

УДК 575.22:340.6

Характеристика популяций Российской Федерации по панели пятнадцати локусов, используемых для ДНК-идентификации и в судебно-медицинской экспертизе

В. А. Степанов^{1,6*}, О. П. Балановский^{2,5}, А. В. Мельников³, А. Ю. Лаш-Завада³, В. Н. Харьков^{1,6}, Т. В. Тяжелова², В. Л. Ахметова⁴, О. В. Жукова², Ю. В. Шнейдер², И. Н. Шильникова², С. А. Боринская², А. В. Марусин¹, М. Г. Спиридонова¹, К. В. Симонова¹, И. Ю. Хитринская¹, М. О. Раджабов⁷, А. Г. Романов⁵, О. В. Штыгашева⁸, С. М. Кошель⁹, Е. В. Балановская⁵, А. В. Рыбакова³, Э. К. Хуснутдинова⁴, В. П. Пузырев¹, Н. К. Янковский²

¹Научно-исследовательский институт медицинской генетики СО РАМН, 634050, Томск, Набережная реки Ушайки, 10

²Учреждение Российской академии наук Институт общей генетики РАН, 119991, Москва, ул. Губкина, 3

³Экспертно-криминалистический центр Министерства внутренних дел Российской Федерации, 125130, Москва, ул. А. и З. Космодемьянских, 5

⁴Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук, 450054, Уфа, просп. Октября, 71

⁵Медико-генетический научный центр Российской академии медицинских наук, 115478, Москва, ул. Москворечье, 1

⁶ООО «Геномная диагностика», 634055, Томск, просп. Академический, 17

⁷Дагестанский государственный университет, 367000, Махачкала, ул. Гаджиева, 43а

⁸Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова, 655017, Абакан, ул. Ленина, 92

⁹Географический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские горы, 1

*E-mail: vadim.stepanov@medgenetics.ru

Поступила в редакцию 05.03.2011 г.

РЕФЕРАТ Впервые с использованием панели из 15 генетических маркеров, применяемых для ДНК-идентификации и в судебно-медицинской экспертизе, охарактеризованы 17 популяций Российской Федерации. Определена степень полиморфизма и популяционной изменчивости в российских популяциях микросателлитных локусов, входящих в набор PowerPlex 16 («Promega»): распределение аллелей и генотипов в популяциях шести городов и 11 этнических группах РФ; уровни внутри- и межпопуляционной генетической дифференциации населения; генетические взаимоотношения между популяциями; идентификационные и судебно-медицинские характеристики изученной системы маркеров. Выявлены значительные отличия российских популяций от референтной базы США, используемой в настоящее время в практике судебной экспертизы РФ. Создана база данных по частотам аллелей 15 микросателлитных локусов, применяемых в ДНК-идентификации и судебной медицине, которая может стать референтной для проведения судебно-медицинских экспертиз в России. Обнаружена пространственная организация генетического разнообразия по панели STR-маркеров, используемых для ДНК-идентификации, отражающая общие закономерности географической кластеризации популяций человека по генетическим маркерам различного типа. Обоснована необходимость учета популяционно-генетической структуры населения при судебно-медицинских исследованиях и ДНК-идентификации личности в криминалистике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА микросателлиты, короткие tandemные повторы, частоты аллелей, судебно-медицинская экспертиза, ДНК-идентификация, население России, референтная база данных, генетическое разнообразие, геногеография.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ МВД РФ – Министерство внутренних дел Российской Федерации; ПЦР – полимеразная цепная реакция; H_e – ожидаемая гетерозиготность; AMOVA (Analysis of MOlecular VAriance) – анализ молекулярной дисперсии; CODIS (Combined DNA Index System) – комбинированный индекс ДНК; EDNAP (the European DNA Profiling Group) – европейская группа профилирования ДНК; ENFSI (the European Network of Forensic Science Institutes) – европейская сеть судебно-медицинских институтов; ESS (European Standard Set) – европейский стандартный набор; MP (Matching Probability) – вероятность случайного совпадения генотипов; PD (Power of Discrimination) – вероятность дискриминации неродственных индивидов; PE (Power of Exclusion) – исключаяющая способность; PI (Paternity Index) – индекс отцовства; SNP (Single Nucleotide Polymorphism) – однонуклеотидный полиморфизм; STR (Short Tandem Repeats) – короткие tandemные повторы; UPGMA (Unweighted Pair Group Method with Arithmetic mean) – метод взвешенного попарного арифметического среднего.

ВВЕДЕНИЕ

Методы молекулярно-генетического анализа широко используются для идентификации биологических образцов индивидов: жертв преступлений, катастроф, террористических актов; преступников; контингентов специальных подразделений армии и сил правопорядка. Генетический анализ ДНК в медико-криминалистической экспертизе проводится в два этапа. На первом этапе устанавливают характеристики ДНК из образцов, собранных на месте преступления. На втором этапе сравнивают их с характеристиками ДНК, полученными от подозреваемых или родственников жертв. Несовпадение генотипов указывает на то, что исследуемые образцы не принадлежат данному индивиду (учитывая вероятность исключений). При совпадении генотипов учитывается вероятность их случайного совпадения, т.е. вероятность того, что иные лица могут обладать такими же генотипами.

Вероятность такого случайного совпадения вычисляется на основе данных о частотах встречаемости аллелей (и генотипов) анализируемой панели генетических маркеров в референтных популяциях. Для создания таких референтных баз данных используют популяционные выборки, собранные с учетом популяционно-генетической структуры конкретных этнотерриториальных групп. Частоты аллелей в различных популяциях и группах публикуются и представляются в базах данных. Эти справочные базы и служат юридически полноценной основой для судебно-медицинских заключений по интерпретации результатов сравнения генотипов.

Однако достоверность и эффективность ДНК-идентификации зависит от двух важнейших факторов – от выбора панели локусов и от выбора референтной популяции.

Выбор панели локусов. Генетические маркеры, используемые для медико-криминалистической экспертизы, должны быть высоко полиморфными и обладать большой разрешающей способностью. Наиболее эффективными оказались мультиаллельные (насчитывающие в основном 8–10 аллелей) несцепленные микросателлитные маркеры – STR (Short

Tandem Repeats)-локусы. Однако в разных регионах используются разные панели таких STR-маркеров.

В Европе Интерпол использовал два стандарта наборов локусов – ENFSI (the European Network of Forensic Science Institutes) и EDNAP (the European DNA Profiling Group), включавших по семь STR-локусов. В 2005 г. было принято соглашение об унификации системы локусов, используемой в Европе, и ENFSI предложил еще шесть STR-маркеров – кандидатов для включения в европейский стандартный набор – ESS [1]. В 2009 г. ENFSI включил в свой стандарт пять из шести маркеров-кандидатов, расширив, тем самым, европейскую стандартную панель ESS до 12 STR: *TH01*, *vWA*, *D18S51*, *D8S1179*, *D3S1358*, *FGA*, *D21S11*, *D1S1656*, *D2S441*, *D10S1248*, *D12S391* и *D22S1405*. В 2010 году этот стандарт был утвержден Евросоюзом.

В США в качестве стандарта с 1994 г. применяется система CODIS (Combined DNA Index System), включающая в полном формате 13 локусов (*D7S820*, *D13S317*, *CSF1PO*, *TPOX*, *D16S539*, *TH01*, *vWA*, *D5S818*, *D18S51*, *D8S1179*, *D3S1358*, *FGA*, *D21S1*). При этом системы CODIS и ENFSI пересекаются по семи маркерам из первичного стандарта EDNAP/ENFSI.

