

ИДЕНТИФИКАЦИЯ, ПРОИСХОЖДЕНИЕ И ГЕОГРАФИЧЕСКОЕ РАСПРОСТРАНЕНИЕ РЕДКИХ ЕВРАЗИЙСКИХ ГАПЛОТИПОВ ГЕНА АТМ

М. В. Олькова¹✉, С. М. Кошель², Г. Ю. Пономарев¹, А. А. Алимов¹¹ Медико-генетический научный центр имени Н. П. Бочкова, Москва, Россия² Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Изучение эволюционной изменчивости и географической распространенности гаплотипов гена АТМ в пределах Евразии дает возможность использовать эти данные при прогнозировании распространения заболеваний, ассоциированных с входящими в состав гаплотипов аллелями. Целью работы было провести поиск уникальных для территории Евразии гаплотипов гена АТМ на основе панели 28 полиморфных локусов, определяющих два основных «инь-ян»-гаплотипа. Исследование выполнено на основе данных об индивидуальных генотипах 28 локусов гена АТМ в 41 группе коренных народов Евразии. Идентификацию гаплотипов осуществляли с помощью программного обеспечения Haploview 4.1. Филогенетический анализ выполнен в среде RStudio посредством пакетов pegas и geneHapR. Картографическая визуализация частот гаплотипов гена АТМ реализована с использованием картографического пакета GeneGeo. Гаплотип H7j идентифицирован у автохтонных народов Северной Евразии, что свидетельствует о его локализованном происхождении. Для H7i выявлен частотный максимум среди финно-угорских народов севера и коренных народов северных территорий Евразии. Максимальная распространенность гаплотипа H8j наблюдается у населения юга Китая и Японии, что, вероятно, указывает на место его возникновения. Оставшиеся гаплотипы являются редкими и характерны для небольших географических регионов: H6j встречается у жителей Азии, H8i — Закавказья, H9i — в двух метагруппах народов Восточной Европы. Полученные данные свидетельствуют о наличии специфичных для народонаселения Евразии гаплотипов гена АТМ, подчеркивают вклад внутригенной рекомбинации в формировании гаплотипического разнообразия гена и акцентируют важность географического и демографического контекста в сохранении и распространении отдельных генетических вариантов.

Ключевые слова: АТМ, гаплотипы, инь-ян, Евразия, филогения, геногеография**Финансирование:** исследование выполнено в рамках Государственного задания для ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова».**Благодарности:** авторы благодарят доноров образцов ДНК и «Биобанк Северной Евразии» за предоставленный материал для исследования.**Вклад авторов:** М. В. Олькова — сбор и статистическая обработка данных, филогенетический анализ, картографический анализ, подготовка текста статьи; С. М. Кошель — картографический анализ; Г. Ю. Пономарев — статистическая обработка данных; А. А. Алимов — подготовка текста статьи, руководство исследованием.**Соблюдение этических стандартов:** исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова» (протокол № 1 от 29 июня 2020 г.). Все участники исследования подписали информированное согласие; данные деперсонифицированы.✉ **Для корреспонденции:** Марина Викторовна Олькова
ул. Москворечье, д. 1, г. Москва, 115522, Россия; genetics@inbox.ru**Статья получена:** 03.04.2026 **Статья принята к печати:** 30.04.2026 **Опубликована онлайн:** 23.05.2026**DOI:** 10.24075/vrgmu.2026.023**Авторские права:** © 2026 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

IDENTIFICATION, ORIGIN AND GEOGRAPHIC SPREAD OF RARE EURASIAN ATM HAPLOTYPES

Olkova MV¹ ✉, Koshel SM², Ponomarev GYu¹, Alimov AA¹¹ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

The exploration of ATM gene haplotype evolutionary variability and its geographic dissemination across Eurasia enables the utilization of these data to predict the distribution of diseases associated with alleles comprising these haplotypes. The study aimed to identify the ATM gene haplotypes unique to Eurasia based on the panel of 28 polymorphic loci determining two major “yin-yang” haplotypes. The analysis was conducted using individual genotype data for 28 ATM gene loci across 41 groups of indigenous Eurasian populations. Haplotypes were identified using the Haploview 4.1 software. Phylogenetic analysis was performed in RStudio using the pegas and geneHapR packages. Cartographic visualization of ATM haplotype frequencies was implemented using the GeneGeo cartographic package. The H7j haplotype was identified in indigenous peoples of North Eurasia, which suggests its localized origin. The maximum H7i frequency was reported for Finno-Ugric peoples of the north and indigenous peoples of the northern Eurasia. The highest H8j haplotype frequency is observed in populations of southern China and Japan, which probably indicates the place of its origin. The remaining haplotypes are rare, these are typical for small geographic regions: H6j is sporadically distributed across Asia, H8i is localized to Transcaucasia, and H9i is found in two meta-groups of Eastern European peoples. The data obtained suggest the presence of the ATM gene haplotypes specific for the population of Eurasia, emphasize the contribution of intragenic recombination in shaping the gene haplotype diversity, and highlight the importance of the geographic and demographic context for preservation and spread of distinct genetic variants.

Keywords: ATM, haplotypes, yin-yang, Eurasia, phylogeny, gene geography**Funding:** the study was conducted within the framework of the State Assignment for the Research Centre for Medical Genetics.**Acknowledgments:** the authors would like to thank DNA sample donors and Biobank of North Eurasia for biomaterial provided for the study.**Author contribution:** Olkova MV — data acquisition and statistical processing, phylogenetic analysis, cartographic analysis, manuscript writing; Koshel SM — cartographic analysis; Ponomarev GYu — statistical data processing; Alimov AA — manuscript writing, research management.**Compliance with ethical standards:** the study was approved by the Ethics Committee of the Research Centre for Medical Genetics (protocol No. 1 date 29 June 2020). All the subjects submitted the informed consent; the data were anonymized.✉ **Correspondence should be addressed:** Marina V. Olkova
Moskvorechye 1, Moscow, 115522, Russia; genetics@inbox.ru**Received:** 03.04.2026 **Accepted:** 30.04.2026 **Published online:** 23.05.2026**DOI:** 10.24075/brsmu.2026.023**Copyright:** © 2026 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Белковый продукт гена ATM (ataxia-telangiectasia mutated), играющий одну из ключевых ролей в регуляции клеточного цикла и репарации ДНК, является критически важным компонентом системы поддержания геномной стабильности. Гомозиготные или компаунд-гетерозиготные мутации в гене ATM приводят к развитию атаксии-телеангиэктазии — тяжелого наследственного синдрома, характеризующегося прогрессирующими неврологическими нарушениями, иммунодефицитом и повышенной предрасположенностью к злокачественным новообразованиям [1, 2]. Важно отметить, что гетерозиготные носители патогенных вариантов ATM также демонстрируют повышенный риск развития некоторых форм рака, в частности, рака молочной железы, что подчеркивает социальную и медицинскую значимость изучения генетического полиморфизма данного гена [3–5]. Современные исследования мутаций гена ATM, активно реализуемые в разных странах, проводятся как в группах онкологических больных (способствует изучению роли патогенных аллельных вариантов гена ATM в канцерогенезе), так и в когортах здоровых индивидов, что позволяет оценить распространенность носительства и выявить субклинические онкологические риски для совершенствования профилактических подходов [6–12].

