Полиморфизм генов *CYP1A1* и *CYP2D6* в популяциях бурят, телеутов и у русских Восточной Сибири

А.Э. Табиханова¹✉, А.П. Осипова^{1, 2}, Т.В. Чуркина¹, Е.Н. Воронина^{2, 3}, М.Л. Филипенко^{2, 3}

¹ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

² Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

³ Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

Изучение полиморфизма генов системы биотрансформации ксенобиотиков в популяциях человека – важное направление современных медико-генетических исследований. Цель настоящей работы – определение частот аллелей генов *CYP1A1* (A2455G (*2C), rs1048943), *CYP2D6* (A2549del (*3), rs35742686); G1846A (*4), rs3892097) в популяциях телеутов ($n = 115$), восточных ($n = 132$) и западных ($n = 280$) бурят, их метисов ($n = 56$), а также в выборке русских Восточной Сибири ($n = 122$). Генотипирование проводили с помощью ПЦР в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов. Частота варианта *CYP1A1**2C (A2455G) составила в выборке восточных бурят 28.8 %, западных бурят 34.6 %, телеутов 16.7 %, в выборке метисов бурят 31.3 %. В выборке русских Восточной Сибири частота аллеля *CYP1A1**2C (A2455G) равна 4.1 %, что соответствует данным по другим европеоидным популяциям. Повышенный, по сравнению с русскими, популяционный риск развития заболеваний, вызываемых техногенными загрязнителями: диоксинами и полициклическими ароматическими углеводородами – субстратами цитохрома *CYP1A1*, прогнозируется как у телеутов, так и у бурят. Полиморфный вариант *CYP2D6**3 (A2549del) не выявлен в трех выборках коренных сибирских популяций – бурят и телеутов; среди русских его встречаемость 0.4 %, в выборке метисов – 2.7 %. Частота аллеля *CYP2D6**4 (G1846A) у восточных и западных бурят составляет 5.3 и 4.3 % соответственно, у телеутов – 7.4 %, в выборке русских она статистически значимо выше, чем у бурят, – 12 %, у метисов – 9.8 %. Прогнозируются пониженные, по сравнению с русскими, риски побочных эффектов лекарственных препаратов, а также онкологических заболеваний, ассоциированных с аллелями *CYP2D6**3 (A2549del) и *CYP2D6**4 (G1846A), у коренных жителей Южной и Восточной Сибири – бурят и телеутов. Однако метисация привносит в коренные популяции новые полиморфные варианты, сдвигает генные частоты и ведет к изменению степени рисков.

Ключевые слова: буряты; телеуты; русские Восточной Сибири; метисы; ПЦР в режиме реального времени; полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков; *CYP1A1* (A2455G (*2C), rs1048943); *CYP2D6* (A2549del (*3), rs35742686); *CYP2D6* (G1846A (*4), rs3892097).

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Табиханова А.Э., Осипова А.П., Чуркина Т.В., Воронина Е.Н., Филипенко М.Л. Полиморфизм генов *CYP1A1* и *CYP2D6* в популяциях бурят, телеутов и у русских Восточной Сибири. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2018;22(2):205-211. DOI 10.18699/VJ18.348

HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Tabikhanova L.E., Osipova L.P., Churkina T.V., Voronina E.N., Filipenko M.L. Genetic polymorphism of *CYP1A1* and *CYP2D6* in populations of Buryats, Teleuts and Russians of Eastern Siberia. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2018;22(2):205-211. DOI 10.18699/VJ18.348 (in Russian)

Received 10.09.2017
Accepted for publication 30.10.2017
© AUTHORS, 2018

✉ e-mail: tabikhan@bionet.nsc.ru

Genetic polymorphism of *CYP1A1* and *CYP2D6* in populations of Buryats, Teleuts and Russians of Eastern Siberia

L.E. Tabikhanova¹✉, L.P. Osipova^{1, 2}, T.V. Churkina¹, E.N. Voronina^{2, 3}, M.L. Filipenko^{2, 3}

¹ Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

³ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk, Russia

The study of the gene polymorphism of the system of biotransformation of xenobiotics is an important area of modern medical and genetic research. The aim of this work is to study the frequency of the alleles of the *CYP1A1* (A2455G (*2C), rs1048943), *CYP2D6* (A2549del (*3), rs35742686); G1846A (*4), rs3892097) genes of Teleuts ($n = 115$), Eastern Buryats ($n = 132$), Western Buryats ($n = 280$), their Métis ($n = 56$), and Russians of East Siberia ($n = 122$). Genotyping was performed using real-time PCR with competitive TaqMan allele-specific probes. The frequency of the *CYP1A1**2C (A2455G) allele was 28.8 % in the Eastern Buryat, 34.6 % in the Western Buryat, 16.7 % in the Teleut, and 31.3 % in the Métis cohort. The frequency of *CYP1A1**2C (A2455G) in the Russians of Eastern Siberia (4.1 %) corresponds to the frequency range found in European populations. A high-frequency occurrence of *CYP1A1**2C (A2455G) among Buryats and Teleuts may be indicative of a higher population-wide risk of diseases influenced by technogenic pollutants – substrates of *CYP1A1*. The *CYP2D6**3 (A2549del) allele was not detected in cohorts of indigenous populations, among Russians it was 0.4 %, and it was 2.7 % among Métis. The frequency of *CYP2D6**4 (G1846A) in Eastern and Western Buryats was 5.3 % and 4.3 %, respectively, for Teleuts it was 7.4 %. It was significantly higher in the Russian population (12 %), and among Métis (9.8 %). The obtained data makes it possible to predict a reduced risk of side effects of drugs and cancer associated with *CYP2D6**3 (A2549del) and *CYP2D6**4 (G1846A) in the Buryat and Teleut populations. However, metisation introduces new polymorphic variants into indigenous populations, shifts gene frequencies and changes the degree of risks.

