

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХЕРСОНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Факультет біології, географії і екології
Кафедра біології людини та імунології

“Генетико-демографічні процеси в херсонській популяції”

Кваліфікаційна робота (проект)
на здобуття ступеня вищої освіти «магістр»

Виконав: студентка 2 курсу 212 - М групи
Спеціальності 014.05 Середня освіта.
..... Освітньо-професійної (наукової) програми:
Біологія та здоров`я людини
Страх Вікторія Віталіївна
Керівник: канд. с.-г. наук, доцент
Лановенко О.Г.
Рецензент:

Херсон – 2019

ЗМІСТ

ВСТУП	3 – 6
РОЗДІЛ 1. Генетико - демографічні процеси як структуро- утворюючий фактор генофонду людських популяцій	7 - 38
1.1. Історія формування популяцій.....	9 - 11
1.2. Шлюбна міграція як фактор генетичної динаміки популяції.....	12 - 21
1.3. Інбридинг та позитивна шлюбна асортативність як фактори підрозділення міських популяцій	22 - 28
1.4. Генетичні наслідки аутбридингу в міських популяціях.	29 – 31
1.5. Індекс ендогамії як показник ізольованої популяції.....	32 - 33
1.6. Вплив збільшення віку вступу до шлюбу на генетичний тягар популяції.....	34 – 3
1.7. Генетичні маркери як методи визначення структури генофонду популяцій.....	36 - 38
РОЗДІЛ 2. Генетико-демографічні процеси в херсонській популяції	39 – 69
2.1. Матеріали та методи дослідження.....	39 - 41
2.2. Аналіз мутаційних процесів популяції міста Херсону..	42 - 51
2.3. Динаміка популяційної структури міста Херсону під впливом шлюбно-міграційних процесів	52 - 57
2.4. Динаміка шлюбно-етнічної структури херсонської популяції.....	58 - 62
2.5. Позитивна шлюбна асортативність та інбридинг херсонської популяції.....	63 - 69
РОЗДІЛ 3. Наслідки зміни генетико-демографічної структури популяції та їх прогнозування	70 - 74
ВИСНОВКИ	75 - 76
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	77 – 83

ВСТУП

Актуальність теми. На популяційному рівні негативні демографічні процеси сприяють зниженню генетичної гетерогенності, скороченню репродуктивного та генетично-ефективного об'єму популяцій, що порушує структуру генофонду. Визначення спрямованості перебігу генетико-демографічних процесів є одним з кроків аналізу причин можливих змін генофонду людини, яке надає базову основу для оцінки адаптованості популяції до умов середовища. Мутаційний процес, міграція, дрейф генів, природний добір, асортативність шлюбів, інбридинг впливають на зміну генетичної структури популяцій. Об'єктивною реальністю є існування міжпопуляційних відмінностей за величиною генетичного тягаря внаслідок різниці у статеві-віковій, шлюбно-міграційній та етнічній структурі населення, історії формування популяції. У працях Є.К. Гінтера із співробітниками показаний взаємозв'язок ряду популяційно-генетичних параметрів (інбридинг, шлюбна асортативність тощо) із ступенем обтяженості спадковою патологією [20].

Кожна людська популяція характеризується своєю специфікою внаслідок історичних, клімато-географічних і соціальних особливостей її формування, які суттєво впливають на її генетичну структуру [5]. Генетико-демографічні параметри її структури в значній мірі визначають або відбивають напрямки дії факторів мікроеволюції. Оскільки генофонд – це сукупність усіх спадкових факторів нині існуючої популяції, але сформованої переважно попередніми поколіннями, для аналізу процесів, що відбуваються, необхідно знати ряд демографічних характеристик, а саме: тривалість існування популяції, динаміку чисельності, статеві-вікової структури, етнічний склад популяцій. Ці показники визначають генетичний портрет та етнічний поліморфізм останніх [6].

Оскільки демографічні та генетичні зміни є сторонами єдиного процесу відтворення населення та відбуваються одночасно, будь-які коливання в динаміці генетично ефективної чисельності, співвідношення статі, шлюбності тощо неминуче супроводжуються позитивними чи негативними змінами в генофонді популяції [10].

Існують уявлення відносно нормального та несприятливого стану динаміки генетичних процесів у популяціях: в останньому випадку рівень їх спадкової гетерогенності зростає, а пристосованість до умов середовища знижується [12]. Нормальний перебіг генетичних процесів забезпечує стійке відтворення генофонду в поколіннях та збереження оптимального рівня генетичного різноманіття [21].

Дослідженнями генетико-демографічних процесів України займалися такі вчені:

- Атраментова Л.А. «Генетико-демографічні процеси в міських популяціях України в 90-х роках»;

- Вілкер А.Л. «Генетико- демографічні процеси в популяціях малих міст та сіл східної України»;

- Утєвська О. М. «Генофонд українців за різними системами генетичних маркерів: походження і місце на європейському генетичному простор»;

- Лановенко О.Г «Шлюбно-міграційна структура Херсонської популяції та її динаміка за період зміни поколінь» та інші.

Вивчення генетико-демографічних характеристик українських популяцій виявило розходження в їх структурі та інтенсивності триваючих у них генетичних процесів [16]. Проте досліджень, про вплив структури популяції на поширеність у ній спадкової патології в Україні, небагато [34]. Зважаючи на вище зазначене, аналіз динаміки генетико-демографічних процесів та вивчення їх впливу на обтяженість міських популяцій людини спадковою патологією є вкрай актуальними нині.

Зв'язок роботи з науковими програмами.

Дослідження проведене в рамках вузівської наукової роботи "Спрямованість генетико-демографічних процесів в умовах депопуляції півдня України", зареєстрованої в УкрНТЕІ (державний реєстраційний № 0112U004273).

Мета дослідження – аналіз структури міської херсонської популяції та її динаміки за періоди зміни поколінь.

Досягнення цієї мети передбачає вирішення наступних **завдань**:

1. Навести особливості основних мікроеволюційних процесів, здатних змінювати генетико-демографічну структуру популяцій.
2. Проаналізувати динаміку поширеності спадкових захворювань новонароджених в Херсонській популяції за період з 2003-2018рр.
3. Охарактеризувати модель популяційної структури херсонської популяції, що сформувалася під впливом шлюбно-міграційних процесів.
4. Проаналізувати етнічний склад, рівень міжетнічних шлюбів у херсонській популяції та дослідити їх динаміку.
5. Визначити індекс ендогамії та його динаміку за періоди зміни поколінь (59 років).
6. Встановити рівень випадкового інбридингу в межах досліджуваної популяцій.
7. Визначити шлюбну відстань та ступінь шлюбної асортативності постійного населення.
8. З'ясувати наявність кореляційного зв'язку між окремими параметрами генетико-демографічної структури та рівнем поширеності вродженої патології в популяція.

Об'єкт дослідження – популяція постійного населення міста Херсону репродуктивного віку різної статі.

Предмет дослідження – динаміка параметрів генетико-демографічної структури херсонської популяції та їх зв'язок із рівнем поширеності спадкової патології.

Методи дослідження:

- аналіз (наукових публікацій з даної теми);
- порівняння (одержаного популяційно-статистичного та медико-статистичного матеріалу);
- узагальнення (результатів дослідження);
- популяційно-статистичний аналіз (генетико-демографічних параметрів).

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше визначено чинники мікроеволюції в херсонській популяції, що впливають на формування навантаження і спектр спадкових захворювань (міграційні процеси, шлюбно-етнічна структура популяції, індекс ендогамії, рівень асортативності, коефіцієнт випадкового інбридингу, а також кореляційний зв'язок вище перелічених показників з поширенням спадкових хвороб у херсонській популяції).

Практичне значення отриманих результатів.

Характеризована популяція міста Херсона може бути використана в якості моделі для дослідження відповідних процесів у міських популяціях України з подібними етногеографічними та історичними параметрами.

Аналіз динаміки генетико-демографічних процесів у міській популяції дозволить виявити основні тенденції зміни її генофонду, ступінь накопичення генетичного тягаря, визначити групи ризику для медико-генетичного консультування, що дозволить прогнозувати обсяг медичної допомоги населенню. Отримані результати дослідження можуть бути використані також у навчальному процесі при викладанні дисциплін "Генетика людини".

Апробація результатів дослідження.

Результати проведеного дослідження представлені в опублікованих наукових статтях:

1. Лановенко О.Г. Регіональні аспекти поширеності та структури спадково зумовленої вродженої патології / О.Г. Лановенко, В.В.

Дорошенко // Український журнал медицини, біології та спорту. - 2015. - № 2. - С. 174-177.

2. Лановенко О.Г. Використання методів активного навчання під час викладання генетики / О.Г. Лановенко, В.В. Дорошенко // Збірник матеріалів Всеукраїнської студентської науково-практичної конференції [“STEM – освіта як напрямок модернізації методик навчання природничо-математичних дисциплін у середніх і вищих навчальних закладах ”]. – 2017. - № 17. - С – 201-202.

РОЗДІЛ 1

ГЕНЕТИКО-ДЕМОГРАФІЧНІ ПРОЦЕСИ ЯК СТРУКТУРОУТВОРЮЮЧИЙ ФАКТОР ГЕНОФОНДУ ЛЮДСЬКИХ ПОПУЛЯЦІЙ

Міські популяції є «незручним» об'єктом для популяційної генетики, іноді навіть можна почути думку, що сам термін «популяція» непридатний до міського населення. У той же час розгорнуте визначення популяції не містить таких обмежень, які відмовляли б містам в праві називатися популяціями [1].

Згідно з визначенням «Демографічного енциклопедичного словника», місто - населений пункт, що володіє значною (критерії встановлюються законодавством держави) чисельністю населення, зайнятого головним чином поза сільським господарством [49]. З точки зору еколога, місто - це специфічна екологічна ніша, в якій досягається висока концентрація населення, господарської діяльності, торгівлі, влади та ідеологічного життя, що обумовлює високу професійну диференціацію жителів [62]. Медики відзначають дестабілізацію епідеміологічної обстановки, пов'язану з високою щільністю населення, стресом, гіподинамією і забрудненням навколишнього середовища, а також особливий - усереднений тип харчування, заснований харчовою індустрією, який відрізняється більш калорійною, багатою білками і різноманітною (в тому числі й «екзотичною») їжею. З точки зору психолога, в містах відбувається модифікація просторового сприйняття навколишнього середовища і психологічних стереотипів (замкнений простір); розширення кругозору, збільшення інтенсивності спілкування, ускладнення психологічної сфери, пов'язане з необхідністю дисципліни і підпорядкування. Антропологи відзначають особливості конституційних типів міського населення і велику вираженість процесів акселерації [56].

Популяції людини можна характеризувати з демографічної та з генетичної точки зору. До демографічних характеристик відносяться

розмір популяції, народжуваність і смертність, вікова структура тощо. Генетична структура популяції людини визначається системою шлюбів і чинниками, що змінюють частоти генів. До чинників, які викликають зміни генетичної структури популяції, відносяться шлюбна міграція, інбридинг, дрейф генів [5].

1.1. Історія формування популяцій

Концепція системної організації популяції хоча й близька до уявлень про підрозділену популяцію, проте вона доволі чітко від них відрізняється. Популяційна система завжди є підрозділеною популяцією, тоді як остання може й не мати головної ознаки системи – ієрархічної організації. Ієрархія структурних рівнів в межах системи є результатом її історичного розвитку і умов стійкого існування в часі й просторі, тоді як підрозділення популяції взагалі може не мати ніякого відношення до її історії, а бути її перехідним станом у даний момент [17].

Концепцію популяційних систем необхідно також порівняти з теорією «метاپопуляції». Ці системи поглядів були сформульовані взагалі незалежно один від одного та практично в один і той же час - в кінці 1960-початку 1970-х років. Незважаючи на зовнішню схожість – в обох випадках мова йде про популяції популяцій, між цими концепціями існує відмінність [35].

Метاپопуляція – це лише розумова реконструкція, штучного нагромадження над популяціями ієрархії, яка їх об'єднує, залишки нібито існуючих раніше великих панміктичних популяцій, які мали високий рівень генетичної мінливості [40]. Зрозуміло, що антропогенна фрагментація ареалу, проявлення «клаптиковості» місць проживання замість передбачуваного суцільного розселення, призводить до зменшення ефективної чисельності, відповідно, втраті гетерозиготності. Результатом цього є можливість небагатьох видів природнім шляхом підтримувати субпопуляційну структуру. В рамках теорії метاپопуляції

простежується невирішена «класична природоохоронна дилема»: що краще для збереження виду – одна велика або декілька малих плям [57]?

Абсолютно очевидно, що це твердження виходить саме із ідеології метапопуляції, де головна увага приділяється моделі, в якій екстинкція викликається демографічним хаосом, яка виникає через надмірну антропогенну дію, що вплинула на утворення культурного ландшафту з природного. Принципово інші вихідні посилення зазначені в основі концепції популяційних систем [14].

Термін популяційна система виник на основі багаторічного досвіду генетично-географічного вивчення різних видів, також і людини, у випадках історично сформованих, великих ізолятах вдалося виокремити субпопуляційну структуру, представлену деякими рівнями ієрархії. Структуровані популяції, які ще непошкоджені (або незначно пошкоджені) антропогенними діями, залишаються генетично стабільними, не дивлячись на значні зміни генних частот у субпопуляціях [28]. Така стабільність була продемонстрована для часових інтервалів, порівняно з тривалістю історичного існування популяційних систем різних видів в нормальних умовах зовнішнього середовища. Зрозуміло, що в нативних популяційних системах, які на сьогоднішній день представляють результат послідовної диференціації вихідного (предкового) генофонду в поколіннях та в ареалі, ефекти екстинкції та реколонізації також врівноважені, а чисельність та інші демографічні параметри системи коливаються в історично заданих межах, залишаючись стійкими [61].

Як показано в експериментах із комп'ютерними моделями, ефект взаємодії тільки двох еволюційних факторів – міграції та дрейфу генів – в циркулюючій популяційній системі з 500 особин та 25 субпопуляцій призводить до ефекту зберігання генного різноманіття, яке могло б бути досягнуте лише при подвоєнні ефективної чисельності поодинокі панміктичної популяції. Отже, при вивченні природних популяцій та їх

комп'ютерних моделей виявляє абсолютно інші генетичні ефекти, ніж при математичному моделюванні конструкцій, які мають назву метапопуляцій [8].

Таким чином, на противагу уявленням про метапопуляції, концепція популяційних систем стверджує, що багато, якщо не всі, біологічні види, принаймні до тих пір, поки вони не стали об'єктами надмірних антропогенних впливів, мали динамічну субпопуляційну структуру - основний механізм збереження та підтримання внутрішньовидового генетичного поліморфізму [58]. Ігнорування цієї структури видів у процесі їх господарського використання та інших видів людської діяльності і є однією з головних причин незворотних змін генетичної різноманітності біоти [16].

Проте необхідно підкреслити, що популяційні системи на відміну від метапопуляцій – не штучні конструкції, а реальні природні об'єкти з цілком певними всередині - та міжсистемними зв'язками. Вони мають історично сформовані ареали і характеризуються специфічними рівнями генного різноманіття, що зберігається незмінним в нативних умовах у тривалих тимчасових інтервалах [60].

1.2. Шлюбна міграція як фактор генетичної динаміки популяції

Чисельність популяції, яка впливає на її гетерогенність та визначає можливі ефекти генного дрейфу як одного з найважливіших факторів мікроеволюції, змінюється під дією двох процесів: природного руху та міграції [13].

У популяційній генетиці міграція розглядається як один з основних чинників популяційної динаміки, що змінюють рівень генетичної різноманітності популяцій. Слід відразу зазначити, що трактування генетичних наслідків міграції залежить від популяційної структури - вплив міграції на міжпопуляційну й внутрішньопопуляційну різноманітність протилежний [32].

Однією з характеристик ідеальної популяції є відсутність міграції, або потоку генів. У реальності ця умова дотримується вкрай рідко, оскільки більшість популяцій в тій чи іншій мірі є відкритими та хоч зрідка, але обмінюються між собою мігрантами. Вивчено зв'язок між міграцією (відповідно, потоком генів) і розміром популяції [68]. Міграція найбільш висока в популяціях малого (до 800 жителів) і більшого (більше 1600) розміру й найнижча в популяціях середнього розміру. Якщо вихідні частоти алелей різні в старожилів та емігрантів, то міграція призводить до генетичного ефекту - змінює частоти алелей. У сучасну епоху міграція для багатьох людських популяцій є основним чинником оновлення генофонду. Деякі гени, поширені з високою частотою в популяціях, де їх адаптивна цінність не піддається поясненню, очевидно, розподілилися так у силу потужних міграційних потоків та відбір по ним ще не відбувся [7].

Міграційний рух населення, окрім внесення змін у чисельність населення регіону, трансформує статеву-вікову структуру популяції в районах прибуття та вибуття мігрантів. У районах, де переважають процеси виїзду населення, збільшується частка населення старших вікових контингентів. Водночас, у районах де спостерігається домінування в'їзду мігрантів збільшується кількість молодших вікових груп. Таким чином, зміна вікової структури, яка спричинена міграційними потоками, зумовлює зрушення в показниках природного приросту [27].

