

УДК 575.17

## Сравнение полиморфизма митохондриальной ДНК у крымских караимов и крымских татар

Ефетов К.А.<sup>1</sup>, Ходырев Д.С.<sup>2</sup>, Ефремов И.А.<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования

«Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»

295051, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных

видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства России

115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт биохимической физики имени Н.М. Эмануэля»

Российской академии наук

119334, Москва, ул. Косыгина, д. 4

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт общей генетики имени Н.И. Вавилова»

Российской академии наук.

119991, ГСП-1, Москва, ул. Губкина, д. 3

**Актуальность.** Два родственных тюркских народа: крымские караимы (караи) и крымские татары, сформировались как этносы на территории, входящей в настоящее время состав Российской Федерации. К настоящему времени генетический полиморфизм именно караев исследован явно недостаточно.

**Целью** данной работы было исследование полиморфизма митохондриальной ДНК человека для выяснения матричного происхождения представителей крымских караимов и крымских татар.

**Материалы и методы.** Для молекулярно-генетического исследования были отобраны биологические образцы от 45 обследуемых лиц (мужчин и женщин). Для всех образцов были отсеквенированы участки ГВС1, ГВС2 и ГВС3 контрольного региона мтДНК с последующим определением митотипов и гаплогрупп. Всё исследование было выполнено «слепым» методом – до получения генетических результатов информация о национальности и известных родственных связях отдельных обследуемых лиц не раскрывалась.

**Результаты.** Для исследованной выборки было показано существование нескольких матрично родственных групп лиц: все контрольные а priori родственные группы, а также вновь обнаруженные родственные группы. Для крымских караимов было выявлено десять, а для крымских татар – 13 различных субгаплогрупп мтДНК. На уровне мега-гаплогрупп четыре (N1, R0, JT, U) наблюдались как у крымских караимов, так и у крымских татар. Также проведено детальное сравнение митотипов и гаплогрупп крымских караимов и крымских татар друг с другом и с наиболее близкими митотипами представителей этих же и других народов, доступными в научной литературе, а также в открытых международных базах данных Eupor, FamilyTreeDNA, GeneBank и MITOMAP.

**Заключение.** Использование предикторов гаплогрупп мтДНК видится действительно необходимым при выполнении молекулярно-генетических экспертиз по идентификации личности и верификации возможного родства. Показана недостоверность и предвзятость выводов ряда авторов, которые вопреки результатам своих же молекулярно-генетических исследований пытаются обсуждать возможность «семитского происхождения» караев. Полученные нами результаты свидетельствуют о генетической близости и единстве происхождения двух тюркских народов – крымских татар и крымских караимов.

**Ключевые слова:** турки; крымские караимы; крымские татары; митохондриальная ДНК (мтДНК); полиморфизм; мтДНК-гаплотипы; мтДНК-гаплогруппы.

**Для цитирования:** Ефетов К.А., Ходырев Д.С., Ефремов И.А. Сравнение полиморфизма митохондриальной ДНК у крымских караимов и крымских татар. Патогенез. 2024; 22(4): 49–63.

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2024.04.49-63

**Для корреспонденции:** Ефремов Илья Алексеевич, e-mail: info@tapotili.ru

**Финансирование.** Работа выполнена при частичной финансовой поддержке гранта «Создание генетической базы данных крымских караимов-тюрок», полученного общественной организацией «Региональная национально-культурная автономия крымских караимов Республики Крым» (грантовая поддержка деятельности национально-культурных автономий и общественных организаций в Республике Крым в форме субсидий, протокол от 07.10.2020).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Благодарности.** Авторы благодарят всех доноров ДНК-образцов.

**Поступила:** 23.09.2024.

# Comparison of mitochondrial DNA polymorphism in Crimean Karaites and Crimean Tatars

Efetov K.A.<sup>1</sup>, Khodyrev D.S.<sup>2</sup>, Efremov I.A.<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Order of the Red Banner of Labor S.I. Georgievsky Medical Institute of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University  
Lenina Boulevard 5/7, Simferopol 295051, Russian Federation

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Institution «Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Medical Assistance and Medical Technologies» of Federal Biomedical Agency of Russia  
Orehovyi Boulevard 28, Moscow 115682, Russian Federation

<sup>3</sup> N.M. Emanuel Institute for Biochemical Physics of the Russian Academy of Sciences  
Kosygina str. 4, Moscow 119334, Russian Federation

<sup>4</sup> N.I. Vavilov Institute of General Genetics of the Russian Academy of Sciences  
Gubkina str. 3, Moscow 119991, GSP-1, Russian Federation

**Relevance.** Two related Turkic peoples: Crimean Karaites (*Karais*) and Crimean Tatars, were formed as ethnic groups on the territory that is currently part of the Russian Federation. To date, the genetic polymorphism of the Karai people has been studied insufficiently.

**The aim** of this work was to study the polymorphism of human mitochondrial DNA to elucidate the matrilineal origin of the Crimean Karaites and Crimean Tatars.

**Materials and Methods.** Biological samples from 45 subjects (men and women) were collected for molecular genetic study. For all samples, the HVS1, HVS2, and HVS3 segments of the control region of mtDNA were sequenced, followed by determination of mitotypes and haplogroups. The entire study was performed using a “blind” method – information about the nationality and known family ties of individual subjects was not disclosed until genetic results were obtained.

**Results.** The existence of several matrilineally related groups of individuals was shown for the studied samples: all control a priori related groups, as well as newly discovered related groups. Ten different mtDNA subhaplogroups were identified for Crimean Karaites and 13 for Crimean Tatars. At the level of mega-haplogroups, four (N1, R0, JT, U) were observed in both Crimean Karaites and Crimean Tatars. A detailed comparison of mitotypes and haplogroups of Crimean Karaites and Crimean Tatars with each other and with the closest mitotypes of representatives of the same and other peoples available in the scientific literature, as well as in the open international databases Empop, FamilyTreeDNA, GeneBank and MITOMAP was also carried out.

**Conclusion.** The use of mtDNA haplogroup predictors is seen as urgently necessary when performing molecular genetic examinations to identify individuals and verify possible kinship. The unreliability and bias of conclusions of a number of authors, who contrary to the results of their own molecular-genetic studies try to discuss the possibility of “Semitic origin” of the Karaites, is shown. The results obtained by us testify to the genetic closeness and unity of origin of two Turkic peoples – Crimean Tatars and Crimean Karaites.

**Key words:** Turkic people; Crimean Karaites; Crimean Tatars; mitochondrial DNA (mtDNA); polymorphism; mtDNA haplotypes; mtDNA haplogroups

**For citation:** Efetov K.A., Khodyrev D.S., Efremov I.A. [Comparison of mitochondrial DNA polymorphism in Crimean Karaites and Crimean Tatars]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2024; 22(4): 49-63. (in Russian)

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2024.04.49-63

**For correspondence:** Efremov Ilya Alekseevich, e-mail: info@tapotili.ru

**Funding.** This study was partly financially supported by the grant “Creation of a genetic database of the Crimean Karaites-Turks” received by the Public Organization “Regional National-Cultural Autonomy of the Crimean Karaites of the Republic of Crimea” (grant support for the activities of national-cultural autonomies and public organizations in the Republic of Crimea in the form of subsidies, protocol dated 07.10.2020).

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments.** The authors thank all DNA-sample donors.

**Received:** 23.09.2024.

**Сокращения:** БД – базы данных, ГВС – гипервариабельный сегмент мтДНК, ОНП (SNP) – однонуклеотидный полиморфизм (single nucleotide polymorphism), ПЦР – полимеразная цепная реакция, мтДНК – митохондриальная ДНК, п.н. – пар нуклеотидов, HГ – HaploGrep (предиктор гаплогрупп мтДНК), LHP – Length HeteroPlasmy (гетероплазмия по длине), PHP – Point HeteroPlasmy (точечная гетероплазмия по замене), rCRS – revised Cambridge Reference Sequence (пересмотренная Кембриджская референтная последовательность мтДНК).

## Введение

В данной работе мы исследовали полиморфизм мтДНК с целью выяснения матрилинейного происхождения представителей двух тюркских народов: крымских караимов и крымских татар.

Не следует путать (как это преднамеренно делают некоторые фальсификаторы) всех приверженцев караимской веры с представителями тюркского народа – крымскими караимами, также исповедующими караимизм. Караимизм сформировался в VIII веке как

самостоятельная монотеистическая религия, которая, как и две другие авраамические религии – христианство и ислам, признают Ветхий Завет в качестве священной книги и отвергают Талмуд (характерный для четвёртого авраамического направления – иудаизма). Караимское вероучение распространилось в Ираке, Сирии, Персии, Египте, Палестине, Хазарии (включая Крым), Византии. В настоящее время в мире насчитывается около 40 000 человек, исповедующих караимизм. Большин-

ство из них являются этническими арабами, есть среди них также тюрки, греки, славяне и представители других народов. Крымские караимы (караи) – тюркский народ, сформировавшийся как этнос на территории Крымского полуострова в результате генетического контакта тюрков-хазар и местного ираноязычного населения сарматской эпохи [1-8]. Сейчас в мире насчитывается всего около 2 000 крымских караимов-тюрков, из них в Крыму – 500. С территории Крыма караи в разные исторические периоды расселились на территории, входящие в настоящее время в состав Украины, Литвы, Польши, материковой России, Турции, Франции и других стран.

Крымских татар значительно больше: в Крыму – около 250 тысяч, в СНГ – ещё примерно 100 тысяч, а в целом во всех странах мира – около трёх миллионов.

В последнее время появился ряд работ, в которых на основе изучения полиморфных локусов Y-хромосомы (наследуемой патрилинейно) было подтверждено родство крымских караимов с другим тюркским народом – крымскими татарами [6-8], поэтому в данной работе мы предприняли попытку сравнить полиморфизм мтДНК (наследуемой матрилинейно) этих двух народов.

## Материалы и методы исследования

*Образцы.* Для молекулярно-генетического исследования были отобраны биологические образцы с помощью стандартных аптечных ватных палочек в виде соскобов защёчного (буккального) эпителия, полученных от 45 обследуемых лиц (мужчин и женщин). Забор биологических образцов проводился по стандартному протоколу, который доступен в сети Интернет: [https://tarotili.ru/doc/buccal\\_swab.pdf](https://tarotili.ru/doc/buccal_swab.pdf). После забора биологического материала ватные палочки помещались в индивидуальные стандартные промаркированные бумажные конверты и хранились при комнатной температуре.

Биологические образцы собирались в период с декабря 2020 г. по март 2024 г. в следующих населённых пунктах: Балаклава, Бахчисарай, Евпатория, Каштаны, Красный Мак, Приветное, Приморский, Приятное Свидание, Севастополь, Симферополь, Украинка, Феодосия, Чистенькое, Школьное, Ялта (все – Крым), а также Москва и Стамбул.

Применительно к национальности по женской линии, из 45 обследованных лиц 15 являлись крымскими татарами (все – мужчины) и 30 – крымскими караимами (17 мужчин и 13 женщин).