Недавно проведенное генетическое исследование, включавшее анализ 3876 индивидов, представляющих 46 объединенных групп народов Евразии и Африки, выявило наличие протяженного блока неравновесного сцепления, состоящего из 28 высокочастотных полиморфных локусов, равномерно распределенных в пределах гена ATM, от 5'- до 3'-нетранслируемой области [4]. На основе анализа сцепления были идентифицированы 11 гаплотипов гена ATM, которые филогенетически разделились на две ветви, имеющие общее предковое происхождение: шесть гаплотипов отнесены к ветви I, а пять — к ветви J. Два наиболее распространенных гаплотипа этих ветвей (H6i и H5j), несущие взаимоисключающие аллельные варианты, так называемые гаплотипы «инь-ян» [13–15], являются доминирующими на территории Евразии и достигают суммарной частоты 93,7% [16]. Согласно современным представлениям, ветви I и J «инь-ян»-гаплотипов ATM сформировались в условиях длительной изоляции групп *Homo sapiens* на территории Африки на ранних этапах эволюции человека [14]. Последующая миграция привела к формированию существующего на данный момент распределения гаплотипов, наблюдаемого у современного коренного населения Африки. Однако распределение и частота гаплотипов ATM Евразии существенно отличаются от африканского континента. В частности, у коренного населения Евразии обнаружены лишь 5 из 11 известных на данный момент гаплотипов ATM, в то время как коренное население Африки сохранило полный спектр. Данные различия, по всей видимости, стали следствием дрейфа генов и отражают особенности миграционных процессов, происходивших при расселении человека из Африки. Детальный анализ генотипов, сформированных на основе гаплотипов ATM, показал, что в группах коренных народов Евразии преобладает гетерозиготный генотип по «инь-ян»-гаплотипам, что может быть обусловлено действием балансирующего отбора. Высокая частота гетерозигот по H6i и H5j гаплотипам, несущим взаимоисключающие аллели, предполагает возможность рекомбинации между гаплотипами «инь» и «ян» с последующим закреплением рекомбинантных форм в изолированных

группах. Параллельно не исключены случаи «обратных» мутаций в отдельных маркерах гаплотипов «инь» и «ян» и последующее повышение их частоты благодаря дрейфу генов. Подобные мутантные и рекомбинантные формы, несущие новые комбинации аллелей, могут обладать уникальными функциональными свойствами, влияющими на экспрессию гена ATM, стабильность его мРНК и кинетическую активность белка ATM. Целью представленного исследования был целенаправленный поиск уникальных для территории Евразии гаплотипов гена ATM на основе панели 28 полиморфных локусов, определяющих два основных «инь-ян»-гаплотипа, а также проведение филогенетического анализа их происхождения и оценка географической распространенности среди изученного населения Евразии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Источники данных о генотипах индивидов

Анализ основан на данных генотипов 3372 индивидов, представляющих 41 объединенную группу коренных народов Евразии, сформированную по принципу общего происхождения. Данные получены из двух независимых источников:

1) 1975 образцов ДНК из 27 метагрупп народов, проживающих на территории России и сопредельных государств, были предоставлены «Биобанком Северной Евразии». В выборку были включены образцы ДНК неродственных индивидов при условии самоидентификации их и их предков с определенной этнической группой на протяжении не менее трех поколений. Размер отдельных выборок варьировал от 41 до 129 человек. Для каждого индивидуума из массива данных полногеномного генотипирования с использованием Infinium Omni5Exome BeadChip Kit (Illumina Inc.) были извлечены аллельные варианты 28 полиморфных маркеров гена ATM;

2) генотипы 1397 индивидов из 14 групп коренных народов Евразии были получены из публичного архива проекта 1000 Genomes Project Phase 3 (Ensembl). Размеры отдельных выборок составляли от 85 до 113 человек.

Список метагрупп коренного населения, их сокращенные наименования и размер выборок представлены в табл. 1.

Проверка качества типирования образцов ДНК и полиморфных локусов гена ATM

Исключение некачественно типированных образцов производили исходя из стандартного порогового значения GenCall score, равного 0,15. Расчет процента генотипирования маркеров и образцов ДНК и проверку равновесия Харди–Вайнберга для всех локусов ATM производили с помощью пакета *snrStats* в программном обеспечении RStudio. Из исследования были исключены полиморфные маркеры и образцы с качеством типирования менее 95%.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка и анализ данных выполнены в интегрированной среде разработки RStudio (версия 2025.09.1+401, Posit, США) для языка программирования R (версия 4.5.1), а также с применением Microsoft Excel (Microsoft Corporation, США).

Таблица 1. Список метагрупп коренных народов, вошедших в исследование

Сокращенное название	Метагруппа коренных народов	Размер выборки
ALT	Народы Алтая	83
ANC	Предковая популяция	–
BASH	Башкиры	44
BEV	Бенгальцы	86
BKHY	Буряты, хамниганы, якуты	59
BRNW	Белорусы и русские северо-запада европейской части России	61
CDX	Дайцы из Сишуанбаньна, Китай	93
CHB	Хань из Пекина, Китай	103
CHKI	Чукчи, коряки, ительмены	75
CHS	Южные хань, Китай	105
ECAU	Народы Северо-Восточного Кавказа	123
ESN	Эсан из Нигерии	99
ETRC	Народы Восточного Закавказья	87
FE	Народы Дальнего Востока	104
FIN	Финны	99
GBR	Британцы	91
GIH	Гуджаратцы (Индия)	103
GWD	Гамбийцы из Западного округа, Гамбия	113
IBS	Испанцы	107
ITU	Телугу (Индия)	102
JPT	Японцы	104
KHMN	Ханты, манси, ненцы	63
KHV	Вьетнамцы	99
KKUN	Казахи, каракалпаки, уйгуры, ногайцы	53
KLMN	Монголы (другие группы) и калмыки	79
KOUD	Коми и удмурты	84
KV	Карелы и вепсы	59
LWK	Лухья, Кения	99
MCH	Марийцы и чуваша	53
MKH	Монголы (халха)	49
MOR	Мордва	41
MSL	Менде, Сьерра-Леоне	85
PJL	Пенджабцы, Пакистан	96
RN	Русские севера европейской части России	84
RNAR	Русские севера Архангельской области	75
RSE	Русские юго-востока европейской части России	62
ST	Сибирские татары	68
STU	Тамилы Шри-Ланки	102
TAD	Таджики, памирцы, ягнобцы	72
TAT	Татары	60
TSI	Итальянцы	107
TUTO	Тувинцы и тофалары	63
URSW	Украинцы и русские юго-запада европейской части России	129
UZTK	Узбеки, туркмены, киргизы	98
WCAU	Народы Северо-Западного Кавказа	91
WTRC	Народы Западного Закавказья	56
YRI	Йоруба, Нигерия	108