Формування генетичної структури популяції тісно пов'язане з традиціями укладання шлюбів. Вивчення шлюбних записів є одним із способів опису генетико-демографічних процесів у популяції. Дані про структуру шлюбів дозволяють оцінити ступінь етнічної і територіальної ізоляції популяцій. Територіальна та етнічна ізоляція може сприяти поширенню близькородинних шлюбів і, як наслідок, призводити до зниження рівня генетичного різноманіття. До протилежного генетичного

ефекту (збільшення генетичного різноманіття) призводять інтенсифікація шлюбних міграцій і поширення міжнаціональних шлюбів. Від шлюбної структури залежить адаптивність популяції, характер поширення в ній спадкової патології [25].

Як зауважили автори відомої монографії, гени народжуються в сільській місцевості та вмирають у місті [9]. Сам характер міграційних процесів також зазнає змін у часі – збільшується радіус доцентрової міграції, слабшає її залежність від географічної відстані (ізоляція відстанню), все більш строкатим стає етнічний склад мігрантів. У результаті збільшується внутрішньопопуляційна генетична різноманітність міських популяцій. Міграційні процеси можуть сприяти не тільки зменшенню, але й збільшенню генетичного тягаря популяції (роль, якого зазвичай відводиться іншим факторам популяційної динаміки – мутаційному процесу, релаксації добору) [43].

При розгляді популяційного рівня організації біологічних систем виділяють кілька моделей міграційної структури підрозділеної популяції (характеру обміну генами між субпопуляціями): «острівна модель», модель «ізоляції відстанню», «ступінчаста» [50], «шахова модель просторової ізоляції», «ієрархічна» [16].

Найбільш відома модель популяційної структури - «острівна». Відомі два варіанти «острівної моделі» популяції, запропоновані С.Райтом [49].

Перший варіант острівної моделі передбачає підрозділ популяції на безліч субпопуляцій з вільним схрещуванням всередині себе (острова), які мають однакову ефективну чисельність N_e і, з однаковою ймовірністю й однаковою інтенсивністю, обмінюються генами один з одним. Міграції в такому випадку призводять до зменшення генетичних відмінностей між популяціями в ряду поколінь і наближенню їх частот до середньої частоти алелей по всій підрозділеній популяції.

Така популяційна структура була характерна для більшої частини історії людства, а до теперішнього часу в явному вигляді збереглася на

малозаселених і важкодоступних територіях в умовах географічної ізоляції (острівні популяції, гірські аули, нечисленні народи). У неявному вигляді підрозділення існує в сучасних міських популяціях при наявності соціальних бар'єрів (наприклад, якщо окремі міські квартали населені переважно представниками однієї етнічної або релігійної групи) [32].

Ступінь генетичних відмінностей між субпопуляціями однієї великої популяції обернено пропорційна розміру субпопуляцій (N) та інтенсивності міграцій (m) між ними. Аналогічно пов'язаний з цими демографічними параметрами й коефіцієнт інбридингу. Отже, збільшення інтенсивності міграцій між субпопуляціями, з одного боку, збільшує рівень міжпопуляційної різноманітності, а з іншого – збільшує інбридинг і рівень генетичного тягаря в популяції (за рахунок зниження частоти аутосомно-рецесивних патологій) [40].

Інший варіант острівної моделі – велика панміктична популяція «мегаполіс», оточена безліччю ізольованих, генетично диференційованих малих колоній однаково невеликої ефективної чисельності «острова», кожна з яких з рівною інтенсивністю обмінюється мігрантами (отримує гени) з «популяцією – мегаполіс»[53].

Найпоширенішою моделлю сучасних популяцій є саме модель «мегаполіс», при якій спрямований потік генів мігрантів зі значних територій в центр популяційної системи (рис. 1.1). У цьому випадку міграція збільшує не лише чисельність, але й спадкову різноманітність популяції [8].

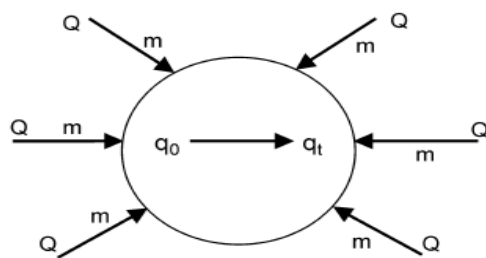


Рис.1.1. - Генетичні наслідки міграції (модель «мегаполіс»).

Динаміка частоти гена в поколіннях виглядає наступним чином:

$$q_t = (1 - m)^t (q_0 - Q) + Q, \quad (1.1)$$

де q_t – частота гена через t поколінь;

q_0 – вихідна частота гена в популяції;

Q – частота гена мігрантів;

m – частка мігрантів у популяції [40].

Врешті-решт за будь-якого співвідношення q_0 і Q в необмежено довгій черзі поколінь $q_t \rightarrow Q$, тобто генофонд корінного населення буде повністю заміщений генофондом мігрантів, причому швидкість процесу тим вище, чим більше інтенсивність міграції (рис. 1.2).

частота гена через t поколінь, q_t

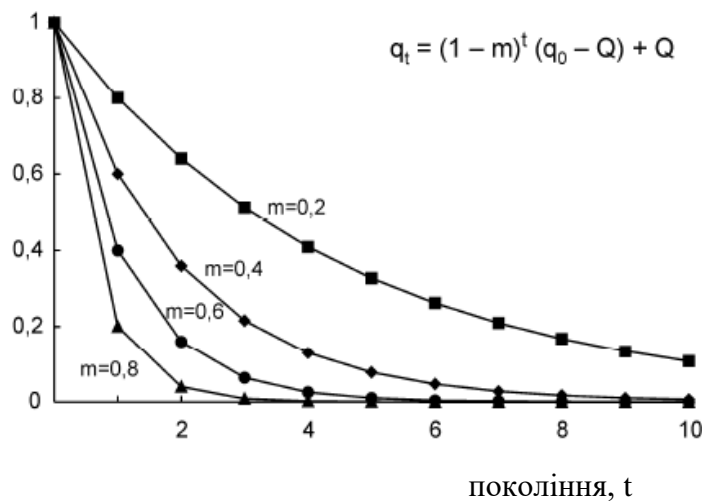


Рис.1.2. – Швидкість заміни вихідного генофонду популяції (q_t – частота гена через t поколінь; q_0 – вихідна частота гена в популяції; Q – частота гена в мігрантів у випадку, коли $Q=0$, $q_0=1$, тобто за наявності максимальних генетичних відмінностей між мігрантами та аборигенами) [31].

Цій закономірності підкоряються не тільки гени «нормальної» мінливості, але й гени, відповідальні за виникнення спадкової патології. Так, якщо частота будь-якого гена в мігрантів вище, ніж в аборигенів ($Q > q_0$), то він ($Q < q_0$) знижується до рівня, характерного для мігрантів [31].

Для прогнозування динаміки частот зчеплених зі статтю та мітохондріальних локусів слід враховувати можливі гендерні відмінності в параметрах міграції. Для мітохондріальних генів значення коефіцієнта

m у формулі відповідає тільки жіночій міграції; для генів Y-хромосоми - тільки чоловічій, а для X-зчеплених генів формула набуває наступний вигляд:

$$q_t = [1 - (2/3 \times m_{\text{♀}} + 1/3 \times m_{\text{♂}})]^t (q_0 - Q) + Q, \quad (1.2)$$

де $m_{\text{♀}}$ - коефіцієнт жіночої міграції;

$m_{\text{♂}}$ - коефіцієнт чоловічої міграції [32].

У тому випадку, коли параметр m для чоловіків є більшим, ніж для жінок, найбільший темп заміни буде характерним для Y-хромосомних генів, а далі темп замін буде знижуватися в наступному порядку: аутосомні; зчеплені з X-хромосомою; мітохондріальні локуси. Крім того, швидкість зміни частот генів, локалізованих в Y-хромосомі, буде вищою, ніж мітохондріальних генів, за умови, що чоловіча міграція відрізняється більшою дальністю та більш строкатим етнічним складом мігрантів (у цьому випадку збільшується різниця між Q і q_0) [12].

Зміна генофонду за покоління залежить від інтенсивності міграції та якісного складу мігрантів. Генетичний ефект тим значніший, чим більшою є частка мігрантів й чим більше відрізняються мігранти й корінні жителі (зокрема, чим різноманітнішим є етнічний склад і більшою географічна відстань від місця народження мігрантів до населеного пункту, у який вони прибули) [32].

В острівній моделі величина коефіцієнта міграції генів не залежить від ступеня віддаленості субпопуляцій одна від одної [7].

Також була запропонована модель «ізоляція відстанню» [51], у якій інтенсивність обміну генами між субпопуляціями залежить від відстані між ними. У ній передбачається, що популяція безперервно й рівномірно розподілена на великій території, шлюбні міграції ізотропні, а інтенсивність обміну генами між субпопуляціями залежить тільки від відстані. В рамках моделі «ізоляції відстанню» локальна диференціація значно залежить від розміру панміктичної одиниці (околиці). Така популяційна структура була характерна для більшої частини людства в

історичному минулому, а до теперішнього часу в явному вигляді збереглася лише на малозаселених і важкодоступних територіях в умовах географічної ізоляції (острівні популяції, гірські аули, «малі народи») [3]. Зосередження населення в окремих населених пунктах обмежує адекватність цієї моделі, однак цією обставиною можна знехтувати, якщо досліджувана територія й, відповідно, кількість окремих поселень на ній досить великі (рис. 1.3) [26].

модель «ізоляти»

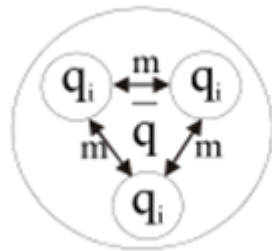


Рис. 1.3. - Генетичні наслідки міграції (модель «ізоляти»).

З урахуванням того, що природні популяції панміктичної одиниці, як правило, являють собою компактно розташовані популяції, М. Кімура запропонував іншу модель - «сходову» [10]. У цій моделі, як і в острівній, популяція розглядається як сукупність розподілених у просторі субпопуляцій з випадковим схрещуванням, однак обмін особинами (генами) відбувається тільки між сусідніми колоніями («ближні» міграції в одновимірному, у дво- або в тривимірному просторі), причому частка кожної з сусідніх популяцій в цьому міграційному потоці однакова. Число сусідів для кожної популяції визначається розмірністю простору. Крім ближніх міграцій всі популяції відчувають однаковий постійний тиск «далеких» міграцій з інтенсивністю, яка відповідає потоку генів з сукупного генофонду всіх поколінь. За своїм змістом швидкість «далеких» міграцій збігається зі швидкістю міграції генів в острівній моделі. Таким чином, інтенсивність обміну генами в даній моделі безпосередньо залежить від віддаленості колоній один від одного [8].

У «шахової» моделі [57] передбачається, що панміксія в межах субпопуляцій відсутня. Популяція представлена особинами, розташованими в кутах квадратної решітки, причому батьківську пару можуть утворити, тільки сусіди і пара батьків повинна давати пару нащадків, які займають їхні місця, тобто радіус індивідуальної активності кожної особини дорівнює відстані між двома сусідніми особинами (для популяцій людини ця модель малоймовірна).

В «ієрархічній» моделі [8], популяція поділяється на певну кількість субпопуляцій, при цьому кожна з них можна віднести до певного класу (рівня). З кожної субпопуляції першого рівня може здійснюватися міграція в субпопуляцію будь-якого рівня, з субпопуляції другого рівня - тільки в субпопуляції не нижче другого рівня, із субпопуляції третього рівня - в субпопуляції, що знаходяться не нижче третього рівня. Зворотні міграції (з вищих на нижчі рівні) в реальних ситуаціях мають місце, однак зазвичай вони малі й ними можна знехтувати [56].

Головним позитивним ефектом міграції можна вважати той факт, що в умовах характерного для сучасної України звуженого відтворення вона є єдиним фактором, що перешкоджає депопуляції. Мігранти відрізняються від корінних членів популяції за статевим складом (найчастіше переважають молоді чоловіки) і рядом інших генетично значущих демографічних (рівень освіти, професія) та особистісних характеристик (соціальна активність, рівень інтелекту). Як приклад селективної міграції можна розглядати еміграцію, яка призводить не тільки до зменшення чисельності населення, але й до втрати етнічної різноманітності. Вибіркова еміграція представників певних етнічних груп призводить до помітного зменшення їх питомої ваги в населенні країни [13].

Отже, аналіз інтенсивності та напрямку шлюбної міграції дає можливість оцінити розмір елементарної популяції, ступінь її ізолюваності, характер зв'язку із сусідніми популяціями, що дуже

важливо для розуміння характеру мікроеволюційних процесів. Поширеність моногенних форм спадкової патології, а також мультифакторіальних захворювань багато в чому визначається характером шлюбних відносин [42].

Збільшення інтенсивності міграцій між субпопуляціями, з одного боку, зменшує рівень міжпопуляційної різноманітності, а з іншого – зменшує інбридинг і рівень генетичного тягаря популяції в цілому (за рахунок зниження частоти аутосомно-рецесивних патологій). Прогноз зміни частот спадкової патології під впливом міграції може служити основою для своєчасного планування обсягу і характеру спеціалізованої медичної допомоги. Прогноз динаміки нормальної генетичної мінливості (групи крові, поліморфні біохімічні та ДНК-локуси) важливий для розуміння загальних тенденцій зміни генофонду популяції [15].

Одним із способів адаптації мігрантів до іншого етнічного середовища є їхнє об'єднання в межах однієї локальності – цей механізм характерний в основному для представників корінного населення Кавказу та Середньої Азії, що призводить до формування в українських містах територій з підвищеною концентрацією певної етнічної групи та вихідців з певних регіонів [53]. Оскільки культурна асиміляція мігрантів у містах є тривалим процесом, то окремі групи прибулого населення можуть бути довгий час частково ізольованими в генетичному відношенні, що призводить до порушення панміксії міських популяцій (модель «ізоляти»). Тому масштаби міграції, що збільшують генетичну різноманітність, лише створюють передумови для збільшення очікуваної гетерозиготності, але не можуть самі бути показником аутбридингу. Рівень індивідуальної гетерозиготності міських жителів багато в чому буде залежати від ступеня генетичної підрозділеності популяції, яка проявляється в структурі шлюбів [33].

Строкатість етнічного складу мігрантів, які представляють гени всіх етнотериторіальних груп колишнього СРСР, може зумовити збільшення

внутрішньопопуляційної генетичної різноманітності міського населення понад оптимального рівня. При цьому відбуватиметься зміна частот деяких генетичних маркерів (зокрема, груп крові) та зміна спектру спадкових хвороб [50]. Одночасно рівні гетерозиготності за окремими локусами змінюються різноспрямовано, однак загалом слід очікувати зниження середнього рівня гетерозиготності міських популяцій. Унаслідок збільшення міграційного потоку азійських народів (татар, турків, вірмен, корейців) найзначніший приріст гетерозиготності очікується для локусів, що контролюються системами малярійно-залежних поліморфізмів (гемоглобінопатії, недостатність синтезу еритроцитарного фермента глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, локалізованого в X-хромосомі (G6PD), оскільки такі аномальні варіанти білків практично відсутні у слов'ян і зустрічаються з підвищеною частотою в корінного населення Кавказу і Середньої Азії [38].

Що стосується міжпопуляційної генетичної різноманітності, то в зв'язку зі зменшенням обсягу внутрішньої міграції в Україні можна очікувати збільшення рівня генетичних відмінностей між регіонами, який, відповідно до моделі «ізоляти», обернено пропорційний інтенсивності міграції, при цьому популяції стають все більше генетично закритими. У кожному місті динаміка генетичної структури буде залежати від співвідношення частот генів у корінного населення (q_0), імігрантів (Q), яке визначається етнотериторіальними параметрами міграції [51].

Нині відомо вже декілька тисяч спадкових захворювань, обумовлених генними мутаціями, багато з яких зустрічаються з неоднаковою частотою в різних етнічних групах. При відносній рідкості кожної окремо взятої патології їх сумарний внесок у величину генетичного тягаря популяції може бути істотним [40].

Проблема зміни спектру спадкової патології актуальна не тільки для України. Наприклад, у Німеччині, де проживає нині кілька мільйонів

мігрантів із Туреччини, Італії, Греції, країн Близького Сходу та Африки, відбувається зростання числа випадків бета-таласемії зареєстрованих ще на початку 1980-х років [31]. Помітна зміна частот деяких спадкових захворювань внаслідок напливу мігрантів з Азії та Африки відмічена у Великобританії й низці інших країн [22].

Таким чином, міграція є одним із основних чинників популяційної динаміки, що змінюють рівень генетичної різноманітності популяцій. У такій системі ступінь генетичних відмінностей між субпопуляціями зворотньо-пропорційний розміру субпопуляцій (N) і інтенсивності міграцій (m) між ними [4]. Аналогічним чином пов'язаний з цими демографічними параметрами й коефіцієнт інбридингу. Оскільки кожна популяція характеризується своєю специфікою внаслідок історичних, кліматичних, географічних та соціальних особливостей її формування, які суттєво впливають на її генетичну структуру, дослідження динаміки її генофонду має важливе теоретичне та практичне значення [21].

1.3. Інбридинг та позитивна шлюбна асортативність як фактори підрозділення міських популяцій

Частота спадкової патології безпосередньо залежить від шлюбної структури популяції. Під структурою популяції розуміють характеристики її гетерогенності (частоти алелей) і систему шлюбів. Система шлюбів описується термінами панміксія, асортативність, інбридинг та аутбридинг [60].

Панміксія - вільне схрещування, коли утворення батьківських пар не залежить від генотипу індивідів та є статистично випадковим. Цьому процесу в людських популяціях перешкоджають культурні, лінгвістичні перепони, ізоляція відстанню [1].

