



УДК: 575:599.9

DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-3

О.В. Кочетова¹,
Г.Ф. Корытина¹,
Л.З. Ахмадишина¹,
Т.В. Викторова²,
О.Е. Мустафина¹

Анализ полиморфных локусов генов ферментов
антиоксидантной защиты в этнических группах
республики Башкортостан

¹ Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук,

просп. Октября, д. 71, г. Уфа, 450054, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Башкирский государственный медицинский университет»,

ул. Ленина, д. 3, г. Уфа, 450008, Российская Федерация

Автор для переписки: О.В. Кочетова (*Olga_mk78@mail.ru*)

Аннотация

Актуальность: На сегодняшний день актуальным является проведение фармакогенетического тестирования для определения индивидуальной чувствительности пациентов к лекарственным препаратам. Внедрению же в клиническую практику фармакогенетического тестирования в определенном регионе должны предшествовать популяционно-генетические исследования. **Цель исследования:** Цель исследования состояла в анализе популяционно-генетической структуры популяций русских, татар и башкир, проживающих в Республике Башкортостан, по аллельным вариантам генов *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *CAT*, *GPX1*, *NQO1*. **Материалы и методы:** Материалом для исследования послужили образцы ДНК русских (N=640), татар (N=462) и башкир (N=192), проживающих в Республике Башкортостан. ДНК выделяли из образцов цельной венозной крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование проводили с помощью ПЦР, ПЦР-ПДРФ. Статистическую обработку результатов выполняли с помощью пакета программ MS Office Excel 2003, STATISTICA v.6.0. и программы Harview 4.2. **Результаты:** Выявлены существенные межэтнические различия по распределению частот аллелей полиморфных маркеров генов *GSTM1* (Del), *GSTP1* (rs1695) и *NQO1* (rs1800566). Установлено сходство популяций русских, татар и башкир по распределению частот аллелей полиморфных маркеров генов *GSTT1* (Del), *CAT* (rs1001179). Анализ данных с привлечением литературных сведений показал сходство изученных популяций с населением Европы по спектру частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов *GSTM1* (Del), *GSTT1* (Del), *NQO1* (rs1131341), с населением Азии по спектру частот аллелей и генотипов гена *GSTP1* (rs1695). **Заключение:** Распределение частот аллелей полиморфных маркеров генов *GSTM1* (del), *GSTP1* (rs1695) и *NQO1* (rs1800566) имеет существенные межэтнические различия. Распределение частот аллелей полиморфных маркеров генов *GSTT1*, *CAT*, *GPX1* в популяциях русских, татар и башкир сходно.

Ключевые слова: полиморфные маркеры; гены ферментов антиоксидантной защиты; этнические группы; фармакогенетика

Благодарности: Исследование частично поддержано Российским фондом фундаментальных исследований (проекты №17-44-020735, №18-015-00050); биологический материал (ДНК) для исследования взят из коллекции биологических материалов человека ИБГ УФИЦ РАН, поддержанной программой биоресурсных коллекций ФАНО России (соглашение №007-030164/2); работа выполнена с использованием оборудования ЦКП "Биомика" и УНУ "КОДИНК" (ИБГ УФИЦ РАН).

Для цитирования: Кочетова ОВ, Корытина ГФ, Ахмадишина ЛЗ, и др. Анализ полиморфных локусов генов ферментов антиоксидантной защиты в этнических группах республики Башкортостан. Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(2):22-33. DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-3

Olga V. Kochetova¹,
Gulnaz F. Korytina¹,
Leysan Z. Akhmadishina¹,
Tatyana V. Viktorova²,
Olga E. Mustafina¹

Analysis of polymorphic gene loci of antioxidant protection enzymes in three ethnic groups of the Republic of Bashkortostan

¹ Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Branch of the Russian Academy of Sciences, 71 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

² Bashkir State Medical University, 3 Leni St., Ufa, 450008, Russia

Corresponding author: Olga V. Kochetova (Olga_mk78@mail.ru)