Во всех этих системах, кроме полиморфных аутосомных STR-локусов, используется еще один локус (амелогенин), размер ПЦР-фрагментов которого отличается на X- и Y-хромосомах, что позволяет определять пол индивида по анализу ДНК биологического образца.

При создании этих систем среди десятков проверенных STR-локусов выбирали наиболее высокополиморфные в большинстве обследованных популяций. Для удобства генотипирования был разработан набор (PowerPlex 16), позволяющий амплифицировать одновременно 16 полиморфных локусов в одной пробирке, что значительно упрощает и удешевляет анализ. Кроме амелогенинового локуса и 13 локусов системы CODIS в этот набор входят еще два высокополиморфных и хорошо читаемых пентануклеотидных маркера – *PentaD* и *PentaE* [2].

В России 3 декабря 2008 г. был принят Федеральный закон Российской Федерации «О государствен-

ной геномной регистрации в Российской Федерации», предусматривающий создание Федеральной базы данных геномной информации в рамках МВД РФ. Ведомственным нормативным актом, регулирующим процедуры генотипирования в целях ДНК-идентификации, является приказ МВД РФ № 70 от 10.02.2006, который в редакции от 21.05.2008 устанавливает в качестве обязательного набор из 12 STR-маркеров и локуса амелогенина, полностью аналогичный американскому стандарту CODIS.

Выбор референтной популяции. Для достоверности сравнения генотипов в каждом конкретном случае выбор референтной популяции должен зависеть от того, к какой группе лиц принадлежит индивид, оставивший биологические следы. На практике же референтную популяцию приходится выбирать среди представленных в криминалистических базах популяций, изученных с использованием данной панели STR-маркеров.

Чем меньше референтная популяция отражает генофонд тестируемой группы, тем больше индивидов в ней имеют аллели, отсутствующие в референтной базе данных, что приводит к значительному снижению дискриминирующей способности метода. Существует корреляция между числом (процентом) индивидов с аллелями, отсутствующими в референтной популяции, и генетическим расстоянием между референтной и анализируемой популяциями [3].

Использование неадекватной референтной группы может привести к снижению итоговой вероятности идентификации на несколько порядков. Ситуацию улучшает введение поправок, основанных на максимальной степени генетических различий между субпопуляциями в пределах референтной популяции (например, этнической группы). Для введения такой поправки необходимо иметь информацию о генетической дифференциации популяций (F_{st}) по используемым локусам для каждой конкретной группы на каждой конкретной территории. Эта поправка позволяет вместо неизвестных для референтной популяции аллелей и генотипов подставить их расчетные частоты с учетом степени дифференциации F_{st} [4]. Предполагается, что такие расчетные частоты учитывают максимально возможные отличия между неизвестной и референтной популяциями.

Даже когда неизвестно, к какой группе относится индивид, которому принадлежит биологический образец, при наличии популяционных баз данных его можно идентифицировать с определенной вероятностью. Так, например, при идентификации жертв террористической атаки Всемирного торгового центра в Нью-Йорке для тех останков, принадлежность которых к какой-либо группе заранее была неизвестна, вычисление вероятности проводилось с использова-

нием в качестве референтных всех основных четырех американских групп, а в качестве итоговой давалась самая консервативная оценка [5]. Через 4 года из 2749 останков было идентифицировано 1594, при этом 850 из них – на основе только данных анализа ДНК [5].

Разработка криминалистических баз данных и критериев сравнения проводится с учетом генетических характеристик этнотерриториальных групп (см., например, [4]) и публикуется согласно определенным правилам [6].

В США и Европе большой массив популяций охарактеризован по локусам, используемым в медико-криминалистической экспертизе. В других регионах также известны десятки популяций, изученных по панелям генетических маркеров ENFSI, EDNAP, CODIS [7–14].

Однако данные о распределении отдельных генетических маркеров из этих панелей в российских популяциях фрагментарны [15–18]. Особенность России с точки зрения интерпретируемости данных при ДНК-идентификации состоит в ее многонациональности и большой протяженности территории. Хорошо известны значительные различия в спектре индивидуальных особенностей геномов, характерных для различных этнических групп, особенно пространственно удаленных. Многочисленные популяционно-генетические исследования населения России, выполненные с использованием разных систем генетических маркеров, включая мтДНК, Y-хромосому и аутосомные маркеры, показали, что размах межпопуляционной изменчивости разных этнических и территориальных групп РФ существенно превосходит изменчивость всего народонаселения Европы [19–22]. Однако из-за отсутствия систематической информации о населении РФ по общепринятым в мире панелям маркеров, в практике ДНК-идентификации в РФ используются данные о частотах генетических характеристик у населения США и Европы, хотя приложимость этих данных к населению РФ не оценивалась.

В связи с этим, цель нашей работы состояла в определении частот аллелей 15 аутосомных STR-локусов из набора PowerPlex 16 в шести городских популяциях и 11 этнических группах РФ. Решение этой задачи позволит охарактеризовать генетическое разнообразие населения России по этой системе маркеров и заложит основы для создания собственной референтной популяции для ДНК-идентификации и судебно-медицинской экспертизы в России.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Популяции

Обследованы 17 популяций общей численностью 1156 человек, представляющих различные географиче-

ские регионы России (Европейская часть РФ, Северный Кавказ, Волго-Уральский регион, Сибирь) и принадлежащих к различным лингвистическим группам и различным антропологическим типам.

Шесть выборок представляют городское русское население: Москва ($N = 60$), Белгород ($N = 50$), Орел ($N = 51$), Оренбург ($N = 50$), Ярославль ($N = 50$), Томск ($N = 185$). Одиннадцать выборок представляют широкий спектр народов России и сопредельных стран: коми ($N = 50$), марийцы ($N = 52$), хакасы ($N = 92$), башкиры ($N = 70$), татары ($N = 61$), чувашаи ($N = 53$), даргинцы ($N = 48$), аварцы ($N = 50$), лезгины ($N = 50$), украинцы ($N = 138$), белорусы ($N = 46$).

Молекулярно-биологические методы

Аmplификацию 15 STR-локусов и маркера – гена амелогенина – проводили в формате мультиплексной ПЦР (один мультиплекс на все 16 локусов) на градиентных амплификаторах Applied Biosystems и Biometra в условиях, рекомендуемых производителем коммерческого набора PowerPlex («Promega»). Флуоресцентно меченные ПЦР-фрагменты разделяли методом капиллярного гель-электрофореза на генетических анализаторах ABIPrism 3130 и ABIPrism 310 («Applied Biosystems»). Чтение генотипов проводили с помощью программного обеспечения Gene Mapper («Applied Biosystems»). Качество генотипирования контролировали, используя стандартный набор аллелей всех 16 микросателлитов («лэддер»), поставляемый в составе набора PowerPlex 16, загружая «лэддер» в каждом цикле генотипирования (в каждом прогоне).

Методы статистической обработки результатов

Данные анализировали с использованием современных статистических подходов, применяемых в популяционной генетике и судебной медицине. Соответствие наблюдаемого распределения генотипов равновесию Харди–Вайнберга оценивали с использованием точного теста по Гуо и Томпсону [23], реализованного в пакетах Arlequin и GenePop. Генетическое разнообразие популяций и генетическую вариабельность 15 STR анализировали с помощью пакета Arlequin [24]. Для анализа генетической дифференциации популяций применяли расчет попарных значений F_{st} и анализ молекулярной дисперсии (AMOVA), используя в качестве матрицы генетических расстояний матрицу среднеквадратичных различий в числе повторов R_{st} . Дендрограмму генетических взаимоотношений между популяциями строили методом невзвешенного попарного среднего (UPGMA) в пакете программ PHYLIP.

