

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

Л.Э. Табиханова<sup>1</sup>✉, Л.П. Осипова<sup>1,2</sup>, Т.В. Чуркина<sup>1</sup>, Е.Н. Воронина<sup>2,3</sup>, М.Л. Филипенко<sup>2,3</sup>

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

<sup>2</sup> Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

<sup>3</sup> 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 Л.Э., Осипова Л.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 Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2018;22(2):205-211. DOI 10.18699/VJ18.348 (in Russian)

УДК (575.174.5+575.174.015.3):577.152.112

Поступила в редакцию 10.09.2017

Принята к публикации 30.10.2017

© АВТОРЫ, 2018

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

L.E. Tabikhanova<sup>1</sup>✉, L.P. Osipova<sup>1,2</sup>, T.V. Churkina<sup>1</sup>, E.N. Voronina<sup>2,3</sup>, M.L. Filipenko<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup> Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

<sup>3</sup> 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 монголоязычных племен, которое застали русские в середине 17-го века (Долгих, 1953). Монголоязычные 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  $\chi^2$  (Пирсона) (при  $p > 0.05$  равновесие выполняется). Достоверность различий в частотах аллелей между исследованными выборками вычисляли по критерию  $\chi^2$  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.

**Таблица 1.** Распределение генотипов *CYP1A1* (*A2455G* (\*2C), *rs1048943*), *CYP2D6* (*A2549del* (\*3), *rs35742686*) и *CYP2D6* (*G1846A* (\*4), *rs3892097*) в выборках бурят, их метисов, телеутов и русских Восточной Сибири

Выборка		Буряты восточные	Буряты западные	Метисы	Телеуты	Русские Восточной Сибири	
<i>CYP1A1</i> ( <i>A2455G</i> )	<i>n</i> , чел.	132	279	56	114	121	
	Встречаемость генотипов	<i>A/A</i>	68	122	27	78	113
		<i>A/G</i>	52	121	23	34	6
		<i>G/G</i>	12	36	6	2	2
Соответствие равновесию Харди–Вайнберга, <i>p</i>	0.652	0.488	0.741	0.812	0.550		
<i>CYP2D6</i> ( <i>A2549del</i> )	<i>n</i> , чел.	132	279	56	114	122	
	Встречаемость генотипов	<i>A/A</i>	132	279	53	114	121
		<i>A/del</i>	0	0	3	0	1
		<i>del/del</i>	0	0	0	0	0
Соответствие равновесию Харди–Вайнберга, <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> , чел.	131	280	56	115	121	
	Встречаемость генотипов	<i>G/G</i>	117	256	45	98	92
		<i>A/G</i>	14	24	11	17	29
		<i>A/A</i>	0	0	0	0	0
Соответствие равновесию Харди–Вайнберга, <i>p</i>	0.915	0.912	0.853	0.867	0.705		

Примечание. Метисы – потомки смешанных браков бурят с русскими; *p*\* – вычислить соответствие равновесию Харди–Вайнберга не представляется возможным ввиду отсутствия полиморфизма по данному локусу в выборке.

**Таблица 2.** Частота аллеля *CYP1A1*\*2C (*2455G*) в выборках бурят, их метисов, телеутов, русских Восточной Сибири, а также в некоторых мировых популяциях (этнических группах) и сравнение популяций (*p*-value)

Популяция/этническая группа	<i>n</i> , чел.	Частота <i>CYP1A1</i> <i>2455G</i> , %	Достоверность различий между популяциями ( <i>p</i> -value)				
			Буряты восточные	Буряты западные	Метисы буряты/русские	Телеуты	Русские Восточной Сибири
Буряты восточные*	132	28.8		0.115	0.717	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.001
Буряты западные*	279	34.6	0.115		0.573	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> < 0.001
Метисы буряты/русские*	56	31.3	0.717	0.573		<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.001
Телеуты*	114	16.7	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> < 0.05		<i>p</i> < 0.001
Русские Восточной Сибири*	121	4.1	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> < 0.001	
Европеоиды в целом (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
Восточные азиаты в целом (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
Северные алтайцы (Солопёкин, Лавряшина, 2016)	202	24.2	0.217	<i>p</i> < 0.001	0.162	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.001
Хакасы (Солопёкин, Лавряшина, 2016)	204	35.3	0.095	0.875	0.498	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> < 0.001
Южные алтайцы (Солопёкин, Лавряшина, 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

\* Собственные данные.

