

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ СИСТЕМЫ ЦИТОХРОМА P-450 И VKORC1 У НЕНЦЕВ – КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ АРКТИКИ

© 2020 г. <sup>1,2</sup> Н. А. Воробьева, <sup>1</sup> А. И. Воробьева

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Архангельск,

<sup>2</sup>Северный филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, г. Архангельск

Восприятие и константность коренных этносов к неблагоприятным условиям Арктического региона напрямую зависит от особенностей генофонда и его фенотипического проявления, исторически сформированной способности к метаболизму чужеродных веществ окружающей среды. Перспективное научное и прикладное направление имеет персонализация фармакотерапии с учетом генетических особенностей системы биотрансформации генов семейства цитохрома P-450 и VKORC1 с учетом этнических особенностей популяции. *Цель исследования* – анализ распространенности генотипов и аллельных вариантов в генах CYP2C9, CYP2C19, VKORC1 в популяции коренного этноса Арктики (n = 32) в условиях постоянного островного проживания. *Методы*. Проведено поперечное популяционное выборочное исследование коренного этноса, проживающего в Арктической зоне России (остров Вайгач – 70°01' с. ш. 59°33' в. д.) во время научной экспедиции. Объектом пилотного исследования явился коренной этнос (ненцы), предметом исследования – геномная ДНК. *Результаты*. Молекулярно-генетический анализ гена CYP2C9\*2 (rs1799853) показал, что наиболее распространенным вариантом в исследуемой выборке являлся генотип CC (90,63 %, n = 29). Анализ гена CYP2C9\*3 (rs1057910) идентифицировал только один генотип AA в 100 % случаев. Исследование гена VKORC1 G3730A (rs7294) идентифицировало два аллельных варианта – GG (56,25 %, n = 18) и GA (43,74 %, n = 14), при этом гомозиготного аллельного полиморфизма по патологической аллели в изучаемой выборке выявлено не было. *Выводы*. Исследование выявило вариативность распределения частот генотипов и аллельных вариантов генов CYP2C9\*2 (rs1799853), CYP2C9\*3 (rs1057910), CYP2C19\*2 (rs4244285), VKORC1G3730A (rs7294), VKORC1C1173T (rs9934438) в популяции коренного этноса (ненцы) Арктики, при этом наибольшую частоту имел аллель «дикого» типа. Наличие гомозиготного генотипа по нормальному аллелю гена CYP2C9\*3 отмечено в 100 % случаев, что может являться особенностью генотипа ненцев острова Вайгач, вызывая необходимость репликации исследования в других популяциях ненцев.

**Ключевые слова:** полиморфизм генов, аллельные варианты, Арктика, ненцы, гены детоксикации

## CYTOCHROME P-450 AND VKORC1 GENETIC POLYMORPHISMS IN NENETS - AN INDIGENOUS ETHNIC GROUP IN THE ARCTIC

<sup>1,2</sup> N. A. Vorobyeva, <sup>1</sup> A. I. Vorobyeva

<sup>1</sup> Northern State Medical University, Arkhangelsk; <sup>2</sup> National Research Center of Hematology, Northern branch, Arkhangelsk, Russia

Resilience of indigenous ethnic groups to adverse climatic conditions of the Arctic is genetically determined. Moreover, genes determine the ability to metabolize environmental substances. This warrants research on ethnic variations in cytochrome P-450 and VKORC1 genetic polymorphisms with further going aim to develop personalized pharmacotherapy for the indigenous ethnic groups living in the Arctic. *The aim* was to study the prevalence of genotypes and allelic variants in CYP2C9, CYP2C19, VKORC1 genes in Nenets – an indigenous ethnic group in the Arctic. (n = 32) under conditions of permanent island living. *Methods*. A total population (n = 32) of the Vaygach island (70°01' N 59°33' E) participated in a cross-sectional study. Peripheral venous blood samples were taken. Genomic DNA was extracted from peripheral venous blood leukocytes using the express method. *Results*. SS genotype was the most common variant (90.63 %) of the CYP2C9\*2 (rs1799853) gene. AA genotype of the CYP2C9\*3 (rs1057910) gene was detected in 100 % cases. GG and GA genotypes of the VKORC1 G3730A (rs7294) gene were detected in 56.3 % and 43.7 % of cases, respectively, while no homozygous allelic polymorphism for the pathological allele was found. *Conclusions*. The study provides the evidence on the prevalence of genotypes and allelic variants in CYP2C9, CYP2C19, VKORC1 genes in Nenets of the Vaygach island. Replication of these results in other Nenets populations is warranted.

**Key words:** gene polymorphism, allelic variant, Arctic, Nenets, detoxification genes

### Библиографическая ссылка:

Воробьева Н. А., Воробьева А. И. Распространенность полиморфизма генов системы цитохрома P-450 и VKORC1 у ненцев – коренного населения Арктики // Экология человека. 2020. № 9. С. 11–17.

### For citing:

Vorobyeva N. A., Vorobyeva A. I. Cytochrome P-450 and VKORC1 Genetic Polymorphisms in Nenets - an Indigenous Ethnic Group in the Arctic. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2020, 9, pp. 11-17.

