


doi 10.18699/vjgb-26-50

Токсичные металлы и генетический полиморфизм у коренного населения Севера Азии и Америки

Б.А. Малярчук  , Н.В. Похилюк 

Институт биологических проблем Севера Дальневосточного отделения Российской академии наук, Магадан, Россия

 malbor@mail.ru

Аннотация. В настоящей работе у коренного населения Сибири проанализирован полиморфизм генов, кодирующих ферменты метаболизма тяжелых металлов, на основе данных о содержании ртути, свинца и кадмия в крови у канадских эскимосов – носителей различных генотипов; изучен также полиморфизм генетических локусов, связанных с чувствительностью к воздействию мышьяка по данным о содержании неорганического мышьяка в моче у коренного населения Анд, длительное время (в течение тысячелетий) потребляющего питьевую воду с повышенным содержанием мышьяка. Для поиска генетических маркеров воздействия токсичных металлов на организм человека использован популяционно-генетический подход, направленный на анализ генетических различий между популяциями, проживающими в разных условиях природной среды (и в разных условиях загрязнения токсичными элементами). Статистически значимые различия главным образом обнаружены между коренным населением Северо-Восточной Сибири (эскимосы, чукчи и коряки) и выборками из центральной (эвены, эвенки, якуты) и южной (алтайцы, шорцы, буряты) частей Сибири. Максимальные значения статистики *PBS* (population branch statistics), свидетельствующие о вероятном действии отбора на генетические локусы чувствительности к воздействию ртути, выявлены в семи локусах генов *MTHFR* (rs2274976 и rs1801131), *GPX4* (rs713041), *ABCB1* (rs1128503), *AHR* (rs2066853), *TXNRD2* (rs5748469) и *SEPHS2* (rs1133238). К генетическим маркерам воздействия свинца могут быть отнесены локусы rs713041 (*GPX4*), rs7483 (*GSTM3*) и rs2282143 (*SLC22A1*). В отношении распределения кадмия в крови информативны локусы rs2274976 (*MTHFR*) и rs1056836 (*CYP1B1*). Обнаружено, что в популяциях коренного населения Северо-Востока Сибири с высокой частотой (65.8 %) распространены варианты полиморфизма гена *AS3MT*, защищающие от воздействия неорганического мышьяка, хотя сведения о долговременном употреблении коренными жителями побережий Чукотки и Приохотья питьевой воды, загрязненной мышьяком, отсутствуют. Предполагается, что вероятным источником мышьяка, а также других токсичных элементов на Северо-Востоке Сибири могут быть морепродукты, являющиеся основой традиционной «арктической» диеты коренного населения прибрежных районов северных морей. Для прояснения механизмов долговременного воздействия токсичных металлов на генетическую структуру популяций коренного населения Крайнего Севера необходимы дальнейшие молекулярно-генетические, биохимические и токсикологические исследования.

Ключевые слова: генетические маркеры; генетическая дифференциация; популяции человека; Сибирь; ртуть; свинец; кадмий; мышьяк


Для цитирования: Малярчук Б.А., Похилюк Н.В. Токсичные металлы и генетический полиморфизм у коренного населения Севера Азии и Америки. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2026;30(3):461-469. doi 10.18699/vjgb-26-50

Благодарности. Авторы благодарны А.Н. Литвинову (ИБПС ДВО РАН) за помощь в работе.

Toxic metals and genetic polymorphism in indigenous populations of northern Asia and America

B.A. Malyarchuk  , N.V. Pokhilyuk 

Institute of Biological Problems of the North of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Magadan, Russia

 malbor@mail.ru

Abstract. The polymorphism of genes encoding enzymes involved in heavy metal metabolism was analyzed in indigenous Siberian populations based on the mercury, lead, and cadmium contents in the blood of Canadian Inuit carrying different genotypes. Additionally, we examined the polymorphism of genetic loci associated with sensitivity to arsenic exposure in indigenous Siberian populations using data on inorganic arsenic content in the urine of indigenous Andean populations who had consumed drinking water with elevated arsenic levels for thousands of years. A population genetic approach was used to seek genetic markers of toxic metal exposure in humans by analyzing genetic differences between populations living in different natural environments and under different conditions of toxic element contamination. Statistically significant differences were primarily observed between indigenous populations in Northeast Siberia (Siberian Eskimo (Yupik), Chukchi, and Koryaks) and samples from

the central (Evens, Evenki, and Yakuts) and southern (Altaians, Shors, and Buryats) regions of Siberia. The maximum population branch statistics (PBS) values, which indicate the probable effect of selection on genetic loci sensitive to mercury exposure, were identified in seven gene loci: *MTHFR* (rs2274976 and rs1801131), *GPX4* (rs713041), *ABCB1* (rs1128503), *AHR* (rs2066853), *TXNRD2* (rs5748469), and *SEPHS2* (rs1133238). Loci rs713041 (*GPX4*), rs7483 (*GSTM3*), and rs2282143 (*SLC22A1*) can be considered genetic markers of lead exposure. Loci rs2274976 (*MTHFR*) and rs1056836 (*CYP1B1*) provide information about cadmium distribution in blood. It was found that protective variants of the *AS3MT* gene polymorphism are widespread (65.8 %) in the indigenous populations of Northeast Siberia. This is despite the lack of information regarding the long-term consumption of arsenic-contaminated drinking water by indigenous peoples along the Chukotka and Priokhotye coasts. It is hypothesized that seafood, which constitutes the core of the traditional "Arctic" diet of the indigenous populations inhabiting the coastal regions of the northern seas, may potentially be a significant source of arsenic and other toxic elements in Northeast Siberia. Further molecular, biochemical, and toxicological studies are necessary to elucidate the mechanisms by which toxic metals impact the genetic structure of indigenous populations in the Far North over long periods of time.

Key words: genetic markers; genetic differentiation; human populations; Siberia; mercury; lead; cadmium; arsenic

For citation: Malyarchuk B.A., Pokhilyuk N.V. Toxic metals and genetic polymorphism in indigenous populations of northern Asia and America. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov J Genet Breed.* 2026;30(3):461-469. doi 10.18699/vjgb-26-50

Введение

Токсичные металлы, такие как ртуть, свинец, кадмий и полуметалл мышьяк, относятся к числу широко распространенных загрязнителей окружающей среды; они токсичны для человека и представляют угрозу здоровью. Особую озабоченность вызывает загрязнение экосистем Крайнего Севера, где, как показано в ряде исследований, аккумулируются различные загрязняющие вещества, попадающие через воду, пищу и воздух в организм людей (Fernandez-Llamazares et al., 2020; Basu et al., 2022; Adlard et al., 2024). Традиционная диета коренного населения Крайнего Севера Азии и Америки, особенно приморских территорий, основана на потреблении продуктов питания (морских млекопитающих, рыбы, моллюсков), содержащих повышенные уровни загрязняющих веществ (Becker, 2000; Гамов и др., 2022). В промышленных регионах Сибири также существует проблема загрязнения тяжелыми металлами, представляющими опасность для здоровья человека.

