblauch H. [et al.] // *Forensic Science International Genetics.* – 2007. – Vol. 1, N 2. – P. 125-128. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

10. Roewer L. DNA fingerprinting in forensics: past, present, future. / Roewer L. // *Investig Genetics.* – 2013. – Vol. 4, N 22. – doi: 10.1186/2041-2223-4-22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

11. Утевская О. М. Сходство украинских популяций из различных территориальных подразделений по маркерам Y-хромосомы / Утевская О. М., Агджоян А. Т., Пшеничнов А. С. [и др.] // Факторы экспериментальной эволюции организмов: сб.наук.прац. К.: Логос, 2013. – С. 338-341.

12. Ballantyne K.N. Mutability of Y-Chromosomal Microsatellites: Rates, Characteristics, Molecular Bases, and Forensic Implications. / Ballantyne K.N., Goedbloed M., Fang R. [et al.] // *American Journal Human Genetics.* 2010 Sep 10; 87(3): 341–353. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

13. Kravchenko S.A. Polymorphism of STR Loci of the Y Chromosome in Three Populations of Eastern Slavs from Belarus, Russia, and Ukraine / S. A. Kravchenko, P. A. Slominsky, L. A. Bet [et al.] // *Russian Journal of Genetics.* – 2002. – V. 38, N 1. – P. 80–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

14. Лепендина И.Н. Микросателлитный полиморфизм Y-хромосомы и его анализ среди населения. / Лепендина И.Н., Цапкова Л.А., Балановская Е.В., Чурносов М.И. // Научные ведомости. Сер. Медицина. Фармация. – 2010. – Вып.11, N 16(87). – С. 38–45.

15. Mielnik-Sikorska M. Genetic data from Y chromosome STR and SNP loci in Ukrainian population / M. Mielnik-Sikorska, P. Dacia, M. Wozniak [et al.] // *Forensic Science International Genetics.* – 2013. – Vol. 7, N 1. – P. 200–203. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

16. Varzari A. Paleo-Balkan and Slavic contributions to the genetic pool of Moldavians: insights from the Y chromosome. / A. Varzari, V. Kharkov, K. Simonova [et al.] // *PLoS ONE.* – 2013. – Vol. 8, N 1. – P. e53731. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

17. Rootsi S. Distinguishing the co-ancestries of haplogroup G Y-chromosomes in the populations of Europe and the Caucasus / Rootsi S., Myres N.M., Lin A.A. [et al.] // *European Journal Human Genetics.* – 2012. – Vol. 20, N 12. – P. 1275–1282. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

18. Underhill P.A. Separating the post-Glacial coancestry of European and Asian Y chromosomes within haplogroup R1a / Underhill P.A., Myres N.M., Rootsi S. [et al.] // *European Journal Human Genetics.* – 2010. Vol. 18, N 4. – P. 479–484. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

19. Goedbloed M. Comprehensive mutation analysis of 17 Y-chromosomal short tandem repeat polymorphisms included in the AmpFISTR® Yfiler® PCR amplification kit / Goedbloed M., Vermeulen M., Fang R.N. [et al.] // *International Journal Legal Medicine.* – 2009. – Vol. 123, N 6. – P. 471–482. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

20. U.S. National Institute of Standards and Technology <http://www.cstl.nist.gov/biotech/strbase/multiplx.htm>

21. Nei M. Genetic distance between populations // *Molecular Evolution and Phylogenetics.* – 1972. – 106. – P. 283–292.

22. Excoffier L. Arlequin (version 3.0): An integrated software package for population genetics data analysis / Excoffier L., Laval G., Schneider S. // *Evolution Bioinformatics Online.* – 2005. – N 1. – P. 47–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

23. Balaresque P. Dynamic nature of the proximal AZFc region of the human Y chromosome: multiple independent deletion and duplication events revealed by microsatellite analysis. / Balaresque P., Bowden G.R., Parkin E.J. [et al.] // *Human Mutation.* – 2008. – N 29. – P. 1171–1180. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

24. Budowle B. Null allele sequence structure at the DYS448 locus and implications for profile interpretation. / Budowle B., Aranda X., Lagace R. [et al.] // *International Journal Legal Medicine.* – 2008. – N 122. – P. 421–427.