Асортативність шлюбів (схрещувань) – тенденція, при якій в шлюб вступають пари, більш подібні за певною ознакою, ніж якби це відбувалося випадково. Інакше кажучи, особини з певними значеннями генетичних (поведінкових і фізіологічних) ознак переважно вступають у

шлюб з собі подібними, а не з ким завгодно. Позитивна шлюбна асортативність характерна не тільки для демографічних (вік, національність, місце народження, професія, рівень освіти), але й для багатьох морфофізіологічних ознак (ріст, колір шкіри, очей, волосся) та особистісних характеристик (рівень інтелекту). Репродуктивні бар'єри можуть бути й наслідком деяких спадкових та надбаних дефектів, які обмежують коло потенційних шлюбних партнерів [30].

Позитивна шлюбна асортативність завжди призводить до порушення панміксії й має наслідки, аналогічні інбридингу, у тому випадку, коли ознаки, за якими підбираються шлюбні партнери, мають генетичну основу. Це стосується ознак з аутосомно-рецесивним типом успадкування (наприклад, шлюби між глухонімими підтримують високу частоту цього дефекту в популяції) [58]. Уникання шлюбів між гетерозиготними носіями таких рецесивних дефектів, як фенілкетонурія, серповидно клітинна анемія, таласемія (негативна шлюбна асортативність за генотипом) може розглядатися як засіб профілактики спадкових захворювань у нащадків [44]. Отже, підбір пар за багатьма етнодемографічними ознаками також може бути генетично значущим явищем, оскільки ці характеристики часто пов'язані з генетичними відмінностями, що може зумовити вторинну асортативність за фенотипними ознаками [55].

Можна говорити про те, що позитивна шлюбна асортативність підвищує ймовірність утворення пари з подібним фенотипом. Якщо ця подібність обумовлена генотипом, то створюється надлишок гомозигот і знижується питома вага гетерозигот, тобто наслідки позитивної шлюбної асортативності аналогічні наслідкам інбридингу [59]. Таким чином, незалежно від того за якою ознакою популяція стає підрозділеною, відбувається відхилення від панміксії за деякими спадковими хворобами. Особливо чутливими до шлюбної структури є моногено-рецесивні захворювання, а також захворювання з генетичним компонентом, у

системі генетичного контролю яких присутні рецесивні гени. До таких спадкових захворювань відносяться фенілкетонурія, вроджений гіпотиреоз, адреногенітальний синдром, муковісцидоз, таласемія, синдром Мартіна-Белла та інші [52].

З іншого боку, позитивною етнічною асортативністю пояснюється підтримка етносу в малих групах у межах великих популяцій (серед корейців у Китаї, хорватів в Італії). Виявлено, що позитивно асортативні шлюби більш стабільні. У таких шлюбах народжується більше дітей [16].

Для розрахунку ступеню шлюбної вибірковості за окремими градаціями якісної ознаки використовується індекс шлюбної асортативності, аналогічний індексам шлюбності, що використовуються в демографії та етнографії:

$$A = (N.O. - N.E.) / N.E. = (N.O. \times N\Sigma / N_{\text{♂}} \times N_{\text{♀}}) - 1, \quad (1.3)$$

де $N.O.$ – фактична кількість подружніх пар із даним сполученням ознак;

$N.E.$ – очікувана кількість таких пар при панміксії, виходячи з кількості женихів ($N_{\text{♂}}$) і наречених ($N_{\text{♀}}$) за даною ознакою в даній шлюбній когорті;

$N\Sigma$ – загальна кількість укладених шлюбів [31].

Позитивна шлюбна асортативність проявляється в позитивних значеннях індексу A для діагональних елементів матриць, що представляють собою поєднання ознак у чоловіка та дружини. Цей індекс має той суттєвий недолік, що його величина залежить від питомої ваги групи за даною ознакою в популяції [46]. Наприклад, фактична кількість внутрішньоетнічних шлюбів певного типу лімітується наявністю в популяції відповідних женихів і наречених, тобто $N.O._{\text{max}} = N_{\text{♂}}$, якщо женихів даної національності менше, ніж наречених. За зворотної ситуації $N.O._{\text{max}} = N_{\text{♀}}$. Таким чином, при повній шлюбній асортативності максимальна величина індексу $A_{\text{max}} = (N\Sigma / N_{\text{♂}}) - 1$, якщо $N_{\text{♂}} > N_{\text{♀}}$ або $A_{\text{max}} = (N\Sigma / N_{\text{♀}}) - 1$, якщо $N_{\text{♀}} > N_{\text{♂}}$. З цих співвідношень

видно, що індекс позитивної шлюбної асортативності може досягати астрономічних величин для малочисельних етнічних груп і не може бути великим для переважаючої групи. Тому більш адекватну оцінку ступеню позитивної шлюбної асортативності дає модифікований індекс шлюбної асортативності A' , виражений у відсотках від максимально можливої асортативності для даної групи: $A' = A/A_{\max} \times 100\%$. Величина індексу A' може варіювати від 0 (у випадку панміксії) до 100 % (за повної позитивної асортативності) [26].

Соціально-демографічне значення шлюбної асортативності полягає у підтримці чисельності малої етнодисперсної групи в умовах мегаполісу (інакше їй загрожувало б розчинення в багатомільйонному населенні). Генетичний сенс асортативності полягає в тому, що вона є фактором стратифікації (підрозділу) популяції, що сприяє збільшенню інбридингу в нечисленних етнічних групах[32].

Аналіз структури шлюбів, виконаний російськими вченими, а також аналогічні дослідження українських вчених свідчать, що при виборі чоловіка жінки віддають перевагу ровесникам, землякам, представникам своєї етнічної і соціальної групи [43].

Коефіцієнт кореляції за віком подружжя (в репродуктивній частині популяції) протягом усієї другої половини ХХ століття варіює незначно ($0,75 < r < 0,79$), а на рубежі ХІХ і ХХ століття був значно нижче ($0,59$). Високі значення кореляції між віком чоловіка й дружини та невелика різниця у віці подружжя (2-3 роки) є типовими для сільських популяцій і позитивно позначаються на процесі природного відтворення населення [48]. Асортативність за ознакою «місце народження» була особливо велика в кінці ХІХ – на початку ХХ століття ($K = 0,71$), що може бути пов'язано з неоднорідністю розселення мігрантів та місцевих жителів. До кінця ХХ століття цей вид шлюбної асортативності значно зменшився ($K = 0,12$), але частка шлюбів між корінними мешканцями зберігалася вище очікуваної в умовах панміксії; помітна перевага внутрішньо

регіональних шлюбів спостерігається для уродженців Кавказу, кримських татар, турків-месхетинців. Переважне укладання шлюбів між земляками характерно і для інших міських популяцій, що призводить до збільшення генетичної подібності між подружжям та посиленню інбридингу [28].

Етнічна ендогамія може супроводжуватися не тільки шлюбною асортативністю за місцем народження, але й з асортативністю за професією, оскільки окремі види занять є традиційними для деяких етнічних груп [34].

Етнічна ендогамія характерна й для вірмен, євреїв. Високі показники асортативності шлюбів є індикаторами помітних етнокультурних бар'єрів, які призводять до соціальної й генетичної ізоляції цих груп. Слабка вираженість етнічної топографії сучасного міста та висока мобільність її жителів не дозволяють пояснити ці бар'єри нерівномірністю розселення етнічних груп на території міста [45].

При негативній шлюбній асортативності відбувається явище, що називається аутбридинг. Негативна шлюбна асортативність призводить до того, що в популяції збільшується частка гетерозигот (зростає гетерозиготність популяції), знижується частка гомозиготних генотипів [17].

Інбридинг – утворення потомства в шлюбі близькоспоріднених осіб у межах однієї популяції. Такі шлюби можуть мати різну ступінь віддаленості [20]. Інбридинг призводить до посилення константності в потомстві. Організм, гетерозиготний за певною парою генів (Aa), дає потомство, половина якого гетерозиготна ($2Aa$), інша половина – гомозиготна ($1AA + 1aa$). Отже, при інбридингу гетерозиготних особин популяції в кожному наступному поколінні половина генів, які перебували раніше в гетерозиготному стані, переходять у гомозиготний стан. Внаслідок цього в людських популяціях у шлюбах двоюрідних братів і сестер у кілька разів зростає частота захворювань дітей багатьма

спадковими хворобами, особливо рідкісними [29]; на 24-48% частіше, ніж при неспоріднених шлюбах, відзначаються вроджені каліцтва, мертвородження й смерть у дитячому віці. Депресія пов'язана з появою при інбридингу особин, гомозиготних за шкідливими генами, що найбільш помітно проявляється у перших поколіннях [35].

Особливу генетичну значущість має шлюбна асортативність за ознакою «національність». На початку ХХ століття в СРСР міські популяції були далекі від панміксії за національною ознакою ($K = 0,79$) – більшість етнічних груп, у тому числі й українські, відрізнялися високими індексами A' . До середини 1990-х років ступінь внутрішньоетнічної асортативності знизився для всіх національностей. Високий ступінь ендегамності характерний для татар, євреїв, азербайджанців і вірмен [7]. Позитивна шлюбна асортативність за національною ознакою звужує коло потенційних шлюбних партнерів та в етнічних меншинах може бути сполучена з рівнем інбридингу. Це пояснюється тим, що представники етнічних груп, які проживають у новій місцевості, часто вступають у шлюб із своїми земляками (уродженцями тих місць, звідки вони мігрували в минулому), які з більшою вірогідністю можуть опинитися їхніми родичами [35].

Випадковий інбридинг по частотах прізвищ оцінювався за допомогою коефіцієнта ізонімії - fr . Розрахунок здійснюється за формулою:

$$fr = P / 4, \quad (1.4)$$

де P - відносна частота ізонімічних шлюбів в популяції;

fr - коефіцієнт інбридингу.

Незважаючи на те, що всі світові релігії регламентують укладання шлюбів між близькими родичами, серед мусульманського населення інбридинг і донині звичайне явище як у міській, так і в сільській місцевості. Частка таких шлюбів (в основному між двоюрідними сибсами чи дядьком та племінницею) у ряді країн Азії і Африки варіює

від 20 до 55 % [37]. Це пояснюється не малою чисельністю або ізолюваністю популяцій, а свідомою перевагою таких шлюбів, що дають значні матеріальні та соціальні вигоди сім'ям (не дробиться земельна або інша власність, зменшується калим та ін.). Перенесення мігрантами цих звичаїв у інше етнокультурне середовище призводить до того, що навіть у західних мегаполісах етнічні меншини, що тяжіють до укладання шлюбів всередині своєї громади, можуть зберігати високий рівень інбридингу (наприклад, турки в Німеччині) [41].

У різних популяціях частка інбредних шлюбів різна й їх наслідки неоднакові. У країнах Близького Сходу на частку близькоспоріднених шлюбів припадає від 20 до 70% [54]. У таких шлюбах частіше зустрічається безпліддя, дитяча смертність, спонтанні аборти та вроджені вади розвитку. Показано зв'язок між інбридингом і підвищеною частотою вроджених вад розвитку, а також зв'язок між віддаленістю шлюбу батьків та схильністю до серцево-судинних захворювань, цукрового діабету.

Відзначено зв'язок між ступенем інбридингу й рівнем гомозиготності у потомства, а також між гетерозиготністю і параметрами плодючості. Показано збільшення дисперсії числа живонароджених та індексу ранніх репродуктивних втрат серед низько гетерозиготних індивідів. «Найгіршими» з точки зору фертильності виявилися низько гетерозиготні індивідууми, що зумовлено підвищеною частотою серед них як безплідних жінок, так і жінок зі значним числом ранніх репродуктивних втрат [48]. У той же час в деяких областях Індії, серед близькоспоріднених шлюбів більш 80% припадає на шлюби між дядьком і племінницею і між двоюрідними братами і сестрами, негативного впливу спорідненості батьків на потомство не було виявлено. Є припущення, що інбридинг, який практикувався протягом багатьох поколінь, можливо, привів до виведення шкідливих алелів з популяції [23].

У деяких дослідженнях також виявлено, що інбридинг призводить до зменшення чисельності популяції, у зв'язку з вищепленням рецесивних гомозигот, що є чинником, який сприяє підвищеній смертності й таким чином, зменшується ефективний репродуктивний розмір популяції. І навпаки, при підвищенні ефективного репродуктивного розміру популяції знижується локальний інбридинг [13].

Отже, генетичний сенс асортативності полягає в тому, що вона є фактором стратифікації (підрозділення) популяції, що сприяє збільшенню інбридингу в малочисельних етнічних групах. Консолідація населення за національною ознакою збільшує етнічну ендегамію та порушує генетичну цілісність популяції. Одночасно в міських популяціях діє й протилежно спрямований процес, який прагне перемішати генетичну інформацію жителів усіх регіонів і національностей, який називається аутбридингом.

1.4. Генетичні наслідки аутбридингу в міських популяціях

У генетиці під аутбридингом розуміють розширення кола шлюбних зв'язків (збільшення середньої відстані між місцями народження чоловіка та дружини), зменшення частки гомолокальних шлюбів і широке поширення міжнаціональних (або міжрасових) шлюбів [19].

Довгий час існувала думка про позитивні наслідки аутбридингу для потомства. Змішані міжетнічні шлюби в генетиці людини зазвичай розглядалися як біологічно сприятливі, що призводять до підвищення генетичної різноманітності. Це упередження було альтернативним уявленням про шкідливі наслідки інбридингу [61].

На відміну від інбридингу генетичні наслідки аутбридингу слабо вивчені, думки з цього приводу мають протиріччя [47]. Часто вони розглядаються як сприятливі, що призводять до «збагачення спадковості», гетерозису [9]. Гетерозис майже постійно проявляється у внутрішньовидових схрещуваннях та в міжвидових гібридів рослин і тварин у вигляді збільшення загальних розмірів. Антропологи, що

займаються вивченням процесів метисації людини, прийшли до висновку, що за середніми величинами антропометричних ознак метиси займають проміжне положення між вихідними типами; у перших поколіннях збільшується мінливість ознаки, а її розподіл набуває плосковершинного характеру; кореляція між ознаками знижуються в окремих випадках до нульових значень [39]. Розвиток генетики кількісних ознак сприяв розумінню генетичної основи цих процесів. Ще з класичних робіт Гальтона й Пірсона впливає, що мінливість антропометричних ознак контролюється системами полігенів з адитивними ефектами. Тому найбільш гетерозиготні за цими полігенами індивідууми повинні концентруватися в середній частині розподілення [2]. Можливим є й проявлення гетерозисних ефектів за окремими локусами та нових типів міжлокусних взаємодій в нащадків як міжнаціональних, так і внутрішньонаціональних аутбредних шлюбів [11].

Запропонована Ю.П. Алтуховим із співавторами модель пояснює зв'язок міжпопуляційних відмінностей в середній гетерозиготності, довжині тіла й швидкості статевого дозрівання як ефект позитивного соматичного та репродуктивного гетерозису [33].

Згідно теорії популяційної генетики, очікуване при аутбридингу збільшення загальної гетерозиготності геному має призводити до збільшення пристосованості як на індивідуальному, так і на популяційному рівнях. Так, аутбридинг призводить до зниження частот аутосомно-рецесивних патологій [36]. Згідно концепції адаптивної норми, вона представлена широким спектром генотипів, які мають оптимальний рівень гетерозиготності, мінімальну мінливість адаптивно значущих морфологічних ознак та максимальну пристосованість до конкретних умов середовища. Адаптивні комплекси можуть виникати й підтримуватися в популяції за рахунок гаметичної інтеграції за наявності

навіть слабкого зчеплення між локусами та невеликого тиску добору [46].

Оскільки адаптивна норма популяції є продуктом її довгої еволюційної історії, вона може руйнуватися не тільки при інбридингу, але й при аутбридингу. Діти, які відносяться за сукупністю морфологічних ознак до адаптивної норми (M^0), частіше народжуються в шлюбах між особами, що походять із суміжних популяцій, тоді як батьки дітей з низькими значеннями антропометричних ознак (M^-) частіше походять з однієї популяції, а батьки дітей (M^+) – з географічно віддалених популяцій. При цьому групи M^- і M^+ відрізняються від групи M^0 підвищеною частотою рідкісних міжлокусних комбінацій генотипів і зниженою пристосованістю (більш високою захворюваністю й смертністю). Ці дані говорять про те, що в популяції існує оптимальний радіус кола шлюбних зв'язків, перевищення або зниження якого в порівнянні із середнім значенням призводить до зниження пристосованості нащадків [24].

Отже, у генетичному плані ефекти аутбридингу вивчені ще недостатньо, з одного боку, без сумніву, цей процес сприяє посиленню гетерозиготності населення, з іншого боку – невідомо, як цей процес позначиться на пристосованості у тому випадку, якщо гетерозиготність зросте понад оптимальний рівень. Сегрегаційний тягар, що накопичується в результаті цього процесу, може виявитися для популяції «бомбою уповільненої дії». Існують теоретично обґрунтовані побоювання щодо можливих негативних наслідків аутбридингу – руйнування адаптивних комплексів генів, збільшення темпів рекомбінації і спонтанного мутаційного процесу [18].