Изменчивость изучаемых локусов в населении Северной Евразии анализировали при помощи составленной нами базы данных по частотам набора микро-

сателлитных маркеров в 51 популяции (суммарный объем выборки – 8700 человек). База данных включала как наши собственные результаты, представленные в данной работе, так и результаты предшествующих исследований [25–39], в том числе данные по населению 12 стран (Белоруссия, Босния, Греция, Китай, Македония, Монголия, Пакистан, Польша, Россия, Словакия, Швеция, Чехия). База содержит информацию по 17 локусам (*D3S1358*, *TH01*, *D21S11*, *D18S51*, *D13S317*, *D7S820*, *D16S539*, *CSF1PO*, *vWA*, *D8S1179*, *TPOX*, *FGA*, *D5S818*, *PentaD*, *PentaE*, *D2S1338*, *D19S433*). Однако, поскольку пять маркеров (*D5S818*, *PentaD*, *PentaE*, *D2S1338*, *D19S433*) в ряде популяций не были изучены, в анализе использованы остальные 12 локусов.

Анализ этого обширного массива проведен с использованием как статистических, так и картографических методов географии. Статистический анализ включил расчет генетических расстояний по Нею [40] с использованием программы DJgenetic, разработанной Ю.А. Серегиним и Е.В. Балановской. Для визуализации полученной матрицы генетических расстояний на графике многомерного шкалирования применяли программу Statistica 6.0 (StatSoft. Inc., 2001) [41].

Также была рассчитана гетерозиготность по каждому локусу и получены усредненные (по 12 локусам) величины гетерозиготности в каждой популяции. Эти величины картографировали с использованием программы GeneGeo, в течение ряда лет разрабатываемой членами коллектива авторов. Расчет интерполированных значений гетерозиготности проведен по данным в опорных точках (непосредственно в изученных популяциях) на равномерную сетку, состоящую из 335661 узла (881×381), после исключения акваторий остался 301681 узел. Интерполяция проведена методом Шепарда (Generalized Shepard's Method). Использована третья степень весовой функции, т.е. вклад каждой точки в рассчитываемое значение в данном узле был обратно пропорционален кубу расстояния между опорной точкой и узлом; опорные точки, удаленные от узла более чем на 3000 км, не учитывали.

Дискриминационный потенциал системы из 15 микросателлитов оценивали с помощью стандартных судебно-медицинских показателей, включающих вероятность случайного совпадения генотипов (MP, Matching Probability), вероятность дискриминации неродственных индивидов (PD, Power of Discrimination), исключющую способность (PE, Power of Exclusion) и индекс отцовства (PI, Paternity Index) [42].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Генетическая вариабельность 15 STR PowerPlex 16

Набор PowerPlex 16, предназначенный для определения индивидуального генетического профиля, кроме

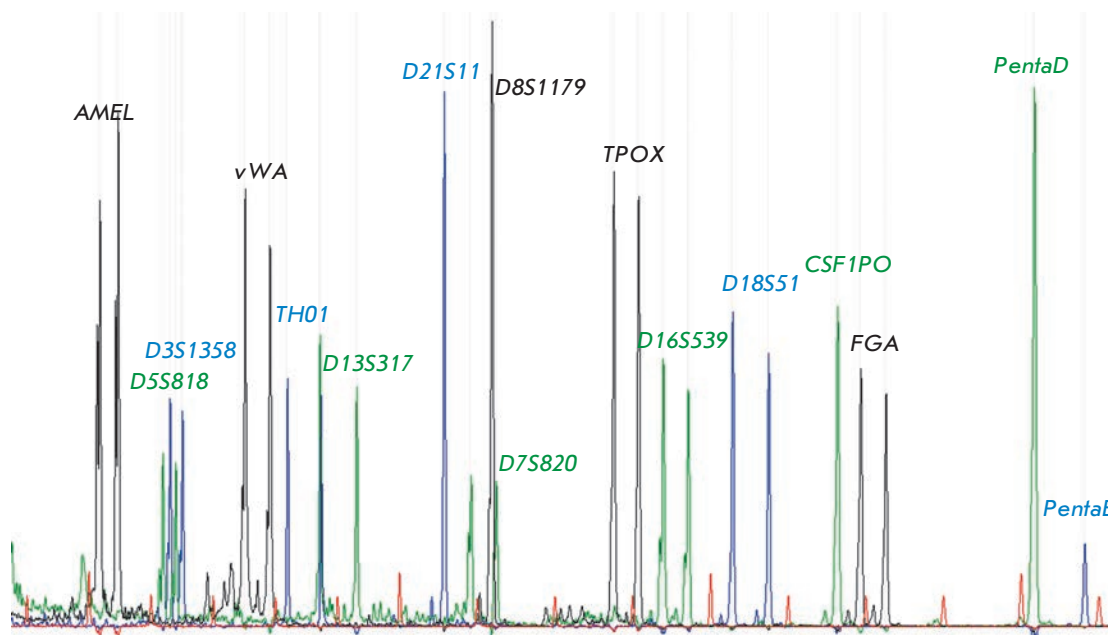


Рис. 1. Мультиплексное генотипирование 15 микросателлитов и локуса амелогенина (AMEL) из набора PowerPlex 16 («Promega») методом капиллярного электрофореза.

Таблица 1. Генетическая вариабельность 15 STR из набора PowerPlex 16

Локус	Ожидаемая гетерозиготность	Ожидаемая гетерозиготность в среднем на популяцию	Число аллелей	Число аллелей в среднем на популяцию	Разброс числа повторов	Разброс числа повторов в среднем на популяцию
D3S1358	0.77543	0.76634	8	5.647	7	4.765
TH01	0.78141	0.76693	8	5.588	6	3.588
D21S11	0.84974	0.84229	17	10.588	9	6.353
D18S51	0.87419	0.86735	18	11.882	16	11.118
PentaE	0.91497	0.90474	18	15.176	18	16.118
D5S818	0.73859	0.73546	9	6.529	8	5.941
D13S317	0.79676	0.78925	10	7.176	9	6.176
D7S820	0.80174	0.79478	12	7.471	10	6.471
D16S539	0.78966	0.78064	9	7.000	7	5.941
CSF1PO	0.73503	0.73035	8	5.882	7	5.059
PentaD	0.82446	0.82034	13	8.588	17	8.588
vWA	0.79355	0.79053	10	7.176	9	6.235
D8S1179	0.79676	0.79044	11	8.471	10	7.647
TPOX	0.61227	0.60398	8	5.294	7	4.412
FGA	0.85811	0.85062	20	10.941	13	8.882
Среднее на локус	0.79618	0.78893	11.933	8.227	10.200	7.153

15 несцепленных аутомсомных STR-маркеров, включает и маркер гена амелогенина, расположенный на X- и Y-хромосомах и необходимый для определения пола. На рис. 1 показан пример мультиплексного генотипирования амелогенина и 15 микросателлитов набора PowerPlex 16 в одном из образцов. В этом анализ проводили только с использованием панели микросателлитных маркеров (15 STR).

Результаты изучения генетической вариабельности этих 15 STR в России и сопредельных странах

приведены в табл. 1. Средний уровень внутривидового генетического разнообразия (ожидаемой гетерозиготности, H_e) 15 STR в изученных популяциях составил 0.796. При этом наиболее вариабельные локусы ($H_e > 0.85$) – D21S11, D18S51, PentaE и FGA – имеют больше 15 аллелей. Наибольшее число аллелей обнаружено в локусах FGA (20), PentaE (18) и D18S51 (18).