Key words: Buryats; Teleuts; Russians of Eastern Siberia; Métis; real-time PCR; polymorphism of genes for xenobiotic biotransformation; *CYP1A1* (A2455G (*2C), rs1048943); *CYP2D6* (A2549del (*3), rs35742686); *CYP2D6* (G1846A (*4), rs3892097).

Современные методы молекулярно-генетического и эпидемиологического анализа структуры ДНК позволяют оценить в динамике состояние структурной вариабельности значительного числа генов в генофондах отдельных популяций. В связи с этим дальнейшие направления исследований должны включать изучение географических и исторических данных, а также обследование относительно изолированных групп, находящихся в течение продолжительного времени под постоянным давлением какого-либо неблагоприятного фактора среды. Для решения этих задач выполнена работа по исследованию генов системы биотрансформации ксенобиотиков *CYP1A1* и *CYP2D6* в популяциях бурят, телеутов и русских Восточной Сибири.

Функция системы биотрансформации ксенобиотиков заключается, с одной стороны, в обезвреживании широкого спектра чужеродных химических соединений, поступающих в организм вследствие загрязнения окружающей среды в виде лекарств, при курении и т. п. С другой стороны, она защищает организм от активных метаболитов, поддерживает окислительно-восстановительный баланс в клетках, тканях и органах. Метаболизм ксенобиотиков – сложный многоуровневый процесс, включающий три фазы: активация (I), детоксикация (II) и выведение (III). Фаза I – начальный процесс в преобразовании ксенобиотиков, от активности которой зависит их дальнейшее превращение в безопасные продукты выведения. Среди генов фазы I значимое место занимает суперсемейство цитохромов P-450 (CYP), расположенное на 15-й хромосоме. Цитохром *CYP1A1* метаболизирует диоксины и полициклические ароматические углеводороды, которые являются основными техногенными загрязнителями окружающей среды (Zhang et al., 2006), цитохром *CYP2D6* представляет интерес для исследователей, так как участвует в метаболизме 20–25 % лекарственных средств, в частности противоопухолевых препаратов, антидепрессантов, нейролептиков, бета-блокаторов, антиаритмических препаратов (Zhоu, 2009). Важная роль в активности системы биотрансформации отводится индивидуальным особенностям генома человека.

Цель настоящей работы – изучение частот аллелей генов фазы I системы биотрансформации ксенобиотиков *CYP1A1* (*A2455G* (*2C), *rs1048943*); *CYP2D6* (*A2549del* (*3), *rs35742686*); *G1846A* (*4), *rs3892097*) в популяциях телеутов, бурят (восточных и западных) и их метисов, а также в выборке русских Восточной Сибири.

Материалы и методы

Образцы биоматериала собраны в ходе экспедиционных работ в 2003–2005 гг. сотрудниками лаборатории популяционной этногенетики Института цитологии и генетики СО РАН. Для проведения исследования составлено пять выборок населения Южной и Восточной Сибири. Выборка восточных бурят сформирована в поселках Алханай и Орловский Агинского Бурятского округа Забайкальского края ($n = 132$) (Tabikhanova, Osipova, 2012). Этнические буряты, проживающие в Усть-Ордынском Бурятском округе Иркутской области в поселках Корсук, Кулункун, Олой, Харат, Ользоны и Усть-Ордынский вошли в выборку западных бурят ($n = 280$). Потомки первого и второго по-

колений от смешанных браков бурят, в основном западных (84 %), с русскими составили выборку метисов ($n = 56$). В исследование также включены телеуты Беловского района Кемеровской области ($n = 115$). Русские старожилы, несколько поколений предков которых проживало вместе с бурятами в селах Забайкальского края и Иркутской области, составили пятую выборку ($n = 122$). Забор крови производили у добровольцев, практически здоровых во время исследования, по международным правилам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с использованием «Информированного согласия» обследуемых.