1.5. Індекс ендогамії як показник ізольованої популяції

Для вивчення структури генофонду популяції та його динаміки за допомогою спектру популяційно-генетичних маркерів (біохімічних, молекулярно-генетичних, квазігенетичних) перш за все необхідно

визначити, який популяційний рівень репрезентативно відображає розміри елементарної популяції та динаміку окремих параметрів генетичної структури. При формуванні репрезентативної вибірки слід врахувати вплив випадкових коливань міграційних потоків за останні десятиліття, виділяючи лише стійкі давні міграції, генетичний внесок яких зберігається протягом декількох поколінь. У цьому плані найбільш прийнятними для дослідження є районні сільські популяції, що характеризуються різним рівнем ендогамії [11].

Індекс ендогамії (ІЕ)– частка шлюбів між нареченими, що народилися в тій самій популяції. Популяцію слід вважати самостійною еволюційною одиницею, якщо в ній укладається не менше 50% ендогамних шлюбів [23]. Цей параметр дозволяє встановити у певній мірі природні межі популяції, що має значення при проведенні популяційних досліджень [17]. Чим вищим є рівень ендогамії в популяції, тобто чим частіше подружжя походять з тієї ж популяції, тим вищою є ймовірність того, що вони є родичами, отже, носіями тих самих генів, одержаних від загальних предків. Ендогамія, на противагу міграціям, призводить до збільшення генетичних відмінностей між субпопуляціями, що входять до складу популяції більш високого рангу [46].

Дослідження українських популяцій започатковані в 90-х роках, коли були отримані перші дані про генетико-демографічну структуру та особливості генетичного процесу в популяції Харкова. Нині вже є відомості про популяції Донецька, Полтави, Києва. У свою чергу дослідження генетико-демографічних процесів у сільських популяціях України поодинокі. Сільські популяції відрізняються більш високими показниками інбридингу та поширеністю спадкової патології [49]. Демографічному процесові малочисельних міст і селищ східної України притаманні зниження показників ефективної чисельності, шлюбності,

частки новонароджених у репродуктивно сприятливому віці, низька та недостатня для простого відтворення народжуваність [35].

1.6. Вплив збільшення віку вступу до шлюбу на генетичний тягар популяції

Однією з умов процесу офіційного укладення шлюбу є вік вступу в шлюб - мінімально можливий вік для встановлення шлюбних відносин, який визначається законом або звичаями в конкретній країні. Джерелом даних про чисельність осіб, які досягли віку вступу в шлюб, служать переписи населення, спеціальні соціально-демографічні обстеження, поточний облік демографічних подій. В даний час офіційний вік вступу в шлюб для чоловіків і жінок, як правило, встановлюється державою законодавчо. У деяких країнах цей вік вступу в шлюб для чоловіків і жінок неоднаковий. Так, в Угорщині та Польщі шлюбний вік для нареченого - 18 років, а для нареченої - 16, у Франції (відповідно) - 18 і 15, в Індії - 21 і 18, у Китаї - 22 і 20 [27]. У Великобританії вік вступу в шлюб особам обох статей законодавчо встановлений - 16 років. У США в залежності від штату шлюбний вік для нареченого визначений у 14-18 років, для нареченої - 13-17. У Венесуелі, Парагваї, Чилі та Еквадорі мінімальний вік вступу в шлюб для нареченого - 14 років, а для нареченої - 12, у Нігерії та Кенії відповідно - 16 і 9 років. У більшості країн для вступу в шлюб молодих людей, які не досягли шлюбного віку, необхідний дозвіл батьків [14].

Згідно з даними статистики, опублікованими Європейською економічною комісією ООН, молоді люди в Європі пізніше одружуються. Однак, порівняно з Європою, громадяни нашої країни одружуються трохи раніше: середній вік чоловіків, які одружуються вперше, становить 26-27 років, жінок – 24. Сучасна демографічна ситуація в Україні характеризується посиленням тенденцій зниження показників шлюбності і підвищення кількості розлучень [4]. Крім того, спостерігається збільшення середнього віку вступу до шлюбу,

поширення громадянських шлюбів і дошлюбних статевих відносин, зростання частки припинення довгострокових шлюбів внаслідок розлучення і смерті одного з подружньої пари, повторні шлюби, головним чином після розлучення, поширення безшлюбного материнства. За цих умов актуальним є вивчення схильності населення країни до реєстрації шлюбів за демографічними показниками [37].

У процесі історичного розвитку шлюбу відбулася його трансформація від традиційного типу до сучасного, основною характеристикою якого є «відкладання» шлюбу до завершення періоду соціалізації: здобуття освіти, професії, певного соціального статусу [12].

Збільшення середнього віку вступу до шлюб відбувається в умовах істотної переоцінки цінностей, змін у ставленні молоді до шлюбу та сім'ї [13].

Населення України характеризується високим рівнем шлюбності. Високий рівень є характерним як для міського, так і для сільського населення, а особливо - для сільських жінок, що пояснюється їх схильністю до більш традиційної шлюбної поведінки і характерною для України «нестачею жінок-наречених» у сільській місцевості та їх надлишком у містах, унаслідок чого в містах показник безшлюбної самотності більш високий у жінок, а в селах - у чоловіків [14]. Загальною тенденцією для вивчених популяцій, як і для більшості сучасних міст, є підвищення середнього віку вступу до шлюбу, що може бути причиною додаткового генетичного вантажу в наступному поколінні. Крім того, збільшується дисперсія цього показника, що поширює коло осіб, які вступають до шлюбу в репродуктивно несприятливому віці [15].

1.7. Генетичні маркери як методи визначення структури генофонду популяцій

Для вивчення структури генофонду населення й факторів його мікроеволюції використовуються генетичні маркери, тобто фенотипічні

ознаки, генетична природа яких добре і достовірно відома [5]. Генетичні маркери являють собою генетично контрольовані ознаки, що однозначно вказують на наявність відповідного гена (алеля). Виділяють 3 типи генетичних маркерів [43].

Перший тип – квазігенетичні маркери, у їх якості використовуються прізвища, частота яких дає можливість ефективно описувати для популяції генетичну структуру населення [6], а також ряд популяційно-демографічних характеристик (вітальні статистики, параметри моделі ізоляції відстанню Малеко та ін.) [57].

Використання прізвищ як аналогів генетичних маркерів має наступні важливі переваги. По-перше, на відміну від генетичних маркерів, дані про частоти поширення прізвищ можуть бути зібрані тотально (про всіх жителів всіх субпопуляцій розглянутої території), що знімає всі питання про репрезентативність вибірок і ступеня достовірності отриманих результатів. По-друге, прізвища селективно-нейтральні по відношенню до природного середовища і тому коректно оцінюють диференціацію генофонду. Використання прізвищ в якості селективно нейтрального маркера може мати інформаційну цінність, рівну кращій кодомінантній генетичній системі [24].

Прізвище, успадковується патроклінно, представляє аналог генетичних маркерів, особливо при вивченні популяцій корінних жителів, у яких прізвище вживається не менше ніж 10 поколінь [7].

Частоти прізвищ в населенні аналогічні частотам алелей в популяції одного локусу, внаслідок чого до їх аналізу застосовуються методи популяційної генетики. Методику використання прізвищ в якості аналога генетичних маркерів запропонували Дж. Кроу та А. Мендж у 1965 році [26]. З тих пір прізвища застосовувалися для вивчення генофондів багатьох європейських популяцій [25].

Прізвища дозволяють визначити рівень інбридингу серед населення, оцінювати генетичні відстані між популяціями, вивчати генетичні

співвідношення між різними групами населення, виявляти дію таких еволюційних факторів, як дрейф генів і міграції, описувати «генетичний ландшафт» населення на основі геногеографічних технологій [42].

Другий тип - генетичні маркери або класичні маркери. Вони підрозділяються на фізіологічні (смакова чутливість, дальтонізм та ін.), імунологічні та біохімічні [6]. Маркери цієї групи знаходяться під строгим генетичним контролем і генотипуються з використанням різних імунологічних методів, методів електрофоретичного, ізоелектрофоретичного поділу та ін [8]. Альтернативні форми білків цих маркерів дуже нерівномірно розподілені серед різних етнічних, расових і територіальних груп населення світу [10]. Матеріали про їх розподіл серед народів Земної кулі дозволяють дати адекватну характеристику генетичних процесів, що відбуваються на популяційному рівні, необхідну для розгляду проблем мікроеволюції населення й виявлення ролі інбридингу, генного дрейфу, міграцій, метисації, швидкості мутаційного процесу й ефектів відбору в еволюційному процесі [42].

Третій тип - молекулярно-генетичні маркери. Всі ДНК-маркери щодо популяційних досліджень можна розділити на три групи: маркери мітохондріальної ДНК, маркери Y-хромосоми і аутосомні маркери [43]. Їх аналіз ведеться методами полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), секвенуванням та ін. ДНК-маркери охоплюють і кодують частини генів та також всю послідовність ДНК [9]. «Однобатьківські» ДНК-маркери, що не рекомбінуються в процесі мейозу й передаються єдиним «текстом» по материнській лінії (маркери мітохондріального геному) або батьківській лінії (маркери нерекомбінуючих ділянок Y-хромосоми), дозволяють диференційовано простежувати еволюційні траєкторії популяцій. ДНК-маркери розглядаються, як високоінформативні при вивченні генофонду, генетичних процесів у популяції, молекулярно-генетичних механізмів розвитку й підтримки генного різноманіття популяцій [6].

Таким чином, основними мікроеволюційними процесами, які здатні змінювати генетико-демографічну структуру популяцій являються: шлюбно-міграційна структура популяції, генетична подільність (індекс ендогамії), позитивна шлюбна асортативність та явища інбридингу та аутбридингу.

РОЗДІЛ 2

ГЕНЕТИКО-ДЕМОГРАФІЧНІ ПРОЦЕСИ В ХЕРСОНСЬКІЙ ПОПУЛЯЦІЇ

2.1. Матеріали та методи дослідження

Популяції людини можна характеризувати з демографічної та генетичної точки зору. До демографічних характеристик відносяться розмір популяції, народжуваність та смертність, вікова структура тощо. Генетична структура популяції людини визначається системою шлюбів і чинниками, що змінюють частоти генів. До чинників, які впливають на зміну генетичної структури популяції, відносяться міграція, мутаційний процес, інбридинг, дрейф генів, природний добір [35].

Об'єктом дослідження вибрано місто Херсон, яке знаходиться на півдні України, адміністративний, промисловий і культурний центр Херсонської області. Розташований на високому правому березі річки Дніпро, поблизу його впадання в Дніпровський лиман Чорного моря.

Населення міста станом на 2018 рік становить 291 428 постійних жителів та 296 161 осіб наявного населення [3]. Населення в агломерації - близько 450 тис. чоловік. Херсон є центром міської агломерації, в яку, крім власне Херсона, входять Олешки, Антонівка, Степанівка, Комишани, Зеленівка, Наддніпрянське, Чернобаївка, Білозерка.

Херсон ділиться на три райони: Суворівський - найстаріший район міста, що включає історичний центр, Корабельний (колишній Комсомольський) - промисловий район та Дніпровський.

Суворівський район включає історичний центр Херсона та мікрорайони: Таврійський, Північний, Центр, Млини.

Корабельний район включає мікрорайони: Шуменський, Корабел, Забалка, Сухарне, Жилмасив, с. Комишани, с. Геологів, с. Зимівник.

Дніпровський район включає мікрорайони: Млини, ХБК, Текстильний, Склотара, Слобідка, Військове, Східний.

Для вивчення генетичної структури міської популяції використані результати Всесоюзного перепису населення 1989 року, перепису населення України 2001 року та матеріали офіційної статистичної звітності (національний склад, чисельність, статево-вікова структура). Нами зібрана інформація про структуру шлюбів міського населення міста Херсону, загальна кількість яких склала 49 479 за періоди 1959 – 1963 рр., 1985 – 1989 рр., 2014 - 2018 рр., тобто за інтервал часу, рівний довжині покоління - 25 – 30 років. До уваги бралися такі показники, як національність, місце народження та вік тих осіб, що вступають до шлюбу.

Для аналізу шлюбної структури міської популяції усі шлюби проаналізували з урахуванням поділу на однонаціональні, міжнаціональні. Визначений коефіцієнт шлюбної асортативності (K) в якості кількісної оцінки ізольованості популяції за національною ознакою [32].

Розраховані також індекси ендогамії (частка шлюбів між тими, що народилися в тій самій популяції), частка мігрантів "рідкісних" національностей та "рідкісних" шлюбів.

Випадковий інбридинг по частотах прізвищ оцінювався за допомогою коефіцієнта ізонімії - fr . Якщо нам відома загальна частота ізонімії в популяції, то ми можемо визначити для неї рівень інбридингу, використовуючи просту формулу:

$$fr = P / 4, \quad (2.5)$$

де P - відносна частота ізонімічних шлюбів в популяції;

fr - коефіцієнт інбридингу.

При класифікації часових періодів херсонської популяції за рівнем інбридингу використовували такі граничні значення:

- $0,0015 < Fr < 0,0025$ - для низького рівня інбридингу,
- $0,0025 < Fr < 0,0040$ - для середнього рівня інбридингу,
- $0,0040 < Fr < 0,0061$ - для високого рівня інбридингу [37].

Частота вроджених вад розвитку (ВВР) новонароджених дітей і репродуктивних втрат вивчалась методом поточного обліку, коли кожний такий випадок в обласному центрі реєструється в пологових будинках з наступною централізованою комп'ютерною обробкою.

Частота ВВР і репродуктивних втрат розраховувалась за формулою:

$$q = M/N; \quad (2.6)$$

де M – сумарна кількість випадків народження дітей з ВВР, а також мимовільних викиднів і мертвнонароджень (кожного окремо) протягом року;

N – сумарна кількість новонароджених дітей за той самий період часу [47].

Нами була проаналізована міська популяції постійного населення міста Херсону в порівнянні з районами Херсонської області. На основі статистичних даних Херсонського обласного медико-статистичного реєстру аналізували динаміку наступних показників: мимовільних викиднів (у тому числі ранніх термінів гестації), мертвнонароджень, новонароджених з вадами розвитку.

Статистичну обробку даних проводили з використанням програмного пакету Microsoft Excel 2007.

Одержана в ході дослідження інформація оброблена методами, що традиційно використовуються в популяційній генетиці. Статистична обробка результатів дослідження включала розрахунок середніх величин та їхніх похибок, довірчих інтервалів.

2.2. Аналіз мутаційних процесів популяції міста Херсону

В умовах скорочення постійного населення Херсонської області та зниження рівня народжуваності відбулося зростання популяційної частоти вроджених вад розвитку в когорті новонароджених (з 24,2‰ у 2000 р. до 35,1‰ у 2011 р.) (табл. 2.1). Причому поширеність “модельних” вад за цей період не зазнала значних змін (середня частота $5,9 \pm 0,02\%$). Зростання поширеності ВВР відзначена як у районах

Таблиця 2.1

Динаміка частоти хромосомних захворювань у групі немовлят міських і сільських популяцій Херсонської області (2005-2018 рр.)

Роки	Разом усі хромосомні хвороби		У тому числі:								
	абс.	‰	СД		МВР				СП		СЕ
			абс.	‰	абс.	‰	аб	‰	абс.	‰	Абс.
2005	10	0,97	8	0,77	2	0,01	0	-	0	-	0
2006	11	1,13	9	0,92	2	0,01	0	-	0	-	0
2007	13	1,31	8	0,82	4	0,03	0	-	1	0,00	0
2008	20	1,90	16	1,52	4	0,03	0	-	0	-	0
2009	11	1,10	5	0,48	6	0,03	0	-	0	-	0
2010	23	2,28	7	0,67	14	1,38	1	0,09	0	-	1 (99)
2011	26	2,27	13	1,13	13	1,13	0	-	0	-	0
2012	27	2,33	18	1,56	6	0,52	3	0,26	0	-	0
2013	36	2,88	16	1,28	18	1,44	1	0,08	0	-	1 (0,08)
2014	20	1,62	9	0,73	10	0,81	1	0,07	0	-	0
2015	20	1,61	13	1,06	6	0,48	0	-	1	0,08	0
2016	20	1,66	9	0,74	10	0,83	1	0,08	0	-	0
2017	20	1,58	13	1,03	6	0,47	0	-	1	0,08	1(0,08)
2018	19	1,55	12	0,96	5	0,41	1	0,08	0	-	0
Разом	276	1,74	156	0,96	106	0,67	8	0,06	3	0,01	3(0,019)

області (з 22,7‰ до 29,9‰), так і в обласному центрі (з 23,2‰ до 46,1‰) [24].

Щодо частоти хромосомних захворювань у групі немовлят міських і сільських популяцій Херсонської області з 2005-2018 рр., то вона має хвилеподібний характер (табл. 2.1). Так частота народжених живими мала тенденцію до підвищення з роками (від 0,98 ‰ у 2005 р. до 2,89 ‰ у 2013 р.). Частота спадкових захворювань за досліджуваний період виявилася суттєво вищою ($2,45 \pm 0,018\%$), ніж у середньому в Україні ($0,99 \pm 0,014\%$). Частота таких хромосомних аномалій як синдром

Едвардса та Тернера серед немовлят майже не відрізняється від показників по Україні.

За діаграмою (рис. 2.4) ми бачимо, що за 2005-2018 рр. в структурі захворювань провідне місце займає синдром Дауна (популяційна частота 0,98‰), на другому місці – МВР (0,67‰), далі йде синдром Патау (0,05‰) і Тернера (0,020‰). Таке зростання поширеності в популяціях спадково обумовлених ВВР відбувалося за рахунок зростання частоти синдрому Дауна (з 0,78 до 1,56‰) з максимумом також у 2011-2013 роках (1,56‰) та МВР (з 0,01‰ до 1,44‰) з максимальним показником в 2011-2013 роках (1,44‰).