Поиск и идентификация гаплотипов гена *ATM*

Определение структуры гаплотипов и расчет частот их встречаемости производили с использованием программного обеспечения *Haploview 4.1* (Broad Institute, США).

Гаплотипы определяли по «методу доверительных интервалов» (алгоритм Габриэля) при условии, что 95% пар полиморфных локусов внутри блока демонстрировали величину $D' > 0,8$. На основании реконструированных гаплотипов *ATM* расчет частот

	n806057	n2228590	n6523850	n6009831	n2228592	n673855	n657418	n684677	n609261	n845485	n610972	n559558	n5595747	n609635	n227081	n227082	n227084	n227088	n227010	n227074	n227075	n425538	n419718	n227040	n894143	n227094	n227092	n4595	freq
ALLELE	A/G	G/A	T/C	C/T	A/C	G/A	C/T	T/C	C/T	G/A	T/C	T/C	T/C	A/G	G/A	A/G	C/T	G/A	G/T	G/A	C/T	A/C	C/A	C/T	G/A	A/C	T/G	T/G	
H0	G	A	T	C	A	A	C	T	T	A	C	T	T	A	A	A	C	A	G	G	C	A	A	C	G	A	G	T	1
H2i	G	A	T	C	C	A	C	T	T	A	C	C	T	A	A	G	C	A	G	A	C	A	A	T	G	C	G	G	48
H3j	G	G	T	T	A	A	C	T	C	G	C	T	T	A	G	A	C	G	G	G	C	A	C	C	G	A	T	T	86
H4i	G	A	T	C	C	A	T	T	T	A	C	C	C	A	A	G	T	A	T	A	T	C	A	T	A	C	G	G	12
H5j	A	G	T	T	A	G	C	T	C	G	T	T	T	A	G	A	C	G	G	G	C	A	C	C	G	A	T	T	265
H6i	G	A	C	C	C	A	T	C	T	A	C	C	C	G	A	G	T	A	T	A	T	C	A	T	A	C	G	G	203
H6j	G	A	T	T	A	G	C	T	C	G	T	T	T	A	G	A	C	G	G	G	C	A	C	C	G	A	T	T	42
H7i	A	A	C	C	C	A	T	C	T	A	C	C	C	G	A	G	T	A	T	A	T	C	A	T	A	C	G	G	67
H7j	A	G	T	T	A	G	C	T	C	G	T	T	T	A	G	A	C	G	G	G	C	A	C	C	G	A	G	T	48
H8i	G	A	C	T	C	A	T	C	T	A	C	C	C	G	A	G	T	A	T	A	T	C	A	T	A	C	G	G	12
H8j	A	G	T	T	A	G	C	C	T	A	C	T	T	A	G	A	C	G	G	G	C	A	C	C	G	A	T	T	61
H9i	G	G	C	C	C	A	T	C	T	A	C	C	C	G	A	G	T	A	T	A	T	C	A	T	A	C	G	G	14

Рис. 1. Гаплотипы гена ATM, встречающиеся в Евразии

генотипов в исследуемых группах был выполнен с применением пакета *plyr* [17] для R.

Филогенетический анализ

Филогенетический анализ был выполнен с помощью R-пакетов *pegas* [18] и *geneHapR* [19] согласно «принципу экономии». Входные файлы содержали данные о частотах гаплотипов в группах, умноженных на коэффициент 1000.

Картографический анализ

Картографическую визуализацию частот гаплотипов и генотипов гена ATM внутри каждой из групп проводили с помощью оригинального картографического пакета GeneGeo [20], разработанного под руководством Е. В. Балановской и О. П. Балановского. Расчеты частот для всей картографируемой территории выполнены методом средневзвешенной интерполяции с весовой функцией, обратно пропорциональной кубу расстояния и радиусом влияния 4000 км по формуле:

$$f(\mathbf{p}) = \frac{\sum f_i w_i}{\sum w_i}, \quad w_i = |\mathbf{p} - \mathbf{p}_i|^{-3},$$

где p — произвольная точка картографируемой территории, $f(p)$ — значение частоты в точке p , p_i — точки географической локализации метагрупп (узлы интерполяции), f_i — значение частоты в точке p_i , w_i — вес i -й точки, а суммирование ведется по всем точкам p_i , попадающим в круг радиуса 4000 км с центром в точке p . С целью избежать влияния искажений проекции карты на расчеты все расстояния в процессе интерполяции вычисляли на сфере. Для создания карт использовали трюйную проекцию Винкеля с центральным меридианом 60° в.д.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на основе данных об индивидуальных генотипах 28 локусов гена АТМ в 41 группе коренных народов Евразии. Все полиморфные маркеры в метагруппах соответствовали принципу равновесия Харди–Вайнберга. Выявлено шесть уникальных гаплотипов (рис. 1–4). Два из них, Н6j и Н8j, принадлежащие к J-ветви, с высокой вероятностью, возникли в результате кроссинговера между двумя наиболее частыми «инь-ян»-гаплотипами ветвей J и I — Н5j и Н6i (рис. 3А, рис. 4А). Н6j и Н8j были найдены исключительно в группах народов азиатского происхождения. Остальные четыре гаплотипа — Н7j, Н7i, Н8i, Н9i — отличаются от канонических «инь» и «ян» единичными нуклеотидными заменами и, следовательно, могут быть следствием как единичных точечных мутаций, так и рекомбинационного события (табл. 2).