**Таблица 3.** Частота аллеля *CYP2D6\*3* (*2549del*) в выборках бурят, их метисов, телеутов и русских Восточной Сибири, а также в некоторых мировых популяциях (этнических группах) и сравнение популяций (p-value)

Популяция/этническая группа	n, чел.	Частота <i>2549del</i> (*3), %	Достоверность различий между популяциями (p-value)				
			Буряты восточные	Буряты западные	Метисы буряты/русские	Телеуты	Русские Восточной Сибири
Буряты восточные*	132	0		<i>p</i> *	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> *	0.988
Буряты западные*	279	0	<i>p</i> *		<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> *	0.693
Метисы буряты/русские*	56	2.7	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.05		0.061	0.171
Телеуты*	114	0	<i>p</i> *	<i>p</i> *	0.060		0.954
Русские Восточной Сибири*	122	0.4	0.988	0.693	0.171	0.955	
Восточные азиаты в целом (The 1000 Genomes..., 2012)	504	0	<i>p</i> *	<i>p</i> *	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> *	0.465
Европеоиды в целом (The 1000 Genomes..., 2012)	487	1.9	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.05	0.828	0.072	0.166

\* Собственные данные; *p*\* – вычислить достоверность различий не представляется возможным ввиду отсутствия полиморфизма по данному локусу в сравниваемых выборках.

**Таблица 4.** Частота аллеля *CYP2D6\*4* (*1846A*) в выборках бурят, их метисов, телеутов, русских Восточной Сибири, а также в некоторых мировых популяциях (этнических группах) и сравнение популяций (p-value)

Популяция/этническая группа	n, чел.	Частота <i>1846A</i> (*4), %	Достоверность различий между популяциями (p-value)				
			Буряты восточные	Буряты западные	Метисы буряты/русские	Телеуты	Русские Восточной Сибири
Буряты восточные*	131	5.3		0.647	0.170	0.440	<i>p</i> < 0.05
Буряты западные*	280	4.3	0.647		<i>p</i> < 0.05	0.108	<i>p</i> < 0.001
Метисы буряты/русские*	56	9.8	0.170	<i>p</i> < 0.05		0.583	0.668
Телеуты*	114	7.4	0.442	0.109	0.584		0.126
Русские Восточной Сибири*	122	12.0	<i>p</i> < 0.05	<i>p</i> < 0.001	0.668	0.126	
Восточные азиаты в целом (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
Русские Московского региона (Рыжикова и др., 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
Европеоиды в целом (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

\* Собственные данные.

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 (Kogutina 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, Андреевна, 2016). Медленные по цитохрому CYP2D6 метаболизаторы 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.

## Благодарности

Работа поддержана Программой РАН II.2П/VI.58-4 (№ 0324-2016-0029).

Авторы выражают благодарность к.б.н. Т.М. Карафет, к.б.н. Д.В. Личман, к.м.н. М.В. Леган, Н.А. Молетотовой, Н.А. Вавиловой, Н.А. Бурлаковой, А.О. Лихачёвой за участие в экспедициях и техническую помощь.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Список литературы

- Бабушкина Н.П., Еремина Е.Р., Кучер А.Н. Генетическая подразделенность бурятского населения. *Генетика*. 2014;50(3):330-340. DOI 10.7868/S0016675814020027.
- Долгих Б.О. Некоторые данные к истории образования бурятского народа. *Вопросы этногенеза и исторической этнографии*. 1953; 1:38-63.
- Золотарева И.М. Антропологический тип современных бурят. *Вопросы антропологии*. 1960;5:98-108.
- Исакова Ж.О., Казаков Р.Е., Игнатъев И.В., Сычев Д.А. Частота встречаемости аллельных вариантов клинически значимого