Буряты – один из самых многочисленных народов Восточной Сибири (более 460 тыс. человек, по данным переписи 2010 г.). Бурятский язык относится к монгольской языковой группе; его представители антропологически характеризуются ярко выраженными монголоидными особенностями, без европеоидного компонента (Золотарева, 1960). Исследования генофонда бурят выявили его большую дифференцированность в соответствии с географической локализацией (Бабушкина и др., 2014; Харьков и др., 2014), что может быть отражением сложного этногенеза бурят и неоднородности бурятских племен на территориях проживания. Предками бурят, живущих в Агинском Бурятском округе Забайкальского края, считаются хоринцы – одно из монгольязычных племен, которое застали русские в середине 17-го века (Долгих, 1953). Монгольязычные племена эхиритов и булагатов в 17-м веке приняли участие в формировании бурят Баяндаевского и Эхирит-Булагатского районов Усть-Ордынского Бурятского округа Иркутской области.

Телеуты – коренная малочисленная народность (около 2,5 тыс. человек) Южной Сибири, им принадлежит исключительная роль в формировании всех групп алтайцев, как северных, так и южных (Потапов, 1969). Телеутский язык, согласно классификации тюркских языков, рассматривается в качестве самостоятельного языка или выделяется как один из южных диалектов алтайского. Сравнительный анализ генофонда телеутов, по данным маркеров Y-хромосомы, показал, что телеутский этнос сформировался на основе древнетюркских и самодийских этнических компонентов (Kharkov et al., 2009). Исследования современной генетико-демографической структуры фиксируют угрожающие тенденции депопуляции телеутского этноса (Лавряшина и др., 2013).

Образцы ДНК были выделены из лейкоцитарных фракций венозной крови с помощью наборов «Биосилика» (Россия). Генотипирование однонуклеотидных замен в генах *CYP1A1* (*A2455G* (*2C), *rs1048943*), *CYP2D6* (*G1846A* (*4), *rs3892097*) и делеции одного нуклеотида в гене *CYP2D6* (*A2549del* (*3), *rs35742686*) выполняли в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК (Корчагина и др., 2011; Tiis et al., 2016). Оценку соответствия частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга проводили с использованием критерия χ^2 (Пирсона) (при $p > 0.05$ равновесие выполняется). Достоверность различий в частотах аллелей между исследованными выборками вычисляли по критерию χ^2 с применением поправки Йейтса на непрерывность (при $p < 0.05$ результаты считались статистически значимыми).

Результаты

Генотипы полиморфных локусов *CYP1A1* (*A2455G* (*2C), *rs1048943*), *CYP2D6* (*A2549del* (*3), *rs35742686*), *CYP2D6* (*G1846A* (*4), *rs3892097*) определены в выборках бурят (восточных и западных), телеутов, русских Восточной Сибири, а также среди потомков смешанных браков бурят с русскими. Распределение частот генотипов соответствует равновесию Харди–Вайнберга во всех группах (табл. 1).

Частоты аллелей *CYP1A1**2C (*2455G*), *CYP2D6**3 (*2549del*) и *CYP2D6**4 (*1846A*) в пяти изученных выборках населения Южной и Восточной Сибири и достоверность различий между ними в сравнении с литературными данными для некоторых популяций человека представлены в табл. 2–4.

Показано, что частота аллеля *CYP1A1**2C (*2455G*) в выборках восточных и западных бурят равна 28.8 и 34.6 %, соответственно.

Table 1. Distribution of genotypes for *CYP1A1* (*A2455G* (*2C), *rs1048943*), *CYP2D6* (*A2549del* (*3), *rs35742686*) and *CYP2D6* (*G1846A* (*4), *rs3892097*) in groups of Buryats, their half-castes, Teleuts, and Russians of East Siberia

Groups		Eastern Buryats	Western Buryats	Buryat–Russian half-castes	Teleuts	Russians of East Siberia
<i>CYP1A1</i> (<i>A2455G</i>)	<i>n</i> , people	132	279	56	114	121
	Distribution of genotypes	<i>A/A</i>	122	27	78	113
		<i>A/G</i>	121	23	34	6
		<i>G/G</i>	36	6	2	2
	Compliance with the Hardy–Weinberg equilibrium, <i>p</i>	0.652	0.488	0.741	0.812	0.550
<i>CYP2D6</i> (<i>A2549del</i>)	<i>n</i> , people	132	279	56	114	122
	Distribution of genotypes	<i>A/A</i>	279	53	114	121
		<i>A/del</i>	0	3	0	1
		<i>del/del</i>	0	0	0	0
	Compliance with the Hardy–Weinberg equilibrium, <i>p</i>	<i>p</i> *	<i>p</i> *	0.981	<i>p</i> *	0.998
<i>CYP2D6</i> (<i>G1846A</i>)	<i>n</i> , people	131	280	56	115	121
	Distribution of genotypes	<i>G/G</i>	256	45	98	92
		<i>A/G</i>	24	11	17	29
		<i>A/A</i>	0	0	0	0
	Compliance with the Hardy–Weinberg equilibrium, <i>p</i>	0.915	0.912	0.853	0.867	0.705

*p** It is impossible to calculate the compliance with Hardy–Weinberg equilibrium, because of the absence of polymorphism for this locus in the group.