Наибольшим разбросом числа повторов характеризуются пентануклеотидные микросателлиты

PentaE (разница в 18 повторов между самым коротким и самым длинным аллелями) и *PentaD* (разброс в 17 повторов). Наименее полиморфный маркер ($H_e = 0.612$) – *TPOX* – имеет восемь аллелей. Ожидаемая гетерозиготность остальных 10 микросателлитов набора PowerPlex 16 варьирует в пределах $0.74 < H_e < 0.82$ с числом выявленных аллелей от 8 до 12.

Распределение аллелей и генотипов в популяциях

В исследованных популяциях из 255 распределений генотипов (15 локусов в 17 выборках) отклонение от равновесия Харди–Вайнберга (ПХВ) ($p < 0.05$) обнаружено лишь у 21. Накопление отклонений от равновесия Харди–Вайнберга обнаружено лишь в популяции Томска (пять локусов из 15). Однако при введении поправки Бонферрони на множественность сравнений фактический уровень значимости для набора из 15 тестов в популяции равен 0.0035; поэтому с учетом поправки Бонферрони лишь одно отклонение от равновесия Харди–Вайнберга (локус *FGA* в популяции Томска) оказалось статистически значимым.

Пример распределения аллелей в популяциях (локус *D7S820* в шести российских городах) представлен на рис. 2. Показатели генетической вариабельности 17 популяций по 15 микросателлитам суммированы в табл. 2. Все 17 популяций имеют близкий уровень генетического разнообразия (средняя гетерозиготность колеблется в пределах 0.771–0.803). Наиболее высокий уровень генетической вариабельности выявлен в популяциях лезгин, украинцев и жителей Томска, наиболее низкий – у марийцев, хакасов и жителей Орла.

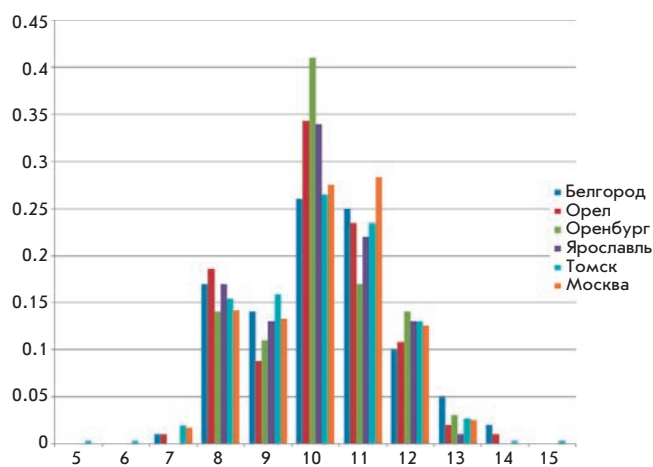


Рис. 2. Распределения аллелей локуса *D7S820* в популяциях шести российских городов. По оси абсцисс указаны аллели (число повторов), по оси ординат – частоты аллелей (в долях от единицы).

Геногеография генетического разнообразия маркеров PowerPlex 16 в Северной Евразии

Используя как наши данные, так и результаты других авторов, представленные в составленной нами базе данных, была рассчитана гетерозиготность 12 локусов (*D3S1358*, *TH01*, *D21S11*, *D18S51*, *D13S317*, *D7S820*, *D16S539*, *CSF1PO*, *vWA*, *D8S1179*, *TPOX*, *FGA*) в 51 популяции России и соседних стран (рис. 3). Хотя все маркеры, входящие в панель PowerPlex 16, подбирались по признаку максимальной внутривнутрипопуляционной изменчивости (в том числе гетерозиготности), популяции разных регионов России различаются по уровню гетерозиготности. Карта показывает, что гетерозиготность максимальна (выше 79%) в популяциях Западной и Центральной Европы и в смежных с ними западных областях стран СНГ. Далее к востоку уровень гетерозиготности постепенно снижается. Так в Европейской части России и в Зауралье он составляет 78%, в Центральной Азии и на Алтае около 77%, в Байкальском регионе – менее 77%. Такая закономерность постепенного убывания гетерозиготности через весь Евразийский континент (от атлантического до тихоокеанского побережий) прослеживается достаточно четко, хотя отдельные популяции могут выпадать из общей тенденции (например, резко снижена гетерозиготность в Костромской популяции). На самом юге отмечается возрастание гетерозиготности почти до максимальных значений, задаваемых популяцией Пакистана.

Долготная тенденция снижения гетерозиготности (с запада на восток Северной Евразии), впервые описанная у маркеров «криминалистической» панели, хорошо известна по классическим геногеографическим исследованиям народонаселения СССР. В работе [43] приведены карты гетерозиготности классических (иммунобиохимических) маркеров, также показывающие снижение разнообразия в направлении от Европейской части к Сибири. Причина снижения гетерозиготности кроется в более интенсивном дрейфе генов у сравнительно малочисленных и изолированных популяций Сибири, тогда как в Восточной и особенно в Западной Европе действие дрейфа генов нивелируется интенсивными миграциями населения.

Генетическая дифференциация популяций

Анализ генетических различий между популяциями, проведенный методом молекулярной дисперсии (AMOVA) с учетом различий в частотах аллелей и дисперсии числа tandemных повторов, выявил значимые генетические различия между группами исследованных популяций. Все русские популяции, украинцы, белорусы и коми характеризуются общностью генного пула по изученным маркерам

Таблица 2. Генетическая вариабельность (ожидаемая гетерозиготность) 17 исследованных популяций по 15 STR набора PowerPlex 16

Локус	Белгород	Орел	Оренбург	Ярославль	Белорусы	Украинцы	Коми	Мари	Томск	Хакасы	Москва	Даргинцы	Лезгины	Аварцы	Башкиры	Татары	Чуваши
D3S1358	0.79434	0.77946	0.77232	0.75394	0.73459	0.79831	0.76929	0.78771	0.78909	0.68603	0.79342	0.77325	0.79535	0.77616	0.72816	0.72917	0.76712
TH01	0.76465	0.76024	0.78586	0.76707	0.78094	0.77249	0.74990	0.72087	0.78202	0.74157	0.75644	0.79518	0.74040	0.78384	0.78479	0.77686	0.77466
D21S11	0.83960	0.83460	0.85556	0.86465	0.86742	0.86777	0.85354	0.84055	0.85443	0.81528	0.85224	0.83224	0.86465	0.82020	0.79486	0.81222	0.84906
D18S51	0.87859	0.86469	0.87859	0.87071	0.86359	0.86551	0.87091	0.84839	0.87784	0.81938	0.88683	0.87149	0.86101	0.87273	0.86608	0.87847	0.87008
PentaE	0.90626	0.90390	0.90081	0.89778	0.89489	0.89926	0.90586	0.90497	0.91035	0.93258	0.90168	0.90548	0.91172	0.84869	0.92415	0.91695	0.91518
D5S818	0.73737	0.72898	0.73172	0.74404	0.74439	0.72419	0.73980	0.75243	0.75267	0.75956	0.71346	0.75022	0.76283	0.74465	0.69681	0.70383	0.71590
D13S317	0.76808	0.79616	0.80889	0.79434	0.81510	0.78100	0.78828	0.80284	0.80313	0.81332	0.77184	0.69825	0.77354	0.79960	0.79589	0.82834	0.77862
D7S820	0.81657	0.77985	0.75838	0.78101	0.78882	0.80208	0.80727	0.77072	0.80964	0.80928	0.79636	0.79232	0.81071	0.77273	0.81470	0.79230	0.80845
D16S539	0.70889	0.76471	0.76626	0.77455	0.77520	0.75109	0.76485	0.77857	0.76974	0.79615	0.77691	0.82456	0.79091	0.80444	0.81048	0.80734	0.80629
CSF1PO	0.73838	0.70938	0.75636	0.72970	0.73865	0.74740	0.76141	0.70874	0.73273	0.74584	0.71527	0.69737	0.67495	0.73172	0.72528	0.76440	0.73836
PentaD	0.82202	0.82392	0.81111	0.80869	0.83516	0.82482	0.81192	0.79593	0.83174	0.81682	0.81597	0.80855	0.85010	0.80000	0.82713	0.84677	0.81509
vWA	0.81212	0.77888	0.81960	0.80909	0.79312	0.80398	0.81818	0.76176	0.77623	0.76734	0.81653	0.75504	0.82525	0.81111	0.76053	0.75559	0.77466
D8S1179	0.74889	0.80606	0.79919	0.81899	0.80029	0.79702	0.81333	0.74571	0.79657	0.74964	0.79566	0.79298	0.79333	0.76545	0.81357	0.81358	0.78724
TPOX	0.64646	0.54533	0.61818	0.59879	0.55638	0.63578	0.60061	0.52502	0.62928	0.61469	0.59608	0.65175	0.74727	0.57354	0.60113	0.58231	0.54501
FGA	0.86586	0.81965	0.85131	0.85778	0.86168	0.85447	0.85960	0.82207	0.85388	0.83904	0.87171	0.80899	0.84909	0.84727	0.86701	0.87170	0.85948
Среднее на локус	0.78987	0.77972	0.79428	0.79141	0.79001	0.79501	0.79432	0.77109	0.79796	0.78043	0.79069	0.78385	0.80341	0.78347	0.78737	0.79199	0.78701