У 25 обследованных лиц крымскими караимами были и бабушки, и дедушки и по мужской, и по женской линиям. Из них 10 женщин (ЕК-01, ЕК-13, ЕК-15, ЕК-21, ЕК-38, ЕК-41, ЕК-43, ЕК-45, ЕК-47, ЕК-48) и 15 мужчин (ЕК-04, ЕК-05, ЕК-06, ЕК-08, ЕК-10, ЕК-11, ЕК-12, ЕК-19, ЕК-37, ЕК-39, ЕК-51, ЕК-52, ЕК-54, ЕК-65, ЕК-67). У оставшихся пяти человек крымскими караимами по материнской линии были бабушки, трое обследованных – женщины (ЕК-03, ЕК-40, ЕК-46) и двое – мужчины (ЕК-07 и ЕК-18).

Все обследованные крымские татары – мужчины и, за исключением образца ЕК-28 (Южный берег Крыма, Приветное), имеют происхождение из региона Крымских гор.

Для достоверности исследование было выполнено «слепым» методом – до получения генетических результатов информация о национальности и известных родственных связях не раскрывалась. При этом среди обследованных существовало четыре *a priori* (заведомо известные до начала генетического исследования) матрилинейно родственные группы, а именно: 1) ЕК-30 и ЕК-35 – родные братья, крымские татары; 2) ЕК-45 и ЕК-46 – двоюродные сёстры с общей бабушкой по материнской линии, крымские караимки; 3) ЕК-38 и ЕК-39 – племянница и дядя, крымские караимы; 4) ЕК-12 и ЕК-18 – дядя и племянник, крымские караимы.

*Соблюдение этических стандартов.* Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 года и её последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. От каждого из включённых в исследование участника было получено информированное добровольное согласие.

*Выделение ДНК.* Выделение ДНК из соскобов буккального эпителия проводили с использованием коммерческого набора реагентов «QIAamp DNA Investigator Kit» на автоматизированной станции «QIAcube Classic» (Qiagen, Нидерланды – Германия) в соответствии с инструкциями производителя, которые доступны в сети Интернет. Архивное хранение препаратов выделенной ДНК осуществляли при –20°С.

*Секвенирование участков ГВС1, ГВС2 и ГВС3 контрольного региона мтДНК.* ПЦР целевого участка мтДНК размером 1 333 п.н. для всех исследуемых образцов проводили с праймерами 15876F и 639R. Последующее сэнгеровское секвенирование амплифицированных участков мтДНК базово проводили с праймерами 15876F и 16471F, а также с праймерами 639R, 389R, 314F, 132R, H16236 – для дочитывания отдельных участков для сложных образцов. Последовательность всех перечисленных праймеров доступна в литературе [9, 10]. Постановку секвенирующих реакций и последующую очистку продуктов этих реакций проводили с использованием наборов реагентов «BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit» и «BigDye® XTerminator™ Purification Kit» (Applied Biosystems, США) в соответствии с инструкциями производителя. Секвенирование проводили на приборе «ABI PRISM 3500 Genetic Analyzer» (Applied Biosystems, США) в соответствии с инструкцией производителя. Все упомянутые инструкции доступны в сети Интернет.

Анализ полученных файлов электрофореграмм проводили с использованием специализированных компьютерных программ «Sequence Scanner» (Applied Biosystems, США) и «Vector NTI» (Invitrogen Corporation,

США). Выравнивание нуклеотидных последовательностей и сборку контигов в консенсусные последовательности для каждого из исследуемых образцов проводили по rCRS (NC\_012920) согласно рекомендациям, изложенным в специальной литературе [11-15].

**Определение гаплогрупп мтДНК.** Для определения гаплогрупп мтДНК и оценки уникальности установленных митотипов базово использовали международную электронную БД *Empor: mtDNA database* (v4/R13, <https://empor.online>), объём выборки сравнения в актуальной версии составил 48 572 человека [16-18].

При филогенетическом анализе и поиске совпадающих митотипов не учитывались следующие хорошо известные малоинформативные полиморфные позиции «вставки-делеции» (*InDels*): 309, 455, 463, 573, 16193, а также гетероплазмия по длине в перечисленных позициях. Филогенетическое выравнивание при определении гаплогрупп осуществлялось при следующих параметрах:

*“Phylogenetic alignment was estimated using SAM 2.0 on the basis of 5,440 haplogroup motifs (Phylotree, Build 17) following the phylogenetic concept and the recommendations of the ISFG and was derived from haplogroup”.*

Дополнительно подтверждение гаплогрупп для всех образцов проводили с использованием предиктора HaploGrep (v2.4.0), версия филогенетического дерева PT17-FU1, <https://haplogrep.i-med.ac.at/haplogrep2/index.html> [19-21].

Для совпадающих митотипов точная численная оценка значимости выявленных совпадений (в том числе с учётом позиций LHP) не проводилась, поскольку это не являлось целью настоящей работы. Частоту отдельных мутаций оценивали по БД MITOMAP [22, 23].

## Результаты исследования

Для всех 45 образцов были прочитаны нуклеотидные последовательности мтДНК в позициях 1-422, 494, 573 и 15935-16569 (по rCRS). В отсутствие мутации 573.XC диапазон прочтения ГВС2 и ГВС3 составил от 1-588 до 1-619 (максимальная позиция для используемой пары праймеров). В отдельных случаях диапазон уверенного прочтения ГВС1 составил позиции 15898-16569, что позволило учесть в них мутации 15924G и 15928A.

Результаты определения гаплогрупп по БД *Empor* и *HG* в высокой степени коррелировали между собой, за исключением отдельных случаев неоднозначности определения субгаплогруппы, которые будут обсуждаться ниже. В отличие от *Empor*, в *HG* реализован алгоритм численной оценки достоверности определения гаплогруппы (параметр *Quality*). При значениях этого параметра  $\geq 90\%$  определение гаплогруппы считается достоверным: *“High amount of polymorphisms explained by the sample’s haplogroup affiliation”*.

Установленные митотипы, субгаплогруппы и мега-гаплогруппы мтДНК для всех обследованных лиц представлены в **табл. 1**.

Анализ представленных в **табл. 1** данных позволил выявить несколько матрилиейно родственных групп лиц. В первую очередь, это все четыре контрольных *a priori* родственных групп.

Первая контрольная группа включала горных крымских татар ЕК-30 и ЕК-35, которые являются родными братьями. Для них был установлен абсолютно идентичный митотип с гаплогруппой J1c1b1a\*. Интересно, что и для горного крымского татарина ЕК-26 был установлен точно такой же митотип, что подразумевает его матрилиейное родство с ЕК-30 и ЕК-35, хотя до исследования ДНК такое родство не было известно.

Вторая контрольная *a priori* родственная группа включала двоюродных сестёр крымских караимок ЕК-45 и ЕК-46 с общей бабушкой по материнской линии. Для них также был установлен абсолютно идентичный митотип и определена гаплогруппа Н33с. Более того, ещё четыре крымских караима (ЕК-05, ЕК-06, ЕК-10, ЕК-41) оказались носителями идентичного митотипа, а мужчина ЕК-52 отличается от этой группы всего лишь гетероплазмией 309.1с. Поскольку позиция 309 является типичной «горячей точкой» (hotspot) таких мутаций, можно обоснованно полагать матрилиейное родство и для ЕК-52 с основной группой из шести полностью идентичных образцов. Важно, что до ДНК-исследования матрилиейное родство было известно только для ЕК-45 и ЕК-46.

Третья контрольная *a priori* родственная группа включала племянницу ЕК-38 и дядю ЕК-39 (его мама – бабушка племянницы, а его родная сестра – мама племянницы), крымские караимы. Для них также был установлен абсолютно идентичный митотип и определена гаплогруппа Т1а8а. Более того, ещё три крымских караима оказались носителями идентичного митотипа. Это крымская караимка ЕК-43 и четвёртая контрольная *a priori* родственная группа: крымские караимы дядя ЕК-12 и племянник ЕК-18. Важно, что до ДНК-исследования матрилиейное родство было известно только внутри двух пар, (ЕК-38, ЕК-39) и (ЕК-12, ЕК-18), но не между этими парами.

Таким образом, во всех четырёх контрольных *a priori* матрилиейно родственных группах известные степени родства были подтверждены молекулярно-генетическим тестом слепым методом (то есть до исследования ДНК родство не раскрывалось), что подтверждает достоверность полученных в данной работе результатов. Для последующего сравнительного анализа частот гаплогрупп из каждой такой пары заведомо родственных лиц (ЕК-12 и ЕК-18, ЕК-30 и ЕК-35, ЕК-38 и ЕК-39, ЕК-45 и ЕК-46) учитывались данные только для одного человека.

Для крымских караимов именно по результатам молекулярно-генетического исследования были выявлены пять новых матрилиейно родственных групп лиц.

Так, для женщин ЕК-03, ЕК-13 и ЕК-48 был установлен абсолютно идентичный митотип и определена гаплогруппа Н6. В БД *Empor* найдено пять точных совпадений

Сводные результаты генотипирования и определения гаплогрупп мтДНК для всех исследованных образцов

Образец (половая принадлежность)	Прочитанные позиции, по rCRS	Митотип, в отличиях от rCRS	Субгаплогруппа (*)	Мега-гаплогруппа
<b>крымские караймы (30 человек)</b>				
ЕК-47 (ж)	1-573, 15924-16569	73G, 199C, 250C, 263G, 309.1C, 309.2c (**), 315.1C, 494A, 573.XC, 15924G, 15968C, 16129A, 16148T, 16223T, 16391A, 16519C	I5a1b	N1
ЕК-15 (ж)	1-422, 494, 573, 15924-16569	73G, 199C, 250C, 263G, 309.1C, 309.2c, 315.1C, 494A, 573.XC, 15924G, 15968C, 16129A, 16148T, 16223T, 16391A, 16519C	I5a1b	N1
ЕК-40 (ж)	1-573, 15924-16569	73G, 199C, 250C, 263G, 309.1C, 309.2c, 309.3c, 315.1C, 494A, 573.XC, 15924G, 15968C, 16129A, 16148T, 16223T, 16391A, 16519C	I5a1b	N1
ЕК-04 (м) ЕК-08 (м)	1-422, 494, 573, 15924-16569	73G, 199C, 250C, 263G, 309.1C, 309.2c, 309.3c, 315.1C, 494A, 573.XC, 15924G, 15968C, 16129A, 16148T, 16223T, 16391A, 16519C	I5a1b	N1
ЕК-51 (м)	1-573, 15924-16569	73G, 199C, 204Y, 250C, 263G, 309.1C, 309.2c, 315.1C, 494A, 573.4C, 573.Xc, 15924G, 15968C, 16129A, 16148T, 16223T, 16391A, 16519C	I5a1b	N1
ЕК-37 (м) ЕК-54 (м)	1-619, 15935-16569	73G, 143A, 189G, 195C, 204C, 207A, 210G, 263G, 315.1C, 16051G, 16086C, 16201T, 16223T, 16265G, 16311C, 16519C	N1a3a (89%)	N1
ЕК-01 (ж) ЕК-11 (м)	1-619, 15935-16569	113T, 256T, 263G, 315.1C, 16145A, 16354T, 16356C, 16519C	H2a1i (83%)	R0
ЕК-65 (м)	1-588, 15898-16569	263G, 309.1C, 309.2c, 315.1C, 456T, 16304C	H5	R0
ЕК-03 (ж) ЕК-13 (ж) ЕК-48 (ж)	1-596, 15935-16569	239C, 263G, 309.1C, 309.2c, 315.1C, 16362C, 16482G	H6	R0
ЕК-05 (м) ЕК-06 (м) ЕК-10 (м) ЕК-41 (ж) ЕК-45 (ж) ЕК-46 (ж)	1-600, 15935-16569	263G, 315.1C, 16188T, 16519C	H33c	R0
ЕК-52 (м)	1-600, 15935-16569	263G, 309.1c, 315.1C, 16188T, 16519C	H33c	R0
ЕК-21 (ж)	1-588, 15935-16569	150T, 263G, 309.1C, 309.2c, 315.1C, 524.1A, 524.2C, 16067T, 16355T	HV1a1	R0
ЕК-07 (м) ЕК-67 (м)	1-588, 15935-16569	263G, 309.1C, 309.2c, 315.1C, 16311C, 16519C	H1+16311; H13a1a2+16311; H13a2b1; H1e1a4; H3+16311; H76; H80; HV+16311; (***)	R0
ЕК-12 (м) ЕК-18 (м) ЕК-38 (ж) ЕК-39 (м) ЕК-43 (ж)	1-588, 15928-16569	73G, 263G, 309.1C, 309.2c, 315.1C, 15928A, 16126C, 16163G, 16186T, 16189C, 16294T, 16325C, 16519C	T1a8a	JT
ЕК-19 (м)	1-619, 15935-16569	73G, 146C, 150T, 263G, 279C, 285T, 315.1c, 15954C, 16111T, 16249C, 16311C, 16327T	U1b (91%)	U
<b>крымские татары (15 мужчин)</b>				
ЕК-24 (м)	1-619, 15935-16569	73G, 263G, 298T, 315.1C, 489C, A523del, C524del, 16223T, 16362C, 16526A	D4g2 (94%)	D
ЕК-23 (м)	1-588, 15935-16569	73G, 143A, 189G, 195C, 204C, 207A, 210G, 263G, 309.1C, 309.2c, 315.1C, 16201T, 16223T, 16265G, 16311C, 16519C	N1a3a (95%)	N1