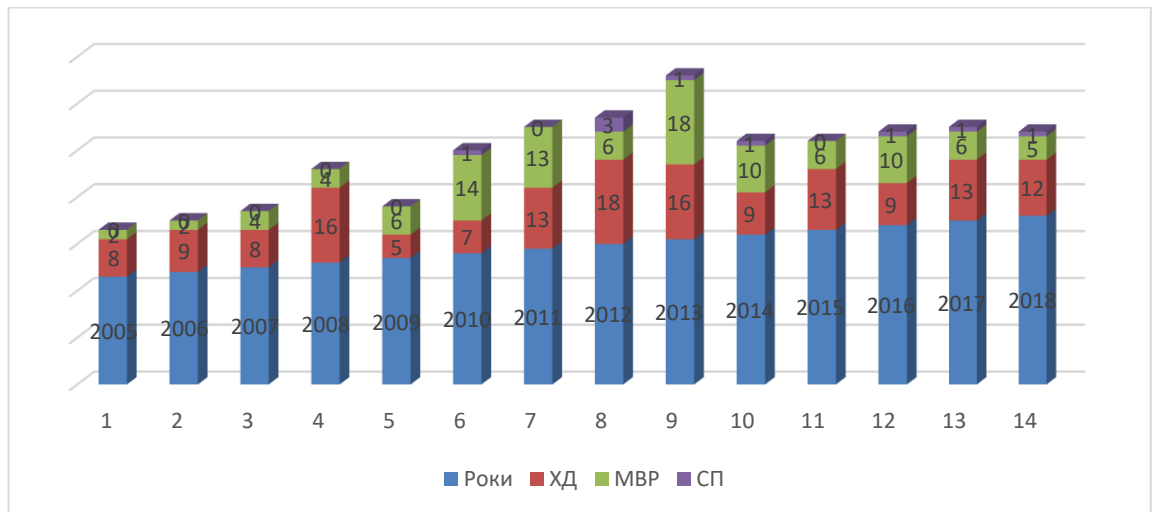


Рис. 2.4. - Динаміка частоти хромосомних захворювань у групі немовлят міських і сільських популяцій Херсонської області (2005-2018 рр.): ХД – хвороба Дауна; МВР – множинні вади розвитку; СП – синдром Патау.

Загальна популяційна поширеність генетично обумовлених аномалій у немовлят виявилася суттєво вищою в обласному центрі (3,06‰), ніж в районах області (1,95‰). Але в середньому за останні п'ять років (2015-2018 рр.) спостерігається статистично достовірне збільшення частоти спадкової патології новонароджених у сільських популяціях області (з 1,09 до 1,95‰), тоді як в обласному центрі нами відмічена протилежна тенденція – поступове її зниження (з 3,89 до 3,06‰) (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

**Частота вроджених вад розвитку (ВВР) хромосомної етіології
серед
живонароджених у Херсонській області (2014 - 2018 рр.)**

Райони	Частота ВВР (на 1000)(%)					Середня частота (на 1000)
	Роки досліджень					
	2014	2015	2016	2017	2018	
Білозерський	0,87	1,66	1,4	0,38	2,0	1,3
Бериславський	0,9	2,28	7,07	4,18	6,44	4,05
В-Олександрівський	0	1,95	5,0	0,42	3,15	2,12
В-Лепетихський	3,0	0,47	1,02	0	0	0,78
В-Рогачинський	0,89	1,49	1,12	4,25	1,23	1,76
Високопільський	0,71	1,96	0,69	4,20	0,71	1,58
Генічеський	1,74	3,36	2,71	2,24	2,98	2,64
Голо-пристанський	1,57	0,93	0,23	1,44	1,17	1,04
Горностаївський	0,61	0,46	2,03	0	0	0,85
Іванівський	1,88	1,72	1,38	3,54	0	1,69
Каланчакський	3,48	1,80	1,72	1,33	0,84	1,82
Каховський	0,31	1,94	1,98	1,86	2,51	1,72
Н-Сірогозький	0	0,53	0	1,49	0,77	0,50
Н-Воронцовський	1,55	0,85	1,04	1,91	1,43	1,31
Новотроїцький	0,27	1,81	2,34	2,55	3,0	1,91
Скадовський	1,82		4,50	2,52	3,94	3,10
Цюрупинський	0,71	0,88	2,22	3,22	3,87	2,17
Чаплинський	0,35	0	1,27	2,72	1,75	1,18
Всього по районах області:	1,09	1,71	2,34	2,11	2,50	1,95
Н-Каховка	1,58	4,18	3,42	1,17	3,44	2,87
Дніпровський район м. Херсона	2,51	1,69	2,01	1,68	1,94	1,97
Комсомольський район	2,92	3,38	3,03	2,46	2,27	2,81
Суворовський район	5,32	3,63	2,51	3,86	3,25	3,60
Всього по місту:	3,89	3,09	2,49	3,02	2,96	3,06
Всього по області:	2,2	2,37	2,46	2,47	2,75	2,45

Нами виділені райони області, в яких поширеність хромосомної патології статистично достовірно перевищує середній обласний рівень за період з 20014-2018 рр. : Бериславський (4,05‰), Скадовський (3,1‰), Генічеський (2,64‰), Цюрупинський (2,17‰), В-Олександрівський райони (2,12‰) (рис. 2.5).

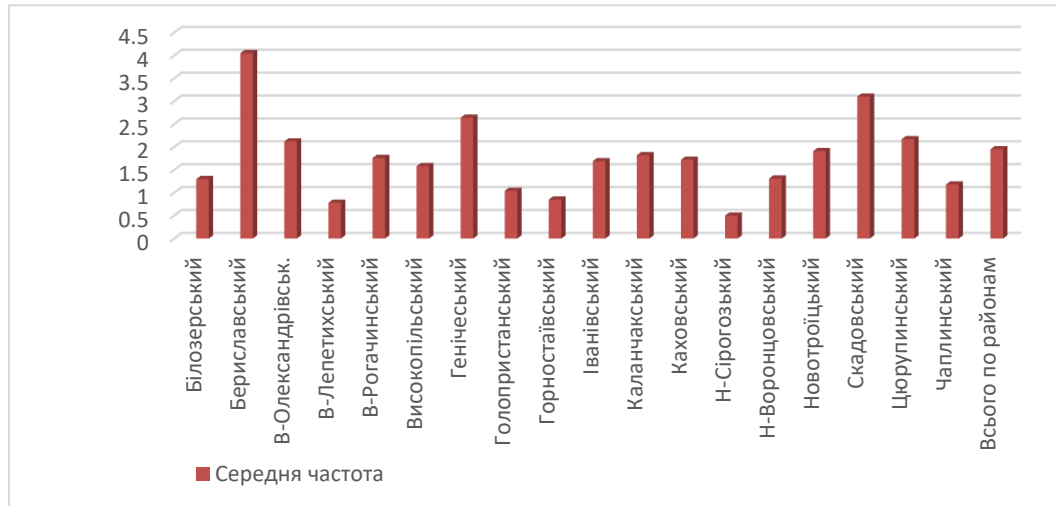


Рис. 2.5. - Динаміка хромосомних захворювань серед живонароджених у Херсонській області за 2014- 2018 рр. (райони області).

Також ми виявили, що кількість вроджених вад розвитку в містах херсонської області (м. Каховка, м. Херсон) суттєво відрізняється від районів області, їх частка є більшою, тому можливо через це частота ВВР в Херсонській області є значно більшою ніж в середньому по Україні. Частота спадкових захворювань за досліджуваний період виявилася суттєво вищою ($2,45 \pm 0,018\%$), ніж у середньому в Україні ($0,99 \pm 0,014\%$) (рис. 2.5.; рис. 2.6.).

Ймовірно різний ефект підрозділення різних популяцій херсонської області викликаний різним формуванням адаптивних комплексів генів, що сприяють протидії генетичному дрейфу.

Тому показники частоти і структури аномалій розвитку вродженої етіології у популяціях, які ми досліджуємо можуть служити не тільки популяційними маркерами генетичного вантажу, а й показниками ступеня відмінності історично сформованих генофондів. Величезний

вплив на обтяженість популяцій генетичним вантажем вродженої і спадкової патології мають певні компоненти генетико-демографічної структури, а саме: чисельність, ступінь підрозділення, частота міжетнічних шлюбів, рівень ендогамії; саме їх ми будемо досліджувати в наступних розділах.

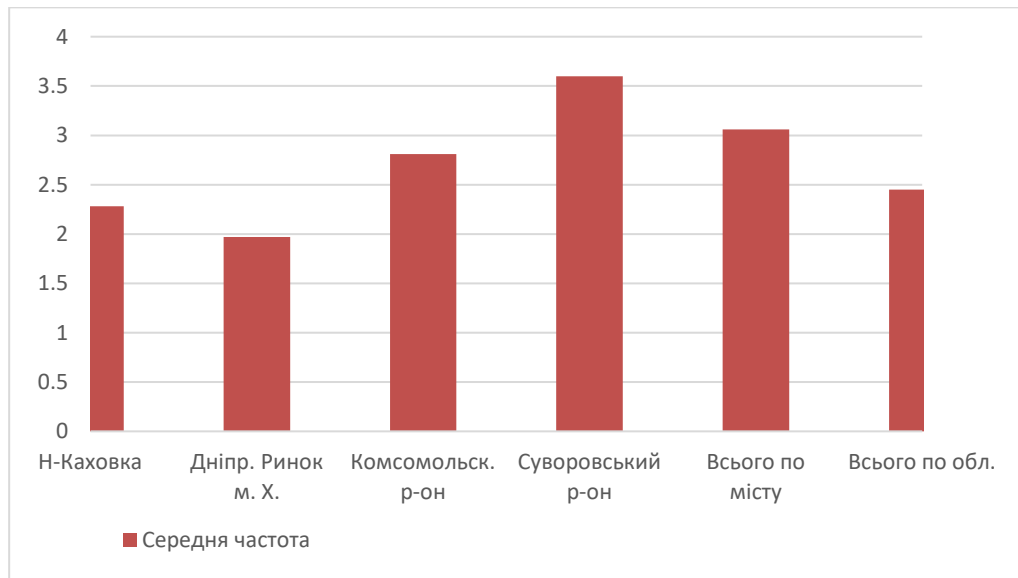


Рис. 2.6 Динаміка хромосомних захворювань серед живонароджених у Херсонській області за 2014 - 2018 рр. (райони м. Херсону).

Таким чином, у Херсонській області частота спадкових захворювань виявилася суттєво вищою (2,45‰), ніж у середньому в Україні (0,99‰). Провідне місце в їх структурі займає синдром Дауна (популяційна частота 0,98‰; в Україні – 0,86‰), на другому місці – МВР (0,67‰; в Україні – 0,019‰), на третьому місці – синдром Патау (0,05‰; в Україні – 0,016‰), далі йдуть синдроми Едвардса (0,019‰) і Тернера (0,020‰). Частота двох останніх хромосомних аномалій серед немовлят Херсонщини суттєво не відрізняється від показника в Україні – відповідно $0,027 \pm 0,002\%$ та $0,021 \pm 0,003\%$. У середньому за останні п'ять років спостерігається статистично достовірне збільшення частоти хромосомної патології новонароджених у сільських популяціях області (з 1,09 до 1,95‰), тоді як в обласному центрі відмічена протилежна тенденція – поступове її зниження (з 3,89 до 3,06‰).

2.3. Динаміка популяційної структури міста Херсону під впливом шлюбно-міграційних процесів

Характеристика шлюбно-міграційної структури за національністю женихів і наречених здійснена за архівними даними обласного відділів ЗАГСу, а також ЗАГСів Дніпровського, Суворівського та Комсомольського районів. Оскільки зміна поколінь людини (оновлення генофонду) відбувається через кожні 25-30 років, нами проаналізовані шлюби з 1959 по 1963 рр. (перший період), з 1985 по 1989 рр. (другий період) та з 2014 по 2018 рр. (третій період).

За періоди зміни поколінь кількість укладених шлюбів у районах міста Херсону має стрибкоподібну тенденцію (враховувались акти шлюбів, які уклалися в обласному ЗАГСі, а також ЗАГСах Дніпровського, Суворівського та Комсомольського районах). Так кількість шлюбів з 1959 по 1963 рр. складає 13 538 (100 %), з них 123 гомолокальних українських шлюби (5,83%); кількість шлюбів з 1985 по 1989 рр. складає 22 118 (100%), з них 719 гомолокальних українських шлюби (31,49%); кількість шлюбів з 2014 по 2018 рр. складає 13 823 (100 %), з них 1033 гомолокальних українських шлюби (45,45%) (табл. 2.3).

Параметри дослідження трьох періодів були однаковими. В кожному поколінні визначались чисельність шлюбів, співвідношення статей. Напрямок міграцій між популяцією міста Херсону та мігрантами з інших популяцій за досліджувані періоди відрізняються (рис. 2.7, 2.8, 2.9).

Серед осіб, які уклали шлюби у місті Херсоні за перший досліджуваний період вибірка становить 2003 акти шлюбів (14,79% від загальної кількості шлюбів); за другий досліджуваний період вибірка становить 2283 акти шлюбів (10,29% від загальної кількості шлюбів); за третій досліджуваний період вибірка становить 2080 актів шлюбів (15,05% від загальної кількості шлюбів).

Кількість гомолокальних українських шлюбів серед мешканців районів міста Херсону

Відділи ДРАЦС м. Херсону	1959-1963 рр.		1985-1989 рр.		2014-2018рр.	
	Всього актів шлюбів	Вибірка абс. (%)	Всього актів шлюбів	Вибірка абс. (%)	Всього актів шлюбів	Вибірка абс. (%)
Обл. в. ДРАЦС	3 027 (22,36%)	577 (27,33%)	5 287 (28,43%)	429 (18,79%)	5 154 (44,52%)	583 (28,03%)
Дніпр.в. ДРАЦС	3 166 (23,38%)	731 (34,63%)	5 283 (23,89%)	512 (26,81%)	4004 (28,97%)	414 (19,90%)
Сувор.в. ДРАЦС	3 745 (27,66%)	376 (17,81%)	4 139 (18,71%)	753 (32,98%)	1888 (13,66%)	482 (23,17%)
Комсом. в.ДРАЦС	3 600 (26,59%)	427 (20,23%)	5 409 (28,98%)	489 (21,42%)	1777 (12,86%)	501 (28,89%)
Разом	13 538 (100%)	2111 (15,59%)	22 118 (100%)	2 283 (10,29 %)	13 823 (100%)	2080 (15,05%)
Абс. кільк. ГОМОЛ. ШЛ.	(100%)	123 (5,83 %)	(100%)	717 (31,41%)	(100%)	1033 (49,66%)

За періоди зміни поколінь кількість гомолокальних українських шлюбів у місті Херсоні збільшується (табл. 2.3). Разом з тим зменшується приплив мігрантів з різних субпопуляцій Херсонської області, популяцій інших регіонів України та інших країн, а отже й зменшується відсоток гетеролокальних шлюбів українців з українцями різних регіонів України, а також шлюбів з росіянами, білорусами, поляками, циганами, молдованами та вірменами (іншими етносами).

З плином часу, ми бачимо, що суттєво змінилася шлюбно-міграційна структура населення міста. Якщо в 1959–1963 рр. серед шлюбних пар

частка уродженців Херсона становила 5,39% (з вибірки 2003), то через 59 роки – 49,66% (з вибірки 2080) (табл. 2.6; рис. 2.7, 2.8).

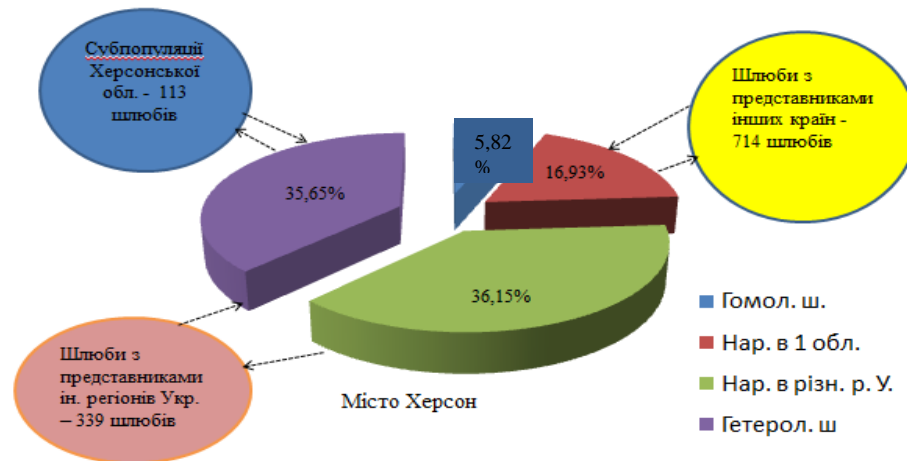


Рис. 2.7. – Динаміка гомолокальних шлюбів у популяційній структурі Херсону за період 1959- 1963 рр.

Примітка: - синій колір – гомолокальні шлюби; - червоний – шлюби осіб, що народилися в одній області; - зелений колір – шлюби осіб, що народилися в різних регіонах України; - фіолетовий колір - гетеролокальні шлюби.