Несмотря на проводимые мероприятия по биомониторингу загрязняющих веществ в биологических тканях человека (преимущественно это волосы и кровь), сложность интерпретации полученных данных может быть связана с генетическими различиями между популяциями человека, проживающими в различных природно-климатических зонах. Однако популяционно-генетических исследований, направленных на поиск генетических маркеров, указывающих на воздействие загрязняющих веществ на организм, проводится очень мало. Наиболее изученными в этом отношении являются популяции эскимосов Канады и Гренландии (Ayotte et al., 2011; Ghisari et al., 2013; Parajuli et al., 2018, 2021).

Полученные данные позволили предположить, что уровни загрязняющих веществ в крови связаны с полиморфизмом генетических локусов для ряда биологических путей, таких как метаболизм фолиевой кислоты, липидов и ксенобиотиков. Так, у канадских эскимосов выявлены генетические варианты, с которыми ассоциируются повышенные или пониженные концентрации тяжелых металлов (ртути, кадмия, свинца) и органических загрязнителей (4,4'-ДДЕ и ПХБ-153) в крови (Parajuli et al., 2018, 2021). Установлено, что коренное население Анд (Аргентина,

Чили, Боливия), потреблявшее в течение тысячелетий питьевую воду с высокой концентрацией мышьяка, приспособилось генетически к токсичному воздействию этого химического элемента (Engström et al., 2011; Apata et al., 2017; De Loma et al., 2022). В результате в этих популяциях существенно выросла частота протективных вариантов, кодирующих ферменты, способные более эффективно метаболизировать мышьяк и выводить его из организма.

В связи с вышеизложенным представляются актуальными исследования распределения генетических вариантов, связанных с метаболизмом токсичных металлов, в других этнических группах человека. Целью настоящей работы стал анализ распределения частот полиморфных вариантов генов, вовлеченных в метаболизм токсичных элементов и связанных с чувствительностью к воздействию ртути, мышьяка, кадмия и свинца, в региональных выборках коренного населения Сибири.

Материалы и методы

В работе использованы опубликованные ранее результаты генотипирования 200 представителей коренного населения Сибири, полученные с помощью панели маркеров Illumina OmniExpress Bead Chips (Cardona et al., 2014). Выборка коренного населения Северо-Востока Сибири ($N = 58$) сформирована жителями побережий Берингова (эскимосы и чукчи) и Охотского (коряки) морей. В центральносибирскую выборку вошли эвены Магаданской области, эвенки Красноярского края и якуты из различных районов Якутии ($N = 70$). В южносибирской выборке объединены шорцы из Кемеровской области, южные алтайцы из Республики Алтай и Кемеровской области, буряты из различных районов Бурятии ($N = 72$). Несмотря на то что коряки и эвены соседствуют на одной территории Северо-Эвенского района Магаданской области примерно с XVI в., они генетически различаются и поэтому отнесены в разные региональные группы (Cardona et al., 2014).

В популяциях коренного населения Сибири проанализирован полиморфизм 78 локусов, которые предположительно связаны с межиндивидуальными различиями по концентрациям тяжелых металлов (ртути, кадмия и свинца) в крови у канадских эскимосов (Parajuli et al., 2018,

2021) (табл. S1 Приложения)¹. Исследованные локусы находятся в генах, кодирующих ферменты, вовлеченные в следующие ключевые биологические пути: антиоксидантные свойства, метаболизм фолиевой кислоты, метаболизм глутатиона, гемоглобин, транспортеры ионов, окислительный стресс, селенопротеины, метаболизм ксенобиотиков, металлочувствительные механизмы (металлотионеины), липидный обмен и воспалительные процессы.

Распределение аллелей и генотипов, гетерозиготность и генетическую дифференциацию популяций (*Fst*-различия) исследовали с помощью пакета программ Arlequin 3.5 (Excoffier, Lischer, 2010). Отклонение от равновесия Харди–Вайнберга в популяциях и различия по частоте аллелей и генотипов оценивали с помощью точного теста Фишера. Степень неравновесия по сцеплению между аллелями двух разных локусов на хромосоме определяли с помощью статистики r^2 . Для оценки действия отбора на аутосомные локусы использовали статистику *PBS* (population branch statistics), основанную на *Fst*-различиях между тремя сравниваемыми популяциями (Yi et al., 2010). Высокие значения *PBS* могут свидетельствовать о сильном селективном воздействии на локус, в результате чего частоты аллелей изменяются быстрее, чем ожидается в результате дрейфа.

Результаты и обсуждение

Генетические маркеры воздействия ртути

Ртуть (Hg) – токсичный химический элемент, представляющий угрозу для здоровья всего населения мира. Высокая токсичность неорганических и органических соединений ртути (особенно метилртути) обусловлена взаимодействием с сульфгидрильными (-SH) группами аминокислотных остатков цистеина. В связи с этим происходят нарушения структуры белков и активных центров ферментов, повреждения клеточных мембран и органелл; возрастает уровень окислительного стресса (Арефьева и др., 2010; Basu et al., 2022).

Анализ полиморфизма локусов, связанных с метаболизмом ртути у канадских эскимосов, согласно данным R.P. Parajuli с коллегами (2018, 2021), показал, что для 47 из 78 локусов наблюдаются статистически значимые различия по распределению аллелей при попарных сравнениях региональных групп Сибири (см. табл. S1). Наиболее высокие значения статистики *PBS*, свидетельствующие о вероятном селективном воздействии на локус (в диапазоне от 0.266 до 0.043), выявлены в семи локусах, для которых ранее были показаны ассоциации между полиморфными вариантами и содержанием ртути в крови у канадских эскимосов – носителей различных генотипов (табл. 1). Это локусы rs2274976 (ген *MTHFR*), rs713041 (ген *GPX4*), rs1801131 (ген *MTHFR*), rs1128503 (ген *ABCB1*), rs2066853 (ген *AHR*), rs5748469 (ген *TXNRD2*) и rs1133238 (ген *SEPHS2*). Результаты анализа показывают, что для данных локусов наблюдается увеличение частоты аллелей, ассоциирующихся с повышенным содержанием ртути в крови, в направлении с юга на северо-восток Сибири

(табл. S2). Наиболее высокие частоты маркерных аллелей (rs2274976-T, rs713041-C, rs1801131-G, rs1128503-A, rs2066853-G) зарегистрированы как у канадских эскимосов, так и у коренного населения прибрежных районов Северо-Восточной Сибири (у эскимосов, чукчей и коряков).