Продолжение табл. 1 см. на стр. 54

Образец (половая принадлежность)	Прочитанные позиции, по rCRS	Митотип, в отличиях от rCRS	Субгаплогруппа (*)	Мега-гаплогруппа
ЕК-34 (м)	1-573, 15935-16569	73G, 199C, 204C, 250C, 263G, 309.1C, 309.2c, 315.1C, 573.XC, 16129A, 16223T, 16391A, 16519C	I	N1
ЕК-28 (м)	1-588, 15935-16569	263G, 309.1C, 309.2C, 309.3c, 315.1C, 477C, 16519C	H1c	R0
ЕК-29 (м)	1-588, 15935-16569	263G, 309.1C, 309.2c, 315.1C, 456T, 16241C, 16304C	H5	R0
ЕК-31 (м)	1-588, 15935-16569	263G, 309.1C, 309.2C, 309.3c, 315.1C, 16519C	H2a2a	R0
ЕК-55 (м)	1-600, 15935-16569	263G, 315.1C, 16093C, 16189C, 16193.1C, 16193.2c, 16519C	H1f+16093	R0
ЕК-57 (м)	1-619, 15935-16569	263G, 309.1C, 309.2c, 315.1C, 16148T	H1au; H3b; H3u1; (***)	R0
ЕК-26 (м) ЕК-30 (м) ЕК-35 (м)	1-584, 15935-16569	73G, 185A, 210G, 228A, 263G, 295T, 309.1C, 309.2c, 315.1C, 462T, 482C, 489C, 16069T, 16126C	J1c1b1a*	JT
ЕК-25 (м)	1-619, 15935-16569	73G, 150T, 263G, 315.1C, 497T, 16093C, 16224C, 16311C, 16519C	K1a4a1*1	U
ЕК-27 (м)	1-619, 15935-16569	73G, 150T, 152C, 263G, 309.1C, 309.2c, 315.1C, 524.1A, 524.2C, 16086C, 16343G, 16390A	U3b1a1 (94%)	U
ЕК-32 (м)	1-619, 15935-16569	263G, 315.1C, 16219G, 16519C	U6a*b*d (83%)	U
ЕК-33 (м)	1-619, 15935-16569	73G, 152C, 263G, 315.1C, 16256T, 16261T, 16270T, 16291T, 16399G	U5a1a1+152 (90%)	U

**Примечания:** жирным шрифтом в соседних строках выделены матрилинейно родственные группы образцов с неполным совпадением митотипов. Различающиеся для таких групп мутации или диапазон прочитанных позиций также выделены жирным шрифтом.

(\*) В скобках приведены значения достоверности определения субгаплогрупп в случаях, когда эти значения отличаются от 100%.

(\*\*) строчными буквами обозначены замены, выявленные в состоянии гетероплазмы по длине (LHP).

(\*\*\*) Для отмеченных таким образом образцов точно установить субгаплогруппу мтДНК не представилось возможным.

для этого митотипа среди 4 586 человек из общемировой популяции, а именно в западно-евразийской европейской, американской и азиатской популяциях,  $p \approx 0,0011$  без учёта выявленной гетероплазмы 309.2c.

Для ЕК-01 и ЕК-11 также был установлен абсолютно идентичный митотип и определена гаплогруппа H2a1i. В БД Empor не было найдено точных совпадений для этого митотипа среди 4 559 человек из общемировой популяции,  $p \approx 0,00022$ . Примечательно, что по данным HG точность определения гаплогруппы в данном случае оказалась умеренно-критичной (83%), и две выявленные транзиции, 16356t->c и 256c->t, находятся в статусе индивидуальных полиморфизмов, не ассоциированных с определением гаплогруппы (*local priv. mutation – polymorphism not associated with haplogroup status*).

Для мужчин ЕК-07 и ЕК-67 также был установлен абсолютно идентичный митотип, кластер возможных гаплогрупп определён как [H+HV]. В БД Empor для этого митотипа было найдено четыре точных совпадения среди 4 586 человек из общемировой популяции, а именно в западно-евразийской и аборигенно-американской популяциях,  $p \approx 0,00087$  без учёта выявленной LHP 309.2c. Можно заключить, что это относительно распространённый митотип.

Для мужчин ЕК-37 и ЕК-54 также был установлен абсолютно идентичный митотип и определена гаплогруппа N1a3a. В БД Empor не было найдено точных совпадений для этого митотипа среди 4 559 человек из общемировой популяции,  $p \approx 0,00022$ . По данным HG точность определения гаплогруппы в этом случае оказалась умеренно-критичной (89%), и четыре выявленные транзиции, 16051a->g, 16086t->c, 16311t->c и 143g->a, находятся в статусе локальных частных (*local priv. mutation*).

Наконец, для образцов ЕК-04, ЕК-08 и ЕК-40 также был установлен абсолютно идентичный митотип и определена гаплогруппа I5a1b. В БД Empor не было найдено точных совпадений для этого митотипа среди 4 637 человек из общемировой популяции,  $p \approx 0,00022$ . Женщины ЕК-15 и ЕК-47 отличались от этого митотипа лишь отсутствием гетероплазмы 309.3c. Поэтому чрезвычайно вероятно, что все пять человек, ЕК-04, ЕК-08, ЕК-40, ЕК-15 и ЕК-47, представляют собой матрилинейно родственную группу. К этой группе очень близок и мужчина ЕК-51, у которого также отсутствует 309.3c, однако наблюдается гетероплазмия по замене 204Y (в отличие от всех остальных образцов с возвратной транзицией C204T!). Для митотипа ЕК-51 (с учётом именно 204Y) в БД Empor не было най-

дено точных совпадений среди 4 637 человек из общемировой популяции,  $p \approx 0,00022$ . Примечательно, что для всех шести образцов ЕК-04, ЕК-08, ЕК-40, ЕК-15, ЕК-47 и ЕК-51 выявлена трансверсия 494с->а со статусом полиморфизма, не описанного в использованной версии филогенетического дерева (*global priv. mutation, polymorphism not described in PhyloTree PT17-FUI*). С этой точки зрения мутация С494А является очень весомым аргументом для интерпретации уже всех шести образцов как матрилинейно родственной группы.

В целом, исследованная выборка содержит восемь разных матрилинейно родственных групп: одну у крымских татар и семь – у крымских караимов. При этом внутри всех «новых» таких групп у крымских караимов на момент начала генетического исследования какие-либо генеалогические данные, подтверждающие матрилинейное родство, отсутствовали, поэтому все такие образцы *a posteriori* (после выполнения ДНК исследования) учитывались как неродственные между собой лица.

Окончательно в сравниваемые по гаплогруппам выборки из матрилинейно неродственных человек были включены 14 крымских татар и 27 крымских караимов. Ввиду немногочисленности выборок установленные гаплогруппы огрублялись до уровня предковых мега-гаплогрупп. Для сравнительного анализа нами было выделено семь таких мега-гаплогрупп: D, N1 (включая I), N2 (включая W), N3, R0 (включая HV, H), JT, U (включая K) согласно актуальной версии №17 дерева PhyloTree [24].

Для крымских караимов было показано существование десяти различных субгаплогрупп: N1a3a, I5a1b, HV1a1, [N1+16311; HV+16311], H2a1i, H5, H6, H33c, T1a8a, U1b (мега-гаплогруппы N1, R0, JT, U). Для крым-

ских татар – 13 различных субгаплогрупп: D4g2, N1a3a, I, [N1au; H3b; H3u1], H1c, H1f+16093, H2a2a, H5, J1c-1b1a\*, U3b1a1, U5a1a1+152, U6a'b'd, K1a4a1\*1 (мега-гаплогруппы D, N1, R0, JT, U). Здесь и далее [в квадратных скобках] приведены кластеры всех равновероятных субгаплогрупп по данным предиктора HG. В табл. 1 эти образцы помечены (\*\*\*) и в ней приведены только возможные варианты субгаплогрупп, которые были установлены по БД Emorp. Неоднозначность определения субгаплогрупп для отдельных образцов будет обсуждаться ниже.

Четыре мега-гаплогруппы (N1, R0, JT, U) наблюдались в обеих сравниваемых группах. Мега-гаплогруппа D нами была отмечена только среди крымских татар (один мужчина). Сравнительное распределение мега-гаплогрупп мтДНК в исследованных выборках представлено на рис. 1.