Table 2. Frequencies of allele *CYP1A1**2C (*2455G*) in groups of Buryats, their half-castes, Teleuts, Russians of East Siberia, and some ethnic groups of the world and comparison of populations (*p*-value)

Population/ethnic group	<i>n</i> , people	Percentage 2455G	Comparison of populations (<i>p</i> -value)				
			Eastern Buryats	Western Buryats	Buryat–Russian half-castes	Teleuts	Russians of East Siberia
Eastern Buryats*	132	28.8		0.115	0.717	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.001
Western Buryats*	279	34.6	0.115		0.573	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> < 0.001
Half-castes*	56	31.3	0.717	0.573		<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.001
Teleuts*	114	16.7	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> < 0.05		<i>p</i> < 0.001
Russians of East Siberia*	121	4.1	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> < 0.001	
Caucasians in general (EUR**, The 1000 Genomes..., 2012)	503	3.5	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> < 0.001	0.797
East Asians in general (EAS**, The 1000 Genomes..., 2012)	504	25.2	0.267	<i>p</i> < 0.001	0.199	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.001
Northern Altaians (Soloepkin, Lavryashina, 2016)	202	24.2	0.217	<i>p</i> < 0.001	0.162	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.001
Khakas (Soloepkin, Lavryashina, 2016)	204	35.3	0.095	0.875	0.498	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> < 0.001
South Altaians (Soloepkin, Lavryashina, 2016)	187	41.4	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.05	0.07	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> < 0.001

* Our data. ** Three-letter population code.

Table 3. Frequencies of allele *CYP2D6*3* (2549del) in groups of Buryats, their half-castes, Teleuts, Russians of East Siberia, and some ethnic groups of the world and comparison of the populations (*p*-value)

Population/ethnic group	<i>n</i> , people	Percentage of allele 2549del (*3)	Comparison of populations (<i>p</i> -value)				
			Eastern Buryats	Western Buryats	Buryat–Russian half-castes	Teleuts	Russians of East Siberia
Eastern Buryats*	132	0		<i>p</i> *	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> *	0.988
Western Buryats*	279	0	<i>p</i> *		<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> *	0.693
Half-castes*	56	2.7	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.05		0.061	0.171
Teleuts*	114	0	<i>p</i> *	<i>p</i> *	0.060		0.954
Russians of East Siberia*	122	0.4	0.988	0.693	0.171	0.955	
East Asians in general (EAS, The 1000 Genomes..., 2012)	504	0	<i>p</i> *	<i>p</i> *	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> *	0.465
Caucasians in general (EUR, The 1000 Genomes..., 2012)	487	1.9	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.05	0.828	0.072	0.166

* Our data. *p** It is impossible to calculate the compliance with Hardy–Weinberg equilibrium, because of the absence of polymorphism for this locus in groups to be compared.

Table 4. Frequencies of allele *CYP2D6*4* (1846A) in groups of Buryats, their half-castes, Teleuts, Russians of East Siberia, and some ethnic groups of the world and comparison of the populations (*p*-value)

Population/ethnic group	<i>n</i> , people	Percentage of allele 1846A (*4)	Comparison of populations (<i>p</i> -value)				
			Eastern Buryats	Western Buryats	Buryat–Russian half-castes	Teleuts	Russians of East Siberia
Eastern Buryats*	131	5.3		0.647	0.170	0.440	<i>p</i> < 0.05
Western Buryats*	280	4.3	0.647		<i>p</i> < 0.05	0.108	<i>p</i> < 0.001
Half-castes*	56	9.8	0.170	<i>p</i> < 0.05		0.583	0.668
Teleuts*	114	7.4	0.442	0.109	0.584		0.126
Russians of East Siberia*	122	12.0	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.001	0.668	0.126	
East Asians in general (EAS, The 1000 Genomes..., 2012)	504	0.2	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> < 0.001
Russians of Moscow region (Ryzhikova et al., 2017)	290	18.1	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> < 0.05
Caucasians in general (EUR, The 1000 Genomes..., 2012)	487	18.6	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> < 0.05

* Our data.

у телеутов и русских Восточной Сибири статистически значимо ниже: 16.7 и 4.1 %. Различия по частоте аллеля между телеутами и русскими также статистически значимы. В выборке метисов бурят частота варианта *CYP1A1*2C* (2455G) составила 31.3 %, она, как можно было ожидать, является промежуточной по сравнению с западными бурятами и русскими Восточной Сибири.

Полиморфный вариант *CYP2D6*3* (2549del) не выявлен в трех выборках коренных сибирских популяций – бурят и телеутов. В выборке русских найден один человек – носитель этого аллеля, среди метисов их встретилось три, частота аллеля в этих выборках равна 0.4 и 2.7 % соответственно.

Частоты аллеля *CYP2D6*4* (1846A) сходны у восточных и западных бурят: 5.3 и 4.3 % соответственно, у телеутов несколько выше – 7.4 %; эти различия статистически не значимы. Частота варианта *CYP2D6*4* (1846A) в выборке русских выше – 12 %, различие между нею и выборками бурят достоверно. Аллель *CYP2D6*4* (1846A) у метисов найден с промежуточной частотой – 9.8 %.