Бурно развивающееся техногенное освоение Арктического региона в мире и в России закономерно влияет на экологическое, медицинское здоровье коренного этноса Ненецкого автономного округа Архангельской области. Так, за последние годы от-

мечается негативная тенденция к существенному преобразованию традиционного уклада жизни, привычек, алиментарного статуса ненецкого народа. По отдельным публикациям, жизнестойкость коренных этносов к климатической, географической,

экологической среде напрямую зависит от структуры исторически сложившегося генофонда [5–7, 9, 13]. При этом генотипические предикторы диктуют биохимическую специфичность гомеостаза организма в целом, определяя жизнестойкость человека в целом. В России проживает большое количество различных коренных народов. По мнению Корчагиной Р. П., исследование коренных этносов важно и в связи с тем, что в изолированных популяциях увеличивается степень метисации с пришлым населением. Данная тенденция, по ее и других авторов мнению, может способствовать привнесению новых генных вариантов в генофонды этносов и изменению их приспособленности к проживанию в суровых условиях среды и устойчивости к другим неблагоприятным факторам [1–4, 6, 8].

В экологической доктрине Российской Федерации приоритетным направлением является изучение связи между заболеванием человека и изменением качества окружающей среды. С позиции профилактической медицины, пропагандирующей комплекс медицинских, государственных мероприятий, направленных на предупреждение социально значимых заболеваний, важно отметить, что в реальную клиническую практику активно поступают новые лекарственные средства, с которыми ранее представители коренных народов Арктики не сталкивались. Это, в свою очередь, определяет актуальность изучения носительства мутантных аллелей в разных популяциях с целью оптимизации и персонификации терапии путем фармакогенетического тестирования. В связи с этим новым перспективным направлением является персонификация фармакотерапии с учетом генетических особенностей системы биотрансформации, а именно изучения аллельных вариантов генов семейства цитохрома Р-450 и VKORC1 с учетом этнических особенностей популяции [12, 16, 17, 20].

В настоящее время хорошо известно, что с помощью ферментов семейства цитохрома Р-450 происходит окислительная биотрансформация многих лекарств и различных эндогенных биоорганических веществ [9, 10]. С участием системы цитохромов осуществляется метаболизм самых разнообразных

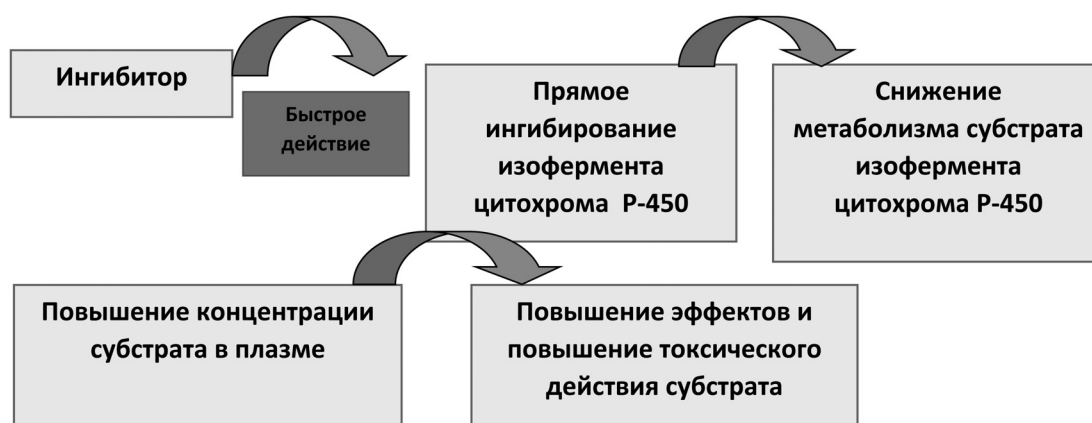
классов лекарственных средств. В первую очередь необходимо отметить такие препараты, как ингибиторы протонной помпы, антигистаминные средства, ингибиторы ретровирусной протеазы, бензодиазепины, блокаторы кальциевых каналов, пероральные антикоагулянты, ряд противовирусных и антибактериальных средств [11]. Часто механизмом клинически значимых межлекарственных взаимодействий является ингибирование изоферментов цитохрома Р-450 (рис. 1).

Важно отметить, что в настоящее время выявлен ряд межпопуляционных различий в частотах встречаемости основных полиморфных вариантов гена VKORC1. При этом наиболее изученными являются локусы на участке, расположенном в промоторной зоне VKORC1 1639 G/A, а также в первом интроне в положении 1173 C/T. С клинической точки зрения следует отметить, что при детекции гетерозиготного аллельного варианта VKORC1 1639 G/A, а тем более гомозиготного варианта A/A, происходит значимая депрессия экспрессии гена, проявляющейся снижением содержания VKORC1 в гепатоцитах и активности данного фермента в цикле витамина К.

Целью исследования явился анализ распространенности генотипов и аллельных вариантов в генах CYP2C9, CYP2C19, VKORC1 в популяции коренного этноса Арктики в условиях постоянного островного проживания.