Кроме этого, варианты rs5748469-A гена *TXNRD2* и rs1133238-A гена *SEPHS2* обнаружены с максимальной частотой только на Северо-Востоке Сибири. Причем аллель rs1133238-A находится в основном в составе гетерозигот, у носителей которых зафиксированы наиболее высокие концентрации ртути в крови, – по частоте GG и GA+AA выборка из Северо-Восточной Сибири статистически значимо отличается от других сибирских выборок ($P < 10^{-4}$, точный тест Фишера).

Выявленные генетические локусы, для которых наблюдалась связь с изменениями в содержании ртути в крови канадских эскимосов, относятся к следующим биологическим путям: метаболизм фолиевой кислоты (ген *MTHFR*) и селенопротеинов (гены *GPX4*, *SEPHS2*), транспорт различных молекул (ген *ABCB1*), метаболизм ксенобиотиков (ген *AHR*), окислительный стресс (ген *TXNRD2*). Согласно данным ClinVar Miner (<https://clinvarminer.genetics.utah.edu/>), полиморфизм локуса rs2274976 (аминокислотная замена Arg594Gln) гена *MTHFR*, кодирующего метилентетрагидрофолатредуктазу, с помощью которой из гомоцистеина образуется биологически активная форма фолиевой кислоты, является нейтральным в функциональном отношении, хотя у гетерозигот наблюдалось небольшое повышение концентрации гомоцистеина в крови (Melo et al., 2006).

Аналогично полиморфизм локуса rs1801131 (Glu429Ala), хотя и приводит к небольшому снижению активности кодируемого фермента, но не влияет на уровень гомоцистеина в плазме крови и также относится к числу нейтральных изменений (Weisberg et al., 2001). В то же время замена Ala222Val в локусе rs1801133 связана с выраженным снижением активности *MTHFR* (Frosst et al., 1995), в результате чего существенно повышается риск развития гипергомоцистеинемии, обусловленной дефицитом метилентетрагидрофолатредуктазы. Необходимо отметить, что коренное население северо-восточной и центральной частей Сибири характеризуется пониженной частотой варианта rs1801133-A, связанного с более низкой активностью фермента, в сравнении с другими регионами мира (см. табл. S1). Для гена *MTHFR* характерна блочная организация (Трифорова и др., 2012), и, в частности, варианты полиморфизма в локусах rs2274976 и rs1801131, расположенные на расстоянии 3.5 тыс. п. н. друг от друга, находятся в состоянии сцепления.

Проведенный нами анализ показал, что у коренного населения Северо-Востока Сибири неравновесие по сцеплению между этими локусами существенно выше (значения r^2 варьируют от 0.6 у чукчей до 1.0 у эскимосов), чем в более южных популяциях (значения r^2 варьируют от 0.2 до 0.3). Таким образом, повышенные частоты вариантов rs2274976-T и rs1801131-G у коренного населения Северо-Востока Сибири и выраженное неравновесие по

¹ Приложение см. по адресу:
<https://vavilovj-icg.ru/download/pict-2026-30/appx26.xls>

Таблица 1. Распределение вариантов полиморфизма, связанных с чувствительностью к воздействию тяжелых металлов, у коренного населения Сибири и канадских эскимосов

Метаболический путь	Ген	Вариант полиморфизма	Частота варианта полиморфизма				P (Fst)	PBS
			Канадские эскимосы	Северо-Восточная Сибирь (1)	Центральная Сибирь (2)	Южная Сибирь (3)		
Hg								
Метаболизм фолатов	<i>MTHFR</i>	rs2274976-C	0.488	0.595	0.871	0.944	(1–2) 0 (1–3) 0 (2–3) 0.039	0.266
Селенопротеин	<i>GPX4</i>	rs713041-T	0.113	0.152	0.321	0.410	(1–2) 0.0019 (1–3) 0 (2–3) 0.137	0.106
Метаболизм фолатов	<i>MTHFR</i>	rs1801131-T	0.425	0.543	0.721	0.674	(1–2) 0.0054 (1–3) 0.04 (2–3) 0.44	0.045
Метаболизм ксенобиотиков	<i>AHR</i>	rs2066853-A	0.119	0.112	0.221	0.264	(1–2) 0.033 (1–3) 0.0028 (2–3) 0.41	0.05
Окислительный стресс	<i>TXNRD2</i>	rs5748469-C	0.192	0.079	0.193	0.187	(1–2) 0.01 (1–3) 0.016 (2–3) 0.99	0.043
Селенопротеин	<i>SEPHS2</i>	rs1133238-A	0.143	0.32	0.13	0.125	(1–2) 0 (1–3) 0 (2–3) 0.99	0.102
Транспортер	<i>ABCB1</i>	rs1128503-G	0.233	0.224	0.336	0.437	(1–2) 0.052 (1–3) 0.0006 (2–3) 0.084	0.051
Pb								
Селенопротеин	<i>GPX4</i>	rs713041-T	0.113	0.152	0.321	0.410	(1–2) 0.0019 (1–3) 0 (2–3) 0.137	0.106
Метаболизм глутатиона	<i>GSTM3</i>	rs7483-C	0.32	0.198	0.421	0.41	(1–2) 0 (1–3) 0.0004 (2–3) 0.908	0.101
Транспортер	<i>SLC22A1</i>	rs2282143-T	0.129	0.129	0.014	0.028	(1–2) 0.0003 (1–3) 0.0016 (2–3) 0.69	0.084
Cd								
Метаболизм фолатов	<i>MTHFR</i>	rs2274976-C	0.488	0.595	0.871	0.944	(1–2) 0 (1–3) 0 (2–3) 0.039	0.266
Метаболизм ксенобиотиков	<i>CYP1B1</i>	rs1056836-C	0.099	0.070	0.207	0.174	(1–2) 0.0021 (1–3) 0.016 (2–3) 0.547	0.054

Примечание. Данные для канадских эскимосов приводятся по работам R.P. Parajuli с коллегами (2018, 2021). P (Fst) – статистическая значимость Fst-различий по частоте аллелей при попарных сравнениях популяций Сибири.

сцеплению могут иметь функциональное значение, возможно, связанное с изменением активности метилентетрагидрофолатредуктазы.