## Обсуждение

Исходно для идентификации личности, установления родства и популяционной генетики исследовался единственный (наиболее полиморфный) участок мтДНК, гипервариабельный сегмент 1 (ГВС1), ограниченный позициями 16024–16365 по rCRS. Вскоре к ГВС1 были добавлены участки ГВС2 (позиции 73–340) и ГВС3 (позиции 438–576). Именно для этих диапазонов к настоящему времени накоплено наибольшее количество популяционных данных. Впоследствии рекомендуемые диапазоны прочтения ГВС были расширены до 15994–16375, 63–350 и 428–584 [14, 15]. В рамках выполненного нами исследования, расширенные ГВС1 и ГВС2 были прочитаны полностью для всех об-

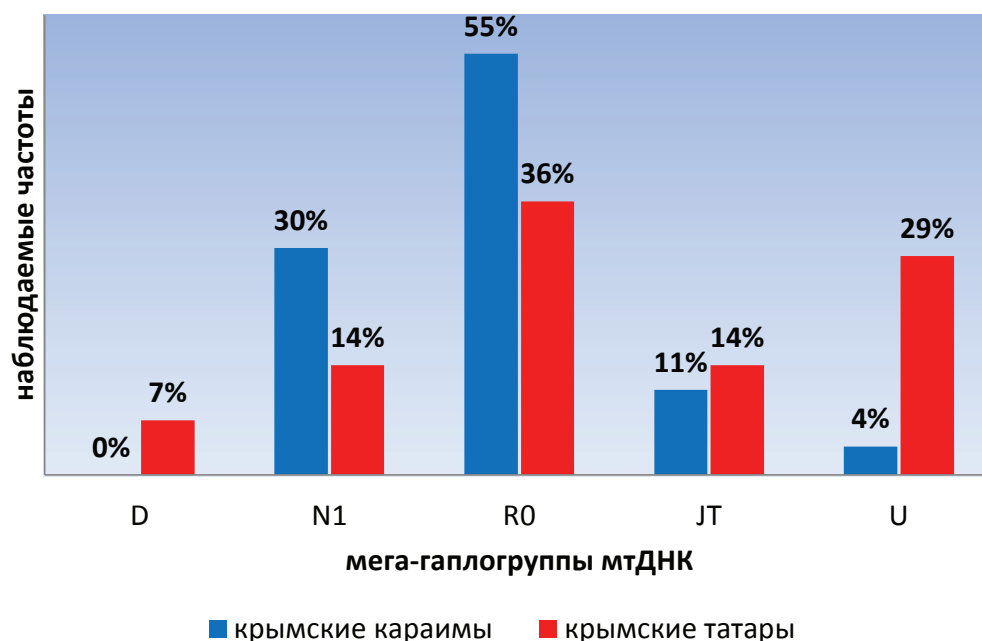


Рис. 1. Сравнительное распределение мега-гаплогрупп мтДНК в двух исследованных выборках.

разцов. ГВС3 полностью был прочитан для 37 из 45 образцов (82%). Во всех восьми «недочитанных» образцах был выявлен полиморфизм 573.XC, характеризующий ветвь N1a1 и подгруппы ниже.

Здесь уместно отметить, что использование rCRS как референтной последовательности в филогенетическом плане вовсе не является удобным и наглядным, поскольку эта последовательность была установлена для женщины европейского происхождения, относящейся к относительно молодой гаплогруппе H2a2a1 [11, 12, 24]. И все митотипы обозначаются в отличиях от этого референса. Поэтому в качестве альтернативной референтной последовательности мтДНК в 2012 году была предложена гипотетическая реконструированная «исторически исходная» последовательность мтДНК человека, *reconstructed Sapiens Reference Sequence, RSRS* [25]. К настоящему времени эта последовательность также достаточно широко используется как референтная, однако её использование имеет ряд недостатков и узких мест, поэтому rCRS продолжает оставаться, по сути, основным референсом [14, 26]. Дополнительную путаницу в корректность сравнения межлабораторных данных привносит использование отдельными лабораториями и других референтных последовательностей, например, йоруба (Yoruba reference sequence, NC\_001807, hg19).

Ранее нами был исследован полиморфизм микросателлитных локусов Y-хромосомы у крымских караимов (26 мужчин) и крымских татар (14 мужчин) [8]. В настоящей работе были исследованы 30 из этих мужчин с тем же обозначением образцов, а также образцы ещё двух крымских караимов и 13 крымских караимок. Образец ЕК-57 имеет смешанное караимско-татарское происхождение, поэтому по Y-хромосоме он был исследован как крымский караим, а по мтДНК – как крымский татарин. По результатам молекулярно-генетических исследований нами было показано существование новых (не предполагавшихся ранее) потенциально патрилинейно и матрилинейно родственных групп лиц для крымских караимов. И это даёт веские основания для проведения дополнительных, уже архивно-генеалогических исследований.

Для трёх образцов точно установить субгаплогруппу мтДНК не представилось возможным. Это образец **крымского татарина ЕК-57** [кластер N1au, N1au1, N1au1a, N1au1b, N3b\*, N3u1, HG = по 100% все] и образцы **крымских караимов ЕК-07 и ЕК-67** [кластер N1e1a4, N1+16311, N3+16311, N3h, N3h1, N3h3, N3h3\*, N3h3a, N3h3b, N3h5, N3h6, N3m, N13a1a2+16311, N13a2b1, N76, N80, HV+16311, HV+16311\*, HV9, HV10, HV11, HV11a, HV15\*1, HV15\*2, HV16, HV16\*, HV23, HV24, HG = по 100% все].

Сходный митотип был выявлен для крымского татарина ЕК-23 в сравнении с родственной группой крымских караимов ЕК-37 и ЕК-54 (субгаплогруппа N1a3a). ЕК-23 отличается от них наличием двух мутаций в 309 позиции (309.1C, 309.2c) и отсутствием мутаций 16051G и 16086C. При этом 16051 и 16086 для ЕК-

37 и ЕК-54 находятся в статусе индивидуальных полиморфизмов (не ассоциированных с определением гаплогруппы). Во всех трёх образцах выявлены транзиции 143g->a и 16311t->c в статусе частных мутаций. По БД Empor митотипы ЕК-23, ЕК-37 и ЕК-54 оказались уникальными.

Отдельной подветвью N1a является субгаплогруппа I (в другой терминологии – N1a1b2), которая нами была выявлена в обеих сравниваемых группах. Это I (ЕК-34, крымский татарин) и I5a1b (потенциально матрилинейно родственная группа крымских караимов из шести образцов ЕК-04, ЕК-08, ЕК-40, ЕК-15, ЕК-47, ЕК-51). Все митотипы оказались уникальными по БД Empor.

Отметим, что гаплогруппа N1a (без учёта I) является достаточно редкой – для европейских популяций частота менее 0,5%, чаще всего она наблюдается в Йемене, Саудовской Аравии (по 2,5%) и Казахстане (1,5%). Именно гаплогруппа I в европейских популяциях встречается с частотой около 2%, на Ближнем Востоке – менее 1%. I5a1 выявлена на Пиренейском полуострове, во Франции, Германии, Великобритании и Ирландии. Возраст установленных для крымских караимов субгаплогрупп оценивается как 18 118±5 247 лет (N1a, для N1a3a нет данных) и 11 062±4 661 год (I5a1, для I5a1b нет данных). Здесь и далее все оценки времени возникновения отдельных гаплогрупп приводятся по работе Бехара с соавторами [25].

Гаплогруппа U (включая K) была выявлена в обеих сравниваемых группах, для пяти образцов: U1b (крымский караим ЕК-19) и четыре крымских татарина U3b1a1 (ЕК-27), U5a1a1+152 (ЕК-33), U6a'b'd (ЕК-32), K1a4a1\*1 (ЕК-25). Все митотипы оказались уникальными по БД Empor. Гаплогруппа U является второй по частоте встречаемости после H и наиболее старой в Европе. Наиболее распространёнными и известными из подгаплогрупп U являются «западно-евразийские» K и U5a [27, с. 279]. И напротив, установленная для крымского караима ЕК-19 U1 для Европы является весьма редкой, с наибольшей частотой (до 4-6%) она встречается в восточной Европе, Анатолии, Ближнем Востоке, Индии, Сванетии и Дагестане. Более того, ЕК-19 не относится к подветви U1b2 (нет мутации C16214a), и данные противоречивы в отношении U1b3. Поэтому за счёт выявленных частных мутаций 150c->t и (редкой) 279t->c этот митотип может представлять отдельную, пока не охарактеризованную на актуальной версии PhyloTree подветвь U1b, аналогично данным по этой же гаплогруппе, обсуждаемым в работе Şarac et al. [28, 29]. Возраст U1b оценивается в 13 664±5 830 лет.

«Западно-евразийская» гаплогруппа H оказалась самой частой, она установлена для пяти крымских татар и 13 крымских караимов. При этом у крымских татар было выявлено пять разных субгаплогрупп (H1c, H1f+16093, H2a2a, [H1au; N3b; N3u1], H5), а у крымских караимов – четыре (H2a1i, H5, H6, H33c). Гаплогруппа H является наиболее типичной европейской га-



плогруппой (примерно 40% современного населения Европы), при этом – наиболее разнообразной (около 100 субкладов). В нашем исследовании она оказалась доминирующей в обеих сравниваемых группах с частотой 36% у крымских татар и 44% у крымских караимов.

Полагая возраст гаплогруппы Н в Европе и на Ближнем Востоке около 23–28 тысяч лет, ряд авторов отмечает, что частые в Европе субгаплогруппы Н существенно моложе распространённых в Азии субгаплогрупп (10–15 против 30–50 тысяч лет) [27, с. 261; 30]. При этом возраст Н6 в Центральной Азии авторами был оценен в  $40\,400 \pm 16\,400$  лет [30]. Однако в работе Бехара с соавторами приведены существенно иные оценки: возраст гаплогруппы Н датируется всего лишь как  $12\,846 \pm 773$  года, а достаточно частой субгаплогруппы Н6 –  $10\,946 \pm 1\,874$  года [25]. То есть разница в 3,7 раза по времени возникновения Н6. И в этом плане выявленные для крымских караимов четыре субгаплогруппы Н являются существенно разными по возрасту: относительно древние Н6 и Н5 ( $9\,878 \pm 1\,402$  года) и заметно более молодые Н2а1 ( $7\,713 \pm 1\,754$  года, для Н2а1i нет оценки), Н33 ( $7\,503 \pm 3\,659$  лет, для Н33с нет оценки).

Предковая по отношению к Н гаплогруппа HV была обнаружена только для крымских караимов (ЕК-07, ЕК-67, ЕК-21). Для идентичных образцов ЕК-07 и ЕК-67 точно определить субгаплогруппу не представилось возможным, что уже обсуждалось выше (возможны несколько субгаплогрупп Н или HV+16311). Митотип крымской караимки ЕК-21 оказался уникальным по БД Емрор, и возраст установленной для неё гаплогруппы HV1а1 оценивается в  $8\,255 \pm 4\,036$  лет.

Достаточно частая «западно-евразийская» гаплогруппа Т была обнаружена только у крымских караимов в уже обсуждавшейся выше потенциально матрично родственной группе из пяти человек, субгаплогруппа Т1а8а. С максимальной частотой Т1 встречается среди удмуртов Волго-Уральского региона (15%), в Румынии, на южных Балканах, в Ливане, Ираке, Турции, Закавказье (4,5–6%) и не отмечена среди саамов, евреев и аварцев. Т1а8 встречается в России, Украине, Италии, Испании, Ираке и Саудовской Аравии. Возраст Т1а (для Т1а8а нет данных) оценивается в  $14\,684 \pm 4\,823$  года.

Сестринская по отношению к Т и также «западно-евразийская» гаплогруппа J была, напротив, обнаружена только среди крымских татар: ЕК-26, ЕК-30, ЕК-35 (J1c1b1а\*). Субгаплогруппа J1c1b1а достаточно типична для Европы, и её возраст оценивается в  $5\,052 \pm 3\,445$  лет. В совокупности J и Т образуют мега-гаплогруппу JT, при этом возраст ветви J оценивается в  $34\,258 \pm 4\,886$  лет, а ветви Т – в  $25\,149 \pm 4\,668$  лет, то есть Т – существенно более молодая ветвь.