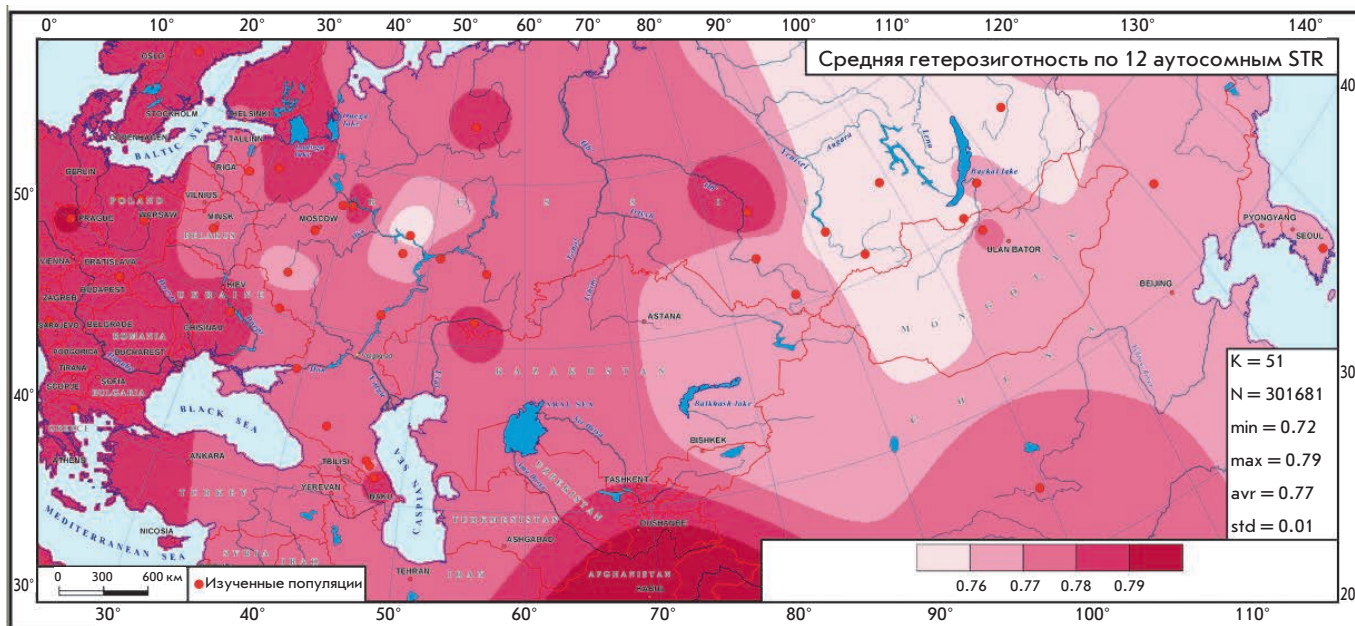


Рис. 3. Карта изменчивости уровня средней гетерозиготности 12 аутосомных микросателлитных локусов (*D3S1358, TH01, D21S11, D18S51, D13S317, D7S820, D16S539, CSF1PO, vWA, D8S1179, TPOX, FGA*). Уровень средней гетерозиготности на разных территориях показан степенью насыщенности цвета (точные значения, разграничивающие соседние оттенки, приведены в шкале карты). Изученные популяции показаны красными точками. В статистическом окне легенды приведены: число опорных точек (*K*), число узлов сетки карты (*N*), минимальное (*min*), максимальное (*max*), среднее (*avr*) значения гетерозиготности и стандартное отклонение (*std*).

и отсутствием значимой межпопуляционной дифференциации (значения F_{st} при попарных сравнениях не превышают 0.25%). В то же время группа славянских популяций значительно отличается от большинства других популяций. Популяции Волго-Уральского региона (татары и чуваша), а также марийцы не имеют значимых генетических различий между собой, но отличаются от других этнических групп. Две другие группы, характеризующиеся значимыми отличиями от всех остальных, формируют народы Северного Кавказа (даргинцы, аварцы и лезгины), а также башкиры и хакасы.

Общий уровень генетической дифференциации пула из 17 популяций оказался относительно высоким ($F_{st} = 0.0267$, или 2.67%) и высоко значимым ($p > 0.00001$).

В то же время анализ внутри массива из шести русских городских популяций, несмотря на значительную территориальную разбросанность городов, представляющих центр Европейской части России (Москва), ее юг (Белгород, Орел), север (Ярославль), Урал (Оренбург) и Сибирь (Томск), выявил полное отсутствие межпопуляционных различий по частотам и молекулярной дисперсии 15 микросателлитов в этих популяциях. Значение F_{st} в шести российских городских популяциях составило -0.00095 ($p = 0.6187$).

В контексте применения изученных 15 STR в це-

лях ДНК-идентификации эти данные указывают, во-первых, на возможность использования суммарных частот по российским мегаполисам при проведении судебно-медицинских экспертиз городского (преимущественно русского) населения, и, во-вторых, на необходимость учета данных по частотам «идентификационных» маркеров в других этнических группах Российской Федерации для расчетов в этих популяциях.

Сравнение частот 15 STR в совокупной выборке населения российских городов с частотами у белых американцев, представленными компанией «Promega» [2] в качестве референтных для набора PowerPlex 16, методом полокусного анализа молекулярной дисперсии выявило достоверные различия по частотам 12 из 15 микросателлитных локусов (табл. 3).