Вариант rs713041-C гена глутатионпероксидазы *GPX4*, частота которого возрастает к северу Азии и Америки до более чем 80 %, по всей видимости, имеет важное значение в защите организма от воздействия пероксидов, образующихся при воздействии различных факторов, включая ртуть. Установлено, что при достаточном уровне селена (как в приморских популяциях) экспрессия *GPX4* была выше для трансгенов, включающих вариант rs713041-C (Gautrey et al., 2011).

Ген *SEPHS2* кодирует селенофосфат синтазу 2, обеспечивающую метаболизм селена, который в свою очередь выполняет большую роль в защите от токсичного воздействия ртути и метилртути (Jorge et al., 2024). Поэтому отмеченная у канадских эскимосов ассоциация варианта rs1133238-A с повышенной концентрацией ртути в крови

может быть связана с протективным значением этого аллеля. Ген *ABCB1* кодирует Р-гликопротеин – транспортер, выводящий из клеток различные вещества, включая, вероятно, и ртуть (Sánchez Rodríguez et al., 2020). Поэтому вариант rs1128503-A, достигающий на Крайнем Севере очень высоких частот (около 80 %), может быть протективным, способствуя снижению токсического воздействия ртути.

Ген *AHR* кодирует рецептор ароматических углеводородов, участвующий в регуляции транскрипции генов ферментов, способствующих метаболизму ксенобиотиков, в том числе ртути, кадмия, мышьяка и никеля (Mohammedi-Bardbori et al., 2015; Alqahtani et al., 2024). Ген *TXNRD2* кодирует митохондриальную тиоредоксин-редуктазу 2, входящую в состав антиоксидантной защиты организма. Полиморфизм в этих генах, по всей видимости, оказывает влияние на восприимчивость к интоксикации ртутью (Crespo-Lopez et al., 2023).

Генетические маркеры воздействия свинца

Основной механизм токсичности свинца (Pb) связан с блокировкой ферментов за счет соединения с сульфгидрильными группами остатков цистеина (Gonzalez-Villalva et al., 2025). Не существует определенного порога безопасности для свинца в крови, поскольку даже низкие концентрации этого химического элемента могут привести к серьезным проблемам: повреждению клеточных мембран, нарушениям синтеза гемоглобина, развитию окислительного стресса. Исследования канадских эскимосов показали, что у них восприимчивость к воздействию свинца обусловлена различными генами, ответственными за метаболизм селенопротеинов (ген *GPX4*), окислительный стресс (ген *TXNRD2*), транспорт различных молекул (гены *SLC22A1*, *SLCO1B1*), метаболизм ксенобиотиков (ген *CYP2C19*) и другие пути (Parajuli et al., 2018, 2021).

У коренного населения Сибири наиболее высокая дифференциация (значения *PBS* от 0.106 до 0.08) обнаружена между выборкой из Северо-Восточной Сибири и остальными группами по локусам rs713041 (ген *GPX4*), rs7483 (ген *GSTM3*) и rs2282143 (ген *SLC22A1*) (табл. S3 и S4). Таким образом, locus rs713041 гена *GPX4*, кодирующего глутатионпероксидазу, вероятно, имеет большое значение в защите организма от воздействия не только ртути, но и свинца (см. табл. 1).

Ген *GSTM3* кодирует глутатион S-трансферазу мю 3, которая играет важную роль в детоксикации ксенобиотиков. Установлено, что вариант rs7483-T, приводящий к аминокислотной замене Val224Ile, значительно увеличивает активность этого фермента, что позволяет эффективнее метаболизировать лекарственные препараты (Tetlow et al., 2004). Повышенная ферментативная активность может влиять и на метаболизм тяжелых металлов, в частности свинца. Поэтому увеличение частоты варианта rs7483-T гена, кодирующего более активную форму *GSTM3*, у коренного населения Северо-Востока Сибири в сравнении с другими региональными группами Сибири и канадскими эскимосами, по всей видимости, связано с протективной ролью этого варианта генетического полиморфизма в отношении токсического воздействия свинца.

Ген *SLC22A1* кодирует транспортер органических катионов 1 (OCT1), который играет важную роль в транспорте различных веществ, включая лекарственные препараты, через клеточные мембраны. Установлено, что вариант rs2282143-T не влияет существенно на экспрессию гена *SLC22A1*, но снижает способность OCT1 транспортировать лекарства в клетку (Chen et al., 2018). Таким образом, увеличение частоты аллеля rs2282143-T в популяциях коренного населения Северо-Востока Сибири и канадских эскимосов может быть связано с протективной ролью этого варианта генетического полиморфизма в условиях воздействия тяжелых металлов.

Наиболее известным геном, характеризующимся повышенной чувствительностью к отравлению свинцом, является ген *ALAD* (Stajniko et al., 2024). Этот ген кодирует дегидратазу δ-аминолевулиновой кислоты (АЛК-дегидратазу), участвующую в синтезе порфириногена – пред-

шественника тетрапирролов (гема и других соединений). Известно, что этот фермент очень чувствителен к ингибированию тяжелыми металлами (Perini et al., 2024). Также показано, что полиморфизм в локусе rs1805313 проявляет сильную ассоциацию с уровнем свинца в крови и оказывает влияние на экспрессию АЛК-дегидратазы в клетках крови (Warrington et al., 2015). У канадских эскимосов не обнаружено различий по распределению концентраций свинца и ртути в крови в различных группах генотипов по локусу rs1805313, однако сравнительный анализ показал, что и канадские эскимосы, и коренные жители Северо-Востока Сибири характеризуются повышенными частотами варианта rs1805313-A (значение *PBS* = 0.143) (см. табл. S4). Это может быть связано с протективной ролью данного полиморфизма гена *ALAD* в отношении свинца.

Генетические маркеры воздействия кадмия

Кадмий (Cd) как один из широко распространенных загрязнителей окружающей среды может оказывать ряд токсических эффектов, включая изменения в экспрессии генов и ингибирование процессов репарации поврежденной ДНК, вмешательство в апоптоз и аутофагию, окислительный стресс и взаимодействие с микроэлементами, необходимыми для каталитической активности ферментов (Qu, Zheng, 2024; Wang et al., 2025). Так, кадмий способен конкурировать за места связывания микроэлементов (Zn, Mn, Fe, Se, Mg) в активных центрах антиоксидантных ферментов, что приводит к их повреждению (Đukić-Čosić et al., 2020).