#### Методы

Проведено поперечное популяционное выборочное исследование коренного этноса, проживающего в Арктической зоне России (остров Вайгач — 70°01' с. ш. 59°33' в. д.) во время научной экспедиции (июль 2019), выполняемой в рамках финансирования гранта РФФИ КОМФИ (18-00-00478). Работа выполнена на базе Северного филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» (СГМУ) Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Архангельск.



Межлекарственное взаимодействие ингибитора и субстрата изофермента цитохрома Р-450 (Ritter J.) [18]

Дизайн исследования включал в себя получение информированного согласия, анкетирование участников исследования, молекулярно-генетический анализ с использованием аллель-специфичных праймеров с детекцией методом электрофореза в 3 % агарозном геле для определения полиморфизма в генах CYP2C9\*2 (rs1799853), CYP2C9\*3 (rs1057910), CYP2C19\*2 (rs4244285), а также анализ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с анализом кривых плавления для детекции вариантов в генах VKORC1 G3730A (rs7294) и C1173T (rs9934438). Исследованием охвачены 32 человека (выборка коренного населения — ненцы), на момент исследования постоянно проживающие на острове Вайгач. Сбор анамнестических и биологических данных выполнен в соответствии с правилами международного стандарта GCP. Протокол исследования рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом СГМУ (протокол № 03/5 от 27.05.2015 г.).

Критерии включения в исследование: этническая принадлежность к ненцам (четвертое поколение включительно); постоянное островное проживание в Арктике (остров Вайгач); подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: отказ от участия в исследовании; принадлежность к другим этносам и метисы.

Объектом исследования явилось коренное население Ненецкого автономного округа (НАО) — ненцы, проживающее на острове Вайгач, предметом исследования — геномная ДНК. Этническую принадлежность определяли путём самоидентификации субъекта и их родителей [17]. Для забора цельной венозной крови использовались вакуумные пробирки Vacuette объемом 5,0 мл с добавлением в качестве антикоагулянта динатриевой соли этилендиаминтетраацетата (ЭДТА) в конечной концентрации 2,0 мг/мл, до транспортировки биообразцы замораживались при  $-40^{\circ}\text{C}$ .

Для определения генотипов и аллелей полиморфных локусов в генах CYP2C9\*2, CYP2C9\*3, CYP2C19\*2 использовался метод ПЦР с аллель-специфичными праймерами методом электрофореза. Для определения генотипов и аллелей в генах VKORC1 C1173T и G3730A применялся метод ПЦР в режиме реального времени (Real-time PCR) на амплификаторе Real-time CFX96.

Статистическая обработка базы данных проведена с использованием STATA 2014. Популяционные частоты аллельных вариантов вычисляли на основе наблюдаемых частот генотипов. Для описания качественных данных использовались абсолютные числа, проценты и 95 % доверительный интервал. Оценка отклонения распределений генотипов от распределения Харди — Вайнберга проводилась с использованием модифицированного критерия  $\chi$ -квадрат Пирсона. Расчеты выполнены с помощью

онлайн-программы «Hardy-Weinberg equilibrium calculator» (OEGE). Оценку достоверности различий по частотам аллелей по сравнению с результатами других исследований проводили по критерию  $\chi$ -квадрат Пирсона. За критический уровень значимости брали 0,05.

### Результаты

У здоровых добровольцев из ненецкой этнической группы, постоянно проживающих на острове Вайгач, методом молекулярно-генетического анализа были проанализированы аллельные варианты генов CYP2C9\*2 (Arg144Cys), CYP2C9\*3 (Ile359Leu), CYP2C19\*2 (681G>A), VKORC1 G3730A, VKORC1 C1173T. Распределение аллельного полиморфизма в изучаемых генах представлено в табл. 1.

Таблица 1  
Частота генотипов и аллелей изучаемых генов в популяции ненцев острова Вайгач

| Генотипы и аллели        | Частота, % |
|--------------------------|------------|
| CYP2C9*2 (rs1799853)     |            |
| CC                       | 90,63 (29) |
| TT                       | 0 (0)      |
| CT                       | 9,38 (3)   |
| C                        | 93,75 (60) |
| T                        | 4,69 (3)   |
| CYP2C9*3 (rs1057910)     |            |
| AA                       | 100 (32)   |
| AC                       | 0          |
| CC                       | 0          |
| A                        | 100 (64)   |
| C                        | 0          |
| CYP2C19*2 (rs4244285)    |            |
| GG                       | 40,63 (13) |
| GA                       | 46,88 (15) |
| AA                       | 12,5 (4)   |
| G                        | 64,06 (41) |
| A                        | 35,94 (23) |
| VKORC1 G3730A (rs7294)   |            |
| GG                       | 56,25 (18) |
| GA                       | 43,74 (14) |
| AA                       | 0 (0)      |
| G                        | 78,13 (50) |
| A                        | 21,88 (14) |
| VKORC1 C1173T (rs993443) |            |
| CC                       | 50 (16)    |
| CT                       | 21,88 (7)  |
| TT                       | 28,13 (9)  |
| C                        | 60,94 (39) |
| T                        | 39,06 (25) |

Примечание. В скобках приведено количество лиц с определенным генотипом и количество аллелей.