Обсуждение

***CYP1A1*2C* (2455G).** Полиморфный вариант гена *CYP1A1*2C* (2455G, rs1048943) обуславливает продукцию фермента с высокой каталитической активностью, которая приводит к накоплению активных интермедиатов. Это резко увеличивает возможность мутационных изменений ДНК и химически индуцируемого канцерогенеза (Vineis et al., 2003). Таким образом, полиморфный вариант *CYP1A1*2C* (2455G) рассматривается как повышающий риск развития ряда мультифакториальных заболеваний (Русинова и др., 2013; Tiis et al., 2016). Исследования по распространенности варианта *CYP1A1*2C* (2455G) проведены во множестве мировых популяций. Нулевая частота аллеля *CYP1A1*2C* (2455G) зарегистрирована в некоторых африканских популяциях. В европеоидных выборках встречаемость его варьирует в пределах 2–6 % (Korytina et al., 2012; The 1000 Genomes..., 2012; Tiis et al., 2016), несколько выше – в популяциях Южной Азии: 10–14 %, среди населения Восточной Азии этот полиморфный вариант широко распространен: от 19 % у японцев, до

33 % у южных китайцев (Nakachi et al., 1993; Chen et al., 2011; The 1000 Genomes..., 2012). Максимальные значения частоты варианта *CYP1A1*2C* (2455G) зафиксированы в популяциях Южной Америки: до 70.6 % в Перу (The 1000 Genomes..., 2012). Таким образом, прослеживается прямо пропорциональный рост частоты этого полиморфного варианта в зависимости от расстояния до общепринятого места происхождения человека в Африке, вплоть до максимально удаленных от него точек расселения *Homo sapiens*. Возможно, носители аллеля *CYP1A1*2C* (2455G) имели некоторое селективное преимущество, способствующее накоплению этого варианта в популяциях человека. В России, помимо русских популяций, встречаемость аллеля *CYP1A1*2C* (2455G) изучена у татар и башкир Башкортостана: 6.4 и 10.5 % соответственно (Korytina et al., 2012); некоторых самодийских популяций: 23.8 % у тундровых ненцев и 39 % у нганасан (Tiis et al., 2016); популяций Южной Сибири – северных алтайцев (24.2 %), хакасов (35.3 %) и южных алтайцев (41.4 %) (Солопёкин, Лавряшина, 2016). Литературных данных о распространенности варианта *CYP1A1*2C* (2455G) среди бурят и телеутов не найдено.

В нашем исследовании показано, что частоты аллеля *CYP1A1*2C* (2455G) в выборках бурят лежат в интервале, характерном для других азиатских популяций. Не обнаружено статистически значимых различий между выборкой восточных бурят и суммарной выборкой восточных азиатов, куда вошли китайцы, корейцы и японцы, изученной в проекте «1000 Genomes» (см. табл. 2). По частоте аллеля *CYP1A1*2C* (2455G) обе выборки бурят статистически значимо отличаются от выборки европеоидов из проекта «1000 Genomes». Выборка телеутов статистически значимо отличается как от европеоидной, так и от монголоидной выборки. Несмотря на языковую, культурную и этническую близость телеутов и южных алтайцев, их различия по частоте аллеля *CYP1A1*2C* (2455G) статистически значимы, так же как и различия с двумя другими популяциями Южной Сибири – хакасами и северными алтайцами. Этот факт требует дальнейшей проверки. Частота аллеля *CYP1A1*2C* (2455G) в выборке русских Восточной Сибири в целом соответствует литературным данным по встречаемости этого варианта в европеоидных популяциях. Отличие ее от монголоидной выборки из проекта «1000 Genomes» статистически значимо.

Таким образом, в настоящей работе впервые изучен полиморфизм гена фазы I системы биотрансформации ксенобиотиков *CYP1A1* (A2455G, rs1048943) в этнических выборках бурят, телеутов и русских Восточной Сибири, а также в выборке потомков от смешанных браков бурят с русскими. В популяциях бурят и телеутов аллель *CYP1A1*2C* (2455G), ответственный за синтез фермента с повышенной активностью, ведущей к накоплению реактивных интермедиатов, встречается с частотой, превышающей значения для русских Восточной Сибири и других европеоидных популяций. В связи этим у коренного населения Южной и Восточной Сибири можно прогнозировать повышенный популяционный риск развития заболеваний, вызываемых органическими загрязнителями – субстратами цитохрома CYP1A1. Продемонстрировано некоторое понижение частоты изучаемого аллеля в

выборке потомков от смешанных браков бурят с русскими, что позволяет расценивать метисацию как позитивный фактор, уменьшающий этот риск.

***CYP2D6*3* (2549del) и *CYP2D6*4* (1846A).** Аллели *CYP2D6*3* (2549del) и *CYP2D6*4* (1846A) клинически значимы, поскольку они ответственны за синтез функционально неактивного фермента. У носителей этих аллелей существенно замедлен метаболизм некоторых экотоксикантов (в частности, лекарств), что делает неэффективным лечение или приводит к накоплению чужеродных веществ в организме и появлению серьезных побочных реакций (Zhou, 2009; Сычев, Андреев, 2016). Медленные по цитохрому CYP2D6 метаболиты подвержены повышенному риску развития онкологических заболеваний (Silveira et al., 2010; Eichelbaum, 2013).