Для одного горного крымского татарина ЕК-24 была установлена «восточно-евразийская» мега-гаплогруппа D (D4g2), не выявленная у крымских караимов, и филогенетически существенно обособленная от остальных наблюдавшихся гаплогрупп. Митотип для ЕК-24 оказался уникальным по БД Емрор, дополнительно выявлена

транзиция 16526g->a в статусе локальной частной мутации. Гаплогруппа D очень широко распространена в Северной и Восточной Азии (Китай, Таиланд, Япония, Корея, Монголия, Сибирь, с частотами до 16–23%), также характерна для Центральной Азии, но для Европы является редкой, с частотой не более 1–2% [27, с. 257]. Субклад D4 также достаточно распространён и с максимальной частотой наблюдается на севере Восточной Азии, ранее он уже был выявлен у крымских татар [31, 32]. Возраст D4g2 оценивается в  $19\,801 \pm 3\,227$  лет.

Если говорить об уровне мега-гаплогрупп, то N1, R0, JT и U были выявлены как у крымских татар, так и у крымских караимов.

К сожалению, в отечественной и зарубежной литературе сравнительные популяционные данные по митотипам и гаплогруппам для крымских караимов и крымских татар представлены очень фрагментарно и недостаточно. Так, в работах Агджоян с соавторами крымские караимы по мтДНК не были исследованы вовсе, а по крымским татарам опубликованы только схематичные частоты выявленных гаплогрупп [6, 7, 31]. Отметим, что среди 53 обследованных горных крымских татар этими авторами было показано существование гаплогрупп N1b, I, W, U1, U2e, U3, U5a, U7, K, X, H, R0a, J, B, M9, D, T1, T2b и некоторых других. При этом доля гаплогруппы Н составила от 35 до 43% в выборках горных, южнобережных и степных крымских татар. В целом, наши результаты хорошо совпадают с вышеупомянутыми данными, поскольку гаплогруппы N1, I, U3, U5, U6, K, H, J, D были установлены и нами, и в обсуждаемых работах, при этом по нашим результатам доля гаплогруппы Н среди крымских татар составила 36%.

Международный проект крымских татар на сайте FamilyTreeDNA в открытом доступе на июль 2024 года содержал митотипы только для 29 образцов, БД GeneBank – всего две полные нуклеотидные последовательности мтДНК крымских татар (AF346974, FJ499497), гаплогруппы следующие: A18, D4a1e1, H1j, H1-T16189C!, H4a1, H4b, H5, H10g, H14a, HV6, J, J1c2f, M, M5a2a1a1, R0a, T1a1b, T1a-T152C!, U1a1a, U1a1a-G16129A!, U1b, U2e1b1, U3a'c, U3b1b, U4, U4a, U4a1, U5a1c, U5b1c2b, U5b1e, X2m [13, 32]. Митотипов, совпадающих с нашими данными, среди этих образцов крымских татар не выявлено.

По мтДНК крымских караимов нам удалось обнаружить только одно продолжительное исследование, результаты которого в разное время были отражены как минимум в трёх работах Брука с соавторами [33–35]. Эти результаты представлены также в международном проекте «Караимы Восточной Европы» на сайте FamilyTreeDNA в открытом доступе с 2021 года [36]. На июль 2024 года там были доступны митотипы и соответствующие им гаплогруппы для 17 исследованных образцов. Дополнительно в БД GeneBank выложены полные нуклеотидные последовательности мтДНК для трёх из этих 17 образцов: OQ981914, OQ987895, OQ989625 [13]. Из 17 человек 10 являлись мужчинами, пять – жен-

щинами, и для двоих половая принадлежность не указана. Один участник из Турции (kit #967858, U5a1c) добавился в проект на сайте позже и в работах Брука не обсуждается. За исключением трёх образцов, остальные обследованные являлись крымскими караимами с происхождением именно из Крыма – “ethnicity: Crimean Karaite; origin\_locality: Crimea”, “a man whose maternal line comes from the Crimea” [13, 34]. Для 17 человек установлены 13 разных митотипов на уровне ГВС1, ГВС2, ГВС3, которым соответствовали следующие гаплогруппы: Н, Н9а, НV-T16311C!, I, N1c (использовано старое обозначение для N1a3a), T1, U4, U5a1c. Пять митотипов не были обнаружены в нашем исследовании. Однако остальные восемь в существенной степени совпадают с профилями мтДНК, установленными в нашей выборке.

Так, мужчины ЕК-37 и ЕК-54 с идентичным митотипом полностью совпадают с женщиной FT#172871 (образец K17 в обозначениях Брука и соавторами). Этот митотип оказался уникальным при поиске как по БД Emrop (частота  $p \approx 0,00022$ ), так и по БД FamilyTreeDNA. Таким образом, матрилинейное родство всех трёх образцов не исключается.

Крымские караимы ЕК-01 и ЕК-11 с идентичным митотипом полностью совпадают с мужчиной FT#172870 (K16). Этот митотип также оказался уникальным при поиске как по БД Emrop ( $p \approx 0,00022$ ), так и по БД FamilyTreeDNA. Субгаплогруппа нами определена как H2a1i, тогда как до января 2022 года в работах Брука она не детализировалась до субклада, будучи обозначенной как Н. Между тем, по данным БД FamilyTreeDNA, на сегодняшний день субгаплогруппа H2a1i пятью единичными наблюдениями выявлена только в Италии, Болгарии, Греции и Турции (объём БД – 245 000 полных последовательностей мтДНК).

Группа из пяти потенциально матрилинейно родственных крымских караимов (родственники ЕК-12 и ЕК-18), (родственники ЕК-38 и ЕК-39) и ЕК-43 с идентичным митотипом практически полностью совпадает с мужчиной FT#178316 (K24). Для этого митотипа нами дополнительно выявлены два полиморфизма, не указанные для образца, исследованного в FamilyTreeDNA: 309.2с и 15928А. Однако это сугубо технические различия: гетероплазмия по длине вообще не указывается в БД FamilyTreeDNA, а позиция 15928 находится уже за пределами обязательного прочтению диапазона и не была исследована для образца FT#178316. Тем более что 15928А, как и 16294Т, является определяющей мутацией для мега-гаплогруппы Т. Совпадающий для всех шести образцов митотип оказался уникальным при поиске как по БД Emrop ( $p \approx 0,00022$ ), так и по БД FamilyTreeDNA. Субгаплогруппа нами определена как T1a8a, тогда как в работах Брука она до сих пор не детализируется до субклада, будучи обозначенной как T1. По данным БД FamilyTreeDNA, на сегодняшний день субгаплогруппа T1a8a единичными наблюдениями выявлена только в Иране и ОАЭ.

Крымские караимки ЕК-03, ЕК-13 и ЕК-48 с идентичным митотипом практически полностью совпадают с женщиной FT#161644 (K11). Единственное различие – установленная нами гетероплазмия 309.2с. Брук с соавторами указывают, что по БД FamilyTreeDNA этот митотип даёт совпадения с евреями-ашкеназами из Франции, Польши, Украины, Венгрии, сефардами из Марокко, арабами из Израиля. Однако *это утверждение не имеет никакого смысла*, так как они же отмечают, что на порядок больше совпадений выявлено и среди неевреев в Европе, особенно – в Ирландии и Германии. По БД Emrop нами было выявлено пять совпадений, все – в западно-евразийской метапопуляции, то есть, по нашему мнению, это просто достаточно частый митотип, в пять раз более частый, чем описанные выше:  $p \approx 0,0011$ , это примерно один из 900 человек. Субгаплогруппа нами определена как H6, тогда как в работах Брука она до сих пор не детализируется до субклада, будучи обозначенной как Н. По БД FamilyTreeDNA, на сегодняшний день субгаплогруппа H6 повсеместно выявлена в Европе и Северной Америке, с единичными наблюдениями на Ближнем Востоке. То есть это достаточно успешная именно западноевропейская ветвь: всего пять стран с числом выявлений H6 более 200 в каждой дают 57% наблюдений этой субгаплогруппы (США, Англия, Германия, Швеция, Ирландия). Поэтому *акцент на совпадениях этого митотипа именно с митотипами отдельных евреев или арабов выглядит совершенно абсурдно*, тем более что никаких локальных частных мутаций в митотипе нет.

Крымский караим из Стамбула ЕК-65 практически полностью совпал с мужчиной FT#178318 (K26). Единственное различие – установленная нами гетероплазмия 309.2с. Брук с соавторами указывают, что по БД FamilyTreeDNA этот митотип на уровне ГВС1+ ГВС2 даёт совпадения с евреями-ашкеназами из Австрии, Венгрии, Литвы, Польши, России, Украины. Однако *это утверждение опять не имеет смысла*, так как авторы далее отмечают, что множество совпадений этого митотипа выявлено и среди неевреев в Европе, например – в Греции, Польше, Швеции и Германии. По БД Emrop нами было выявлено четыре совпадения, все – в западно-евразийской метапопуляции, то есть, по нашему мнению, это также достаточно частый митотип:  $p \approx 0,00022$ , примерно один из 1 146 человек. Субгаплогруппа нами определена как H5, тогда как в работах Брука она до сих пор не детализируется до субклада, будучи обозначенной как Н. По БД FamilyTreeDNA, на сегодняшний день субгаплогруппа H5 повсеместно выявлена в Северной Америке и Европе, являясь успешной западноевропейской ветвью: пять стран дают 53% наблюдений этой субгаплогруппы (США, Англия, Германия, Ирландия, Швеция). *Акцент на совпадениях этого митотипа именно с митотипами отдельных евреев с нашей точки зрения выглядит также абсурдно, тем более что по нашим данным к этому митотипу оказался очень близок крымский татарин ЕК-29.*

Группа из пяти потенциально матрилинейно родственных крымских караимов ЕК-04, ЕК-08, ЕК-15, ЕК-40 и ЕК-47 с идентичным митотипом практически полностью совпадает с мужчиной FT#178314 (K13) и женщиной FT#172075 (K22). Различия по гетероплазмии по длине (309.2с и 309.3с) между отдельными нашими образцами в данном случае несущественны. Также несущественно различие по 573 позиции – 573.XC (все наши образцы) против 573.1С, 573.2С (образцы FamilyTreeDNA). Дополнительно для этого митотипа нами выявлены два полиморфизма, не указанные для образцов FamilyTreeDNA: 15924G и 15968С. Обе эти позиции находятся уже за пределами обязательного к прочтению диапазона и не были исследованы в FamilyTreeDNA. Они являются определяющими для подветвей N1a1b (15924) и I5a1b (15968). Брук с соавторами отмечают, что по БД FamilyTreeDNA этот митотип (на уровне только ГВС1) даёт единичные совпадения с сефардами из Алжира и Марокко и бедуинами из Израиля и Ливана. Однако *большее число совпадений по ГВС1 ими выявлено среди иевреев*, в Беларуси, Польше, Венгрии, Чехии, Австрии, Франции, Германии, Великобритании и Канаде. Установленный нами митотип (с учётом 15924 и 15968) оказался уникальным по БД Emorp ( $p \approx 0,00022$ ). Субгаплогруппа нами определена как I5a1b, тогда как до сентября 2023 года в работах Брука она не детализировалась до субклада, будучи обозначенной как I. По данным БД FamilyTreeDNA, на сегодняшний день субгаплогруппа I5a1b единичными наблюдениями выявлена только в Бразилии (четыре человека), Португалии, Алжире, Испании и Украине (по одному). То есть это очень редкая субгаплогруппа, для которой можно предположить португальское, то есть иберийское (западно-средиземноморское) происхождение. На уровне именно ГВС1+ГВС2 Брук с соавт. отмечают только три совпадения с сефардами: из Португалии (два) и Испании (один). Важно, что для всех сравниваемых образцов выявлена редкая трансверсия 494с->а со статусом глобальной частной мутации по HG. В БД MITOMAP на июль 2024 года содержалось только 10 последовательностей с этой мутацией. Из них для гаплогруппы I5a – только три, и частота этой мутации для представителей I5a составляет всего 4,2% (3 из 72 последовательностей). Из этих трёх I5a-494A полных мтДНК-последовательностей (GenBank) для JQ704713 страна происхождения неизвестна, но она была использована в работе Бехара с соавторами, а MZ920647 и MZ920942 происходят из Испании, при исследовании 1 126 современных жителей Испании и Португалии [25, 37]. Это подтверждает наше предположение о западно-средиземноморском происхождении I5a1b. *Наличие редкой мутации 494A девавирует многочисленные совпадения митотипа с разными популяциями, перечисленные Бруком с соавторами, обнаруженные ими на уровне ГВС1.*