Таблица 2

## Распределение частот генотипов и аллелей изучаемых генов в популяции ненцев острова Вайгач

| Генотипы и аллели                     | CYP2C9*2<br>rs1799853 | CYP2C9*3<br>rs1057910 | CYP2C19*2<br>rs4244285 | VKORC1<br>rs7294 | VKORC1<br>rs9934438 |
|---------------------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|------------------|---------------------|
| Всего субъектов (N)/всего аллелей (n) | 32/64                 | 32/64                 | 32/64                  | 32/64            | 32/64               |
| *1/*1, % (N)                          | 90,63 (29)            | 100 (32)              | 40,63 (13)             | 56,25 (18)       | 50 (16)             |
| *1/*X, % (N)                          | 9,38 (3)              | 0                     | 46,88 (15)             | 43,75 (14)       | 21,88 (7)           |
| *X/*X, % (N)                          | 0                     | 0                     | 12,5 (4)               | 0                | 28,13 (9)           |
| *1, % (n)                             | 93,75 (60)            | 100 (64)              | 64,06 (41)             | 78,13 (50)       | 60,94 (39)          |
| *X, % (n)                             | 4,69 (3)              | 0                     | 35,94 (23)             | 21,88 (14)       | 39,06 (25)          |
| $\chi^2$ Харди – Вайнберга            | 0,0774                | —                     | 0,0104                 | 2,5088           | 9,3489              |

*Примечание.* \*1 – частая аллель, ассоциированная с неизменной работой цитохрома; \*X – мутантная аллель, ассоциированная с измененной работой цитохрома; \*1/\*1 – «дикий генотип»; \*1/\*X – гетерозиготный генотип; \*X/\*X – гомозиготный генотип по мутантной аллели.

По результатам детекции гена CYP2C9\*2 было выявлено, что наиболее распространенным вариантом в исследуемой выборке являлся генотип CC (90,63 %). Аллельного генотипа TT, а значит, и мутантной аллели T в исследуемой популяции выявлено не было (0 %).

Важно отметить, что молекулярно-генетический анализ гена CYP2C9\*3 идентифицировал только один генотип AA (100 %), при этом вариантов с патологической (мутантной аллелью) в данном изоляте выявлено не было. Детекция полиморфного локуса 681G > A определила три аллельных варианта – GG, GA, AA, где наиболее распространенным являлся гетерозиготный аллельный полиморфизм GA (46,88 %, n = 15). По результатам молекулярно-генетического анализа гена VKORC1 G3730A идентифицированы два генотипа – генотип GG и генотип GA. Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфных локусов в генах CYP2C9\*2, CYP2C9\*3, CYP2C19\*2, VKORC1 G3730A и VKORC1 C1173T выполнен с помощью онлайн программы OEGE (табл. 2).

Следующим этапом работы стало проведение сравнительного анализа распространенности мутантного

аллеля CYP2C9 144Cys, CYP2C9 359Ile, CYP2C19 681A, VKORC1 1173T в исследуемой и других этнических группах. Результаты анализа представлены в табл. 3, 4, 5, 6.

Таблица 4

## Сравнительный анализ частот аллелей CYP2C9\*3 в различных этнических группах

| Популяция           | Выборка (N)/общее число аллелей (n) | Частота CYP2C9*3 (n (%)) | Островные ненцы*          |
|---------------------|-------------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Островные ненцы*    | 32/64                               | 0 (0)                    | —                         |
| Тундровые ненцы [5] | 313/626                             | 24 (3,99)                | $\chi^2 = 2,5$ p = 0,1    |
| Нанайцы [12]        | 70/140                              | 8 (5,7)                  | $\chi^2 = 3,8$ p = 0,05   |
| Лесные ненцы [5]    | 303/606                             | 6 (0,99)                 | $\chi^2 = 0,6$ p = 0,4    |
| Селькупы [5]        | 330/660                             | 54 (8,18)                | $\chi^2 = 5,7$ p = 0,018  |
| Чукчи [5]           | 114/228                             | 7 (3,00)                 | $\chi^2 = 2,0$ p = 0,2    |
| Аварцы [8]          | 90/180                              | 28 (15,5)                | $\chi^2 = 11,2$ p < 0,001 |
| Русские [8, 2]      | 290/580                             | 39 (6,7)                 | $\chi^2 = 4,6$ p = 0,033  |
| Узбеки [4]          | 30/60                               | 2 (3,3)                  | $\chi^2 = 2,2$ p = 0,1    |

*Примечание.* \* – данные настоящего исследования.