Полиморфный вариант *CYP2D6*3* (2549del) отсутствует в популяциях Африки, Южной и Восточной Азии, с низкой частотой встречается в некоторых популяциях Южной Америки, его максимальная частота зафиксирована у европейцев: до 3.5 % в выборках финнов и англичан (The 1000 Genomes..., 2012). Вероятно, этот аллель имеет позднее эволюционное, предположительно, европейское происхождение. Вариант не найден в популяциях тундровых и лесных ненцев Северной Сибири, он присутствует с крайне низкой частотой и в других самодийских популяциях – нганасан (0.3 %) и селькупов (0.5 %) (Корчагина и др., 2011). С невысокой частотой он найден в русских популяциях: 0.9–1.7 % (Gra et al., 2010; Корчагина и др., 2011). Другие российские популяции к настоящему времени еще не изучены.

В нашем исследовании в выборках бурят и телеутов не выявлен аллель *CYP2D6*3* (2549del), что согласуется с его отсутствием или крайне низкими частотами среди других монголоидных популяций. Отличия выборки русских Восточной Сибири от выборок как европеоидов, так и монголоидов, исследованных в проекте «1000 Genomes», не являются статистически значимыми (см. табл. 3). Неожиданно высокую частоту аллеля *CYP2D6*3* (2549del) среди метисов бурят можно объяснить особенностями выборки.

Встречаемость аллеля *CYP2D6*4* (1846A) в различных по происхождению популяциях человека варьирует. В африканских популяциях она находится в пределах 3–12 %, в популяциях Южной Азии 8–12 %, Америки 6–16 %. Среди европеоидов зарегистрированы максимальные частоты этого аллеля: 14–23 %, в то время как в монголоидных популяциях Восточной Азии (среди китайцев, японцев и корейцев) его частота близка к нулю. В литературе встречается довольно много информации по российским популяциям. В выборках русских частота аллеля *CYP2D6*4* (1846A) варьирует в интервале, характерном для европеоидных популяций: 15–18 % (Казаков и др., 2008; Gra et al., 2010; Корчагина и др., 2011; Mustafina et al., 2015; Рыжикова и др., 2017), близки ему и частоты, полученные по некоторым популяциям Северного Кавказа: 13–21 % (Ромодановский и др., 2010; Рыжикова и др., 2017). Среди тюркских народов России (татары, башкиры) и у казахов этот аллель встречается реже: 4.5–9.2 % (Исакова и др., 2006; Mustafina et al., 2015), частота его среди самодийцев Северной Сибири составляет 3.3–7.3 % (Корчагина и

др., 2011), в различных по этническому происхождению популяциях Дальнего Востока – нанайцев, эвенков и чукчей – 1.4, 6.0 и 7.0 % соответственно (Казаков и др., 2008; Шуев и др., 2016). Данных о встречаемости этого аллеля в популяциях Южной и Восточной Сибири не найдено.

Полученные частоты аллеля *CYP2D6**4 (*1846A*) для выборки бурят и телеутов соответствуют интервалу, описанному у других популяций России, в генофонде которых есть монголоидный компонент, – тюркских, самодийских, тунгусских. Статистически значимы различия исследованных популяций бурят и телеутов с выборками европеоидов, описанными в литературе, и с суммарной выборкой Восточной Азии – японцами, китайцами и корейцами, в которой частота аллеля близка к нулю (см. табл. 4). Частота варианта *CYP2D6**4 (*1846A*) в нашей выборке русских несколько меньше, чем в других европеоидных выборках, что, возможно, является отражением контактов русского населения Восточной Сибири с соседями бурятами. Статистически значимы различия нашей выборки с русскими Московского региона, а также с собирательной выборкой европеоидов из проекта «1000 Genomes».

Таким образом, в популяциях коренного населения Южной и Восточной Сибири – бурятов и телеутов – впервые продемонстрированы отсутствие *CYP2D6**3 (*2549del*) и пониженная по сравнению с русскими встречаемость *CYP2D6**4 (*1846A*) – аллелей, ответственных за формирование фенотипа «медленный метаболизатор» лекарственных веществ. Представители этих этнических групп имеют меньшую предрасположенность к развитию побочных эффектов при лечении лекарственными препаратами и невысокий риск онкологических заболеваний, ассоциированных с изученными вариантами гена *CYP2D6*. Однако усиливающаяся метисация привносит в популяции новые генные варианты и способствует повышению этого риска. В выборке русских Восточной Сибири встречаемость «дефектных» аллелей *CYP2D6* ниже, чем у русских европейской части России, что может быть также учтено при проведении фармакотерапии.