- полиморфного маркера G1846A гена *CYP2D6* в группе этнических казахов. *Биомедицина*. 2006;1(2):28-29.
- Казаков Р.Е., Игнатъев И.В., Коман И.Э., Сычев Д.А., Кукес В.Г. Сравнение частот встречаемости аллелей и генотипов полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6* в трех этнических группах Чукотского АО. *Биомедицина*. 2008;1(2):40-44.
- Корчагина Р.П., Осипова Л.П., Вавилова Н.А., Ермоленко Н.А., Воронина Е.Н., Филипенко М.Л. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков *GSTM1*, *GSTT1*, *CYP2D6*, вероятных маркеров риска онкологических заболеваний, в популяциях коренных этносов и русских Северной Сибири. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2011;15(3):448-461.
- Лавряшина М.Б., Ульянова М.В., Толочко Т.А., Солопекин Н.В., Падиюкова А.Д., Дружинин В.Г. Коренные народы Кемеровской области: особенности динамики демографических процессов в популяциях телеутов и шорцев (1940–2012 гг.). *Вестник КемГУ*. 2013;2(3(55)):13-20.
- Потапов Л.П. Этнический состав и происхождение алтайцев. Л.: Наука, 1969.
- Ромодановский Д.П., Хапаев Б.А., Игнатъев И.В., Кукес В.Г., Каркищенко В.Н. Частоты «медленных» аллельных вариантов генов, кодирующих изоферменты цитохрома P450 *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP2C9* у карачаевцев и черкесов. *Биомедицина*. 2010;1(2):33-37.
- Русинова Г.Г., Азизова Т.В., Вязовская Н.С., Гурьянов М.Ю., Осовец С.В., Глазкова И.В. Роль полиморфизмов генов семейства цитохромов P450 *CYP1A1* и семейства эпоксидгидролаз в предрасположенности к раку легкого у работников производственного объединения «Маяк». *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2013;53(4):344-354. DOI 10.7868/S0869803113030107.
- Рыжикова К.А., Мирзаев К.Б., Маммаев С.Н., Гафуров Д.М., Казаков Р.Е., Шуев Г.Н., Гришина Е.А., Созаева Ж.А., Сычев Д.А. Распространенность полиморфизмов генов системы цитохрома P-450 и генов белков-транспортеров среди популяции русских и трех этнических групп Республики Дагестан. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2017;1:32-38.
- Солопёкин Н.В., Лавряшина М.Б. Исследование полиморфизма генов биотрансформации ксенобиотиков *CYP1A1* (ILE462VAL), *PON1* (GLN192ARG) в популяциях алтайцев и хакасов. *Фундаментальные и прикладные исследования по проблемам гигиены, медицины труда, экологии человека: матер. 51-й науч.-практ. конф. с междунар. участием*. Новокузнецк, 2016;136-139.
- Сычев Д.А., Андреева М.А. 15-летний опыт проведения фармакогенетических исследований: итоги и перспективы. *Патогенез*. 2016;14(4):15-21.
- Харьков В.Н., Хамина К.В., Медведева О.Ф., Симонова К.В., Еремина Е.Р., Степанов В.А. Генофонд бурят: клинальная изменчивость и территориальная подразделенность по маркерам Y-хромосомы. *Генетика*. 2014;50(2):203-213. DOI 10.7868/S0016675813110088.
- Шуев Г.Н., Сычев Д.А., Сулейманов С.Ш., Рыжикова К.А., Мирзаев К.Б., Гришина Е.А., Сналина Н.А., Созаева Ж.А., Ильина Е.С., Грабузов А.М., Цыпачев И.А. Сравнение частоты полиморфизмов генов *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *ABCB1*, *SLCO1B1* в этнических группах нанайцев и русских. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2016;2:12-18.
- 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.
- 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.

- 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.
- Korytina G., Kochetova O., Akhmadishina L., Viktorova E., Victorova 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.
- 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.
- 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.
- 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.