Основные источники воздействия кадмия для населения арктических регионов – не только потребление традиционных продуктов питания, но и курение (Becker, 2000; Adlard et al., 2024). Например, у канадских эскимосов зарегистрировано 8-кратное превышение концентрации кадмия в крови (Parajuli et al., 2021). У них выявлены также ассоциации между уровнями кадмия и вариантами полиморфизма в генах антиоксидантов (*TXNRD2*, *SELS*), окислительного стресса (*NOS1*), транспортеров (*ABCC1*), семейства цитохрома P450 (*CYP2D6*, *CYP2A1*), метаболизма фолиевой кислоты (ген *MTHFR*). Нами проанализировано распределение частот вариантов полиморфизма в ряде локусов, связанных с метаболизмом кадмия, у коренного населения Сибири. Однако в результате анализа обнаружен только один вариант – rs2274976-T гена *MTHFR*, в распределении которого наблюдается статистически значимое увеличение частоты как на Северо-Востоке Сибири, так и у канадских эскимосов (см. табл. 1 и табл. S5). У последних увеличение частоты аллеля rs2274976-T сопровождается увеличением концентрации кадмия в крови, а также ртути, как отмечено выше.

Статистически значимые различия между выборкой из Северо-Восточной Сибири и остальными сибирскими группами выявлены и по распределению аллелей локуса rs1056836 гена *CYP1B1*, по которому также найдены различия распределения кадмия в крови у канадских эскимосов (см. табл. 1 и табл. S2). Частота варианта rs1056836-G максимальна (более 90 %) у коренных жителей Северо-Вос-

тока Сибири и у канадских эскимосов. При этом вариант rs1056836-G ассоциируется с пониженной концентрацией кадмия в крови.

Вместе с тем в результате исследования нами обнаружены генетические локусы, потенциально связанные с воздействием тяжелых металлов. Для этих локусов, характеризующихся относительно высокими значениями статистики *PBS* (от 0.087 до 0.043), отмечены статистически значимо повышенные частоты аллелей у канадских эскимосов и коренных жителей Северо-Востока Сибири (rs688 гена *LDLR* для кадмия; rs628031 гена *SLC22A1* и rs732774 гена *ATP7B* для ртути) или же только на Северо-Востоке Сибири (rs4895441 гена *HBSIL* для ртути) в сравнении с другими регионами Сибири (табл. S6). Однако по этим локусам у канадских эскимосов не найдены различия по содержанию тяжелых металлов у носителей различных генотипов. Тем не менее они перспективны для дальнейших исследований в области экологической генетики коренного населения Сибири.

Генетические маркеры воздействия мышьяка

К числу потенциально опасных для здоровья элементов относится мышьяк (As). Известно, что в большинстве морепродуктов уровень мышьяка повышен. Однако у морских организмов (китов, тюленей) он находится в основном в виде арсенобетаина, который, по-видимому, нетоксичен и не представляет опасности для людей (Becker, 2000). Вместе с тем в небольших количествах в морепродуктах присутствуют и другие органические формы мышьяка, которые могут быть даже более токсичными, чем его неорганические формы (Багрянцева, Хотимченко, 2021). Отмечено, что в процессе метаболизма органические формы мышьяка могут превращаться в метилированные и неорганические формы, способные повреждать биологические молекулы и индуцировать целый ряд негативных эффектов в метаболических процессах организма (Багрянцева, Хотимченко, 2021).

Предыдущие исследования показали, что при долговременном употреблении воды, содержащей высокие концентрации мышьяка, у коренного населения Анд произошел отбор генетических вариантов, способствовавших детоксикации мышьяка (Schläwicke Engström et al., 2009; Eichstaedt et al., 2015; Arata et al., 2017; De Loma et al., 2022). Прежде всего этим изменениям подвергся ген мышьяк-метилтрансферазы *AS3MT*, с помощью которой неорганическая форма мышьяка (iAs) переводится в соли монометиларсоновой (ММА) и менее токсичной диметиларсиновой (ДМА) кислот.

Эффективность метилтрансферазы *AS3MT* определяется процентным соотношением %ДМА и %ММА в моче: чем более активен фермент, тем меньше в ней %ММА и больше %ДМА. Исследования жителей деревни SAC (San Antonio de los Cobres) в Северной Аргентине, потребляющих воду с высокой концентрацией мышьяка (примерно 0.2 мг на литр), показали, что, кроме мышьяк-метилтрансферазы, в детоксикации мышьяка задействованы и другие ферменты, например, участвующие в одноуглеродном метаболизме (гены *MTRR*, *CHDH*) и анти-

оксидантной защите (гены *PRDX2*, *GLRX*) (Schläwicke Engström et al., 2009).

К настоящему времени описан целый ряд мутаций гена *AS3MT*, определяющих различия в ферментативной эффективности различных форм мышьяк-метилтрансферазы. Нами исследовано популяционное распределение частот вариантов полиморфизма в семи локусах гена *AS3MT*, а также в девяти локусах генов *CYP17A1*, *PRDX2*, *DNMT1a*, *INMT*, *MTRR*, *CNNM2*, *WBP1L*, *N6AMT1* (табл. S7). Статистически значимые различия между выборкой коренного населения Северо-Восточной Сибири и других регионов и максимальные значения статистики *PBS* (от 0.217 до 0.083) обнаружены по локусам rs7085104 и rs10786719 гена *AS3MT* и локусам rs743572 и rs17115100 гена *CYP17A1*.

Ранее было показано, что в результате адаптации к повышенному содержанию мышьяка в питьевой воде у аргентинцев и боливийцев получил широкое распространение протяженный протективный гаплотип, аллельные варианты которого ассоциируются с самыми низкими значениями %ММА в моче (De Loma et al., 2022). Один из маркерных вариантов этого гаплотипа – rs7085104-G, частота которого у аргентинцев составляет 72.9 % (Engström et al., 2011). Проведенный нами анализ полиморфизма генов *AS3MT* и *CYP17A1* у коренного населения Сибири также продемонстрировал тесное сцепление между вариантами полиморфизма в локусах rs743572, rs7085104 и rs10786719, разделенных расстоянием в 40.8 тыс. п.н. (см. рисунок).

Самая высокая частота варианта rs7085104-G (65.8 %) и, соответственно, гаплотипа GGG для указанных выше локусов выявлена на Северо-Востоке Сибири (табл. 2). Таким образом, полученные результаты показывают, что в популяциях коренного населения Сибири наблюдается увеличение частоты чувствительных к воздействию мышьяка вариантов полиморфизма в генах *AS3MT* и *CYP17A1* в северо-восточном направлении.

Представляется вероятным, что основная причина такого тренда – особенности традиционной диеты коренного населения приморских районов Северо-Восточной Сибири (эскимосов, чукчей, коряков). Предки этих народов длительное время употребляли продукты, добываемые в море: рыбу, моллюсков, водоросли, морских млекопитающих; и в настоящее время диета коренных народов побережий северных морей также ориентирована на потребление даров моря. Между тем известно, что морепродукты содержат довольно высокие концентрации тяжелых металлов, а также мышьяка (Becker, 2000; Гамов и др., 2022).