За цей період суттєво скоротилася частка шлюбних мігрантів із Російської Федерації та інших країн світу (відповідно з 35,65 % до 14,23 %) тобто зменшилась кількість гетеролокальних шлюбів, а також уродженців популяції інших регіонів України (відповідно з 36,15% до 18,79%) , натомість частка уродженців Херсонської області з часом збільшується, аналогічно гомолокальним шлюбом (з 16,93% до 18,79%).

В результаті збільшення частки гомолокальних шлюбів можливе збільшення гомозиготності популяції у результаті випадкового генетичного дрейфу, що вказує на його прямий зв'язок з інбридингом, так як в обмеженій за чисельністю популяції збільшується в часі не випадкова асоціація гамет. В силу чого відхилення від панміксії стає все більш значущим; одночасно це означає підвищення степені «кровної» спорідненості членів популяції.

Серед гетеролокальних шлюбів за останні роки збільшилася частка місцевих мешканців як серед жінок так і серед чоловіків, натомість частка немісцевих осіб чоловічої та жіночої статі суттєво скоротилася.

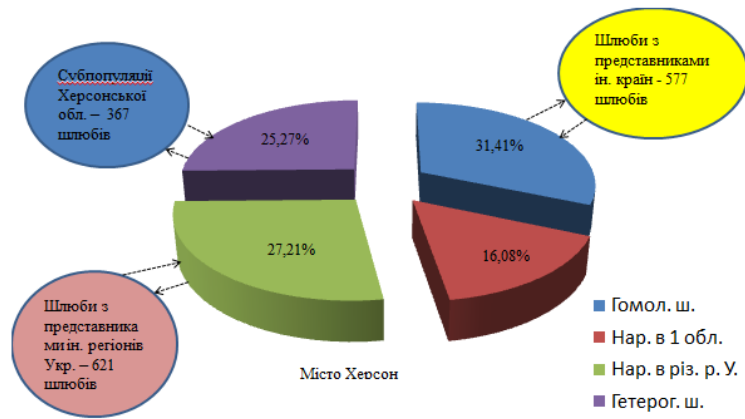


Рис 2.8. - Динаміка гомолокальних шлюбів у популяційній структурі Херсону за період з 1985 - 1989 рр.

Примітка: - синій колір – гомолокальні шлюби; - червоний – шлюби осіб, що народилися в одній області; - зелений колір – шлюби осіб, що народилися в різних регіонах України; - фіолетовий колір - гетеролокальні шлюби.

Отже, ми бачимо, що з часом кількість гомолокальних шлюбів досить значно збільшується, також збільшується кількість шлюбів особин субпопуляції Херсону, на противагу тому зменшується частка гетеролокальних шлюбів - це говорить про те, що зменшується рівень міжпопуляційної різноманітності, але з іншого боку зменшується рівень генетичного тягара популяції в цілому (за рахунок зниження аутосомно-рецесивних патологій).

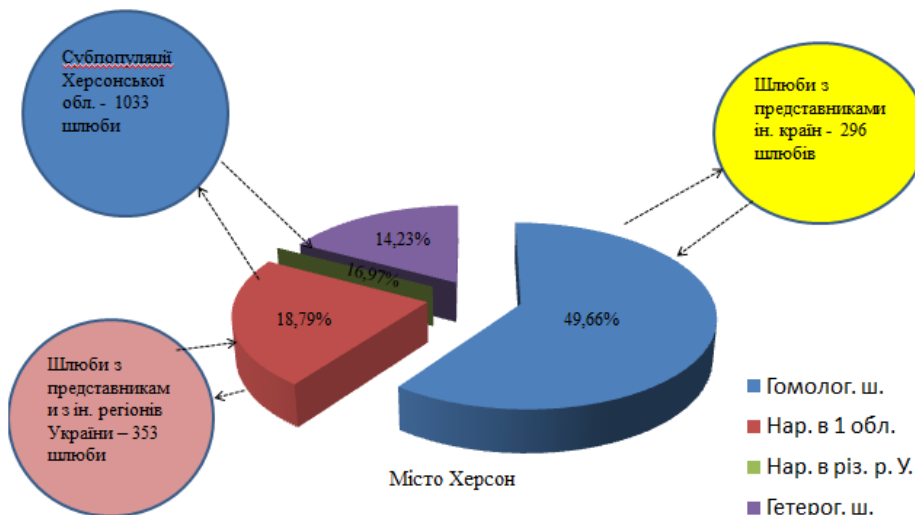


Рис. 2.9. - Динаміка гомолокальних шлюбів у популяційній структурі Херсону період з 2014- 2018 рр.

Примітка: - синій колір – гомолокальні шлюби; - червоний – шлюби осіб, що народилися в одній області; - зелений колір – шлюби осіб, що народилися в різних регіонах України; - фіолетовий колір - гетеролокальні шлюби.

Таким чином, популяційна структура міста Херсону в період з 1959-1963 рр. представлена моделлю «мегаполіс», оскільки для неї характерний спрямований потік генів мігрантів зі значних територій в одну точку. У цьому випадку міграція збільшує не лише чисельність, але й спадкову різноманітність популяції. Але з плином часу, а саме за другий (1985-1989 рр.) та третій (2014-2018 рр.) періоди популяційна структура міста Херсону нагадує «острівну» модель: тобто, йде підрозділ на безліч вільно перехресних всередині себе субпопуляцій генетично ефективного обсягу, кожна з яких з однаковою ймовірністю і з приблизно однаковою інтенсивністю обмінюється генами з будь-якою іншою популяцією.

2.4. Динаміка шлюбно-етнічної структури херсонської популяції

Досліджуючи популяцію міста Херсону визначили рівень міжетнічних шлюбів та ступінь подільності за індексом ендогамії.

Внаслідок масової еміграції сільського населення потік генів спрямований переважно в херсонську популяцію. У результаті відбувається скорочення репродуктивного (Nr) та ефективно-репродуктивного об'єму сільських популяцій, в той же час у херсонській популяції збільшується відсоток як гомолокальних шлюбів так і шлюбів представників субпопуляцій Херсону, що сприяє проявленню ефекту дрейфу генів. Дія дрейфу генів призводить, з одного боку, до зменшення генетичної внутрішньопопуляційної різноманітності, з іншого – до збільшення відмінностей між популяціями. Подільність популяції на окремі групи, що схрещуються, формально еквівалентна присутності інбридингу в усій популяції [8].

Оцінка індексу ендогамії (табл. 2.4) популяції, що досліджується, за період 1959-1963 рр. (у місті Херсон), склала лише $0,07 \pm 0,04$ (популяція вважається елементарною, коли $IE \geq 0,5 = 50\%$ постійного населення того ж самого населеного пункту).

**Рівень ендогамії за досліджувані періоди у херсонській популяції
(місто Херсон)**

Населений пункт	1959-1963 рр.	1985-1989 рр.	2013-2017 рр.
Місто Херсон	0,07	0,33	0,51

Індекс ендогамії у місті Херсоні за період 1985-1989 рр. також не досягає рівня елементарної популяції – $0,33 \pm 0,02$, тільки наближається.

Щодо періоду з 2014-2018 рр., ми спостерігаємо, що популяція вже є елементарною, так як індекс ендогамії становить – $0,51 \pm 0,06$ (табл. 2.4). Можливо це пов'язано з укладанням шлюбів у більшій мірі між жителями міста, зниженням міграційної активності.

Частка міжетнічних шлюбів у херсонській популяції за досліджуваний період складає в середньому 31,02%. З них велика кількість припадає на українсько-російські шлюби в місті Херсоні (10,14%), та російсько-українські шлюби (15,30%), що можливо пов'язано з міграційними процесами. Залишковий відсоток припадає на інші етноси, які проживають у херсонській популяції (табл. 2.5).

Ситуація з рівнем міжетнічних шлюбів за цей досліджуваний період залишається майже незмінною, становить у середньому 41,01% (з часом збільшується). Натомість частка міжетнічних шлюбів за рахунок українсько-російських шлюбів у херсонській популяції становить 17,39%, а частка російсько-українських шлюбів досягає 18,18%. Залишковий відсоток випадає на інші етноси, які проживають у місті Херсоні (табл. 2.5).

Якщо у попередній досліджуваний період рівень міжетнічних шлюбів становив 41,01%, то за період з 2014 по 2018 рр. він збільшився до 47,86%. За досліджувані періоди переважали загалом українсько-російські та російсько-українські міжетнічні шлюби. Збільшення частки міжнаціональних шлюбів є найбільш наочним показником аутбридингу.

Кількість моноетнічних та міжетнічних шлюбів за досліджувані періоди у херсонській популяції

Населений пункт та період часу	Всього шлюбів	Вибірка	Кількість моноетнічних шлюбів.		Міжетнічні шлюби. Абс. (%)					
			Абс. (%)		р-у	у-р	біл.	євр.	*	**
			у-у	р-р						
Місто Херсон: 1959-1963 рр.	13 538	2 111 (15,59%)	1 200 (56,85%)	256 (12,1%)	323 (30%)	214 (10,1%)	52 (2,46%)	26 (1,23%)	18 (0,85%)	22 (1,0%)
Місто Херсон: 1985-1989 рр.	22 118	2 283 (10,29%)	1 131 (49,54%)	190 (8,32%)	415 (18,1%)	397 (17,3%)	54 (2,36%)	41 (1,79%)	26 (1,14%)	28 (1,2%)
Місто Херсон: 2014-2018 рр.	13 823	2 080 (15,05%)	687 (33,02%)	396 (19,0%)	398 (19,1%)	411 (19,7%)	62 (2,9%)	35 (1,68%)	26 (1,25%)	65 (3,1%)

Примітка: * болгари, молдовани, поляки, чехи, італійці, цигани, греки, німці, латиші, румуни, якути;

** турки, чуваші, башкири, , вірмени, грузини, татари, корейці, таджики, мордвини, удмурти, азербайджанці.

У шлюбно-етнічній структурі херсонської популяції за останні 59 років відбулося зменшення чисельності українців серед подружжя як чоловіків так і жінок з одночасним суттєвим збільшенням частки росіян ((табл. 2.5) так як кількість укладених шлюбів як українців з росіянами так і частка шлюбів між самими росіянами збільшується). У популяції з часом білоруси стабільно укладають шлюби з іншими етносами, проживаючими в херсонській популяції, частка яких становить майже 3%.

Частка євреїв серед подружніх пар з часом має стрибко-подібний характер (з 1,23% до 1,79% та з 1,79% до 1,68% відповідно) (табл. 2.5), можливо це пов'язано з їх еміграцією переважно до Ізраїлю у 90-х роках.

Також з часом у шлюбно-етнічній структурі спостерігається збільшення частки міжетнічних шлюбів з особами неслов'янського походження (з 1.04% до 1,23% та з 1,23% до 3,13%), шлюби з турками, чувашами, башкирами, вірменами, грузинами, татарами, корейцями, таджиками, мордвинами, удмуртами, азербайджанцями (табл. 2.5). Але внаслідок нечисленності останніх інтенсивність змішування генофондів цих етносів є незначною – до 1,0%

Також аналіз шлюбної популяційної структури показав динаміку зменшення частки моноетнічних українських шлюбів з часом з 56,85% період (1959–1963 рр). до 33,02 % (період 2014–2018 рр.) , натомість частка моноетнічних російських шлюбів збільшується - відповідно з 12,13% до 19,04%, що є наслідком інтенсивних міграційних процесів у 80-х роках минулого століття.

Нами були проаналізовані прізвища, які мають жителі популяції міста Херсону, що вступали до шлюбу за певні періоди. Аналізувалися прізвища, які зустрічались як мінімум 2 рази в кожен досліджуваний період. Закінчення прізвищ говорить про походження людини. Так, у херсонській популяції найбільш поширені прізвища українського походження, на другому місці – прізвища російського походження. Меншу частку мають прізвища білоруського та польського походження. Найменш поширені прізвища іншого походження (табл. 2.6).

Тимпаче, найбільша частка шлюбів з українськими прізвищами спостерігалась у період з 1985 по 1989 рр. (74,73%), але з плином часу дана тенденція зменшується. Напротивагу, частота російських прізвищ з плином часу збільшується, так до періоду 2014 – 2018 рр. вона становила 26,62%.

**Походження прізвищ жителів херсонської популяції за
досліджувані періоди**

Населений пункт та часові періоди	Загальна кількість	Вибірка	Походження прізвищ			
			Укр.	Рос.	Пол.	Біл.
Місто Херсон: 1959-1963 рр.	2 111 (100%)	359 (17%)	216 (10,17%)	111 (5,09%)	24 (1,12%)	8 (0,38%)
Місто Херсон: 1985-1989 рр.	2 283 (100%)	372 (16,29%)	278 (12,17%)	79 (3,46%)	11 (0,48%)	4 (0,18%)
Місто Херсон: 2014-2018 рр.	2080 (100%)	254 (12,21%)	137 (6,54%)	93 (4,47%)	20 (0,96%)	4 (0,19%)

Судячи з цього, можна сказати, що населення міської популяції в більшій мірі складають гомолокальні шлюби, що з одного боку збільшує індекс ендогамії, а з іншого підтримує сталість та цілісність генофонду досліджуваної популяції.

Отже, етнічний склад херсонської популяції представлений двадцятьма сімома етносами: найбільша кількість жителів району – українці, які укладають шлюби з росіянами, білорусами, поляками, циганами, молдованами, вірменами та ін. За досліджені періоди з плином часу переважають гомолокальні моноетнічні українські та гетеролокальні міжетнічні українсько-російські та російсько-українські шлюби. Частка міжетнічних шлюбів у місті Херсоні за період 1959-1963 рр. склала в середньому 31,02%; в 1985-1989 рр. - 41,01%; в 2014-2018 рр. - 47,86%, тобто збільшується частка міжетнічних шлюбів. Оскільки потік генів з інших популяцій не суттєво виражений, так як переважають шлюби гомолокального та моноетнічного характеру, це може призвести в майбутньому до збільшення індексу ендогамії та рівня інбридингу.

За індексом ендегамії міська популяція Херсону набуває стану елементарної тільки в третьому досліджуваному періоді: індекс ендегамії в 1959-1963 рр. складав 0,07, в 1985-1989рр. – 0,33, в 2014-2018 рр. – 0,51.

2.5. Позитивна шлюбна асортативність та інбридинг херсонської популяції

Щодо позитивної шлюбної асортативності за ознакою «національність», чим більша кількість шлюбів з особами іншої національності тим менший рівень шлюбної асортативності, тому що з'являються шлюбні пари, які підтримують панміксію популяції.

Дослідивши шлюбну асортативність популяції міста Херсону визначили, що населення під час укладання шлюбів віддає перевагу особам, які є майже ровесниками та віддають перевагу особам своєї національності (табл. 2.7).

Судячи з таблиці протягом останніх 50 років спостерігається зниження рівня шлюбної асортативності серед усіх моноетнічних шлюбів. Найбільший рівень позитивної шлюбної асортативності спостерігається в Херсоні у другому досліджуваному періоді серед євреї ($A = 33,93$). Загалом, протягом трьох досліджуваних періодів найменший рівень асортативності спостерігається протягом 2014-2018 рр. серед українців та становить 0,047.

Щодо інших національностей у період 1985–1989 рр. ступінь асортативності знизився для всіх національностей, що не приблизило популяцію Херсону до стану панміксії, так як шлюби укладаються загалом моноетнічні між українцями та міжетнічні українсько-російські, тому рівень шлюбної асортативності щодо національностей українці та росіяни низький. Але інші етноси загалом укладають шлюби між собою, через це відсутній процес поповнення генів генофонду херсонської популяції.

Шлюбна асортативність за національністю

Національність	Індекс абсолютної шлюбної асортативності		
	1959-1963 рр.	1985-1989 рр.	2014-2018 рр.
Українці	0,085	0,045	0,047
Росіяни	0,199	0,093	0,085
Євреї	28,21	33,93	5,837
Білоруси	1,842	1,822	0

Так до третього періоду колосальних змін шлюбної асортативності не відбулося у зв'язку з майже повною відсутністю зовнішньої імміграції, що призводить до генетичної замкненості популяції, внутрішньопопуляційної етнічної гетерогенності та відсутності дрейфу генів у популяції.

Коефіцієнт кореляції за віком пар, які вступають до шлюбу (репродуктивна частина популяції) протягом трьох досліджуваних періодів дорівнює $r = 0,99$, що говорить про суттєвий прямий взаємозв'язок між віком чоловіка та жінки (тому, якщо буде збільшуватися середній вік вступу до шлюбу чоловіка, відповідно, буде збільшуватися вік жінки та навпаки), тобто існує залежність між віком чоловіка та жінки (рис. 2.10).

Різниця у віці осіб, які вступають до шлюбу в середньому 1-2 роки. З роками спостерігається стрибкоподібна зміна середнього віку вступу до шлюбу (рис. 2.10). Так за період з 1959 по 1963 рр. середній вік вступу до шлюбу чоловічої та жіночої статі в середньому не перевищує 24 р., натомість ситуація у період з 1985 по 1989 рр. середній вік вступу до шлюбу не перевищує 22 р.; але далі з плином часу у період з 2014 по 2018 рр. середній вік вступу до шлюбу дорівнює 28 р., що могло стати причиною збільшення частки мимовільних викиднів у популяції, частоти ВВР.