В северо-восточной Европе были обнаружены два регион-специфичных гаплотипа, принадлежащих к разным ветвям: H7i (производный от ветви I) и H7j (производный от ветви J). Гаплотип H7i также встречается в Восточной Азии и у населения Финляндии, тогда как H7j, за исключением коренных народов Северной Евразии, нигде более не идентифицирован.

Картографический анализ показал, что гаплотип H7i (рис. 4Б), отличающийся от H6i заменой G на A в rs189037, вероятно, возник в прибрежных регионах севера Евразии у народов финно-угорского происхождения. В дальнейшем он распространился преимущественно на восток (вплоть до тихоокеанского побережья) и юг (до Альпийско-Гималайского горного пояса), и в меньшей степени — на запад. Максимальная частота встречаемости гаплотипа H7i зафиксирована в метагруппе «ханты и манси» (12,5%), а также в географической близкой группе «коми и удмурты» (7,5%). Частота ~5,5% наблюдается в метагруппах «тувинцы и тофалары» и «чукчи, коряки, ительмены». Гомозиготные

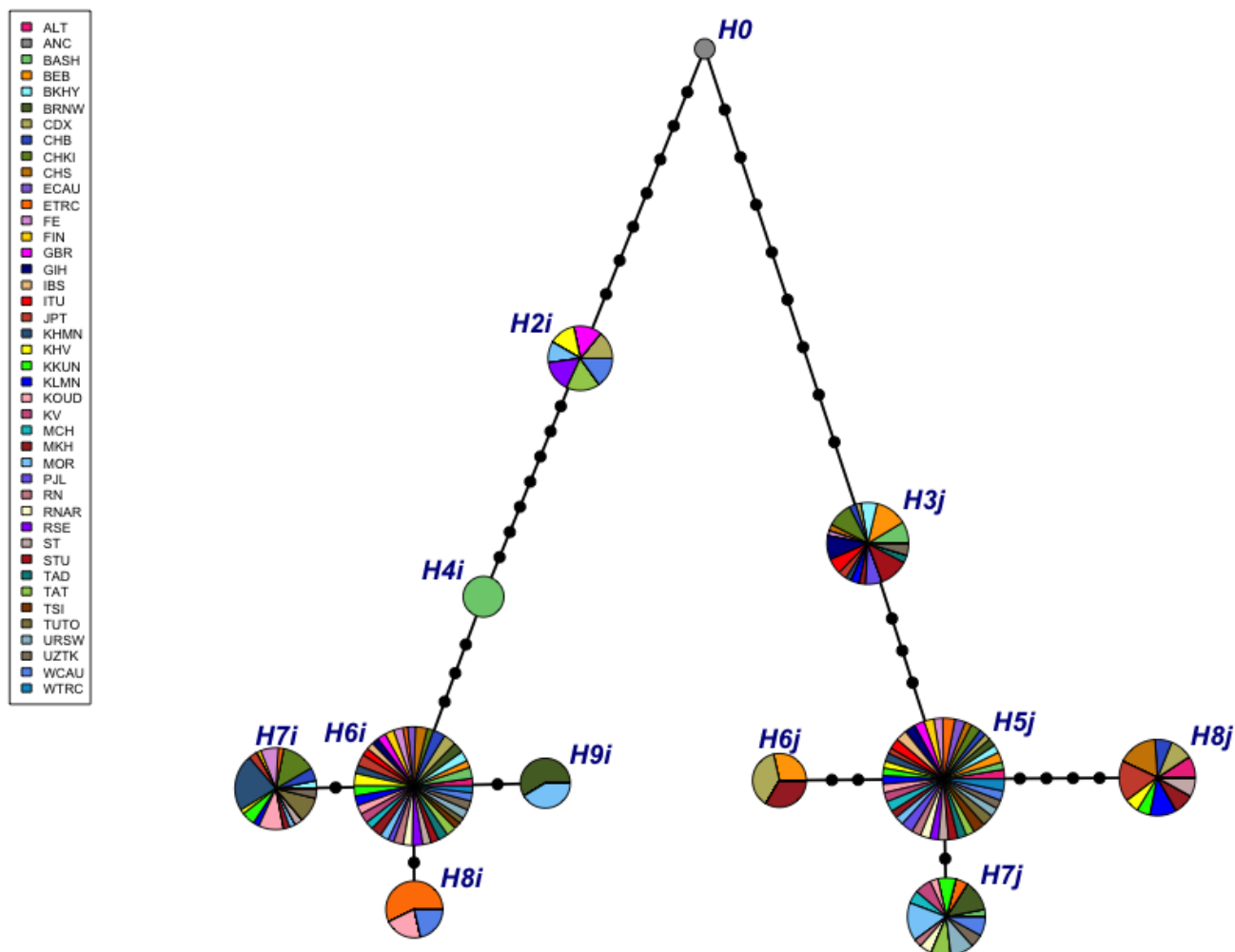


Рис. 2. Филогенетическая сеть гаплотипов гена ATM, встречающихся в Евразии

носители данного гаплотипа с частотой 1–2% были обнаружены в регионе его географического максимума у представителей тех же метагрупп («ханты и манси» и «коми и удмурты»).

Гаплотип H8j (рис. 3Г) отличается четырьмя нуклеотидными заменами (Т→С, С→Т, G→А, Т→С) в локусах rs664677, rs609261, rs645485 и rs619972 от гаплотипа H5j, в котором данные локусы занимают соседние 8–11 позиции. Данные замены соответствуют аллелям гаплотипа H6i, более распространенного в Восточной Азии. Наибольшую частоту H8j имеет в популяции хань южного побережья Китая и в Японии — ~6%. Картографический анализ выявил градиентное распространение H8j среди всех исследованных народов Восточной Азии, а также в метагруппах Северной Евразии азиатского происхождения («монголы-халха», «другие группы монголов и калмыки», «алтайцы», «сибирские татары» и «казахи, каракалпаки, уйгуры, ногайцы»), где данный гаплотип наблюдался с частотой от 2 до 4%.

Пространственное распределение гаплотипов H7i и H8j, характеризующееся отчетливым локальным максимумом частоты и ее прогрессивным убыванием по мере увеличения расстояния от него, с высокой вероятностью, указывает на действие эффекта основателя и длительную изоляцию предковых носителей данных гаплотипов. Сочетание относительно высоких наблюдаемых частот в максимумах и широкого географического распространения свидетельствует в пользу древнего происхождения данных гаплотипов.

Гаплотип H7j (рис. 3В), образованный заменой Т на G в локусе rs227092 гаплотипа H5j, можно охарактеризовать как «восточноевропейский», поскольку максимумы его частоты наблюдаются в Мордовии и метагруппе «белорусы и русские Северо-Запада европейской части России» (6,2 и 5% соответственно). H7j широко распространен у коренных народов востока Европы вплоть до Урала и Кавказа.