Мышьяк в таких продуктах находится в основном в менее токсичной органической форме (например, в виде арсенобетаина и арсенохолина), но и в неорганической форме он также содержится в небольшом количестве (например, в печени и почках животных) (Багрянцева, Хотимченко, 2021). Поэтому постоянное употребление морепродуктов в череде поколений могло стать причиной отбора вариантов мышьяк-метилтрансферазы *AS3MT*, позволяющих более эффективно избавляться от iAs. Интересно, что наиболее оптимальными на Северо-Востоке

Северо-Восточная Сибирь (66 %)	rs743572-G	rs7085104-G	rs10786719-G
	100		82.3
		81.9	
Центральная Сибирь (28 %)	rs743572-G	rs7085104-G	rs10786719-G
	50		42.1
		84.4	
Южная Сибирь (37 %)	rs743572-G	rs7085104-G	rs10786719-G
	74.9		75
		89.5	

Неравновесие по сцеплению (r^2) между вариантами полиморфизма локусов rs743572 гена *CYP17A1* и rs7085104 и rs10786719 гена *AS3MT* у коренного населения Сибири.

Таблица 2. Частоты генотипов и аллелей локуса rs7085104 гена *AS3MT* в популяциях коренного населения Сибири и Аргентины

Популяция (N)	Генотипы			Аллели		H_e	P
	GG	GA	AA	G	A		
Аргентина (170)	0.547	0.365	0.088	0.729	0.271	0.396	0.33
Северо-Восточная Сибирь (58)	0.456	0.404	0.14	0.658	0.342	0.45	0.39
Центральная Сибирь (70)	0.071	0.414	0.515	0.279	0.721	0.405	1.0
Южная Сибирь (72)	0.181	0.375	0.444	0.368	0.632	0.468	0.13
Сибирь в целом (200)	0.221	0.397	0.382	0.42	0.58	0.489	0.009

Примечание. N – размер выборки; H_e – ожидаемая гетерозиготность; P – статистическая значимость отклонения от равновесия Харди-Вайнберга (достоверно при $P < 0.05$). Данные для аргентинской выборки приводятся по работе (Engström et al., 2011).

Сибири, в соответствии с полученными нами результатами, оказались те же варианты генетического полиморфизма, что и у коренного населения Анд, потребляющих длительное время воду с повышенными концентрациями неорганического мышьяка.

Заключение

В настоящей работе проанализирован полиморфизм генетических локусов, связанных с чувствительностью к воздействию токсичных металлов (ртути, свинца, кадмия и мышьяка), у коренного населения Сибири. Статистически значимые различия главным образом обнаружены между популяцией из Северо-Восточной Сибири (эскимосами, чукчами и коряками) и выборками из центральной и южной частей Сибири. Максимальные значения статистики *PBS*, свидетельствующие о вероятном действии отбора на генетические локусы чувствительности к воздействию ртути, выявлены в семи локусах генов *MTHFR* (rs2274976 и rs1801131), *GPX4* (rs713041), *ABCB1* (rs1128503), *AHR* (rs2066853), *TXNRD2* (rs5748469) и *SEPHS2* (rs1133238). К генетическим маркерам воздействия свинца могут быть отнесены локусы rs713041 (*GPX4*), rs7483 (*GSTM3*) и rs2282143 (*SLC22A1*). В отношении распределения кадмия в крови могут быть информативны локусы rs2274976 (*MTHFR*) и rs1056836 (*CYP1B1*).

Необходимо отметить, что в большинстве случаев у коренного населения Сибири наблюдается увеличение

в северо-восточном направлении частоты генетических вариантов, ассоциирующихся с повышенным содержанием ртути, свинца и кадмия. Причем такой тренд согласуется с данными для канадских эскимосов (Parajuli et al., 2018, 2021). Наиболее вероятной причиной этого нам представляется долговременная (в течение нескольких тысячелетий) адаптация коренных жителей побережий Берингова, Чукотского и Охотского морей к специфическим условиям природной среды, главным образом к высокому потреблению морепродуктов – рыбы, мяса и жира морских млекопитающих, моллюсков и водорослей, богатых не только полезными микроэлементами, омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами и селеном, но и токсичными веществами.

Вполне вероятно, что широкое распространение у эскимосов, чукчей и коряков генетических вариантов, связанных с повышенными уровнями тяжелых металлов в крови, обусловлено формированием относительно безвредных комплексов тяжелых металлов с селеном и другими детоксикантами, например глутатионом и тиоредоксином, что снижает биодоступность металлов и минимизирует их вредное воздействие. Однако для выяснения истинных причин необходимы дополнительные молекулярно-генетические и биохимические исследования коренного населения, поскольку имеющихся в литературе данных о механизмах детоксикации тяжелых металлов из окружающей среды у коренного населения Крайнего Севера

и рисках заболеваний, опосредованных их воздействием, пока недостаточно (Ayotte et al., 2011; Ghisari et al., 2013; Parajuli et al., 2018, 2021).

Более изученным представляется вопрос о генетических последствиях адаптации человека к воздействию неорганических форм мышьяка из окружающей среды (González-Martínez et al., 2024). Результаты исследований популяций коренного населения горных районов Аргентины, Чили, Боливии продемонстрировали, что вследствие долговременного употребления питьевой воды с повышенным содержанием мышьяка у них произошел отбор вариантов полиморфизма гена *AS3MT*, позволивших более эффективно метилировать мышьяк и выводить его из организма (Schlebusch et al., 2015).

Проведенное нами исследование показало, что в популяциях коренного населения Северо-Востока Сибири также существенно увеличена распространенность вариантов полиморфизма гена *AS3MT*, защищающих от воздействия неорганического мышьяка, хотя сведениями о долговременном употреблении коренными жителями побережий Чукотки и Приохотья питьевой воды, загрязненной мышьяком, мы не располагаем. Вероятным источником мышьяка на Северо-Востоке Сибири являются морепродукты, поскольку содержащийся в них мышьяк представлен в обеих формах – органической и неорганической. В связи с этим необходимы дальнейшие молекулярно-генетические и биохимические исследования популяций коренного населения Крайнего Севера, а также микроэлементного состава грунтовых вод и объектов традиционного питания.