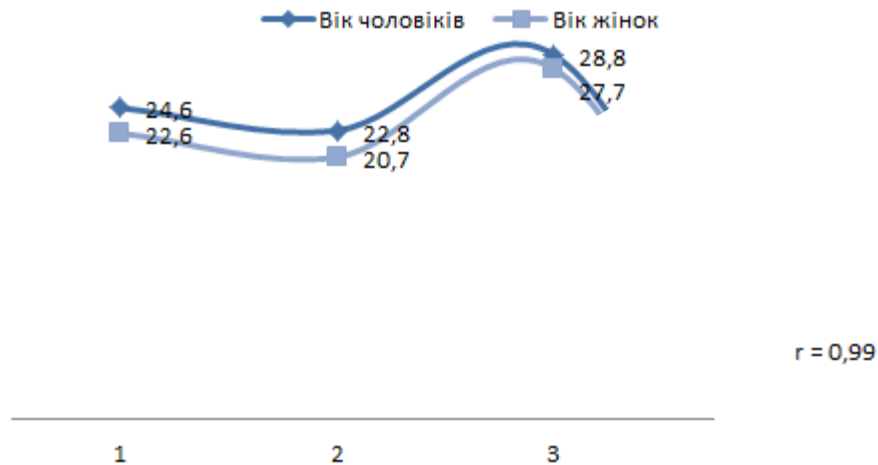


Рис. 2.10. - Залежності середнього віку чоловіків та жінок, які вступають до шлюбу: Ряд 1 – середній вік чоловіків; ряд 2 - середній вік жінок.

Також нами було визначено рівень випадкового інбридингу по частотам прізвищ за періоди зміни поколінь у херсонській популяції.

Результати розрахунків очікуваної частоти ізонімних шлюбів для окремих прізвищ у різні часові періоди представлені в табл. 2.8. Аналіз даних, представлених в таблиці 2.8 свідчить про те, що в цілому найбільш поширеними прізвищами у період з 1959-1963 рр. є: Смірнов – зустрічається 10 разів (з вибірки 2111 шлюбів), Коваленко – 10 разів, Васильєв – 10 разів, Ткаченко – 8 разів і т. д. Коефіцієнт інбридингу в даний період дорівнює 0,0068, з великою ймовірністю це пов'язано з невеликою часткою гомолокальних шлюбів у цьому періоді (5,83%).

Другий досліджуваний період з 1985 – 1989 рр. характеризується такими найбільш поширеними прізвищами: Іванов – повторюється 13 разів з урахуванням вибірки 2283 шлюбів, Кравченко – 10 разів, Коваленко – 8 разів та інші. При цьому коефіцієнт інбридингу збільшується з 0,0068% до 0,0098%.

Третій період з 2014 по 2018 рр. має найбільш поширені прізвища: Іванов – повторюється 12 разів з урахуванням вибірки 2080 шлюбів, Коваленко – 9 разів, Шевченко – 8 разів та інші. В цей період аналогічно збільшується коефіцієнту інбридингу – 0,0114.

Очікувана частота ізонімічних шлюбів у херсонській популяції

Часові періоди	Прізвища	Повтори	Вибір-ка	Рівень інбридингу
1959-1963 рр.	Смірнов, Коваленко, Васильєв	10	2111 (15,59%)	I 0,0068
	Ткаченко	8		
	Іванов, Шевченко	7		
	Зайцев, Повов, Павлов, Федоров, Руденко, Кузнецов, Гончаров, Морозов, Чорний, Кравченко	6		
	Єременко, Жуков, Пономаренко	5		
1985-1989 рр.	Іванов	13	2283 (10,29%)	0,0098
	Кравченко	10		
	Коваленко	8		
	Кузнецов, Бондаренко, аченко, Ковальчук, Лисенко	7		
	Петренко, Савченко, Пономаренко, Орлов, Соловійов, Остапенко, Павлов	6		
	Шевченко, Смірнов, Бойко, Захаров, Ісаєв, Попов, Руденко, Мельник, Макаров	5		
2014-2018 рр.	Іванов	12	2080 (15,05%)	0,0114
	Коваленко	9		
	Шевченко	8		
	Попов, Бондаренко	7		
	Ткаченко, Поліщук	6		
	Чорний, Морозов, Щербина, Бойко, Іщенко, Коваль, Смірнов, Ковальчук, Кравченко	5		

Примітка: до таблиці занесені прізвища, які зустрічаються як мінімум 5 разів; рівень інбридингу розрахований з урахуванням всіх ізонімічних шлюбів.

Явище підвищення коефіцієнту випадкового інбридингу пов'язане з підвищеним відсотком гомолокальних шлюбів у ці періоди: 31,41% та 49,66%. Так, у херсонській популяції частка шлюбів між уродженцями

за перший досліджуваний період 1959-1963 рр. становила 5,83% (отже шлюби укладались у радіусі більше ніж 28 461 км², за межами міста Херсону, включаючи шлюби з особами з різних регіонів України та з інших країн), а частка шлюбів між вихідцями субпопуляції херсонської області 16,93% (шлюби укладались у радіусі 28 461 км²). Щодо двох інших досліджуваних періодів, тенденція збільшення шлюбів різного характеру рухається в зворотньому напрямку: зменшується частка гетеролокальних шлюбів, а отже й зменшується й шлюбна відстань (більшість шлюбів укладались у радіусі приблизно 145 км²), отже популяцію не варто назвати аутбредною.

Таким чином, рівень випадкового інбридингу в популяції міста Херсону в середньому дорівнює 0,0093, тому він є високим. Протягом трьох досліджуваних періодів рівень шлюбної асортативності з часом зменшується щодо українських та російських національностей, однак загалом шлюби укладаються між представниками одного етносу (табл. 2.8), що не приближає херсонську популяцію до стану панміксії. Укладання шлюбів за принципом «подібне з подібним» характерна для таких ознак популяції: національність та вік вступу до шлюбу. У результаті чого одночасно в міських популяціях має місце явище – інбридинг, так як з часом збільшуються кількість гомолокальних шлюбів, натомість відсоток гетеролокальних шлюбів зменшується, отже зменшується й шлюбна відстань (популяцію не можна назвати аутбредною).

РОЗДІЛ 3

НАСЛІДКИ ЗМІНИ ГЕНЕТИКО-ДЕМОГРАФІЧНОЇ СТРУКТУРИ ПОПУЛЯЦІЇ ТА ЇХ ПРОГНОЗУВАННЯ

Кризова демографічна ситуація, що склалася в Україні, призвела до суттєвого скорочення кількості населення. На популяційному рівні демографічні процеси сприяють зниженню генетичної гетерогенності, скороченню репродуктивного та генетично-ефективного об'єму популяції, що порушує структуру генофонду [17].

До оцінки стану здоров'я популяції відносять показники здоров'я дітей та частоту розповсюдження вроджених вад розвитку (ВВР) [18]. Вроджені вади розвитку являють собою проблему не тільки медицини, а й держави, оскільки їх лікування та інвалідність потребують великих матеріальних затрат [19]. Кількість вроджених вад розвитку в останні десятиліття помітно збільшилася, а питома вага спадкової та вродженої патології в структурі захворюваності й смертності новонароджених та дітей раннього віку продовжує зростати [20].

За даними ВООЗ, вроджені вади розвитку спостерігаються у 5,5% новонароджених та служать причиною смертності у 33-37% дітей 1 року життя, сприяють розвитку інвалідності у 40% дітей і являють собою гостру медичну проблему в європейських країнах [48].

За даними МОЗ України, щорічно народжується близько 10 тисяч дітей з вродженою патологією, з них до 20 тисяч стають інвалідами, втому числі близько 5 тисяч стають інвалідами через вроджені вади розвитку. За останні роки в Україні частота вроджених вад розвитку сягає до 27,3% і займає одне з найперших місць у дитячій смертності (3,1%), а серед дітей першого року життя складає 21,9% захворюваності та інвалідності [22]. Питома вага дітей з вродженими вадами розвитку серед дітей, які померли в ранньому віці, складає 25-30%. При цьому перинатальна летальність у містах в 1,5 рази більша, ніж у сільській місцевості [27].

Питома вага ВВР в Україні протягом 2010-2013 років практично не змінилася і складає в середньому $22,50 \pm 0,44$ на 1000 новонароджених. У Південному регіоні України, в склад якого входять Одеська, Миколаївська та Херсонська області, протягом 2010-2014 років найвищий показник ВВР мала Херсонська область [25].

Нами проаналізована динаміка показника кількості новонароджених дітей з ВВР у сільських популяціях Херсонської області за період 2014-2018 рр. (табл. 2.2) та в самому місті Херсоні.

Частота вроджених вад збільшується майже в усіх районах Херсонської області (наприклад у Білозерському районі з 0,87‰ до 2,0‰ у період з 2014 по 2018 рр.), натомість для обласного центру частка ВВР зменшується (з 3,89‰ до 2,96‰ у період з 2014 по 2018 рр.), відповідно середнє значення частоти ВВР в обласному центрі дорівнює 3,06‰.

Великопетиський район у порівнянні з іншими районами області має достовірно нижчу частоту ВВР серед новонароджених (0,78‰). Частота ВВР є суттєво вищою в Бериславському (4,5‰), Генічеському (2,64‰), Скадовському (3,10‰), Цюрупинському (2,17‰), В.-Олександрівському (2,12‰) районах. Низька частота ВВР серед новонароджених також спостерігається у Верхньорогачицькому, Горностаївському, Нижносірогоському, Новороворонцовському районах.

Також ми виявили, що кількість вроджених вад розвитку в містах Херсонської області (м. Каховка, м. Херсон) суттєво відрізняється від районів області, їх частка є більшою, тому можливо частота ВВР в Херсонській області є значно більшою ніж в середньому по Україні. Частота спадкових захворювань за досліджуваний період виявилася суттєво вищою ($2,45 \pm 0,018$ ‰), ніж у середньому в Україні ($0,99 \pm 0,014$ ‰) (рис. 2.5.; рис. 2.6.).

Аналіз поширеності мимовільних викиднів (табл. 3.9) у регіоні також показав суттєву диференціацію за цим показником, хоча загальною

**Поширеність мимовільних викиднів серед новонароджених у
Херсонській області (2005-2018 роки, ‰)**

Райони області	Роки		
	2005-2011	2011-2018	2005-2018
Бериславський	58,1 ± 6,4	29,9 ± 3,9	43,3 ± 5,6*
Великолепетиський	33,5 ± 10,1	16,7 ± 3,6	23,5 ± 5,4
Верхньорогачицький	67,9 ± 19,6	46,6 ± 14,4	57,8 ± 11,7 *
Голопристанський	7,9 ± 4,5	10,3 ± 5,8	9,8 ± 3,4
Горностаївський	25,2 ± 9,1	0	11,1 ± 5,7
Іванівський	77,8 ± 9,5	73,0 ± 8,7	75,0 ± 8,1*
Каланчацький	97,0 ± 5,5	51,5 ± 7,1	75,5 ± 8,1*
Каховський і місто Нова Каховка	22,9 ± 1,2	15,8 ± 2,0	19,1 ± 1,6
Нижньосірогоський	54,7 ± 8,2	57,0 ± 8,8	53,4 ± 5,9*
Нововоронцовський	111,7 ± 11,3	63,0 ± 13,1	86,7 ± 12,4 *
Новотроїцький	58,1 ± 8,0	65,3 ± 7,6	59,9 ± 5,4
Скадовський	21,2 ± 2,6	4,3 ± 1,1	12,8 ± 2,7
Цюрупинський	19,9 ± 7,2	17,1 ± 2,8	17,7 ± 3,7

Примітка: * різниця є статистично суттєвою при 0,05%-ному рівні достовірності.

тенденцією для області в цілому є зниження їх частоти як в районних популяціях (з 37,1 ± 1,2‰ до 25,8 ± 1,4‰), так і в обласному центрі (з 24,5 ± 2,0‰ до 13,2 ± 1,4‰).

Середня частота мимовільних викиднів є суттєво меншою у місті Херсоні (18,9 ± 2,1‰) порівняно з аналогічними показниками в районах області (41,29 ± 1,9‰). Найбільший рівень поширеності мимовільних викиднів мають такі райони як Бериславський, Верхньорогачицький, Іванівський, Каланчацький, Нижньосірогоський, Нововоронцовський, Новотроїцький. Натомість найменший рівень поширеності мимовільних викиднів притаманний Голопристанському, Горностаївському та Скадовському районам. Можливо високий рівень мимовільних викиднів говорить про те, що середній вік вступу до шлюбу чоловіків та жінок суттєво впливає на це явище (по районах області приблизно 30 років). Нами проведено аналіз частоти динаміки мертвонароджень (табл. 3.10).

**Динаміка частоти мертвонароджених у Херсонській області
(2005-2018 роки, ‰)**

Райони області	Роки		
	2005-2011	2012-2017	2005-2018
Білозерський	5,2 ± 1,2	11,2 ± 1,9	8,4 ± 1,3*
Великопетиський	0	9,7 ± 1,8	5,3 ± 1,5
Верхньорогачицький	5,4 ± 1,7	0	2,7 ± 1,2
Високопільський	7,7 ± 2,4	7,3 ± 2,7	7,4 ± 1,8*
Генічеський	4,3 ± 0,9	8,3 ± 1,7	6,2 ± 1,1*
Голопристанський	0	4,0 ± 0,9	2,1 ± 0,7
Горностаївський	0	4,8 ± 1,9	2,4 ± 1,2
Нижньосірогоський	8,8 ± 1,8	6,9 ± 2,3	8,3 ± 1,3*
Чаплинський	3,9 ± 1,2	9,7 ± 3,1	6,1 ± 1,7*

Примітка: *різниця є статистично суттєвою при 0,05 %-ному рівні достовірності.

В обласному центр показник мертвонародження досить високий (8,2 ± 1,1‰) порівняно з показником у районних популяціях (4,8 ± 0,6‰). Порівняно з іншими районами Херсонської області показник частоти мертвонароджених у Великопетиському районі та деяких інших районах знаходиться на середньому рівні (5,3 ± 1,5‰). Так, показник частоти випадків мертвонароджених достовірно перевищив середній рівень у Білозерському (8,4 ± 1,3‰), Високопільському (7,4 ± 1,3‰), Чаплинському (6,1 ± 1,7‰) районах. Натомість, достовірно нижчі показники спостерігаються у таких районах як: Голопристанський (2,1 ± 0,7‰), Горностаївський (2,4 ± 1,2‰), Верхньорогачицький (2,7 ± 1,2‰).

Поясненням виявленої закономірності може служити дія природного добору в сільських популяціях Херсонщини, яка елімінує більшість нежиттєздатних плодів на ранніх термінах вагітності. Навпаки, в міській херсонській популяції природний добір не виявляє «просіюючої» дії на ранніх термінах гестації, що призводить до підвищення частоти постнатальних порушень.

Коефіцієнт кореляції (табл. 3.11) та частоти ВВР у Херсонській області дорівнює $r = 0,057$, це говорить про те, що взаємозв'язок між

Кореляційні зв'язки між параметрами генетико-демографічної структури херсонської популяції та частотою репродуктивних втрат

Показники генетико-демографічної структури та частота репродуктивних втрат	Коефіцієнт кореляції
Індекс ендогамії – частота вроджених вад розвитку	$r = 0,057 \pm 0,25$
Індекс ендогамії – частота мимовільних викиднів	$r = - 0,16 \pm 0,17$
Частота гомолокальних українсько-українських шлюбів - частота вроджених вад розвитку	$r = - 0,24 \pm 0,19$

цими показниками популяції присутній, але він слабкий, тобто частота ВВР залежить від рівня ендогамії херсонської популяції.

Коефіцієнт кореляції між ІЕ та поширенням мимовільних викиднів серед новонароджених становить $r = - 0,16$, тобто в цьому випадку відсутній прямий зв'язок між цими показниками – це говорить про те, що частка мимовільних викиднів ніяк не залежить від рівня індексу ендогамії.

Також, розраховано коефіцієнт кореляції між частотою гомолокальних українсько-українських шлюбів та частотою вроджених вад розвитку в херсонській популяції та з'ясовано, що прямий зв'язок між цими показниками відсутній (табл. 3.11).

Таким чином, порівняно з іншими районами Херсонської області, популяція міста Херсону має високу частоту ВВР за останні роки (3,06‰); має середнє значення серед поширеності мимовільних викиднів (18,9‰) порівняно з аналогічними показниками у районах області ($41,29 \pm 1,9\%$); також високе значення серед поширення частоти мертвонароджених ($8,2 \pm 1,1\%$) порівняно з показником у районних популяціях ($4,8 \pm 0,6\%$), на що можливо вплинуло збільшення середнього віку вступу до шлюбу в місті Херсоні. Прямий кореляційний

зв'язок між окремими параметрами генетико-демографічної структури популяції та частотою репродуктивних втрат виявлених щодо індексу ендогамії та частотою вроджених вад розвитку - $r = 0,057 \pm 0,25$; в інших випадках відсутній прямий вплив параметрів генетико-демографічної структури на рівень поширеності спадкової патології в херсонській популяції.

ВИСНОВКИ

1. Основними мікроеволюційними процесами, які здатні змінювати генетико-демографічну структуру популяцій являються: міграції як один з головних чинників популяційної динаміки, що змінюють рівень генетичної різноманітності; натомість на протипагу їм виступають явища: інбридинг, позитивна шлюбна асортативність та показник ендогамії – наявність яких характеризує міську популяцію як ізольовану з низьким різноманіттям генофонду та несприятливим генетичним вантажем..