Достаточно редкий гаплотип H8i (рис. 4в), образованный заменой цитозина на тимин в положении rs600931, обнаруживается преимущественно у жителей Кавказа (частота 1–3%), что может указывать на его локальное распространение в условиях горной изоляции. H8i также был обнаружен у единичного представителя метагруппы «коми и удмурты».

Редкий «азиатский» гаплотип H6j (частота ~1–2%) встречается у дайцев (юго-запад Китая), монголов-халха из Монголии, а также у выходцев из Бангладеша (рис. 3Б). Он образован заменой аллелей А и G (характерных для H5j) на альтернативные аллели G и А (характерные для H6i) в соседних сцепленных локусах rs189037 и rs228590.

Гаплотип H9i (рис. 4Г) был обнаружен лишь у единичных представителей двух восточно-европейских групп народов — «белорусы и русские Северо-Запада европейской части России» и «мордва» (частота 1–2%). H9i отличается заменой аденина на гуанин в положении rs228590 гаплотипа H6i.

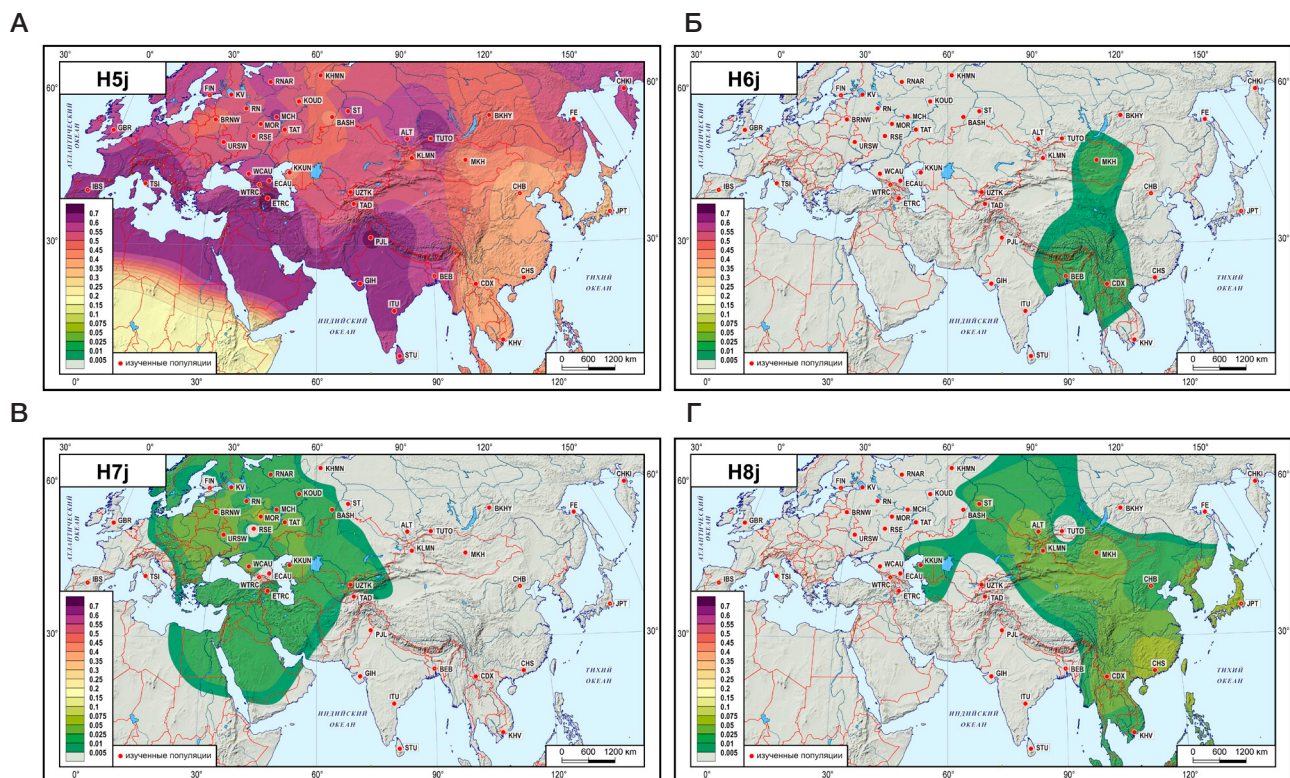


Рис. 3. Географическая распространенность гаплотипов ветви J гена ATM

В предшествующих исследованиях нами было установлено, что ген ATM характеризуется наличием консервативного блока неравновесия по сцеплению, образованного 28 внеэкзонными локусами, формирующими специфический гаплотип. Популяционный анализ выборок Евразии и

Африки продемонстрировал, что аллельные варианты данного гаплотипа распределены в соответствии с концепцией «инь-ян». Филогенетический анализ 11 выявленных гаплотипов ATM подтвердил существование двух независимых эволюционных ветвей, происходящих от предкового гаплотипа. При этом в изученных выборках за пределами африканского континента доминирующими