Таблица 3

## Сравнительный анализ частот аллелей CYP2C9\*2 в различных этнических группах

| Популяция                   | Выборка (N)/общее число аллелей (n) | Частота CYP2C9*2 (n (%)) | Островные ненцы*         |
|-----------------------------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Островные ненцы*            | 32/64                               | 3 (4,69)                 | —                        |
| Тундровые ненцы [5, 6]      | 313/626                             | 16 (2,56)                | $\chi^2 = 0,9$ p = 0,3   |
| Нанайцы [12]                | 70/140                              | 0 (0)                    | $\chi^2 = 6,7$ p = 0,010 |
| Селькупы [5]                | 330/660                             | 32 (4,85)                | $\chi^2 = 0,03$ p = 0,96 |
| Лесные ненцы [5]            | 303/606                             | 41 (6,77)                | $\chi^2 = 0,4$ p = 0,5   |
| Чукчи [5, 6]                | 114/228                             | 15 (6,60)                | $\chi^2 = 0,3$ p = 0,6   |
| Узбеки [4]                  | 30/60                               | 1 (1,65)                 | $\chi^2 = 0,9$ p = 0,3   |
| Русские Северной Сибири [6] | 345/690                             | 95 (13,77)               | $\chi^2 = 4,3$ p = 0,04  |

*Примечание.* \* – данные настоящего исследования.

Таблица 5

## Сравнительный анализ частот аллелей CYP2C19\*2 в различных этнических группах

| Популяция        | Выборка (N)/общее число аллелей (n) | Частота CYP2C19*2 (n (%)) | Островные ненцы*          |
|------------------|-------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Островные ненцы* | 32/64                               | 23 (35,94)                | —                         |
| Нанайцы [12]     | 70/140                              | 34 (24,3)                 | $\chi^2 = 2,9$ p = 0,086  |
| Русские [8]      | 89/178                              | 20 (11,3)                 | $\chi^2 = 19,7$ p < 0,001 |
| Аварцы [8]       | 90/180                              | 22 (12,2)                 | $\chi^2 = 17,7$ p < 0,001 |
| Японцы [19, 14]  | 186/372                             | 108 (29)                  | $\chi^2 = 1,2$ p = 0,3    |

*Примечание.* \* – данные настоящего исследования.

Таблица 6

## Сравнительный анализ частот аллелей VKORC1 1173T в различных этнических группах

| Популяция                   | Выборка (N)/общее число аллелей (n) | Частота VKORC1 1173T (n (%)) | Островные ненцы*             |
|-----------------------------|-------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Островные ненцы*            | 32/64                               | 25 (39,06)                   | —                            |
| Селькупы [5]                | 330/660                             | 558 (84,6)                   | $\chi^2 = 76,9$ $p < 0,001$  |
| Тундровые ненцы [5]         | 310/620                             | 463 (74,7)                   | $\chi^2 = 35,9$ $p < 0,001$  |
| Русские Северной Сибири [6] | 346/692                             | 256 (36,9)                   | $\chi^2 = 0,123$ $p = 0,73$  |
| Китайцы [17]                | 390/780                             | 717 (92,0)                   | $\chi^2 = 155,6$ $p < 0,001$ |

Примечание. \* — данные настоящего исследования.

## Обсуждение результатов

Важно отметить, что большинство исследований по фармакогенетике ранее было выполнено и результаты внедрены в реальную клиническую практику фармакотерапии на объектах европеоидной расы. По нашему мнению, это значительно затрудняет экстраполяцию полученных ранее научных результатов на представителей других недостаточно изученных малых этносов. Именно поэтому, по нашему мнению и мнению отдельных ученых, научный анализ частоты носительства полиморфных генов особенно актуален для такой многонациональной страны, как Российская Федерация, и в частности для северных районов, где проживают малочисленные коренные народы. Результаты нашей работы продемонстрировали вариabельность распределения частот генотипов и аллелей полиморфизма генов CYP2C9\*2, CYP2C9\*3, CYP2C19\*2, VKORC1G3730A, VKORC1C1173T в сплошной выборке ненцев, постоянно проживающих в условиях Арктики на острове Вайгач. Аналогичные нашим результатам детекции гена CYP2C9\*2, где преобладал генотип CC, ранее были получены в нанайской этнической группе [12].

Сравнительный анализ показал, что распространенность мутантного аллеля гена CYP2C9\*2 была статистически значимо выше в выборке русских Северной Сибири (13,77 %), чем в выборке изучаемых островных ненцев (4,69 %,  $p = 0,04$ ). Частота мутантного варианта в популяции островных ненцев также являлась наименьшей в сравнении с популяциями селькупов (4,85 %), лесных ненцев (6,77 %), чукчей (6,60 %), но данные различия не являлись значимыми ( $p > 0,05$ ), за исключением сравнения с популяциями тундровых ненцев, нанайцев, где мутантный аллель не был обнаружен.

Результаты исследования демонстрируют, что в анализируемой выборке островных ненцев мутантного аллеля в гене CYP2C9\*3 выделено не было. Что касается частот в других популяциях, то они варьировали в широких пределах, так, наименьшую частоту мутантного аллеля имела популяция лесных ненцев (0,99 %) [6]. Анализ парного сравнения популяции островных ненцев с другими этносами не

показал значимых различий ( $p > 0,05$ ), за исключением сравнения с популяциями селькупов, аварцев и русских ( $p = 0,018$ ;  $p < 0,001$ ;  $p = 0,033$  соответственно) [2, 6, 8].