Обследованный нами крымский караим ЕК-51 также очень близок к обсуждаемой группе, обладает 494А, но дополнительно характеризуется вари-

абельностью 573.4С, 573.Xс, а также чёткой гетероплазмией 204Y. Пока субгаплогруппа I5a1b является терминальной ветвью на PhyloTree с двумя референтными последовательностями в GenBank – JQ704713 (494A, 573.2С) и EF660917 (женщина из Италии, 494С, 573.1С), обе 204Т и без 309.1С. Поэтому сравнительное исследование полных мтДНК-последовательностей крымских караимов I5a1b с 494А и верификация их родственных связей, несомненно, представляет интерес, поскольку может позволить выделить новую подветвь внутри I5a1b.

Группа из семи потенциально матрилинейно родственных крымских караимов с идентичным митотипом ЕК-05, ЕК-06, ЕК-10, ЕК-41, ЕК-52 и *a priori* родственницы ЕК-45 и ЕК-46 полностью совпадает с мужчинами FT#162765 (K12) и FT#172872 (K18), а также практически полностью – с женщиной FT#178315 (K23). Единственное отличие ЕК-52 от остальных обследованных по гетероплазмии 309.1с в данном случае совершенно несущественно. Брук с соавторами отмечают, что по БД FamilyTreeDNA митотип K12 и K18 на уровне только ГВС1 даёт множественные (abundant) совпадения, включая одного сефарда, одного ашкеназа и несколько иевреев, например, семь итальянцев. *Смысл такого поиска и описания равен нулю, поскольку в следующих фразах авторы описывают совпадения уже на уровне ГВС1 + ГВС2, и ни о каких евреях речи уже нет* – Чехия, Англия, Германия, Италия, Украина. По БД Emorp нами было выявлено одно совпадение, в западно-евразийской американской популяции, то есть это относительно редкий митотип,  $p \approx 0,00022$ . Субгаплогруппа нами определена как H33с, тогда как в работах Брука она до сих пор не детализируется до субклада, будучи обозначенной как H. По данным БД FamilyTreeDNA, на сегодняшний день субгаплогруппа H33с единичными наблюдениями выявлена только в Великобритании (три человека), Германии, Венгрии, Хорватии (по два человека), Италии, Польше, Боснии и Герцеговине, Чехии, Турции, США (по одному). Субгаплогруппа H33с пока является терминальной ветвью на PhyloTree с двумя референтными последовательностями, обследованными являлись жители Англии и Италии. По нашему мнению, это достаточно редкая, но именно западно-европейская субгаплогруппа.

Весьма интересным является образец крымской караимки K23 из работы Брука с соавторами, которая отличалась от описанных выше образцов лишь наличием гетероплазмии 199Y. Для неё позже была установлена полная последовательность мтДНК (GenBank: OQ987895) и гаплогруппа определена по YFull MTree как H132a. Однако это альтернативная версия филогенетического дерева, находящаяся в стадии разработки, и на PhyloTree такой ветви вовсе нет. По PhyloTree мутация 16188Т является определяющей именно для субгаплогруппы H33с. В работе Брука с соавт. митотип кодирующего участка мтДНК указан только по референсу RSRS. По rCRS полный митотип

этого образца будет записан следующим образом: **199Y, 263G, 315.1C, 750G, 1438G, 3849A, 4769G, 4976G, 8628T, 8860G, 8863A, 13581C, 15326G, 16188T, 16519C**. Однако результат определения гаплогруппы по предиктору HG для полного митотипа неожиданно оказывается малодостоверным: H (79%), остальные гаплогруппы ещё меньше, в том числе H33c (73%). Мутация G8863A приводит к замене аминокислотного остатка, кодируемого геном *ATP6* (V113M), и для всех возможных вариантов гаплогрупп по HG находится в статусе глобальной частной мутации. В БД MITOMAP на июль 2024 года содержалось только шесть полных последовательностей мтДНК с этой мутацией, её частота около 0,01%: помимо анализируемой OQ987895 (гаплогруппа H) три относятся к гаплогруппе T и по одной – к H3b и J1d. Другие позиции образца K23 также вызывают вопросы: например, для ожидаемой H33c отсутствует замена G10373A. Таким образом, это или техническая ошибка секвенирования отдельных позиций (что более вероятно с нашей точки зрения) или же действительно редчайший уникальный митотип. Естественно, что по БД FamilyTreeDNA на декабрь 2023 года Брук с соавторами не обнаружили ни одного совпадения этого полного митотипа. *Поэтому обсуждать сходство митотипа K23 с еврейскими либо другими митотипами не представляется возможным.*

Наконец, крымские караимы EK-07 и EK-67 с идентичным митотипом практически полностью совпали с женщиной FT#N3232 (K28). Это галицийская караимка из Ивано-Франковска, митотип которой был установлен в рамках международного проекта National Geographic's Genographic Project (ethnicity: Galician Karaite; origin\_locality: Ukraine, East Galicia, Ivano-Frankivsk). Два различия на уровне ГВС1–ГВС3 заключаются в установленных для наших образцов гетероплазмии 309.2с и замены 16519С. Вариант 309.2с по изложенным выше соображениям несущественен для сравнительного анализа, а позиция 16519 имеет максимальную частоту мутаций среди всех позиций мтДНК человека. Поэтому можно предположить отдалённое матрилинейное родство для образцов EK-07, EK-67 и K28. На уровне только ГВС1–ГВС3 по результатам предиктора HG эти три образца попадают в абсолютно одинаковый достаточно обширный кластер возможных гаплогрупп на уровне H+HV, а именно: [H1e1a4, H1+16311, H3+16311, H3h, H3h1, H3h3, H3h3\*, H3h3a, H3h3b, H3h5, H3h6, H3m, H13a1a2+16311, H13a2b1, H76, H80, HV+16311, HV+16311\*, HV9, HV10, HV11, HV11a, HV15\*1, HV15\*2, HV16, HV16\*, HV23, HV24].

По rCRS полный митотип образца K28 (последовательность GenBank: OQ989625) будет записан следующим образом: 263G, 309.1C, 315.1C, 622R, 750G, 1438G, 2706G, 3027C, 4769G, 7028T, 7621Y, 8860G, 12757C, 12879C, 13305T, 15326G, 16311C. Однако результат определения гаплогруппы по предиктору HG и для полного митотипа оказывается умеренно достоверным: вероятность HV+16311 составляет 89%,

остальные гаплогруппы ещё меньше (HV=88%). При этом транзиции T3027C, T12757C, T12879C находятся в статусе локальных частных, а C13305T – в статусе глобальной частной мутации. Мутация T12757C приводит к замене аминокислотного остатка, кодируемого геном *ND5* (F141L). В БД MITOMAP на июль 2024 года содержалось 19 полных последовательностей мтДНК с этой мутацией, её частота около 0,03%: помимо анализируемой OQ989625 (гаплогруппа обозначена как HV) остальные относятся к гаплогруппам M7c, C4b, D1, P9a, H, J1b, U. В отношении образца K28 Брук с соавторами прямо упоминают именно четыре «экстра-мутации», не характерных для гаплогруппы HV+16311, и указывают, что все эти мутации были подтверждены дополнительным обследованием дочери K28 [35]. То есть *это снова редчайший уникальный митотип, для которого обсуждать сходство с какими-либо еврейскими митотипами просто не представляется возможным.*

Таким образом, выполненный выше подробный сравнительный анализ сходных митотипов, установленных в нашем исследовании и в работах Брука с соавторами, во всех восьми проанализированных случаях позволяет уверенно заключить, что *реальных генетических обоснований «семитской» версии происхождения крымских караимов в работах Брука с соавторами не имеется.* Учитывая, что такое обоснование было выполнено Бруком с соавторами на основании генетических данных всего лишь для 16 человек, их протяжённое во времени «исследование» носит откровенно манипулятивный и заказной характер.

## Заключение

Достоверность выполненных нами исследований подтверждена «слепым» методом анализа контрольных групп с заведомо известным матрилинейным родством.

Использование предикторов гаплогрупп мтДНК видится настоятельно необходимым при выполнении молекулярно-генетических экспертиз по идентификации личности и верификации возможного родства, поскольку позволяет вычленивать в анализируемых митотипах редкие мутации в статусе «глобальных частных» и «локальных частных» и оценить их статистическую значимость.

Показана недостоверность и предвзятость выводов Брука с соавторами [33–35], которые, во-первых, достаточно частые митотипы, встречающиеся как у семитов, так и у несемитов, сравнивают с митотипами крымских караимов, делая акцент только на первой группе; а во-вторых, маскируют редкость и уникальность отдельных митотипов, игнорируя в своём обсуждении некоторые выявленные полиморфизмы в статусе глобальных и/или локальных частных мутаций.

Наши исследования при сравнении генетических профилей крымских караимов и крымских татар показали генетическую близость этих двух тюркских народов.