Acknowledgments

This study was supported by the Russian Academy of Sciences, project II.2P/VI.58-4 (0324-2016-0029). The authors are grateful to Cand. Sci. (Biol.) T.M. Karafet, Cand. Sci. (Biol.) D.V. Lichman, Cand. Sci. (Med.) M.V. Legan, N.A. Moletotova, N.A. Vavilova, N.A. Burlakova, and A.O. Likhacheva for assistance in expeditions and laboratory studies.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

- Babushkina N.P., Eremina E.R., Kucher A.N., Genetic subdivision of the Buryat population. *Genetika = Genetics* (Moscow). 2014;50(3):330-340. DOI 10.7868/S0016675814020027. (in Russian)
- Chen J., Cheng M., Li Y., Jiang C. Relationship between *CYP1A1* genetic polymorphisms and renal cancer in China. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2011;12(9):2163-2166. DOI 10.3724/SP.J.1008.2008.00971.
- Dolgikh B.O. On the history of education of the Buryat people. *Sovetskaya etnografiya = Soviet Ethnography*. 1953;1:38-63. (in Russian)
- Eichelbaum M. Pharmacogenetics: current state after 30 years of research. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2013;138(13):659-661. DOI 10.1055/s-0032-1332927.
- Gra O., Mityaeva O., Berdichevets I., Kozhekbaeva Z., Fesenko D., Kurbatova O., Goldenkova-Pavlova I., Nasedkina T. Microarray-based detection of *CYP1A1*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *GSTT1*, *GSTM1*, *MTHFR*, *MTRR*, *NQO1*, *NAT2*, *HLA-DQA1*, and *ABO* allele frequencies in native Russians. *Genet. Test Mol. Biomark.* 2010;14(3):329-342. DOI 10.1089/gtmb.2009.0158.
- Isakova J.O., Kazakov R.E., Ignatiev I.V., Sychev D.A. The frequencies of allelic variants of the clinically significant polymorphic marker *G1846A* in the *CYP2D6* gene in a group of ethnic Kazakhs. *Biomeditsina = Biomedicine*. 2006;1(2):28-29. (in Russian)
- Kazakov R.E., Ignatiev I.V., Koman I.E., Sychev D.A., Kukes V.G. Comparison of occurrences of the alleles and genotypes of polymorphous marker *G1846A* of gene *CYP2D6* in three ethnic groups of Chukotka. *Biomeditsina = Biomedicine*. 2008;1(2):40-44. (in Russian)
- Kharkov V.N., Khamina K.V., Medvedeva O.F., Simonova K.V., Eremina E.R., Stepanov V.A. Gene pool of Buryats: Clinal variability and territorial subdivision based on data of Y-chromosome markers. *Genetika = Genetics* (Moscow). 2014;50(2):203-213. DOI 10.7868/S0016675813110088. (in Russian)
- Kharkov V.N., Medvedeva O.F., Puzyrev V.P., Stepanov V.A., Luzina F.A., Gafarov N.I., Kolbasko A.V. Comparative characteristics of the gene pool of teleuts inferred from Y-chromosomal marker data. *Russ. J. Genet.* 2009;45(8):994-1003. DOI 10.1134/S1022795409080158.
- Korchagina R.P., Osipova L.P., Vavilova N.A., Ermolenko N.A., Voronina E.N., Filipenko M.L. Polymorphism of genes for xenobiotic biotransformation, *GSTM1*, *GSTT1*, *CYP2D6*, candidate markers of cancer risk, in indigenous peoples and Russians in Northern Siberia. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2011;15(3):448-461. (in Russian)
- Korytina G., Kochetova O., Akhmadishina L., Viktorova E., Viktorova T. Polymorphisms of cytochrome p450 genes in three ethnic groups from Russia. *Balkan Med. J.* 2012;29(3):252-260. DOI 10.5152/balkanmedj.2012.039.
- Lavryashina M.B., Ulianova M.V., Tolochko T.A., Solopekin N.V., Padyukova A.D., Druzhinin V.G. Indigenous peoples of the Kemerovo oblast: specific dynamics of demographic processes in populations of Teleuts and Shors (1940–2012). *Vestnik Kemerovskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of Kemerovo State University*. 2013;2(3(55)):13-20. (in Russian)
- Mustafina O.E., Tuktarova I.A., Karimov D.D., Somova R.S., Nasibullin T.R. *CYP2D6*, *CYP3A5*, and *CYP3A4* gene polymorphisms in Russian, Tatar and Bashkir populations. *Russ. J. Genet.* 2015;51(1):98-107. DOI 10.1134/S1022795415010081.
- Nakachi K., Imai K., Hayashi S., Kawajiri K. Polymorphisms of the *CYP1A1* and glutathione S-transferase genes associated with susceptibility to lung cancer in relation to cigarette dose in a Japanese population. *Cancer Res.* 1993;53(13):2994-2999. DOI 10.1016/0169-5002(94)90751-X.
- Potapov L.P. *Etnicheskiy sostav i proiskhozhdenie altaytsev* [The ethnic composition and origin of Altaians]. Leningrad: Nauka Publ., 1969. (in Russian)
- Romodanovskiy D.P., Khapayev B.A., Ignatyev I.V., Kukes V.G., Karkishchenko V.N. The frequency of the “slow” allelic variants of the genes encoding cytochrome P450 isoenzymes *CYP2D6*, *CYP2C19*, and *CYP2C9* in Karachays and Circassians. *Biomeditsina = Biomedicine*. 2010;1(2):33-37. (in Russian)
- Rusinova G.G., Azizova T.V., Viazovskaya N.S., Gur'ianov M.Iu., Osovs S.V., Glazkova I.V. Role of ancestral genotypes of genes for cytochrome P450 *CYP1A1* and epoxy hydrolases in susceptibility to lung cancer among Mayak workers. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya = Radiological Biology. Radioecology*. 2013;53(4):344-354. DOI 10.7868/S0869803113030107. (in Russian)