Сравнительный анализ выявил, что по частоте мутантного аллеля в гене CYP2C19\*2 достоверно лидирует исследуемая популяция островных ненцев (35,94 %), кроме частоты в японской популяции ( $p = 0,3$ ).

Наше исследование показало, что частота мутантного аллеля гена VKORC1 1173T была выше в выборке китайцев (92,0 %) [17], чем в изучаемой популяции островных ненцев (39,06 %), ( $p < 0,001$ ). Кроме того, по сравнению с данными других популяций выборка островных ненцев отличалась наименьшей частотой проявления мутантного аллеля, за исключением популяции русских Северной Сибири, где частота составляла 36,9 %, но при этом данные различия не являлись статистически значимыми ( $p = 0,730$ ) [5, 6].

В настоящее время благодаря успехам и работам в области клинической фармакологии активно внедряются протоколы фармакотерапии с использованием фармакогенетического анализа. Так, предлагаются клинические рекомендации отдельных профессиональных сообществ Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) и Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) по фармакогенетическому тестированию полиморфизма в гене CYP2C9 с целью персонализации и оптимизации продленной терапии антикоагулянтами, гипогликемическими [11, 15]. Результаты, полученные в нашем популяционном исследовании, согласуются с данными других авторов о том, что исследование полиморфизма генов, отвечающих на биотрансформацию и метаболизм лекарственных препаратов, может быть актуальным для персонифицированной фармакотерапии коренных этносов [16].

Таким образом, результаты нашей работы показали вариabельность распределения частот генотипов и аллелей полиморфизма генов CYP2C9\*2, CYP2C9\*3, CYP2C19\*2, VKORC1G3730A, VKORC1C1173T в сплошной выборке ненцев, постоянно проживающих на острове Вайгач, при этом наибольшую частоту имел аллель «дикого» типа, наличие гомозиготного генотипа по нормальному аллелю гена CYP2C9\*3 отмечено в 100 % случаев, что является особенностью ненцев острова Вайгач. Статистический анализ сравнения частот встречаемости мутантного аллеля с частотами в других этнических популяциях выявил более низкую распространённость мутантного аллеля в исследуемой популяции островных ненцев за исключением аллельного полиморфизма гена CYP2C19\*3.

Полученные нами данные дополняют знания об эпидемиологии полиморфных вариантов генов системы детоксикации и гена VKORC1, имеющих большое значение в метаболизме ксенобиотиков в отдельных

этнических популяциях Арктики. По нашему мнению, подобные пилотные популяционные исследования вносят дополнительный вклад в представление о роли генетического полиморфизма генов CYP и VKORC1 в адаптации коренного населения Арктики к суровым условиям окружающей среды, что необходимо учитывать при проведении фармакотерапии. Так, полученные нами данные могут иметь существенное значение для персонализированной медицины при прогнозировании риска развития осложнений фармакотерапии препаратами, которые метаболизируются ферментами цитохрома P-450 и VKORC1.

С научной и практической точки зрения поиск ассоциаций полиморфных вариантов генов позволяет не только уточнить патогенез самого заболевания, но и научно разработать оптимальную стратегию терапии, профилактики с учетом биохимической индивидуальности пациента, а также обосновать превентивные мероприятия, что отвечает современной мировой концепции персонализированной медицины.

*Статья подготовлена в рамках исследования, поддержанного грантом РФФИ – проект № 18-00-00814-КОМФИ (18-00-00478).*

#### Авторство

Воробьева Н. А. разработала концепцию и дизайн исследования, участвовала в экспедиции, проводила анкетирование, забор биологического материала, окончательно утвердила представленную в редакцию рукопись; Воробьева А. И. внесла существенный вклад в анализ и интерпретацию данных, подготовила литературный обзор, подготовила первый вариант статьи, участвовала в экспедиции.

Авторы выражают благодарность Хошевой Ю. Е., Беловой Н. И. за помощь в проведении молекулярно-генетического анализа.

Воробьева Надежда Александровна – ORCID 0000-0001-6613-2485; SPIN 4545-2558

Воробьева Алена Ивановна – ORCID 0000-0003-4817-6884

#### Список литературы

1. Ахматьянова В. Р., Глушков А. Н., Глушкова О. А. и др. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз M1 и T1 (GSTM1 и GSTT1) у коренного и пришлого населения Кемеровской области // Генетика. 2008. Т. 44, № 4. С. 539–542.
2. Баирова Т. А., Чурбанова С. А., Колесников С. И., Калюжная О. В. Распространенность полиморфного локуса 681G>A гена CYP2C19 в русской популяции // Acta Biomedica Scientifica. 2014. № 6 (100). С. 105–107.
3. Беляева Е. В., Ершова О. А., Астахова Т. А., Бугун О. В. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз в этнических группах, проживающих на территории Восточной Сибири // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2017. Т. 21, № 5. С. 576–580.
4. Каримов Х. Я., Азимова С. Б. Анализ генотипических вариантов полиморфизма гена CYP2C9 в узбекской популяции // Международный медицинский журнал. 2012. № 4. С. 106–109.
5. Корчагина Р. П., Осипова Л. П., Вавилова Н. А., Воронина Е. Н., Филипенко М. Л. Полиморфизм гена

VKORC1 (1173T), определяющего чувствительность индивидов к варфарину, в популяциях коренных этносов селькупов и тундровых ненцев, а также русских Северной Сибири // Вестник Кемеровского государственного университета. 2012. № 1 (49). С. 19–23.