## Список литературы

- Алексеев В.П. *Очерк происхождения тюркских народов Восточной Европы в свете данных краниологии. В кн. Вопросы этногенеза тюркоязычных народов Среднего Поволжья.* Казань: АН СССР, 1971: 232–271.
- Алексеев В.П. *В поисках предков. Антропология и история.* М.: Советская Россия, 1972: 272–288.
- Караимы. *Большая Советская Энциклопедия. Второе издание.* М.: Большая Советская Энциклопедия, 1953; 20: 110.
- Караимы. *Большая Советская Энциклопедия. Третье издание.* М.: Большая Советская Энциклопедия, 1973; 11: 379.
- Хитъ Г.Л. *Дерматолифика народов СССР.* М.: Наука, 1983. 280 с.
- Агджоян А.Т., Кузнецова М.А., Качанов Н.В., Лукьянова Е.Н., Схаляхо Р.А., Балаганская О.А., Атраментова Л.А., Виллемс Р., Балановская Е.В., Балановский О.П. *Тюркоязычные народы Крыма в генетическом пространстве Северной Евразии (анализ генофондов крымских татар и караимов по маркерам Y-хромосомы).* 50 лет ВОГИС: успехи и перспективы. Сборник тезисов Всероссийской конференции с международным участием, Москва, 8–10 ноября 2016 г. М.: 2016: 64.
- Агджоян А.Т., Качанов Н.В., Юсупов Ю.М., Макмак Н.И., Мустафаева Л.А., Атраментова Л.А., Балановская Е.В. Генетическая летопись Крымского полуострова по данным о генофондах караимов, крымских татар и греков. *Вестник антропологии.* 2017; 39(3): 91–97.
- Ефетов К.А., Харламов С.Г., Ефремов И.А. Полиморфизм микросателлитных локусов Y-хромосомы у крымских караимов и крымских татар. *Патогенез.* 2023; 21(3): 62–74. DOI: 10.25557/2310-0435.2023.03.62-74
- de Camargo M.A., Paneto G.G., de Mello A.C., Martins J.A., Barcellos W., Cicarelli R.M. No relationship found between point heteroplasmy in mitochondrial DNA control region and age range, sex and haplogroup in human hairs. *Mol. Biol. Rep.* 2011; 38(2): 1219–1223. DOI: 10.1007/s11033-010-0220-1
- Haber M., Youhanna S.C., Balanovsky O., Saade S., Martínez-Cruz B., Ghassibe-Sabbagh M., Shasha N., Osman R., el Bayeh H., Koshel S., Zaporozhchenko V., Balanovska E., Soria-Hernanz D.F., Platt D.E., Zalloua P.A. mtDNA lineages reveal coronary artery disease-associated structures in the Lebanese population. *Ann. Hum. Genet.* 2012; 76(1): 1–8. DOI: 10.1111/j.1469-1809.2011.00682.x
- Anderson S., Bankier A.T., Barrell B.G., de Bruijn M.H.L., Coulson A.R., Drouin J., Eperon I.C., Nierlich D.P., Roe B.A., Sanger F., Schreier P.H., Smith A.J.H., Staden R., Young I.G. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature.* 1981; 290(5806): 457–465. DOI: 10.1038/290457a0
- Andrews R.M., Kubacka I., Chinnery P.F., Lightowlers R.N., Turnbull D.M., Howell N. Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA. *Nat. Genet.* 1999; 23(2): 147. DOI: 10.1038/13779
- GeneBank. *The Nucleotide database.* Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide>. Дата обращения: 01.07.2024.
- Parson W., Gusmão L., Hares D.R., Irwin J.A., Mayr W.R., Morling N., Pokorak E., Prinz M., Salas A., Schneider P.M., Parsons T.J., DNA Commission of the International Society for Forensic Genetics. DNA Commission of the International Society for Forensic Genetics: revised and extended guidelines for mitochondrial DNA typing. *Forensic Sci. Int. Genet.* 2014; 13: 134–142. DOI: 10.1016/j.fsigen.2014.07.010
- Tully G., Bär W., Brinkmann B., Carracedo A., Gill P., Morling N., Parson W., Schneider P. Considerations by the European DNA Profiling (EDNAP) group on the working practices, nomenclature and interpretation of mitochondrial DNA profiles. *Forensic Sci. Int.* 2001; 124(1): 83–91. DOI: 10.1016/s0379-0738(01)00573-4
- Huber N., Parson W., Dür A. Next generation database search algorithm for forensic mitogenome analyses. *Forensic Sci. Int. Genet.* 2018; 37: 204–214. DOI: 10.1016/j.fsigen.2018.09.001
- Parson W., Dür A. EMPOP -- a forensic mtDNA database. *Forensic Sci. Int. Genet.* 2007; 1(2): 88–92. DOI: 10.1016/j.fsigen.2007.01.018
- Zimmermann B., Röck A., Huber G., Krämer T., Schneider P.M., Parson W. Application of a west Eurasian-specific filter for quasi-median network analysis: Sharpening the blade for mtDNA error detection. *Forensic Sci. Int. Genet.* 2011; 5(2): 133–137. DOI: 10.1016/j.fsigen.2010.10.003
- Dür A., Huber N., Parson W. Fine-tuning phylogenetic alignment and haplogrouping of mtDNA sequences. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(11): 5747. DOI: 10.3390/ijms22115747
- Kloss-Brandstätter A., Pacher D., Schönherr S., Weissensteiner H., Binna R., Specht G., Kronenberg F. HaploGrep: a fast and reliable algorithm for automatic classification of mitochondrial DNA haplogroups. *Hum. Mutat.* 2011; 32(1): 25–32. DOI: 10.1002/humu.21382
- Weissensteiner H., Pacher D., Kloss-Brandstätter A., Forer L., Specht G., Bandelt H.J., Kronenberg F., Salas A., Schönherr S. HaploGrep 2: mitochondrial haplogroup classification in the era of high-throughput sequencing. *Nucleic Acids Res.* 2016; 44(W1): W58–W63. DOI: 10.1093/nar/gkw233
- Lott M.T., Leipzig J.N., Derbeneva O., Xie H.M., Chalkia D., Sarmady M., Procaccio V., Wallace D.C. mtDNA variation and analysis using MITOMAP and MITOMASTER. *Curr. Protoc. Bioinformatics.* 2013; 1(123): 1.23.1–1.23.26. DOI: 10.1002/0471250953.bi0123s44
- MITOMAP – A human mitochondrial genome database. Режим доступа: <https://www.mitomap.org>. Дата обращения: 01.07.2024.
- van Oven M., Kayser M. Updated comprehensive phylogenetic tree of global human mitochondrial DNA variation. *Hum. Mutat.* 2009; 30(2): E386–E394. DOI: 10.1002/humu.20921
- Behar D.M., van Oven M., Rosset S., Metspalu M., Loogväli E.L., Silva N.M., Kivisild T., Torroni A., Villems R. A “Copernican” reassessment of the human mitochondrial DNA tree from its root. *Am. J. Hum. Genet.* 2012; 90(4): 675–684. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.03.002
- Bandelt H.J., Kloss-Brandstätter A., Richards M.B., Yao Y.G., Logan I. The case for the continuing use of the revised Cambridge Reference Sequence (rCRS) and the standardization of notation in human mitochondrial DNA studies. *J. Hum. Genet.* 2014; 59(2): 66–77. DOI: 10.1038/jhg.2013.120
- Балановская Е.В., Балановский О.П. *Русский генофонд на Русской равнине.* М.: ООО «Луч», 2007: 274–279.
- PhyloTree. *mtDNA tree Build 17 (18 Feb 2016).* Режим доступа: <http://www.phyloree.org>. Дата обращения: 01.07.2024.
- Šarac J., Šarić T., Jeran N., Auguštin D.H., Metspalu E., Vekarić N., Missoni S., Villems R., Rudan P. Influence of evolutionary forces and demographic processes on the genetic structure of three Croatian populations: a maternal perspective. *Ann. Hum. Biol.* 2012; 39(2): 143–155. DOI: 10.3109/03014460.2012.660194
- Loogväli E.L., Roostalu U., Malyarchuk B.A., Derenko M.V., Kivisild T., Metspalu E., Tambets K., Reidla M., Tolk H.V., Parik J., Pennarun E., Laos S., Lunkina A., Golubenko M., Barac L., Pericic M., Balanovsky O.P., Gusar V., Khusnutdinova E.K., Stepanov V., Puzyrev V., Rudan P., Balanovska E.V., Grechanina E., Richard C., Moisan J.P., Chaventré A., Anagnou N.P., Pappa K.I., Michalodimitrakis E.N., Claustres M., Gölgel M., Mikerezi I., Usanga E., Villems R. Disuniting uniformity: a pied clastic canvas of mtDNA haplogroup H in Eurasia. *Mol. Biol. Evol.* 2004; 21(11): 2012–2021. DOI: 10.1093/molbev/msh209
- Agdzhoyan A., Chukhryaeva M., Kuznetsova M., Skhalyakho R., Dibirova Kh., Yusupov Yu., Mustafaeva L., Atramentova L., Villems R., Balanovska E., Balanovsky O. *The gene pool of indigenous Crimean populations: Mediterranean meets Eurasian Steppe.* Материалы конференции 19th Congress of the European Anthropological Association “Anthropology: Unity in Diversity”, Moscow, 25–29 August 2014. *Вестник Московского университета. Серия XXIII «Антропология».* 2014; 3: 112.
- База данных FamilyTreeDNA, проект “Crimean Tatar DNA – mtDNA Test Results for Members”. *Family Tree DNA Genealogy by Genetics, Ltd.* Режим доступа: <https://www.familytreedna.com/public/CrimeanTatarDNA?iframe=mtresults>. Дата обращения: 01.07.2024.
- Brook K.A. The genetics of Crimean Karaites. *J. Black Sea Stu.* 2014; 42: 69–84. DOI: 10.12787/KARAM859
- Brook K.A. *The Jews of Khazaria. Third Edition.* Lanham – Boulder – New York – London: Rowman & Littlefield, 2018: 210–216.
- Brook K.A., Kull L., Levin A.J., Canada R.A., Greenspan B.C., Katz D.S., Gurianov V.M., Logan I.S., Kefeli A. *The genetic signatures of East European Karaites, 2013–2024.* Режим доступа: <http://www.khazaria.com/genetics/karaites.html>. Дата обращения: 01.07.2024.
- База данных FamilyTreeDNA, проект “Karaites of Europe – mtDNA Test Results for Members”. *Family Tree DNA Genealogy by Genetics, Ltd.* Режим доступа: <https://www.familytreedna.com/public/Karaites?iframe=mtresults>. Дата обращения: 01.07.2024.
- Silva M., Oteo-García G., Martiniano R., Guimarães J., von Tersch M., Madour A., Shoeib T., Fichera A., Justeau P., Foody M.G.B., McGrath K., Barrachina A., Palomar V., Dulias K., Yau B., Gandini

F., Clarke D.J., Rosa A., Brehm A., Flaquer A., Rito T., Olivieri A., Achilli A., Torroni A., Gómez-Carballa A., Salas A., Bryk J., Ditchfield P.W., Alexander M., Pala M., Soares P.A., Edwards C.J., Richards M.B. Biomolecular insights into North African-related ancestry, mobility and diet in eleventh-century Al-Andalus. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 18121. DOI: 10.1038/s41598-021-95996-3