25. Myres N.M. Y-chromosome Short Tandem Repeat DYS458.2 Non-consensus Alleles Occur Independently in Both Binary Haplogroups J1-M267 and R1b3-M405 / Myres N.M., Ekins J.E., Lin A.A. [et al.] // *Croat Medical Journal.* – 2007. – Vol. 48, N 4. – P. 450–459. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

26. Myres N.M. Y-chromosome Short Tandem Repeat Intermediate Variant Alleles DYS392.2, DYS449.2, and DYS385.2 Delineate New Phylogenetic Substructure in Human Y-chromosome Haplogroup Tree / Myres N.M., Ritchie K.H., Lin A.A. [et al.] // *Croat Medical Journal.* 2009 Jun; 50(3): 239–249. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

27. Ljubkovic J. Y-chromosomal Short Tandem Repeat Haplotypes in Southern Croatian Male Population / Jelena Ljubkovic J., Stipisic A., Sutlovic D. [et al.] // *Croat Medical Journal.* – 2008. – V. 49, N 2. – P. 201–206. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

28. Утевская О. М. Сходство и различия генофондов украинских и русских популяций Слобожанщины по маркерам Y-хромосомы / О. М. Утевская, А. С. Пшеничнов, Х. Д. Дибирова [и др.] // *Цитология и генетика.* – 2015. – 49, № 4. – С. 40-50.

29. Багалій Д. І. Історія Слобідської України. / Багалій Д. І. / Харків: "Основа", 1990. – 258 с.

30. Тегако Л.И. Антропология Белорусского Полесья: демография, этническая история и генетика. / Тегако Л.И., Микулич А.И., Саливон И.И. / Минск: Наука и техника, 1978. – 158 с.

Надійшла до друку 14.12.15

О. Утевська, канд. біол. наук, Л. Атраментова, д-р біол. наук
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна,
О. Балановська, д-р біол. наук
ФГБНУ "Медико-генетичний науковий центр", Москва, Росія,
О. Балановський, д-р біол. наук
Інститут загальної генетики імені М.І. Вавилова РАН, Москва, Росія

МІНЛИВІСТЬ STR ЛОКУСІВ Y-ХРОМОСОМИ В ПОПУЛЯЦІЯХ УКРАЇНЦІВ

Отримано частоти гаплотипів за 17 STR локусами Y-хромосоми для 1151 зразка ДНК корінних українців з 13 обласних популяцій, що представляють основні територіальні підрозділи України. Міжпопуляційні відмінності за сукупністю досліджених Y-STR маркерів не є значущими. Внутрішньоукраїнська диференціація найбільш виражена між групами популяцій, що представляють Полісся, правобережний та лівобережний лісостеп. Найбільш висока дисперсія мікросателітних повторів спостерігається по краях етнічного українського ареалу – на Закарпатті, Буковині, Слобожанщині, найнижча – в Поліссі. Значення гаплотипічної різноманітності в середньому вище в степовій і лісостеповій зонах, ніж у Поліссі або Карпатах. Загальна гаплотипічна різноманітність $HD = 0,998855$, ймовірність збігу гаплотипів у двох випадково взятих з популяції неспоріднених чоловіків $MP = 0,00114508$, потужність дискримінації $DC = 0,89400521$.

Ключові слова: українці, Y-хромосома, STR маркери, гаплотипічна різноманітність.

O. Utevska, PhD., L. Atramentova, DSc
V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine,
E. Balanovska, DSc,
Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia,
O. Balanovsky, DSc
Vavilov Institute of General Genetics RAS, Moscow, Russia

Y-CHROMOSOME STR VARIATION IN UKRAINIAN POPULATIONS

The haplotype and allele frequencies for 17 STR loci of Y-chromosome were obtained for 1151 indigenous Ukrainians from 13 regional populations representing the major territorial subdivisions of Ukraine. There were no significant inter-population differences. The genetic subdivisions within Ukraine was revealed between Polesie, western and eastern forest-steppe populations. The highest microsatellite variability was observed along the edges of Ukrainian area – in the Carpathian region, Bukovina, Sloboda Ukraine; the lowest – in Polesie. The average haplotype diversity values are higher in the steppe and forest-steppe zones, than in Polesie and the Carpathians. Forensic parameters were calculated: total haplotype diversity $HD = 0,998855$, match probability $MP = 0.00114508$, the discrimination capacity $DC = 0,89400521$.