6. Корчагина Р. П., Осипова Л. П., Вавилова Н. А. и др. Генетический полиморфизм цитохрома P-450 2C9, участвующего в метаболизме лекарственных препаратов, в популяциях коренных жителей северной Сибири // Бюллетень СО РАМН. 2011. Т. 31, № 6. С. 39–44.

7. Могиленкова Л. А., Рембовский В. Р. Роль генетического полиморфизма и различия в детоксикации химических веществ в организме человека // Гигиена и санитария. 2016. Т. 95, № 3. С. 255–262.

8. Рыжикова К. А., Мирзаев К. Б., Маммаев С. Н. и др. Распространенность полиморфизмов генов системы цитохрома P-450 и генов белков-транспортёров среди популяции русских и трех этнических групп Республики Дагестан // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2017. № 1. С. 32–38.

9. Сломинский, П. А., Попова С. Н., Галушкин С. Н. Полиморфизм глутатион-B-трансфераз разного типа в различных популяциях из России // Первое международное рабочее совещание «Биоразнообразие и динамика экосистем Северной Евразии: информационные технологии и моделирование». Новосибирск, 9–14 июля 2001. С. 57–60.

10. Супрун С. В., Кудряшова О. С., Наговицына Е. Б., Лебедько О. А. Геномные особенности системы детоксикации у пришлого и коренного населения Приамурья // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018. № 70. С. 42–48.

11. Сычёв Д. А., Отделенов В. А., Денисенко Н. П., Смирнов В. В. Изучение активности изоферментов цитохрома P450 для прогнозирования межлекарственных взаимодействий лекарственных средств в условиях полипрагмазии // Фармакогенетика и Фармакогеномика. 2016. № 2. С. 210–216.

12. Шуев Г. Н., Сычёв Д. А., Сулейманов С. Ш. и др. Сравнение частоты полиморфизмов генов CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ABCB1, SLCO1B1 в этнических группах нанайцев и русских // Фармакогенетика и Фармакогеномика. 2016. № 2. С. 12–15.

13. Daniel W., Nebert W., Ross A. Genetic determinants of toxic response // Toxicology. 2012. Vol. 255. P. 25–29.

14. Frequencies of the defective CYP2C19 alleles responsible for the mephenytoin poor metabolizer phenotype in various Oriental, Caucasian, Saudi Arabian and American black populations / J. A. Goldstein, T. Ishizaki, K. Chiba et al. // Pharmacogenetics. 2009. Vol. 7 (1). P. 59–64

15. Frequency of Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) Alleles in Three Ethnic Groups in Malaysia / K. C. Seng, G. G. Gin, J. V. Sangkar, M. E. Phipps // Asia Pacific J. of Mol. Biol. and Biotech. 2003. Vol. 1. P. 83–91.

16. Garte S. Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations // Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. 2001. Vol. 10. P. 1239–1248.

17. Larramendy-Gozalo C., Yang J. Q., Verstuyft C. L. et al. Genetic polymorphism of vitamin K epoxide reductase (VKORC1) 1173C>T in a Chinese and a Caucasian population // Pharmacology and Toxicology. 2006. Vol. 98. P. 67–70.

18. Ritter J. A Textbook of Clinical Pharmacology and Therapeutics. 5th ed. A Hodder Arnold Publication. 2008. № 16. P. 20–25.

19. Tang H., Quertermous T., Rodriguez B., et al. Genetic Structure, Self-Identified Race/Ethnicity, and Confounding

in Case-Control Association Studies // *Am. J. Hum. Genet.* 2005. Vol. 76. P. 268–275.

20. VKORC1 pharmacogenomics summary / R. Owen, L. Gong, H. Sagreiya et al. // *Pharmacogenet. Genomics.* 2010. № 20 (10). P. 642–644.

# References

1. Ahmat'yanova V. R., Glushkov A. N., Glushkova O. A. et al. Polymorphism of glutathione-S-transferases M1 and T1 genes (GSTM1 and GSTT1) in the native and alien population of the Kemerovo region. *Genetika.* 2008, 44 (4), pp. 539-542. [In Russian]

2. Bairova T. A., Churbanova S. A., Kovesnikov S. I., Kalyuzhnaya O. V. Prevalence of polymorphous locus 681G>A of CYP2C19 gene in russian population. *Acta Biomedica Scientifica.* 2014, 6, pp. 105-107. [In Russian]

3. Belyaeva E. V., Yershova O. A., Astahova T. A., Bugun O. V. Glutathione S-transferase polymorphism in ethnic groups living in Eastern Siberia. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektzii* = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2017, 21 (5), pp. 576-580. [In Russian]

4. Karimov H. Ya., Azimova S. B. Analysis of genotypic variants of the polymorphism of the CYP2C9 gene in the Uzbek population. *Mezhdunarodnyi meditsinskii zhurnal* [International Medical Journal]. 2012, 4, pp. 106-109. [In Russian]