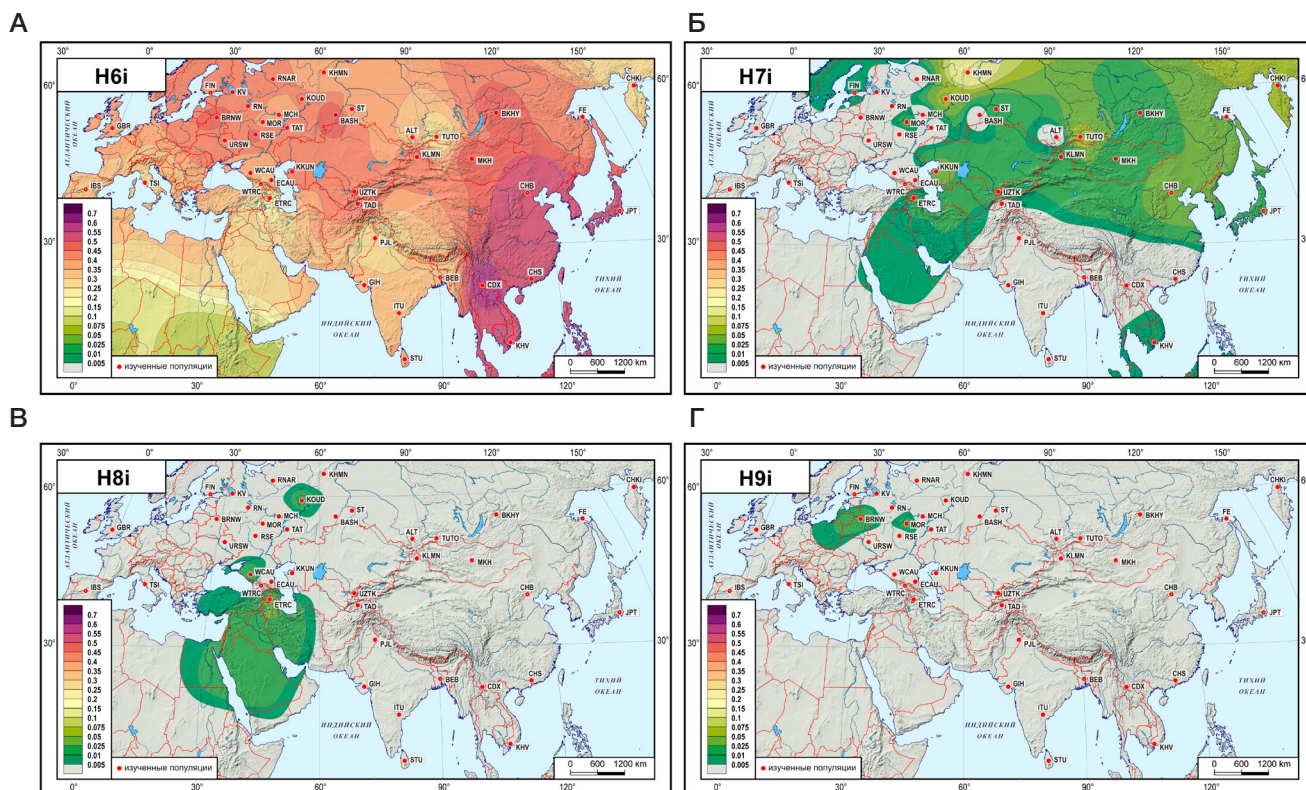


Рис. 4. Географическая распространенность гаплотипов ветви I гена ATM

Таблица 2. Сравнение аллельного состава «инь-ян» и «евразийских» гаплотипов ATM

Локусы гаплоглока	Сходство с гаплотипами «инь-ян»					
	H6i/H7i	H6i/H8i	H6i/H9i	H5j/H6j	H5j/H7j	H5j/H8j
rs189037	РЛ	+	+	РЛ	+	+
rs228590	+	+	РЛ	РЛ	+	+
rs623860	+	+	+	+	+	+
rs600931	+	РЛ	+	+	+	+
rs228592	+	+	+	+	+	+
rs672655	+	+	+	+	+	+
rs627418	+	+	+	+	+	+
rs664677	+	+	+	+	+	РЛ
rs609261	+	+	+	+	+	РЛ
rs645485	+	+	+	+	+	РЛ
rs619972	+	+	+	+	+	РЛ
rs599558	+	+	+	+	+	+
rs595747	+	+	+	+	+	+
rs609655	+	+	+	+	+	+
rs227061	+	+	+	+	+	+
rs227062	+	+	+	+	+	+
rs227064	+	+	+	+	+	+
rs227068	+	+	+	+	+	+
rs227070	+	+	+	+	+	+
rs227074	+	+	+	+	+	+
rs227075	+	+	+	+	+	+
rs425538	+	+	+	+	+	+
rs419716	+	+	+	+	+	+
rs227040	+	+	+	+	+	+
rs664143	+	+	+	+	+	+
rs227094	+	+	+	+	+	+
rs227092	+	+	+	+	РЛ	+
rs4585	+	+	+	+	+	+

Примечание: РЛ — предположительно рекомбинантный или мутантный локус; + — совпадающие в «инь-ян» и сравниваемом гаплотипах аллели; в названии столбца слева — гаплотип «инь-ян», к ветви которого относится сравниваемый гаплотип, указанный через черту справа.

во всех человеческих популяциях оказались гаплотипы H6i (частота от 21 до 56%) и H5j (от 32 до 72%). Повсеместно на территории Евразии наблюдалась высокая частота гетерозигот по указанному гаплотипам, несущим взаимоисключающие аллели, что послужило отправной точкой настоящего исследования, целью которого являлся поиск возможных рекомбинаций между «инь»- и «ян»-гаплотипами, а также выявление редких евразийских гаплотипов гена ATM. Таковые были обнаружены в ходе данной работы.

Проведенный нами картографический анализ показал, что уникальные ATM гаплотипы преимущественно сконцентрированы в периферийных и зачастую изолированных регионах, что подчеркивает ключевую роль демографических факторов в их сохранении.

В заключение можно сказать, что гаплотипы как группы генетических маркеров, наследуемые совместно, выступают в качестве «генетических подписей», отражающих историю народов и их взаимосвязи на протяжении тысячелетий. Изучение их распределения позволяет реконструировать древние пути расселения и выявить события, связанные с изменениями потоков генов, которые сформировали современный генетический ландшафт Евразии.

Наблюдаемая дивергенция гаплотипов ATM, выражающаяся в разделении на «инь»- и «ян»-варианты от общего предкового типа, свидетельствует о древнем эволюционном событии, оставившем отчетливый след в генетической структуре современных народов континента. Предположительно, такая дивергенция поддерживается действием балансирующего отбора, что, однако, требует дальнейшего изучения.

Критически важно, что точки рекомбинации, идентифицированные в данном исследовании, локализованы в некодирующих областях гена ATM, в непосредственной близости от регуляторных последовательностей и полиморфных локусов, ассоциированных с предрасположенностью к злокачественным новообразованиям. Это позволяет допустить, что вариации в экспрессии белкового продукта гена ATM могут быть обусловлены специфическими сочетаниями аллельных вариантов в составе гаплотипа у конкретного индивидуума. Следовательно, изучение гаплотипов ATM представляет значительный интерес не только для исследования эволюционных процессов, но и для медицинской генетики, в частности, для оценки индивидуальных рисков развития онкологических заболеваний и разработки персонализированных стратегий профилактики и терапии.