2. У Херсонській області частота спадкових захворювань виявилася суттєво вищою (2,45‰), ніж у середньому по Україні (0,99‰). Провідне місце в їх структурі займає синдром Дауна (популяційна частота 0,98‰; в Україні – 0,86‰), на другому місці – МВР (0,67‰; в Україні – 0,019‰), на третьому місці – синдром Патау (0,05‰; в Україні – 0,016‰), далі йдуть синдроми Едвардса (0,019‰) та Тернера (0,020‰). Частота двох останніх хромосомних аномалій серед немовлят Херсонщини суттєво не відрізняється від такого показника по Україні – відповідно $0,027 \pm 0,002\%$ та $0,021 \pm 0,003\%$. У середньому за останні п'ять років спостерігається статистично достовірне збільшення частоти хромосомної патології новонароджених у сільських популяціях області (з 1,09 до 1,95‰), тоді як в обласному центрі відмічена протилежна тенденція – поступове її зниження (з 3,89 до 3,06‰).

3. Популяційна структура міста Херсону в період з 1959-1963 рр. представлена моделлю «мегаполіс», оскільки для неї характерний спрямований потік генів мігрантів зі значних територій в одну точку. У цьому випадку міграція збільшує не лише чисельність, але й спадкову різноманітність популяції. Але з плином часу, а саме за другий (1985-1989 рр.) та третій (2013-2018 рр.) періоди популяційна структура міста Херсону нагадує «острівну» модель: тобто, йде підрозділ на безліч вільно перехресних всередині себе субпопуляцій генетично ефективного

обсягу, кожна з яких з однаковою ймовірністю і з приблизно однаковою інтенсивністю обмінюється генами з будь-якою іншою популяцією.

4. Енічний склад херсонської популяції представлений двадцяти сімома етносами: найбільша кількість жителів району – українці, які укладають шлюби з росіянами, білорусами, поляками, циганами, молдованами, вірменами та ін. За досліджувані періоди з плином часу переважають гомолокальні моноетнічні українські та гетеролокальні міжетнічні українсько-російські та російсько-українські шлюби. Частка міжетнічних шлюбів у місті Херсоні за період 1959-1963 рр. склала в середньому 31,02%; в 1985-1989 рр. - 41,01%; в 2014-2018 рр. - 47,86%, тобто збільшується частка міжетнічних шлюбів.

5. За індексом ендогамії популяція Херсону набуває стану елементарної тільки в третьому досліджуваному періоді: індекс ендогамії в 1959-1963 рр. складав 0,07, в 1985-1987рр. – 0,33, в 2013-2018 рр. – 0,51.

6. Рівень випадкового інбридингу в популяції міста Херсону в середньому дорівнює 0,0093, тому він є високим, що пов'язано зі збільшенням частки гомолокальних шлюбів з плином часу.

7. Протягом трьох досліджуваних періодів рівень шлюбної асортативності з часом зменшується, що наближує херсонську популяцію до стану панміксії. Укладання шлюбів за принципом «подібне з подібним» характерна для таких ознак популяції: національність та вік вступу до шлюбу.

8. Порівняно з іншими районами Херсонської області, популяція міста Херсону має високу частоту ВВР за останні роки (3,06‰); має середнє значення серед поширеності мимовільних викиднів (18,9‰) порівняно з аналогічними показниками в районах області ($41,29 \pm 1,9\%$); також високе значення серед поширення частоти мертвонароджених ($8,2 \pm 1,1\%$) порівняно з показником у районних популяціях ($4,8 \pm 0,6\%$), на що можливо вплинуло збільшення

середнього віку вступу до шлюбу в місті Херсоні. Прямий кореляційний зв'язок між окремими параметрами генетико-демографічної структури популяції та частотою репродуктивних втрат виявлених щодо індексу ендогамії та частотою вроджених вад розвитку - $r = 0,057 \pm 0,25$; в інших випадках відсутній прямий вплив параметрів генетико-демографічної структури на рівень поширеності спадкової патології в херсонській популяції.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аврусин С.Л. Изонимия как показатель инбридинга в детских популяциях ямальской и гыданской тундры / С.Л. Аврусин, В.Г. Часнык, И.В. Солодкова, Е.В. Синельникова, Я.Н. Бобко, Т.Н. Бурцева // ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России – 2014. - №4. – С. 27-41.
2. Алексеев В.П. Очерки экологии человека./ В.П. Алексеев. - М.: Наука, 1993. -191 с.
3. Алексеева Т.И. Адаптация человека в различных экологических нишах Земли (биологические аспекты): Курс лекций / Т.И. Алексеева // Междунар. независимый екол.-политол. ун-т. - М.: МНЭПУ, 1998. – С 280.
4. Алтухов Ю.П. Генетические процессы в популяциях / Ю.П. Алтухов. - М.: Наука, 2003. - 370 с.
5. Алтухов Ю.П. Динаміка генофондів при антропогенних впливах / Ю.П. Алтухов // Вісник, – 2004, №2. – С. 17.
6. Алтухов Ю.П. Генетические процессы в популяциях / Ю.П. Алтухов. - М.: Наука, 2003. - 370 с.
7. Алтухов Ю.П. Генные маркеры и болезни: генетические, антропометрические и клинические особенности детей, больных острой пневмонией / Ю.П. Алтухов, О.Л. Курбатова, О.К. Ботвиньев // Генетика. - 1981. -Т. 17. -№ 5. -С. 920 – 931.
8. Алтухов Ю.П. Концепция адаптивной нормы популяций и проблема аутбридинга в популяциях / Ю.П. Алтухов // Вестн. АМН СССР. - 1984. - № 7. - С. 16–21.
9. Алтухов Ю.П. Проблема адаптивной нормы в популяциях человека / Ю.П. Алтухов, О.Л. Курбатова // Генетика. – 1990.– Т. 26, №4. – С. 583–589.
10. Атраментова Л. А. О возможности использования украинских фамилий для оценки уровня инбридинга / Л.А. Атраментова, М. Ю.

Горпинченко // Фактори експериментальної еволюції організмів. – Т, 2014. - - С. 182-186.

11. Атраментова Л.А. Брачная структура харьковской популяции по национальности и месту рождения / Л.А. Атраментова // Генетика. – 1991. – Т.27, №4. – С. 737–745.

12. Атраментова Л.А. Генетико-демографические процессы в городских популяциях Украины в 90-х годах. Этногеографические характеристики миграции в донецкой популяции / Л.А. Атраментова, О.В. Филипцова, В.Н. Мухин, С.Ю. Осипенко // Генетика.- 2002.- Т. 38.- № 10. - С. 1402–1408.

13. Бабков В.В. Моделирование эволюционно-генетических процессов в популяциях. Сообщение 1: «Шахматная модель пространственной изоляции» / В.В. Бабков // Генетика. - 1973. - Т. 9, №4. - С. 91-100. 8.

14. Балановская Е.В. Русь фамильная / Е.В. Балановская, О.П. Балановский // Химия и жизнь. – 2007. – № 7.

15. Балановский О.П. «Синтетические» карты генофонда мари (по данным об иммуно-биохимическом полиморфизме) / О.П. Балановский, С.Д. Нурбаев, О.И. Кравчук и др. // Генетика. -1999. - Т.35, №1. - С. 74-8.

16. Богатирьова Р.В. Генетико-демографічні процеси серед населення України / Р.В. Богатирьова, О.І. Тимченко, О.В. Линчак // Журнал НАМН України. - 2012. - Т.18. - № 1. - С. 81 – 91.

17. Боконбаева С.Д. Врожденные пороки развития как индикатор качества состояния окружающей среды / С.Д. Боконбаева, Н.М. Алдашева, А.В. Лобзова, Г.А. Джанабилова // Вестн. КРСУ. - 2008. - Т. 8. - № 4. - С. 105 - 10.

18. Бочков Н.П. Медицинская генетика / Н.П. Бочков. - М.: ГЭОТАР-МЕД,- 2002. – 472 с.

19. Бочков Н.П. Клиническая генетика / Н.П. Бочков, В.П. Пузырев, С.А. Смирнихина; ред. Н.П. Бочкова. – М: ГЭОТАР-МЕДИА, - 2011. – 564 с.
20. Бунимович Л.А. Об одной характерной модели иерархической структуры популяций человека / Л.А. Бунимович // Генетика. - 1975.- Т.11, №10. - С. 134-143.
21. Васильева Л.И. Динамика генетико-демографической структуры населения Курской области. Миграционные процессы / Л.И. Васильева // Генетика. - 2002. - Т. 38.- № 4.- С. 546–533.
22. Василькова И.В. Целиакия: верните радость жизни / И.В. Василькова, А.Д. Прокофьева // Пб.: ИК Невский проспект/ - С, 2002. – С. 156-160.
23. Германов В.Т. Демографические процессы как структурообразующий фактор генофонда человека / В.Т. Германов, В.В. Анцупова // Генетика. – 2007. – Т. 42, №10. – С. 1415–1425
24. Гинтер Е.К. Популяционная география наследственных болезней / Е.К. Гинтер // Перспективы медицинской генетики. – М.: Медицина, 1982. – С. 162–186.
25. Гинтер Е.К. Роль инбридинга и его структуры в отягощенности популяций человека наследственной патологией / Е.К. Гинтер, А.Н. Петрин // Профилактика наследственных болезней. - М., - 1987. - С. 88–102.
26. Гинтер Е.К. Медицинская генетика / Е.К. Гинтер. Учебник для вузов. — М.: Медицина, - 2003. — 448 с.
27. Гинтер Е.К. Наследственные болезни в популяциях человека / Е.К. Гинтер. – М.: Медицина, 2002. – 304с.
28. Гольцова Т.В. Динамика популяционной структуры коренных жителей Таймыра — нганасан: брачная миграция, инбридинг / Т.В. Гольцова, Т.В. Абанина // Генетика и патология человека. Ред. В.П. Пузырев. Томск. 2000; с- 31–38.

29. Демографический энциклопедический словарь. М.: Сов. энцикл., 1985. С. 97–98.
30. Дубинин Н.П. Интегральная генетическая характеристика «адаптивной нормы» в популяциях человека / Н.П. Дубинин, Ю.П. Алтухов, О.Л. Курбатова, И.И. Сусков // Докл. АН СССР.- 1976.- Т. 230.- № 4. - С. 957–960.
31. Ельчина Г.И. Луговые марийцы: инбридинг и эндогамия / Г.И. Ельчинова, Е.А. Старцева, И.С. Мошкина // Генетика. – 1996. – Т. 32, №9. – С. 1302–1304.
32. Ельчинова Г.И. Медико-генетическое изучение населения Костромской области. Сообщение VI. Параметры изоляции расстоянием в популяциях Буйского и Шарьинского районов Костромской области / Г.И. Ельчинова, Г.М. Парадеева, А.А. Ревазов и др. // Генетика. - 1988. - Т.24, №7. - С. 1276-1281.
33. Еремина Е.Р. Динамика структуры браков в сельских популяциях Республики Бурятия: национальный состав / Еремина Е.Р., А.Н. Кучер // Генетика. – 1991. – Т.27, №4. – С. 73–75.
34. Казаченко Б.Н. Генетико-демографический подход в антропологических исследованиях. III. Использование фамилий для изучения структуры хакасских популяций. / Б.Н. Казаченко // Науч. докл. высшей школы. Биологические науки. 1987; № 7. -С. 78–83.
35. Курбатов О.Л. Популяционно-генетическое исследование группы космонавтов и испытателей. Генетико-демографические показатели и иммуногенетические маркеры / О.Л. Курбатов, Е.Ю. Победоносцева, В.Д. Прохоровская // Генетика. – 2006. – Т. 42, №10. – С. 1415–1425.
36. Курбатова О.Л. Городские популяции: возможности генетической демографии (миграция, подразделенность, аутбридинг) / О.Л. Курбатова, Е.Ю. Победоносцева // Вестник ВОГиС.- 2006. - Т.10. - №1.- С. 155-188.

37. Курбатова О.Л. Роль миграционных процессов в формировании брачной структуры московской популяции. Сообщение 2. Брачная ассортативность в отношении возраста, мест рождения и национальности супругов / О.Л. Курбатова, Е.Ю. Победоносцева // Генетика.- 1988а.- Т. 24.- № 9. - С. 1679–1688.

38. Лавряшина М.Б. Генетико-демографические процессы в населении Кузбасса: динамика этнической и возрастной брачной ассортативности в населении г. Белова / М.Б. Лавряшина // Генетика. – 2005. – Т. 41, №7. – С. 938–942.

39. Лановенко О.Г. Динаміка індексу ендегамії і рівня міжетнічних шлюбів у районних популяціях Херсонщини / О.Г. Лановенко // Вісник Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна. Сер. : Біологія. - 2014. - Вип. 21, №1112. - С. 54-64.

40. Лановенко О.Г. Динаміка чисельності населення півдня України як один із параметрів зміни генетико-демографічної популяцій / О.Г. Лановенко // Природний альманах. Біол. науки. 2012. - Вип. 17. - С. 156- 165.

41. Лановенко О.Г. Динаміка шлюбно-міграційної структури Херсонської популяції за період зміни поколінь / О.Г. Лановенко, К.А. Коваль // Молодий вчений. - 2014. - № 6(1). - С. 9-12.

42. Лановенко О.Г. Шлюбно-міграційна структура Херсонської популяції та її динаміка за період зміни поколінь / О.Г. Лановенко // Вісник Львівського університету. Серія біологічна. - 2016. - Вип. 74. - С. 88-96.

43. Лановенко О.Г. Генетична подільність та гетерогенність сільських популяцій Херсонщини / О.Г. Лановенко, О.Г. Генова // Молодий вчений. - 2014. - №6(09), ч. 1. - С. 6-8.

44. Лановенко О.Г. Регіональні аспекти поширеності та структури спадково зумовленої вродженої патології / О.Г. Лановенко,

В.В. Дорошенко // Український журнал медицини, біології та спорту. - 2015. - № 2. - С. 174-177.

45. Ли Ч. Введение в популяционную генетику / Ч. Ли - М.: Мир, - 1978. - 555 с.

46. Макюсик В.Д. Генетика людини / В.Д. Макюсик.- М.: Світ, 1967. -564 с.

47. Сорокина И.Н. Теоретические модели структуры популяций и генетические маркеры, используемые в популяционно-генетических исследованиях / И.Н. Сорокина // Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. - 2013. - №11(154), вып. 22.-С. 166-169. - Библиогр.: с. 168-169.

48. Тарантул В.З. Геном человека. Энциклопедия, написанная четырьмя буквами / В.З. Тарантул. – М.: Языки славянской культуры, 2003. – 393 с.

49. Тимофеев-Ресовский Н.В. Краткий очерк теории эволюции /Н.В. Тимофеев-Ресовский, Н.Н. Воронцов, А.В. Яблоков/ - М.: Наука, 1969. - 335 с.

50. Тимофеев-Ресовский Н.В. Структура и разнообразие наследственной патологии в Республике Саха (Якутия) / Н.В. Тимофеев-Ресовский, Л.А. Тарская, Р.А. Зинченко, Г.И. Ельчинова // Генетика – 2004. – Т. 40, №11. – С. 1530–1539.

51. Хедрик Ф. Генетика популяцій / Ф. Хедрик. – М.: Техносфера, 2003. – 592 с.

52. Шахбазов В.Г. Природа проявления и прогнозирование гетерозиса / В.Г. Шахбазов. – К: Наукова думка, 1992. – 134 с.

53. EUROCAT. European Surveillance of Congenital Anomalies: Statistical Monitoring Introduction: 2007-2011 years. WEB: <http://www.eurocat-network.eu/default.aspx>.

54. Gavrilov L.A. Biodemographic study of familial determinants of human longevity / L.A. Gavrilov, N.S. Gavrilova // *Population: An English Selection*. – 2001. №13. – P. 197–222.
55. Gibson J. Extended tracts of homozygosity in outbred human populations / J. Gibson, N. E. Morton and. A Collins// *Hum. Mol. Genet.* – 2006. – Vol.15, №5. – P. 789–795.
56. Kimura M. «Stepping Stone» model of population / M. Kimura // *Annu. Rep. Nat. Inst. Genet. Mishima*. - 1953. - V.3. - P.63-65.
57. Kirkpatrick M. The Effects of a Bottleneck on Inbreeding Depression and the Genetic Load / M. Kirkpatrick, P Jarne // *Am Nat.* 2000; 155 (2): 154–67.
58. Malecot G. Identical loci relationship / G. Malecot // *Proc. V. Berkely symp. math. stat. prob. Berkely: Univ. Cal. Press.* - 1967. - V.4. - P. 314-332.
59. Overall D.J. An Analysis of Consanguinity and Social Structure Within the UK Asian Population Using Microsatellite Data / D.J. Overall, M. Ahmad, M.G. Thomas and R., A. Nichols // *Annals of Human Genetics*. – 2003. – Vol.67. – P. 525–537.
60. Reddy B.M. Patterns of ethnic, linguistic, and geographic heterogeneity of palmary interdigital ridge counts in the Indian subcontinent / B.M. Reddy, D.A. Demarchi, S. Bharati et al. // *Hum. Biol.* – 2004. – №76. – P. 211–228.
61. Rodriguer-Larralde A. The names of Spain: a study of the isonymy structure of Spain / A. Rodriguer-Larralde, A. Gonzales-Martin, C. Scapoli, I. Barrai // *Am. J. Phys. Antropol.* – 2003. – 121, N 3. – P. 280–292.
62. Wright S. Isolation by distance / S. Wright // *Genetics*. - 1943. - V.28. - P. 114-138.