Генетические взаимоотношения между популяциями: филогенетический анализ

На основании матрицы попарных генетических расстояний между популяциями по совокупности 15 STR-локусов, полученной методом AMOVA, с учетом различий в частотах аллелей и дисперсии числа tandemных повторов было построено древо генетических взаимоотношений между популяциями. Дендрограмма, сконструированная методом невзвешенного попарного среднего (UPGMA) в пакете программ

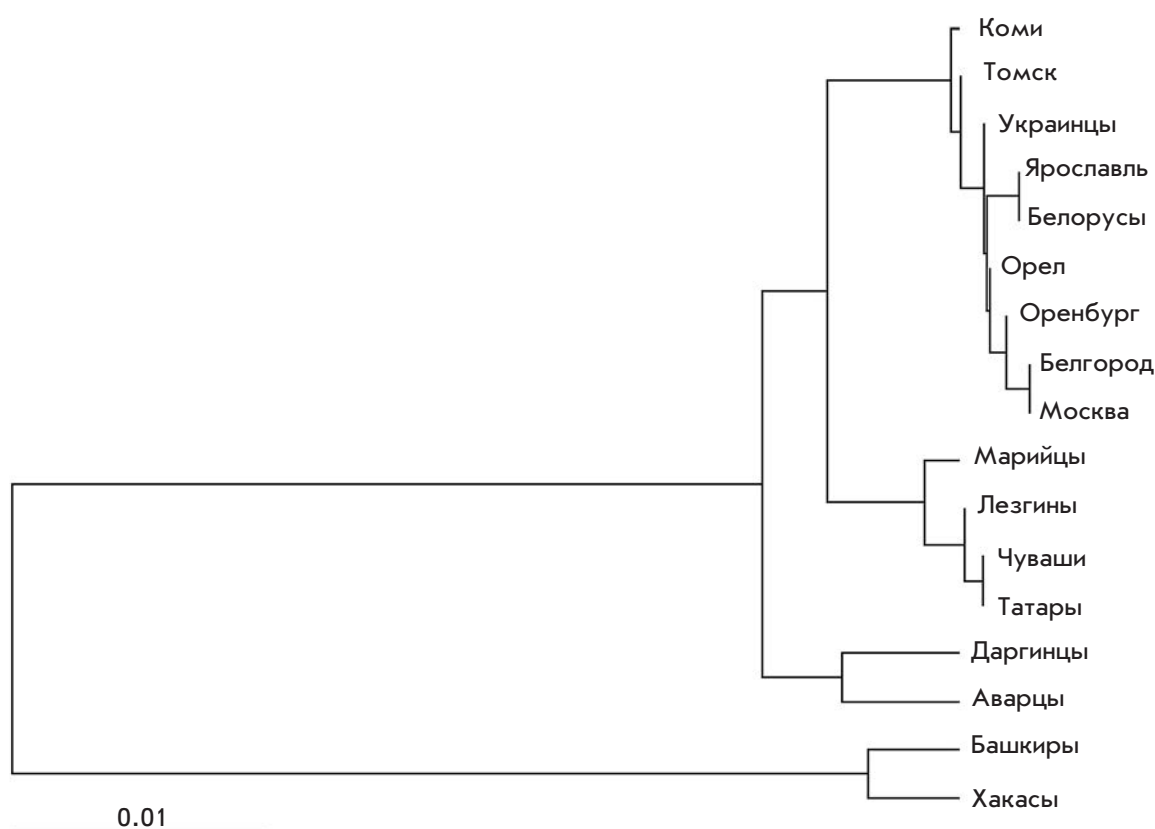


Рис. 4. Дендрограмма генетических расстояний между популяциями.

PHYLIP, приведена на рис. 4.

Расположение популяций на дендрограмме полностью соответствует выявленной картине генетической дифференциации населения России по ДНК-маркерам, используемым в судебно-медицинской экспертизе. Изученные популяции группируются в четыре кластера, каждый из которых характеризуется общностью генного пула популяций внутри кластера и значимыми отличиями (и большими генетическими расстояниями) от популяций других кластеров.

Наиболее удаленный кластер формируют популяции хакасов и башкир – две популяции с наибольшей долей монголоидного расового компонента. Все остальные популяции гораздо ближе друг к другу, чем к башкирам или хакасам, но также четко делятся на три обособленные группы – славянские популяции (все изученные российские мегаполисы, украинцы, белорусы) и коми; популяции Волго-Уральского региона (чуваш, татары, марийцы); популяции Северного Кавказа (даргинцы и аварцы). Вызывает удивление расположение популяции лезгин в кластере с тюрко- и уралоязычными популяциями Волго-Уральского региона. Вероятно, это вызвано случайными эффектами, связанными с небольшой числен-

Таблица 3. Полокусное сравнение частот 15 STR в русских городских популяциях и у белых американцев

Локус	F_{st}	p
<i>D3S1358</i>	0.00169	0.02444+/-0.00383
<i>TH01</i>	0.00238	0.00782+/-0.00343
<i>D21S11</i>	0.00113	0.04008+/-0.00603
<i>D18S51</i>	0.00380	0.00000+/-0.00000
<i>PentaE</i>	0.00181	0.00196+/-0.00136
<i>D5S818</i>	0.00091	0.13001+/-0.01025
<i>D13S317</i>	0.00638	0.00000+/-0.00000
<i>D7S820</i>	0.00436	0.00000+/-0.00000
<i>D16S539</i>	0.00132	0.05963+/-0.00636
<i>CSF1PO</i>	0.00205	0.02835+/-0.00465
<i>PentaD</i>	0.00460	0.00000+/-0.00000
<i>vWA</i>	0.00154	0.02639+/-0.00540
<i>D8S1179</i>	0.00256	0.00391+/-0.00185
<i>TPOX</i>	0.00438	0.00489+/-0.00203
<i>FGA</i>	0.00095	0.06256+/-0.00769



Рис. 5. Положение популяций в пространстве двух первых размерностей многомерного шкалирования матрицы генетических расстояний для 51 популяции Евразии (17 популяций из настоящей работы и опубликованные данные по 34 популяциям). Европейский кластер включает следующие популяции: шведы, греки, коми, чехи, словаки (две выборки), поляки (три выборки), украинцы, белорусы, русские Белгорода (две выборки), русские Орла (две выборки), русские Ярославля, русские Костромы, русские Новгорода, русские Пскова, русские Минеральных Вод, русские Ростова-на-Дону, русские Саратова, русские Оренбурга, русские Томска.

ностью выборки.

Генетические взаимоотношения между популяциями: многомерное шкалирование

Положение популяций в пространстве двух первых размерностей многомерного шкалирования представлено на рис. 5. Пространственное размещение популяций наилучшим возможным способом отражает степень сходства отдельных генофондов друг с другом. Можно видеть, что все европейские популяции сконцентрированы в левой части графика. Тесное соседство популяций в европейском кластере указывает на единство генофонда изученных популяций (шведы, греки, поляки, чехи, словаки, целый ряд восточнославянских популяций, коми). В непосредственной близости располагаются еще два кластера: народов Волго-Уральского региона и народов Северного Кавказа. Примечательно, что многомерное шкалирование, в отличие от филогенетического анализа, помещает лезгин в общий кластер с даргинцами и аварцами. В правой же половине графика разместились азиатские популяции. Здесь самый крупный и обширный (т.е. генетически разнообразный) кластер сформирован южносибирскими и централь-

ноазиатскими популяциями. Несколько особняком расположены народы крайнего северо-востока Сибири (коряки и чукчи), формирующие собственный кластер. Наконец, восточноазиатские популяции (китайцы и корейцы) тоже формируют отдельный кластер. Любопытно, что популяция русских, несколько поколений проживающих в Китае [35], генетически неотличима от коренных народов Восточной Азии.