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование демонстрирует выраженную генетическую и географическую специфичность гаплотипов гена АТМ в группах коренных народов Евразии. Идентифицированные уникальные гаплотипы (Н6j, Н7j, Н8j, Н7i, Н8i, Н9i) характеризуются четкой географической привязкой и максимальной концентрацией в периферийных, зачастую демографически изолированных регионах, что подтверждает определяющую роль внутригенной рекомбинации, генетического дрейфа и историко-демографических процессов в формировании и сохранении региональных генетических профилей. Клинико-генетическая значимость полученных данных обусловлена локализацией возможных точек рекомбинации в некодирующих областях гена, непосредственно прилегающих к регуляторным последовательностям и полиморфным локусам, ассоциированным с

предрасположенностью к злокачественным новообразованиям. Это позволяет предположить, что специфические гаплотипы могут модулировать экспрессию гена АТМ, влияя на индивидуальный онкологический риск. Таким образом, изучение архитектуры гаплотипов АТМ представляет двойную ценность: оно углубляет понимание эволюционных механизмов формирования генетического разнообразия и открывает перспективы для развития персонализированной медицины, в частности, для стратификации риска развития рака и разработки таргетных превентивных стратегий. Дальнейшие исследования должны быть направлены на функциональную валидацию выявленных вариантов, вошедших в гаплотипы, уточнение эволюционных механизмов поддержания «инь-ян»-диморфизма, а также на интеграцию данных о частотах встречаемости выявленных гаплотипов в разных группах коренных народов в клинические модели прогнозирования и персонализированной терапии.

Литература

1. Amirifar P, Ranjouri MR, Lavin M, Abolhassani H, Yazdani R, Aghamohammadi A. Ataxia-telangiectasia: epidemiology, pathogenesis, clinical phenotype, diagnosis, prognosis and management. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2020; 16 (9): 859–71. DOI: 10.1080/1744666X.2020.1810570.
2. Асекретова Т. В., Андержанова Л. Х., Леонтьева М. Е., Родина Ю. А., Панферова А. В., Алексенко М. Ю., и др. Характеристика клинических и лабораторных проявлений в группе пациентов с синдромом атаксии-телеангиэктазии. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2022; 21 (3): 47–55. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-47-55.
3. Lee SA, Lee KM, Lee SJ, Yoo KY, Park SK, Noh DY, et al. Antioxidant Vitamin Intake, Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM) Genetic Polymorphisms, and Breast Cancer Risk. *Nutrition and Cancer*. 2010; 62 (8): 1087–94. DOI:10.1080/01635581.2010.492088.
4. Wang S, Zhang Y, Chen M, Wang Y, Feng Y, Xu Z, et al. Association of genetic variants in ATR-CHEK1 and ATM-CHEK2 pathway genes with risk of colorectal cancer in a Chinese population. *Oncotarget*. 2018; 9 (42): 26616–24. DOI: 10.18632/oncotarget.24299.
5. Mou J, Hu T, Wang Z, Chen W, Wang Y, Zhang W. ATM gene polymorphisms are associated with poor prognosis of non-small cell lung cancer receiving radiation therapy. *Aging*. 2020; 12 (8): 7465–79. DOI: 10.18632/aging.103094 PubMed PMID: 32329754.
6. Suspitsin E, Sokolenko A, Bizin I, Tumakova A, Guseva M, Sokolova N, et al. ATM mutation spectrum in Russian children with ataxia-telangiectasia. *European Journal of Medical Genetics*. 2020; 63 (1): 103630. DOI: 10.1016/j.ejmg.2019.02.003.
7. Podralska M, Dzikiewicz-Krawczyk A, Mosor M, Żurawek M, Iżykowska K, Słomski R, et al. The most frequent Polish ATM mutations are not susceptibility factors for tobacco-related cancers. *Arch Med Sci*. 2021; 17 (5): 1158–63. DOI: 10.5114/aoms.2020.94155.
8. Stankovic T, Kidd AMJ, Sutcliffe A, McGuire GM, Robinson P, Weber P, et al. ATM Mutations and Phenotypes in Ataxia-Telangiectasia Families in the British Isles: Expression of Mutant ATM and the Risk of Leukemia, Lymphoma, and Breast Cancer. *The American Journal of Human Genetics*. 1998; 62 (2): 334–45. DOI: 10.1086/301706. PubMed PMID: 9463314.
9. Fukunaga H, Taki Y, Prise KM. Diversity of ATM gene variants: a population-based genome data analysis for precision medicine. *Hum Genomics*. 2019; 13: 38. DOI: 10.1186/s40246-019-0234-2. PubMed PMID: 31443742; PubMed Central PMCID: PMC6708157.
10. Bu R, Siraj AK, Al-Rasheed M, Iqbal K, Azam S, Qadri Z, et al. Identification and characterization of ATM founder mutation in BRCA-negative breast cancer patients of Arab ethnicity. *Sci Rep*. 2023; 13 (1): 20924. DOI: 10.1038/s41598-023-48231-0.
11. Dalal Amandi AR, Jabbarpour N, Shiva S, Bonyadi M. Identification of Two Novel Pathogenic Variants of the ATM Gene in the Iranian-Azeri Turkish Ethnic Group by Applying Whole Exome Sequencing. *CG*. 2023; 24 (6): 345–53. DOI: 10.2174/0113892029268949231104165301.
12. Moslemi M, Vafaei M, Khani P, Soheili M, Nedaeinia R, Manian M, et al. The prevalence of ataxia telangiectasia mutated (ATM) variants in patients with breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Cell Int*. 2021; 21: 474. DOI: 10.1186/s12935-021-02172-8. PubMed PMID: 34493284; PubMed Central PMCID: PMC8424893.
13. Zhang J, Rowe WL, Clark AG, Buetow KH. Genomewide Distribution of High-Frequency, Completely Mismatching SNP Haplotype Pairs Observed To Be Common across Human Populations. *The American Journal of Human Genetics*. 2003; 73 (5): 1073–81. DOI: 10.1086/379154.
14. Dutta R, Mainsah J, Yatskiv Y, Chakraborty S, Brennan P, Khuder B, et al. Intricacies in arrangement of SNP haplotypes suggest “Great Admixture” that created modern humans. *BMC Genomics*. 2017; 18 (1): 433. DOI: 10.1186/s12864-017-3776-5.
15. Curtis D, Amos W. The human genome harbours widespread exclusive yin yang haplotypes. *Eur J Hum Genet*. 2024; 32 (6): 691–6. DOI: 10.1038/s41431-023-01399-5.
16. Olkova MV, Koshel SM, Ponomarev GYu, Alimov AA. Phylogenetic relationships of ATM polymorphic loci haplotypes in Eurasian and African populations | bioRxiv [Internet]. [cited 2026 Mar 20]. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2025.05.10.652950v3.full>.
17. Wickham H. The Split-Apply-Combine Strategy for Data Analysis. *Journal of Statistical Software*. 2011; 40 (1): 1–29. <https://www.jstatsoft.org/v40/i01/>.
18. Paradis E. PEGAS: an R package for population genetics with an integrated-modular approach. *Bioinformatics*. 2010; 26: 419–20. DOI: 10.1093/bioinformatics/btp696.
19. Zhang R, Jia G, Diao X. GeneHapR: an R package for gene haplotypic statistics and visualization. *BMC Bioinformatics*. 2023; 24 (1): 199. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12859-023-05318-9>
20. Кошель С. М. Геоинформационные технологии в геногеографии. Современная географическая картография. 2012; с. 158–166.