- Ryzhikova K.A., Mirzayev K.B., Mammaiev S.N., Gafurov D.M., Kazakov R.E., Shuev G.N., Grishina E.A., Sozaeva Zh.A., Sychev D.A. The prevalence of polymorphisms of cytochrome P-450 genes and transporter protein genes in the Russian population and in three ethnic groups of the Republic of Dagestan. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik* = *Kremlin Medicine Journal*. 2017;1:32-38. (in Russian)
- Silveira V.S., Canalle R., Scrideli C.A., Queiroz R.G., Tone L.G. Role of the CYP2D6, EPHX1, MPO, and NQO1 genes in the susceptibility to acute lymphoblastic leukemia in Brazilian children. *Environ. Mol. Mutagen*. 2010;51(1):48-56. DOI 10.1002/em.20510.
- Solopekin N.V., Lavryashina M.B. The study of polymorphism of the genes of xenobiotic biotransformation CYP1A1 (ILE462VAL), PON1 (GLN192ARG) in the populations of Altaians and Khakas people. *Materialy 51-oy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem "Fundamentalnye i prikladnye issledovaniya po problemam gigieny, meditsiny truda, ekologii cheloveka"* [Proc. of the 51 Intern. Conf. "Fundamental and applied research in hygiene, occupational medicine, and human ecology"]. Novokuznetsk, 2016;136-139. (in Russian)
- Sychev D.A., Andreyanova M.A. Fifteen-year experience in conducting pharmacogenetic studies: results and prospects. *Patogenez* = *Pathogenesis*. 2016;14(4):15-21. (in Russian)
- Shuev G.N., Sychev D.A., Suleymanov S.Sh., Ryzhikova K.A., Mirzayev K.B., Grishina E.A., Snalina N.E., Sozaeva Zh.A., Il'ina E.S., Grabuzdov A.M., Matsneva I.A. Comparison of CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ABCB1, SLCO1B1 gene polymorphism frequency in Russian and Nanai populations. *Farmakogenetika i farmakogenomika* = *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2016;2:12-18. (in Russian)
- Tabikhanova L.E., Osipova L.P. Analysis of the genetic and demographic structure of populations from Aginskii Buryat district contrasting in habitation conditions. *Russ. J. Genet*. 2012;48(12):1239-1246. DOI 10.1134/S1022795412110129.
- Tiis R.P., Osipova L.P., Churkina T.V., Tabikhanova L.E., Lichman D.V., Voronina E.N., Filipenko M.L. The ILE462VAL polymorphism of the cytochrome P450 CYP1A1 gene in the Tundra Nenets of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug, Nganasans of the Taimyr Peninsula, and Russians of Siberia. *Russ. J. Genet: Appl. Res*. 2016; 6(8):864-870. DOI 10.1134/S2079059716070133.
- The 1000 Genomes Project Consortium. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature*. 2012;491(7422):56-65. DOI 10.1038/nature11632.
- Vineis P., Veglia F., Benhamou S., Butkiewicz D., Cascorbi I., Clapper M.L., Dolzan V., Haugen A., Hirvonen A., Ingelman-Sundberg M., Kihara M., Kiyohara C., Kremers P., Le Marchand L., Ohshima S., Pastorelli R., Rannug A., Romkes M., Schoket B., Shields P., Strange R.C., Stucker I., Sugimura H., Garte S., Gaspari L., Taioli E. CYP1A1 T3801 C polymorphism and lung cancer: a pooled analysis of 2451 cases and 3358 controls. *Int. J. Cancer*. 2003;104(5):650-657. DOI 10.1002/ijc.10995.
- Zhang Z., Pelletier R.D., Wong Y.N., Sugawara M., Zhao N., Littlefield B.A. Preferential inducibility of CYP1A1 and CYP1A2 by TCDD: Differential regulation in primary human hepatocytes versus transformed human cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2006; 341(2):399-407. DOI 10.1016/j.bbrc.2005.12.203.
- Zhou S.F. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. *Clin. Pharmacokinet*. 2009;48(11):689-723. DOI 10.2165/11318030-000000000-00000.
- Zolotareva I.M. Anthropological type of modern Buryats. *Voprosy antropologii* = *Problems of Anthropology*. 1960;5:98-108. (in Russian)