5. Korchagina R. P., Osipova L. P., Vavilova N. A., Voronina E. N., Filipenko M. L. The polymorphism of the VKORC1 (1173T) gene, determining individual susceptibility to warfarin, in populations of indigenous peoples of Selkups and Tundra Nenets and in the Russians of Northern Siberia. *Vestnik Kemerovskogo gosudarstvennogo universiteta* [Bulletin of Kemerovo State University]. 2012, 1 (49), pp. 19-23 [In Russian]

6. Korchagina R. P., Osipova L. P., Vavilova N. A. et al. Genetic polymorphism of cytochrome P-450 2C9, which is involved in the metabolism of drugs in populations of the indigenous inhabitants of northern Siberia. *Byulleten' SO RAMN* [Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences]. 2011, 31 (6), pp. 39-44. [In Russian]

7. Mogilenkova L. A., Rembovskij V. R. Role of genetic polymorphism and differences in the detoxification of chemical substances in the human body. *Gigiena i Sanitariya.* 2016, 95 (3), pp. 255-262. [In Russian]

8. Ryzhikova K. A., Mirzaev K. B., Mammaev S. N. et al. The Prevalence of Polymorphisms of Cytochrome P-450 Genes and Transporter Genes of Proteins in Russian Population and in Three Ethnic Groups of the Republic of Dagestan. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik* [Kremlin Medicine Journal]. 2017, 1, pp. 32-38. [In Russian]

9. Slominskii P. A., Popova S. N., Galushkin S. N. Polymorfizm glyutation-B-transferaz raznogo tipa v razlichnykh populyatsiyakh iz Rossii [Glutathione-B-transferase polymorphism of different types in various populations from Russia]. In: *Pervoe mezhdunarodnoe rabochee soveshchanie «Bioraznoobrazie i dinamika ehkositsem Severnoi Evrazii: informatsionnye tekhnologii i modelirovanie»*. Novosibirsk, 9-14 iyulya 2001 [The first international workshop "Biodiversity and Dynamics of Ecosystems of Northern Eurasia:

Information Technologies and Modeling". Novosibirsk, 9-14 July 2001], pp. 57-60.

10. Suprun S. V., Kudryashova O. S., Nagovicyna E. B., Lebed'ko O. A. Genomic Features of Detoxification System of Newly-Arrived and Indigenous Population of the Amur Region. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya* [Bulletin Physiology and Pathology of Respiration]. 2018, 70, pp. 42-48. [In Russian]

11. Sychev D. A., Otdelenov V. A., Denisenko N. P., Smirnov V. V. The study of the activity of isoenzymes of cytochrome R450 for the prediction of drug-drug interactions of medicines in terms of polypragmacy. *Farmakogenetika i Farmakogenomika* [Pharmacogenetics and Pharmacogenomics]. 2016, 2, pp. 210-2016. [In Russian]

12. Shuev G. N., Sychev D. A., Suleymanov S. Sh. et al. Comparison of CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ABCB1, SLCO1B1 gene polymorphism frequency in Russian and Nanai populations. *Farmakogenetika i Farmakogenomika* [Pharmacogenetics and Pharmacogenomics]. 2016, 2, pp. 12-15. [In Russian]

13. Daniel W., Nebert W., Ross A. Genetic determinants of toxic response. *Toksikology.* 2012, 255, pp. 25-29.

14. Frequencies of the defective CYP2C19 alleles responsible for the mephenytoin poor metabolizer phenotype in various Oriental, Caucasian, Saudi Arabian and American black populations. J. A. Goldstein, T. Ishizaki, K. Chiba K et al. *Pharmacogenetics.* 2009, 7 (1), pp. 59-64.

15. Frequency of Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) Alleles in Three Ethnic Groups in Malaysia. K. C. Seng, G. G. Gin, J. V. Sangkar, M. E. Phipps. *Asia Pacific J. of Mol. Biol. and Biotech.* 2003, 1, pp. 83-91.

16. Garte, S. Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention.* 2001, 10, pp. 1239-1248.

17. Larramendy-Gozalo C., Yang J. Q., Verstuyft C. L. et al. Genetic polymorphism of vitamin K epoxide reductase (VKORC1) 1173C>T in a Chinese and a Caucasian population. *Pharmacology and Toxicology.* 2006, 98, pp. 67-70.

18. Ritter J. *A Textbook of Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 5th ed. London, Hodder Arnold. 2008, 16, pp. 20-25.

19. Tang H., Quertermous T., Rodriguez B., et al. Genetic Structure, Self-Identified Race/Ethnicity, and Confounding in Case-Control Association Studies. *Am. J. Hum. Genet.* 2005, 76, pp. 268-275.

20. VKORC1 pharmacogenomics summary. R. Owen, L. Gong, H. Sagreiya et al. *Pharmacogenet. Genomics.* 2010, 20 (10), pp. 642-644.

# Контактная информация:

Воробьева Надежда Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, директор Северного филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Архангельск

Адрес: 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51

E-mail: nadejdav0@gmail.com