Можно сделать вывод, что панель из 12 аутоматических микросателлитных локусов, используемых в практической деятельности судебно-медицинских экспертов, оказывается высокоинформативной и для фундаментальных исследований генофонда. Это подтверждается, во-первых, согласованностью между генетической кластеризацией популяций по набору маркеров и географической (а также лингвистической) группировкой тех же популяций. Во-вторых, само размещение популяций в пространстве графика вторит их размещению в пространстве географической карты (например, коряки и чукчи располагаются в правом верхнем углу графика и в правом верхнем углу географической карты России). В-третьих, относительные размеры кластеров хорошо согласуются с ранее сформировавшимися в науке представлениями (например, убывание гетерозиготности с запада на восток, выраженная гетерогенность сибирского кластера). Укажем, что высокая межпопуляционная изменчивость в Сибири хорошо согласуется с низкой внутривидовой изменчивостью (гетерозиготностью) этих популяций (рис. 3), поскольку обе особенности являются типичными следствиями дрейфа генов, интенсивность которого повышена в малочисленных и изолированных популяциях Сибири. Еще один важный вывод – контраст между гомогенностью европейских популяций (географически столь далекие друг от друга популяции, как шведы, греки и русские, почти неразличимы на графике) и гетерогенностью других изученных регионов. Популяции Кавказа, Волго-Уральского региона, Южной Сибири, Северо-Восточной Сибири, Восточной Азии обладают резко отличающимися частотами аллелей. Популяции Сибири, кроме этого, еще и значительно различаются между собой.

Представляется, что этот факт может иметь и большое практическое значение, поскольку становится ясным, в каких географических пределах могут быть применимы базы данных о частотах маркеров, используемых в судебно-медицинской экспертизе. Например, при расчете вероятности случайного совпадения в ходе идентификации личности можно рекомендовать применение отдельных баз данных для коренных народов Кавказа, народов Волго-Уральского региона и Сибири, причем в последнем случае может потребоваться и более дробное райони-

Таблица 4. Идентификационные параметры 15 STR в некоторых популяциях

Популяция	Вероятность совпадения генотипов (MP)	MP в пересчете 1 из ...	Исключающая способность (PE)	Индекс отцовства (PI)
Белгород	1.66×10^{-16}	6.33×10^{15}	0.999998	742717
Орел	2.53×10^{-16}	3.95×10^{15}	0.9999992	1003109
Оренбург	1.06×10^{-16}	9.36×10^{15}	0.9999991	1065170
Ярославль	2.46×10^{-16}	4.04×10^{15}	0.9999997	3378695
Томск	3.44×10^{-18}	2.81×10^{17}	0.9999990	880293
Русские суммарно	3.19×10^{-18}	3.12×10^{17}	0.9999989	834233
Белорусы	9.11×10^{-17}	1.08×10^{16}	0.999997	284297
Украинцы	6.34×10^{-18}	1.56×10^{17}	0.9999995	1834277
Коми	5.60×10^{-17}	1.73×10^{16}	0.999998	451441
Марийцы	3.28×10^{-16}	3.04×10^{15}	0.999998	46918
Хакасы	7.42×10^{-17}	1.37×10^{16}	0.999991	192783
Белые американцы		1.83×10^{17}	0.9999994	1520000

рование. Одним из важнейших источников информации для составления этих баз данных может послужить информация о частотах аллелей в популяциях России, представленная в нашей работе.

Идентификационный потенциал 15 STR в популяциях России и сопредельных стран

С целью оценки возможности использования исследованной системы маркеров для ДНК-идентификации в судебно-медицинской экспертизе определили стандартные популяционно-статистические показатели, характеризующие идентификационный потенциал системы маркеров. Эти показатели включают вероятность случайного совпадения генотипов (MP, Matching Probability), вероятность дискриминации неродственных индивидов (PD, Power of Discrimination), исключающую способность (PE, Power of Exclusion), индекс отцовства (PI, Paternity Index). Показатели MP и PD используются в ДНК-идентификации личности, а значения PE и PI рассчитываются при определении отцовства. Значения этих показателей в некоторых популяциях, а также у белых американцев приведены в табл. 4.

В целом, все изученные популяции имели очень высокие значения дискриминационного потенциала системы PowerPlex 16. Вероятность случайного совпадения генотипов по 15 STR-маркерам для суммарной выборки русского городского населения составила 1 из 281 000 000 000 000 000 (1 из 281 квадриллиона) индивидов. В других популяциях этот показатель чуть ниже, но все равно значительно превышает все разумные пороги для ДНК-идентификации.

Следует также отметить, что показатели информа-

тивности определения отцовства во всех популяциях на несколько порядков превышают значения, установленные нормативными актами, действующими на территории Российской Федерации. Так, в части 7 «Инструкции по организации и производству экспертных исследований в бюро судебно-медицинской экспертизы», утвержденной приказом Минздрава РФ № 161 от 24.03.2003, установлены следующие уровни доказательности экспертного исследования: Байесова вероятность отцовства не ниже 0.9990 и индекс отцовства (PI) не ниже 1000 для случаев полного трио мать-ребенок-предполагаемый отец; и Байесова вероятность не ниже 0.9975 и PI не ниже 400 для дуэта ребенок-предполагаемый отец.

Полученные нами показатели информативности 15 STR для целей ДНК-идентификации в судебно-медицинской экспертизе в популяциях русских и украинцев либо превышают, либо очень близки к значениям у белых американцев США (референтные данные компании «Promega»). В других этнических группах России эти показатели несколько ниже в силу либо меньшего объема выборок, либо особенностей их популяционно-генетической структуры, однако, в любом случае остаются чрезвычайно высокоинформативными.

База данных «ДНК-идентификация RusDNAid»

Первичные данные о частотах аллелей 15 микросателлитных локусов набора PowerPlex 16 в 17 популяциях России и сопредельных стран представлены в разработанной нами базе данных RusDNAid. База данных размещена на веб-сайтах Института медицинской генетики СО РАМН (<http://www.>

medgenetics.ru/web-resources/pp16-rus/) и Института общей генетики имени Н.И. Вавилова РАН (www.vigg.ru/info/data_bases/human/DNAid). Приведенные частоты могут быть референтными (для соответствующей популяции или этнической группы) для расчета вероятностей идентификации для генетической экспертизы, включая идентификацию личности, тестирование отцовства и др. Кроме того, данные могут использоваться в популяционно-генетических сравнительных исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые для населения России и сопредельных стран получены оценки генетической вариабельности микросателлитных локусов, используемых в целях ДНК-идентификации в соответствии с международным стандартом такого рода исследований. Впервые оценена информативность и разрешающая способность полной панели STR-локусов, получены референтные частоты аллелей для городских популяций России, некоторых этнических групп Российской Федерации и ближнего зарубежья.

Идентификационные параметры систем для ДНК-идентификации личности на основе международного стандарта CODIS, включающего 13 STR-локусов или его расширенного варианта из 15 STR, составляющих набор PowerPlex 16 (референтные частоты аллелей и показатели идентификационной способности генотипирующих систем), оценены для большинства популяций стран Европы, США, Японии и ряда других государств. Эти референтные базы лежат в основе работы национальных служб судебно-медицинской экспертизы. В России референтная база данных по входящим в стандартные идентификационные панели локусам до настоящей работы

отсутствовала. Результаты представленной работы позволяют восполнить этот пробел и дают возможность привести стандарты типирования личности в судебно-медицинской экспертизе в соответствие с международной практикой.