Keywords: Ukrainians, Y-chromosome, STR markers, haplotype diversity.

УДК 616.61-008-092:541.182.024-032.35-032.81:612.08

В. Лавриненко, пошукач, Ю. Чайковський, д-р мед. наук, Л. Дегтярьова, д-р мед. наук.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

БІОЛОГІЧНИЙ ВПЛИВ АЛМАЗНИХ НАНОЧАСТОЧОК ТА ТЕХНІЧНОГО ВУГІЛЛЯ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК КУРЯЧИХ ЕМБРІОНІВ

Визначали біологічний вплив нанорозмірних матеріалів на нирки курячих зародків, одержаних при інкубуванні яєць ліній Хай-Лайн білий. Суспензію алмазних наночастинок та технічного вугілля на біосумісному декстрані вводили у жовтковий мішок зародків на 3 добу інкубації і проводили оцінку стану тканин нирок на 14 і 20 добу інкубації. За однакових умов з експериментальними групами інкубували яйця з контрольної групи, яким здійснювали введення декстрану без жодних домішок. Показано альтеруючий вплив обох досліджуваних матеріалів на органи виділення зародків. Вони спричиняють набряки, дистрофії, утворення кальцинатів. Статистично продемонстровано збільшення площі епітелію ниркових каналців в експериментальних групах у зв'язку з розвитком білкової дистрофії та набряків епителиоцитів.

Ключові слова: алмазні наночастинок, технічне вугілля, токсичний ефект.

Вступ. Дослідження у галузі нанорозмірних матеріалів демонструють значні переваги їх застосування у багатьох галузях медицини і промисловості. Одним з перспективних щодо діагностики і лікування матеріалів є алмазні наночастинок (АНЧ). Це пов'язано з їхніми унікальними характеристиками – біосумісністю, низькою хімічною реактивністю, оптичною прозорістю, надзвичайною міцністю тощо [1, 2, 3]. Пропонують застосування АНЧ в якості біосенсорів, переносників ліків, засобів візуалізації певних структур чи іммобілізації білків тощо [3, 4, 5, 6, 7, 8]. Розуміння базових принципів і особливостей впливу цих структур на живі організми, тропності до певних структур та органів є абсолютно необхідними для їх подальшого медичного і біологічного застосування. Тим не менше, наукових досліджень на цю тему в рази менше ніж тих, що описують все нові і нові потенційні сфери застосування АНЧ.

Більшість досліджень патологічних ефектів технічного вугілля (сажі) стосується потенційних ризиків для здоров'я при згоранні дизельного палива та фабричних емісій, де окрім нього міститься велика кількість інших речовин. До того ж, практично невисвітленим на сьогоднішній день [9] лишилось питання впливів сажі на різні

системи організму, бо основну увагу дослідники зосереджують на легенях та шкірі.

На жаль, значна частина авторів, що заперечують канцерогенну чи будь-яку іншу патогенну дію сажі на живі організми, спирається на фрагментарне сприйняття її властивостей [10, 11]. Автори вважають, що сажа майже повністю складається з карбону, вона ніяким чином не включається в метаболізм і після інгаляції з часом просто виводиться з організму за допомогою мукоциліарного транспорту. Вочевидь така інтерпретація біологічних ефектів сажі не зовсім коректна, що ми і спробуємо довести результатами цього дослідження.

Матеріали і методи. В якості об'єкту дослідження було обрано курячі ембріони породи Хайлайн білий (бройлери). Використана біологічна модель розроблена за методикою В.П. Терещенко, патент України №49464. Курячий ембріон перебуває під потужним захистом від екзогенних впливів, тож є дуже зручним для вивчення різноманітних потенційно шкідливих речовин (медикаментів, пестицидів тощо) [12]. В експерименті було задіяно 114 яєць, розділених на 3 групи: одну контрольну (53 яйця) та дві експериментальні. Зародкам з експериментальних груп вводили алмазні наночастинок (34 яйця) та технічне вугілля (27 яєць).