Список литературы / References

Арефьева А.С., Барыгина В.В., Зацепина О.В. Современные представления о влиянии соединений ртути на клеточном и системном уровне (обзор). *Экология человека*. 2010;8:35-41 [Arefieva A.S., Barigina V.V., Zatschina O.V. The present-day ideas about impact of mercuric compounds at cell and system levels (review). *Ekologiya Cheloveka = Human Ecology*. 2010;8:35-41 (in Russian)]

Багрянцева О.В., Хотимченко С.А. Токсичность неорганических и органических форм мышьяка. *Вопросы питания*. 2021;90(6): 6-17. doi 10.33029/0042-8833-2021-90-6-6-17 [Bagryantseva O.V., Khotimchenko S.A. Risks associated with the consumption of inorganic and organic arsenic. *Voprosy Pitaniya = Problems of Nutrition*. 2021;90(6):6-17. doi 10.33029/0042-8833-2021-90-6-6-17 (in Russian)]

Гамов М.К., Иванова А.Е., Миронова Е.К., Цыганков В.Ю. Тяжелые металлы и мышьяк в промысловых рыбах Японского, Охотского и Берингова морей: современное состояние (обзор литературы). *Морской биологический журнал*. 2022;7(4):14-30. doi 10.21072/mbj.2022.07.4.02 [Gamov M.K., Ivanova A.E., Mironova E.K., Tsygankov V.Yu. Heavy metals and arsenic in commercial fish of the Sea of Japan, Sea of Okhotsk, and Bering Sea: current status (literature review). *Morskoy Biologicheskii Zhurnal = Marine Biological Journal*. 2022; 7(4):14-30. doi 10.21072/mbj.2022.07.4.02 (in Russian)]

Трифонова Е.А., Еремина Е.Р., Урнов Ф.Д., Степанов В.А. Генетическое разнообразие и структура неравновесия по сцеплению гена *MTHFR* в популяциях Северной Евразии. *Acta Naturae*. 2012;4(1):55-71 [Trifonova E.A., Eremina E.P., Urnov F.D., Stepanov V.A. The genetic diversity and structure of linkage disequilibrium of the *MTHFR*

gene in populations of Northern Eurasia. *Acta Naturae*. 2012;4(1): 53-69]

Adlard B., Bonefeld-Jørgensen E.C., Dudarev A.A., Olafsdottir K., Abass K., Ayotte P., Caron-Beaudoin É., ... Ratelle M., Rautio A., Timmerman A., Weihe P., Wennberg M. Levels and trends of metals in human populations living in the Arctic. *Int J Circumpolar Health*. 2024;83(1):2386140. doi 10.1080/22423982.2024.2386140

Alqahtani M.A., El-Ghiaty M.A., El-Mahrouk S.R., El-Kadi A.O.S. Differential modulatory effects of methylmercury (MeHg) on *Ahr*-regulated genes in extrahepatic tissues of C57BL/6 mice. *Biol Trace Elem Res*. 2024;202(11):5071-5080. doi 10.1007/s12011-023-04050-y

Apata M., Arriaza B., Llop E., Moraga M. Human adaptation to arsenic in Andean populations of the Atacama Desert. *Am J Phys Anthropol*. 2017;163(1):192-199. doi 10.1002/ajpa.23193

Ayotte P., Carrier A., Ouellet N., Boiteau V., Abdous B., Sidi E.A., Château-Degat M.L., Dewailly É. Relation between methylmercury exposure and plasma paraoxonase activity in inuit adults from Nunavik. *Environ Health Perspect*. 2011;119(8):1077-1083. doi 10.1289/ehp.1003296

Basu N., Abass K., Dietzd R., Krümmel E., Rautio A., Weihe P. The impact of mercury contamination on human health in the Arctic: a state of the science review. *Sci Total Environ*. 2022;831:154793. doi 10.1016/j.scitotenv.2022.154793

Becker P.R. Concentration of chlorinated hydrocarbons and heavy metals in Alaska Arctic marine mammals. *Mar Pollut Bull*. 2000; 40(10):819-829. doi 10.1016/S0025-326X(00)00076-X

Cardona A., Pagani L., Antao T., Lawson D.J., Eichstaedt C.A., Yngvadottir B., Shwe M.T., ... Willerslev E., Tyler-Smith C., Malyarchuk B.A., Derenko M.V., Kivisild T. Genome-wide analysis of cold adaptation in indigenous Siberian populations. *PLoS One*. 2014;9(5):e98076. doi 10.1371/journal.pone.0098076

Chen W., Zhang X., Zhang W., Peng C., Zhu W., Chen X. Polymorphisms of *SLCO1B1* rs4149056 and *SLC22A1* rs2282143 are associated with responsiveness to acitretin in psoriasis patients. *Sci Rep*. 2018;8:13182. doi 10.1038/s41598-018-31352-2

Crespo-Lopez M.E., Barthelemy J.L., Lopes-Araújo A., Santos-Sacramento L., Leal-Nazaré C.G., Soares-Silva I., Macchi B.M., do Nascimento J.L.M., Arrifano G.P., Augusto-Oliveira M. Revisiting genetic influence on mercury exposure and intoxication in humans: a scoping review. *Toxics*. 2023;11(12):967. doi 10.3390/toxics11120967

De Loma J., Vicente M., Tirado N., Ascui F., Vahter M., Gardon J., Schlebusch C.M., Broberg K. Human adaptation to arsenic in Bolivians living in the Andes. *Chemosphere*. 2022;301:134764. doi 10.1016/j.chemosphere.2022.134764

Đukić-Čosić D., Baralić K., Javorac D., Buha Djordjević A., Bulat Z. An overview of molecular mechanisms in cadmium toxicity. *Curr Opin Toxicol*. 2020;19:56-62. doi 10.1016/j.cotox.2019.12.002

Eichstaedt C., Antao T., Cardona A., Pagani L., Kivisild T., Mormina M. Positive selection of *AS3MT* to arsenic water in Andean populations. *Mutat Res*. 2015;780:97-102. doi 10.1016/j.mrfmmm.2015.07.007

Engström K., Vahter M., Mlakar S.J., Concha G., Nermell B., Raqib R., Cardozo A., Broberg K. Polymorphisms in arsenic(+III oxidation state) methyltransferase (*AS3MT*) predict gene expression of *AS3MT* as well as arsenic metabolism. *Environ Health Perspect*. 2011;119: 182-188. doi 10.1289/ehp.1002471

Excoffier L., Lischer H.E. Arlequin suite ver 3.5: a new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows. *Mol Ecol Resour*. 2010;10(3):564-567. doi 10.1111/j.1755-0998.2010.02847.x

Fernandez-Llamazares A., Garteizgogea M., Basu N., Bronzizio E.S., Cabeza M., Martínez-Alier J., McElwee P., Reyes-García V. A state-of-the-art review of indigenous peoples and environmental pollution. *Integr Environ Assess Manag*. 2020;16(3):324-341. doi 10.1002/ieam.4239