Пространственная организация генетического разнообразия, выявленная по панели STR-маркеров, используемых для ДНК-идентификации, методами географии, филогенетического анализа и многомерного шкалирования отражает общую закономерность географической кластеризации популяций человека по различным типам генетических маркеров – от классического белкового полиморфизма до полногеномных наборов SNP (см., например, [22]); демонстрирует значительную подразделенность генофонда народов России и сопредельных стран и необходимость учета популяционно-генетической структуры при судебно-медицинских исследованиях и ДНК-идентификации личности в криминалистике. ●

Авторы благодарят компанию «Promega» за предоставленные наборы PowerPlex 16. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 07-04-01749, 09-04-00143, 10-04-01603, 10-06-00451, 11-04-01867), ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007–2012 гг.» (госконтракт № 16.512.11.2033), ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» (госконтракты № П321 и 02.740.11.0284) и Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Молекулярная и клеточная биология».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gill P, Fereday L, Morling N, Schneider P.M. // Forensic Sci. Int. 2006. V. 156. P. 242–244.
- www.promega.com
- Rowold D.J., Herrera R.J. // Forensic Sci. Int. 2005. V. 151. P. 59–69.
- Human Identification: The use of DNA markers / Ed. B. Weir. London: Kluwer Acad. Publ., 1995.
- Biesecker L.G., Bailey-Wilson J.E., Ballantyne J. // Science. 2005. V. 310. P. 1122–1123.
- Lincoln P., Carracedo A. // Forensic Sci. Int. 2000. V. 110. P. 3–5.
- Budowle B., Shea B., Niezgoda S., Chakraborty R. // J. Forensic Sci. 2001. V. 46. P. 453–489.
- Lessig R., Willuweit S., Krawczak M. // Leg. Med. (Tokyo). 2003. V. 5 Suppl 1. P. 160–163.
- Budowle B., Moretti T.R., Baumstark A.L., Defenbaugh D.A., Keys K.M. // J. Forensic Sci. 1999. V. 44. P. 1277–1286.
- Borys S., Vanstone H., Carmody G., Fournery R. // J. Forensic Sci. 2000. V. 45. P. 945–946.
- Kupersmid T., Calicchio T., Budowle B. // J. Forensic Sci. 1999. V. 44. P. 392–395.
- Gehrig C., Hochmeister M., Borer U.V., Dirnhofer R., Budowle B. // J. Forensic Sci. 1999. V. 44. P. 1035–1038.
- Borys S., Iwamoto R., Miyakoshi J., Carmody G., Fournery R. // J. Forensic Sci. 1999. V. 44. P. 1319.
- Bhoopat T., Leaungsiyakul T., Steger H.F. // Leg. Med. (Tokyo). 2006. V. 8. P. 198–200.
- Zhivotovsky L.A., Akhmetova V.L., Fedorova S.A., Zhirkova V.V., Khusnutdinova E.K. // Forensic Sci. Int. Genet. 2009. V. 3. P. E111–116.
- Малярчук Б.А., Wozniak M., Czarny J., Деренко М.В., Grzybowski T., Miscicka-Sliwka D. // Молекуляр. биология. 2007. Т. 41. № 1. С. 3–7.
- Шорохова Д.А., Степанов В.А., Удовенко Ю.Д., Новоселов В.П., Пузырёв В.П. // Молекуляр. биология. 2005. Т. 39. № 6. С. 965–970.
- Stepanov V.A., Melnikov A.V., Lash-Zavada A.Y., Kharkov V.N., Borinskaya S.A., Tyazhelova T.V., Zhukova O.V., Schneider Y.V., Shil'nikova I.N., Puzyrev V.P., Rybakova A.A., Yanovsky N.K. // Leg. Med. 2010. V. 12. № 5. P. 256–258.

19. Степанов В.А. Этногеномика населения Северной Евразии. Томск: Печатная Мануфактура, 2002. 244 с.
20. Балановская Е.В., Балановский О.П. Русский генофонд на русской равнине. М.: Луч, 2007. 416 с.
21. Хуснутдинова Э.К. Молекулярная генетика народов Волго-Уральского региона. Уфа: Гилем, 1999. 238 с.
22. Степанов В.А. // *Acta Naturae*. 2010. Т. 2. № 4(7). С. 18–34.
23. Guo S., Thompson E. // *Biometrics*. 1992. V. 48. P. 361–372.
24. Excoffier L., Laval G., Schneider S. // *Evolutionary Bioinformatics Online*. 2005. V. 1. P. 47–50.
25. Konjhodžić R., Kubat M., Škavić J. // *Int. J. Leg. Med.* 2004. V. 118. P. 119–121.
26. Jakovski Z., Nikolova K., Furac I., Masic M., Janeska B., Kubat M. // *Int. J. Leg. Med.* 2006. V. 120. P. 53–55.
27. Liao G., Liu T., Ying B., Sun L., Zou Y., Wang Z., Fan H., Wen F. // *J. Forensic Sci.* 2008. V. 53. № 1. P. 252–253.
28. Jacewicz R., Jedrzejczyk M., Ludwikowska M., Berent J. // *Forensic Sci. Int. Genet.* 2008. V. 2. № 1. P. 1–3.
29. Kovatsi L., Parsons T.J., Just R.S., Irwin J.A. // *Forensic Sci. Int.* 2006. V. 159. P. 61–63.
30. Montelius K., Karlsson A.O., Holmlund G. // *Forensic Sci. Int. Genet.* 2008. V. 2. № 3. P. 49–52.
31. Piatek J., Jacewicz R., Ossowski A., Parafiniuk M., Berent J. // *Forensic Sci. Int. Genet.* 2008. V. 2. № 3. P. 41–43.
32. Rebała K., Wysocka J., Kapińska E., Cybulska L., Mikulich A.I., Tsybovsky I.S., Szczerkowska Z. // *Forensic Sci. Int.* 2007. V. 173. № 2–3. P. 235–237.
33. Soták M., Petrejčíková E., Bernasovská J., Bernasovský I., Sovicová A., Boronová I., Svicková P., Bôžiková A., Gabriková D. // *Forensic Sci. Int. Genet.* 2008. V. 3. № 1. P. 21–25.
34. Szczerkowska Z., Kapińska E., Wysocka J., Cybulska L. // *Forensic Sci. Int.* 2004. V. 11. № 144(1). P. 69–71.
35. Zhu B.F., Yang G., Shen C.M., Qin H.X., Fan S.L., Deng L.B., Chen F., Chen L.P., Wang H.D., Wang Z.Y., Lucas R., Lian Z.M. // *Mol. Biol. Rep.* 2010. V. 37. P. 3889–3895.
36. Zhivotovsky L.A., Malyarchuk B.A., Derenko M.V., Wozniak M., Grzybowski T. // *Forensic Sci. Int. Genet.* 2009. V. 3. № 4. P. 111–116.
37. Simková H., Faltus V., Marvan R., Pexa T., Stenzl V., Broucek J., Horínek A., Mazura I., Zvárová J. // *Forensic Sci. Int. Genet.* 2009. V. 4. № 1. P. 15–17.
38. Soták M., Petrejčíková E., Bôžiková A., Bernasovská J., Bernasovský I., Sovicová A., Boronová I., Svicková P., Gabriková D., Mačeková S., Carnogurská J., Rebała K., Vlček D. // *Forensic Sci. Int. Genet.* 2010. V. 5. P. e53–62.
39. Rakha A., Yu B., Hadi S., Sheng-Bin L. // *Leg. Med.* 2009. V. 11. № 6. P. 305–307.
40. Nei M. *Molecular Population Genetics and Evolution*. Amsterdam: North-Holland Publ. Co., 1975. 290 p.
41. StatSoft, Inc. 2001. STATISTICA (data analysis software system), version 6. www.statsoft.com.
42. Powerstats Version 1.2, Promega Corporation.
43. Рычков Ю.Г., Балановская Е.В. // *Генетика*. 1992. Т. 28. С. 52–75.