## References

- Alekseev V.P. [Essay on the origin of the Turkic peoples of Eastern Europe in the light of craniology data]. In: Issues of the ethnogenesis of the Turkic-speaking peoples of the Middle Volga region. Kazan: AN SSSR, 1971, 232–271. (in Russian)
- Alekseev V.P. [In search of ancestors. Anthropology and history]. M.: Soviet Russia, 1972: 272–288. (in Russian)
- [Karaites. Great Soviet Encyclopedia. Second edition]. M.: Great Soviet Encyclopedia, 1953. 20: 110. (in Russian)
- [Karaites. Great Soviet Encyclopedia. Third edition]. M.: Great Soviet Encyclopedia, 1973. 11: 379. (in Russian)
- Khit G.L. [Dermatoglyphics of the peoples of the USSR]. M.: Nauka, 1983. 280 p. (in Russian)
- Agdzhoyan A.T., Kuznetsova M.A., Kachanov N.V., Lukyanova E.N., Skhalyakho R.A., Balaganskaya O.A., Atramentova L.A., Willems R., Balanovska E.V., Balanovsky O.P. [Turkic-speaking peoples of the Crimea in the genetic space of Northern Eurasia (analysis of the gene pools of the Crimean Tatars and Karaites according to Y-chromosome markers)]. In: 50 years of VOGiS: successes and prospects, abstracts of the All-Russian Conference with international participation. Moscow, November 8–10, 2016. Moscow: 2016: 64. (in Russian)
- Agdzhoyan A.T., Kachanov N.V., Yusupov Yu.M., Makmak N.I., Mustafaeva L.A., Atramentova L.A., Balanovska E.V. [Genetic chronicle of the Crimean peninsula according to the data on the gene pools of Karaites, Crimean Tatars and Greeks]. *Vestnik antropologii [Herald of Anthropology]*. 2017; 39(3): 91–97. (in Russian)
- Efetov K.A., Kharlamov S.G., Efremov I.A. [Polymorphism of Y-chromosome microsatellite loci in the Crimean Karaites and Crimean Tatars]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2023; 21(3): 62–74. DOI: 10.25557/2310-0435.2023.03.62-74 (in Russian)
- de Camargo M.A., Paneto G.G., de Mello A.C., Martins J.A., Barcellos W., Cicarelli R.M. No relationship found between point heteroplasmy in mitochondrial DNA control region and age range, sex and haplogroup in human hairs. *Mol. Biol. Rep.* 2011; 38(2): 1219–1223. DOI: 10.1007/s11033-010-0220-1
- Haber M., Youhanna S.C., Balanovsky O., Saade S., Martínez-Cruz B., Ghassibe-Sabbagh M., Shasha N., Osman R., el Bayeh H., Koshel S., Zaporozhchenko V., Balanovska E., Soria-Hernanz D.F., Platt D.E., Zalloua P.A. mtDNA lineages reveal coronary artery disease-associated structures in the Lebanese population. *Ann. Hum. Genet.* 2012; 76(1): 1–8. DOI: 10.1111/j.1469-1809.2011.00682.x
- Anderson S., Bankier A.T., Barrell B.G., de Bruijn M.H.L., Coulson A.R., Drouin J., Eperon I.C., Nierlich D.P., Roe B.A., Sanger F., Schreier P.H., Smith A.J.H., Staden R., Young I.G. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature*. 1981; 290(5806): 457–465. DOI: 10.1038/290457a0
- Andrews R.M., Kubacka I., Chinnery P.F., Lightowlers R.N., Turnbull D.M., Howell N. Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA. *Nat. Genet.* 1999; 23(2): 147. DOI: 10.1038/13779
- GeneBank. *The Nucleotide database*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide>. Retrieved: 01.07.2024.
- Parson W., Gusmão L., Hares D.R., Irwin J.A., Mayr W.R., Morling N., Pokorak E., Prinz M., Salas A., Schneider P.M., Parsons T.J., DNA Commission of the International Society for Forensic Genetics. DNA Commission of the International Society for Forensic Genetics: revised and extended guidelines for mitochondrial DNA typing. *Forensic Sci. Int. Genet.* 2014; 13: 134–142. DOI: 10.1016/j.fsigen.2014.07.010
- Tully G., Bär W., Brinkmann B., Carracedo A., Gill P., Morling N., Parson W., Schneider P. Considerations by the European DNA Profiling (EDNAP) group on the working practices, nomenclature and interpretation of mitochondrial DNA profiles. *Forensic Sci. Int.* 2001; 124(1): 83–91. DOI: 10.1016/s0379-0738(01)00573-4
- Huber N., Parson W., Dür A. Next generation database search algorithm for forensic mitogenome analyses. *Forensic Sci. Int. Genet.* 2018; 37: 204–214. DOI: 10.1016/j.fsigen.2018.09.001
- Parson W., Dür A. EMPOP -- a forensic mtDNA database. *Forensic Sci. Int. Genet.* 2007; 1(2): 88–92. DOI: 10.1016/j.fsigen.2007.01.018
- Zimmermann B., Röck A., Huber G., Krämer T., Schneider P.M., Parson W. Application of a west Eurasian-specific filter for quasi-median network analysis: Sharpening the blade for mtDNA error detection. *Forensic Sci. Int. Genet.* 2011; 5(2): 133–137. DOI: 10.1016/j.fsigen.2010.10.003
- Dür A., Huber N., Parson W. Fine-tuning phylogenetic alignment and haplogrouping of mtDNA sequences. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(11): 5747. DOI: 10.3390/ijms22115747
- Kloss-Brandstätter A., Pacher D., Schönherr S., Weissensteiner H., Binna R., Specht G., Kronenberg F. HaploGrep: a fast and reliable algorithm for automatic classification of mitochondrial DNA haplogroups. *Hum. Mutat.* 2011; 32(1): 25–32. DOI: 10.1002/humu.21382
- Weissensteiner H., Pacher D., Kloss-Brandstätter A., Forer L., Specht G., Bandelt H.J., Kronenberg F., Salas A., Schönherr S. HaploGrep 2: mitochondrial haplogroup classification in the era of high-throughput sequencing. *Nucleic Acids Res.* 2016; 44(W1): W58–W63. DOI: 10.1093/nar/gkw233
- Lott M.T., Leipzig J.N., Derbeneva O., Xie H.M., Chalkia D., Sarmady M., Procaccio V., Wallace D.C. mtDNA variation and analysis using MITOMAP and MITOMASTER. *Curr. Protoc. Bioinformatics.* 2013; 1(123): 1.23.1–1.23.26. DOI: 10.1002/0471250953.bi0123s44
- MITOMAP – A human mitochondrial genome database. Available at: <https://www.mitomap.org>. Retrieved: 01.07.2024.
- van Oven M., Kayser M. Updated comprehensive phylogenetic tree of global human mitochondrial DNA variation. *Hum. Mutat.* 2009; 30(2): E386–E394. DOI: 10.1002/humu.20921
- Behar D.M., van Oven M., Rosset S., Metspalu M., Loogväli E.L., Silva N.M., Kivisild T., Torroni A., Villems R. A “Copernican” reassessment of the human mitochondrial DNA tree from its root. *Am. J. Hum. Genet.* 2012; 90(4): 675–684. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.03.002
- Bandelt H.J., Kloss-Brandstätter A., Richards M.B., Yao Y.G., Logan I. The case for the continuing use of the revised Cambridge Reference Sequence (rCRS) and the standardization of notation in human mitochondrial DNA studies. *J. Hum. Genet.* 2014; 59(2): 66–77. DOI: 10.1038/jhg.2013.120
- Balanovska E.V., Balanovsky O.P. [Russian gene pool on the Russian Plain]. M.: LLC “Luch”, 2007: 274–279. (in Russian)
- PhyloTree. *mtDNA tree Build 17 (18 Feb 2016)*. Available at: <http://www.phylotree.org>. Retrieved: 01.07.2024.
- Šarac J., Šarić T., Jeran N., Auguštin D.H., Metspalu E., Vekarić N., Missoni S., Villems R., Rudan P. Influence of evolutionary forces and demographic processes on the genetic structure of three Croatian populations: a maternal perspective. *Ann. Hum. Biol.* 2012; 39(2): 143–155. DOI: 10.3109/03014460.2012.660194
- Loogväli E.L., Roostalu U., Malyarchuk B.A., Derenko M.V., Kivisild T., Metspalu E., Tambets K., Reidla M., Tolk H.V., Parik J., Pennarun E., Laos S., Lunkina A., Golubenko M., Barac L., Pericic M., Balanovsky O.P., Gusar V., Khusnutdinova E.K., Stepanov V., Puzryev V., Rudan P., Balanovska E.V., Grechanina E., Richard C., Moisan J.P., Chaventré A., Anagnou N.P., Pappa K.I., Michalodimitrakis E.N., Claustres M., Gölgel M., Mikerezi I., Usanga E., Villems R. Disuniting uniformity: a pied cladistic canvas of mtDNA haplogroup H in Eurasia. *Mol. Biol. Evol.* 2004; 21(11): 2012–2021. DOI: 10.1093/molbev/msh209
- Agdzhoyan A., Chukhryaeva M., Kuznetsova M., Skhalyakho R., Dibirova Kh., Yusupov Yu., Mustafaeva L., Atramentova L., Willems R., Balanovska E., Balanovsky O. *The gene pool of indigenous Crimean populations: Mediterranean meets Eurasian Steppe*. Abstracts of the 19th Congress of the European Anthropological Association “Anthropology: Unity in Diversity”, Moscow, 25–29 August 2014. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seria XXIII “Antropologia” [Bulletin of Moscow University. Series XXIII “Anthropology”]*. 2014; 3: 112.
- FamilyTreeDNA, project “Crimean Tatar DNA – mtDNA Test Results for Members”. *Family Tree DNA Genealogy by Genetics, Ltd*. Available at: <https://www.familytreedna.com/public/CrimeanTatarDNA?iframe=mtresults>. Retrieved: 01.07.2024.
- Brook K.A. The genetics of Crimean karaites. *J. Black Sea Stu.* 2014; 42: 69–84. DOI: 10.12787/KARAM859
- Brook K.A. *The Jews of Khazaria. Third Edition*. Lanham – Boulder – New York – London: Rowman & Littlefield, 2018: 210–216.
- Brook K.A., Kull L., Levin A.J., Canada R.A., Greenspan B.C., Katz D.S., Gurianov V.M., Logan I.S., Kefeli A. *The genetic signatures of East European Karaites, 2013–2024*. Available at: <http://www.khazaria.com/genetics/karaites.html>. Retrieved: 01.07.2024.

- 
36. FamilyTreeDNA, project “Karaites of E.Europe – mtDNA Test Results for Members”. *Family Tree DNA Genealogy by Genetics, Ltd.* Available at: <https://www.familytreedna.com/public/Karaite?iframe=mtresults>. Retrieved: 01.07.2024.
37. Silva M., Oteo-García G., Martiniano R., Guimarães J., von Tersch M., Madour A., Shoeib T., Fichera A., Justeau P., Foody M.G.B., McGrath K., Barrachina A., Palomar V., Dulias K., Yau B., Gandini F., Clarke D.J., Rosa A., Brehm A., Flaquer A., Rito T., Olivieri A., Achilli A., Torroni A., Gómez-Carballa A., Salas A., Bryk J., Ditchfield P.W., Alexander M., Pala M., Soares P.A., Edwards C.J., Richards M.B. Biomolecular insights into North African-related ancestry, mobility and diet in eleventh-century Al-Andalus. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 18121. DOI: 10.1038/s41598-021-95996-3

#### **Сведения об авторах:**

*Ефетов Константин Александрович* — доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой биохимии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; <https://orcid.org/0000-0003-1468-7264>

*Ходырев Дмитрий Сергеевич* — кандидат биологических наук, заведующий лабораторией генетики Центра биомедицинских технологий Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и Медицинских технологий Федерального медицинского агентства»; <https://orcid.org/0000-0001-6518-8305>

*Ефремов Илья Алексеевич* — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории химической физики биоаналитических процессов Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт биохимической физики имени Н.М. Эмануэля Российской академии наук; заместитель руководителя отдела экономического развития Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт общей генетики имени Н. И. Вавилова» Российской академии наук; <https://orcid.org/0000-0002-1257-9297>