References

1. Amirifar P, Ranjouri MR, Lavin M, Abolhassani H, Yazdani R, Aghamohammadi A. Ataxia-telangiectasia: epidemiology, pathogenesis, clinical phenotype, diagnosis, prognosis and management. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2020; 16 (9): 859–71. DOI: 10.1080/1744666X.2020.1810570.
2. Asekretova TV, Anderzhanova LH, Leonteva ME, Rodina YuA, Panferova AV, Aleksenko MYu, i dr. Harakteristika klinicheskikh i laboratornykh proyavlenij v gruppe pacientov s sindromom ataksii-telangiektazii. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2022; 21 (3): 47–55. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-47–55. Russian.
3. Lee SA, Lee KM, Lee SJ, Yoo KY, Park SK, Noh DY, et al. Antioxidant Vitamins Intake, Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM) Genetic Polymorphisms, and Breast Cancer Risk. *Nutrition and Cancer*. 2010; 62 (8): 1087–94. DOI:10.1080/01635581.2010.492088.
4. Wang S, Zhang Y, Chen M, Wang Y, Feng Y, Xu Z, et al. Association of genetic variants in ATR-CHEK1 and ATM-CHEK2 pathway genes with risk of colorectal cancer in a Chinese population. *Oncotarget*. 2018; 9 (42): 26616–24. DOI: 10.18632/oncotarget.24299.
5. Mou J, Hu T, Wang Z, Chen W, Wang Y, Zhang W. ATM gene polymorphisms are associated with poor prognosis of non-small cell lung cancer receiving radiation therapy. *Aging*. 2020; 12 (8): 7465–79. DOI: 10.18632/aging.103094 PubMed PMID: 32329754.
6. Suspitsin E, Sokolenko A, Bizin I, Tumakova A, Guseva M, Sokolova N, et al. ATM mutation spectrum in Russian children with ataxia-telangiectasia. *European Journal of Medical Genetics*. 2020; 63 (1): 103630. DOI: 10.1016/j.ejmg.2019.02.003.
7. Podralska M, Dzikiewicz-Krawczyk A, Mosor M, Żurawek M, Iżykowska K, Słomski R, et al. The most frequent Polish ATM mutations are not susceptibility factors for tobacco-related cancers. *Arch Med Sci*. 2021; 17 (5): 1158–63. DOI: 10.5114/aoms.2020.94155.
8. Stankovic T, Kidd AMJ, Sutcliffe A, McGuire GM, Robinson P, Weber P, et al. ATM Mutations and Phenotypes in Ataxia-Telangiectasia Families in the British Isles: Expression of Mutant ATM and the Risk of Leukemia, Lymphoma, and Breast Cancer. *The American Journal of Human Genetics*. 1998; 62 (2): 334–45. DOI: 10.1086/301706. PubMed PMID: 9463314.
9. Fukunaga H, Taki Y, Prise KM. Diversity of ATM gene variants: a population-based genome data analysis for precision medicine. *Hum Genomics*. 2019; 13: 38. DOI: 10.1186/s40246-019-0234-2. PubMed PMID: 31443742; PubMed Central PMCID: PMC6708157.
10. Bu R, Siraj AK, Al-Rasheed M, Iqbal K, Azam S, Qadri Z, et al. Identification and characterization of ATM founder mutation in BRCA-negative breast cancer patients of Arab ethnicity. *Sci Rep*. 2023; 13 (1): 20924. DOI: 10.1038/s41598-023-48231-0.
11. Dalal Amandi AR, Jabbarpour N, Shiva S, Bonyadi M. Identification of Two Novel Pathogenic Variants of the ATM Gene in the Iranian-Azeri Turkish Ethnic Group by Applying Whole Exome Sequencing. *CG*. 2023; 24 (6): 345–53. DOI: 10.2174/0113892029268949231104165301.
12. Moslemi M, Vafaei M, Khani P, Soheili M, Nedaeinia R, Manian M, et al. The prevalence of ataxia telangiectasia mutated (ATM) variants in patients with breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Cell Int*. 2021; 21: 474. DOI: 10.1186/s12935-021-02172-8. PubMed PMID: 34493284; PubMed Central PMCID: PMC8424893.
13. Zhang J, Rowe WL, Clark AG, Buetow KH. Genomewide Distribution of High-Frequency, Completely Mismatching SNP Haplotype Pairs Observed To Be Common across Human Populations. *The American Journal of Human Genetics*. 2003; 73 (5): 1073–81. DOI: 10.1086/379154.
14. Dutta R, Mainsah J, Yatskiv Y, Chakraborty S, Brennan P, Khuder B, et al. Intricacies in arrangement of SNP haplotypes suggest “Great Admixture” that created modern humans. *BMC Genomics*. 2017; 18 (1): 433. DOI: 10.1186/s12864-017-3776-5.
15. Curtis D, Amos W. The human genome harbours widespread exclusive yin yang haplotypes. *Eur J Hum Genet*. 2024; 32 (6): 691–6. DOI: 10.1038/s41431-023-01399-5.
16. Olkova MV, Koshel SM, Ponomarev GYu, Alimov AA. Phylogenetic relationships of ATM polymorphic loci haplotypes in Eurasian and African populations | bioRxiv [Internet]. [cited 2026 Mar 20]. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2025.05.10.652950v3.full>.
17. Wickham H. The Split-Apply-Combine Strategy for Data Analysis. *Journal of Statistical Software*. 2011; 40 (1): 1–29. <https://www.jstatsoft.org/v40/i01/>.
18. Paradis E. PEGAS: an R package for population genetics with an integrated-modular approach. *Bioinformatics*. 2010; 26: 419–20. DOI: 10.1093/bioinformatics/btp696.
19. Zhang R, Jia G, Diao X. GeneHapR: an R package for gene haplotypic statistics and visualization. *BMC Bioinformatics*. 2023; 24 (1): 199. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12859-023-05318-9>
20. Koshel SM. Geoinformacionnye tekhnologii v genogeografii. *Sovremennaya geograficheskaya kartografiya*. 2012; s. 158–166. Russian.