Frosst P., Blom H.J., Milos R., Goyette P., Sheppard C.A., Matthews R.G., Boers G.J., den Heijer M., Kluijtmans L.A., van den Heuvel L.P. A candidate genetic risk factor for vascular disease:

- a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet.* 1995;10(1):111-113. doi 10.1038/ng0595-111
- Gautrey H., Nicol F., Sneddon A.A., Hall J., Hesketh J. A T/C polymorphism in the *GPX4* 3'UTR affects the selenoprotein expression pattern and cell viability in transfected Caco-2 cells. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1810(6):584-591. doi 10.1016/j.bbagen.2011.03.016
- Ghisari M., Long M., Bonefeld-Jørgensen E.C. Genetic polymorphisms in *CYP1A1*, *CYP1B1* and *COMT* genes in Greenlandic Inuit and Europeans. *Int J Circumpolar Health.* 2013;72:21113. doi 10.3402/ijch.v72i0.21113
- González-Martínez F., Johnson-Restrepo B., Quiñones L.A. Arsenic inorganic exposure, metabolism, genetic biomarkers and its impact on human health: a mini-review. *Toxicol Lett.* 2024;398:105-117. doi 10.1016/j.toxlet.2024.06.008
- Gonzalez-Villalva A., Marcela R.L., Nelly L.V., Patricia B.N., Guadalupe M.R., Brenda C.T., Maria Eugenia C.V., Martha U.C., Isabel G.P., Fortoul T.I. Lead systemic toxicity: a persistent problem for health. *Toxicology.* 2025;515:154163. doi 10.1016/j.tox.2025.154163
- Jorge A.O.S., Chamorro F., Carpena M., Echave J., Pereira A.G., Oliveira M.B.P.P., Prieto M.A. Protection of selenium against methylmercury in the human body: a comprehensive review of biomolecular interactions. *Biol Life Sci Forum.* 2024;35(1):8. doi 10.3390/blsf2024035008
- Melo S.S., Persuhn D.C., Meirelles M.S., Jordao A.A., Vannucchi H. G1793A polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate gene: effect of folic acid on homocysteine levels. *Mol Nutr Food Res.* 2006; 50(8):769-774. doi 10.1002/mnfr.200600020
- Mohammadi-Bardbori A., Vikstrom Bergander L., Rannug U., Rannug A. NADPH oxidase-dependent mechanism explains how arsenic and other oxidants can activate aryl hydrocarbon receptor signaling. *Chem Res Toxicol.* 2015;28(12):2278-2286. doi 10.1021/acs.chemrestox.5b00415
- Parajuli R.P., Goodrich J.M., Chan L.H.M., Ayotte P., Lemire M., Hegele R.A., Basu N. Genetic polymorphisms are associated with exposure biomarkers for metals and persistent organic pollutants among Inuit from the inuvialuit settlement region, Canada. *Sci Total Environ.* 2018;634:569-578.
- Parajuli R.P., Goodrich J.M., Chan H.M., Lemire M., Ayotte P., Hegele R.A., Basu N. Variation in biomarker levels of metals, persistent organic pollutants, and omega-3 fatty acids in association with genetic polymorphisms among Inuit in Nunavik, Canada. *Environ Res.* 2021;200:111393. doi 10.1016/j.envres.2021.111393
- Perini J.A., Cardoso J.V., Knesse A.O., Pessoa-Silva F.O., Vasconcelos A.C.S., Machado D.E., Basta P.C. Single-nucleotide polymorphisms associated with mercury levels and neurological symptoms: an overview. *Toxics.* 2024;12(3):226. doi 10.3390/toxics12030226
- Qu F., Zheng W. Cadmium exposure: mechanisms and pathways of toxicity and implications for human health. *Toxics.* 2024;12:388. doi 10.3390/toxics12060388
- Sánchez Rodríguez L.H., Medina Pérez O.M., Rondón González F., Rincón Cruz G., Rocha Muñoz L., Flórez-Vargas O. Genetic polymorphisms in multispecific transporters mitigate mercury nephrotoxicity in an artisanal and small-scale gold mining community in Colombia. *Toxicol Sci.* 2020;178(2):338-346. doi 10.1093/toxsci/kfaa142
- Schläwicke Engström K., Nermell B., Concha G., Strömberg U., Vahter M., Broberg K. Arsenic metabolism is influenced by polymorphisms in genes involved in one-carbon metabolism and reduction reactions. *Mutat Res.* 2009;667(1-2):4-14. doi 10.1016/j.mrfmmm.2008.07.003
- Schlebusch C.M., Gattepaille L.M., Engström K., Vahter M., Jakobsen M., Broberg K. Human adaptation to arsenic-rich environments. *Mol Biol Evol.* 2015;32(6):1544-1555. doi 10.1093/molbev/msv046
- Stajanko A., Palir N., Snoj Tratnik J., Mazej D., Sešek Briški A., Runkel A.A., Horvat M., Falnoga I. Genetic susceptibility to low-level lead exposure in men: insights from ALAD polymorphisms. *Int J Hyg Environ Health.* 2024;256:114315. doi 10.1016/j.ijheh.2023.114315
- Tetlow N., Robinson A., Mantle T., Board P. Polymorphism of human mu class glutathione transferases. *Pharmacogenetics.* 2004;14(6): 359-368. doi 10.1097/00008571-200406000-00005
- Wang H., Gan X., Tang Y. Mechanisms of heavy metal cadmium (Cd)-induced malignancy. *Biol Trace Elem Res.* 2025;203(2):608-623. doi 10.1007/s12011-024-04189-2
- Warrington N.M., Zhu G., Dy V., Heath A.C., Madden P.A., Hemani G., Kemp J.P., ... Montgomery G.W., Martin N.G., Davey Smith G., Evans D.M., Whitfield J.B. Genome-wide association study of blood lead shows multiple associations near ALAD. *Hum Mol Genet.* 2015;24(13):3871-3879. doi 10.1093/hmg/ddv112
- Weisberg I.S., Jacques P.F., Selhub J., Bostom A.G., Chen Z., Curtis Ellison R., Eckfeldt J.H., Rozen R. The 1298A→C polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): in vitro expression and association with homocysteine. *Atherosclerosis.* 2001;156(2): 409-415. doi 10.1016/s0021-9150(00)00671-7
- Yi X., Liang Y., Huerta-Sanchez E., Jin X., Cuo Z.X., Pool J.E., Xu X., ... Li S., Yang H., Nielsen R., Wang J., Wang J. Sequencing of 50 human exomes reveals adaptation to high altitude. *Science.* 2010;329(5987):75-78. doi 10.1126/science.1190371

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 16.08.2025. После доработки 27.11.2025. Принята к публикации 27.01.2026.