Abstract

Background: The ideal dose of drugs varies widely among patients, mainly due to genetic factors. Introduction to clinical practice of pharmacogenetic testing in a certain region should be preceded by population-genetic studies. **The aim of the study:** To determine the prevalence of the most common allelic variants of *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *CAT*, *GPX1*, *NQO1* in a representative sample of the three ethnic groups (Russians, Tatars, and Bashkirs) from the Republic of Bashkortostan (Russia), and to compare the results with existing data for other populations. **Materials and methods:** The genotypes were determined in 1294 DNA samples of healthy unrelated individuals, representatives of three ethnic groups (Russians (N=640), Tatars (N=462) and Bashkirs (N=192)). The gene polymorphisms were examined using PCR and PCR-RLFP methods. **Results:** The analysis of the *GSTM1* (Del), *GSTP1* (rs1695), and *NQO1* (rs1800566) allele and genotype frequencies revealed significant differences among healthy residents of the Republic of Bashkortostan of different ethnicities. Distribution of allele and genotype frequencies of the *GSTT1* (Del), *CAT* (rs1001179) genes were similar in Russians, Tatars, and Bashkirs. The analysis of literature data showed similarity of ethnic groups with the population of Europe in alleles and genotypes of polymorphic markers of the *GSTM1* (Del), *GSTT1* (Del), *NQO1* (rs1131341) genes. The distribution of alleles and genotypes of the *GSTP1* (rs16951) gene were similar of the studied ethnic groups with the population of Asia are shown. **Conclusion:** The frequency distribution of the alleles of polymorphic markers of the *GSTM1* (del), *GSTP1* (rs16951) and *NQO1* (rs1800566) genes has significant interethnic differences. The frequency distribution of the alleles of the polymorphic markers of the *GSTT1*, *CAT*, *GPX1* genes in the populations of Russians, Tatars and Bashkirs is similar.

Keywords: genes of antioxidant protection; polymorphic markers; ethnic group; ecological genetics; metabolism

Acknowledgements: The study was partially supported by the Russian Foundation for Basic Research (projects No. 17-44-020735, No. 18-015-00050); biological material (DNA) for research is taken from the collection of human biological materials of the Federal State Budgetary Institution of Science, The Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, The Russian Academy of Sciences, supported by the program of bioresource collections of the Federal Agency of Scientific Organizations of Russia (agreement No. 007-030164/2); the work was done using the equipment of the Center for collective use «Biomika» and the unique scientific installation «KODINK» (Federal State Budgetary Institution of Science Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, Russian Academy of Sciences).

For citation: Kochetova OV, Korytina GF, Akhmadishina LZ, et al. Analysis of polymorphic gene loci of antioxidant protection enzymes in three ethnic groups of the Republic of Bashkortostan. *Research Results in Biomedicine*. 2019;5(2):22-33. (In Russian) DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-3

Введение. Среди причин инвалидизации, снижения продолжительности жизни, смертности нежелательные эффекты применения фармакологических препаратов занимают одну из лидирующих позиций. Генетические факторы детерминируют от 20 до 95% варибельности эффективности применения лекарственных средств. Поэтому сведения о популяционно-генетической структуре населения являются важной информацией для обоснования выбора лекарств, которые целесообразно применять в конкретных регионах. Внедрению в клиническую практику фармакогенетического тестирования в определенном регионе должны предшествовать популяционно-генетические исследования. Очевидно, что в Российской Федерации, где проживают люди разной этнической и расовой принадлежности, такие исследования актуальны и имеют большое социальное и экономическое значение. Среди населения Российской Федерации сведения о частотах аллельных вариантов генов «фармакологического ответа» ограничены результатами единичных работ [1, 2].

Цель исследования. Цель исследования состояла в анализе популяционно-генетической структуры русских, татар и башкир, проживающих в Республике Башкортостан, по аллельным вариантам генов *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *CAT*, *GPX1*, *NQO1*.

Материалы и методы исследования. Материалом для исследования служили образцы ДНК (N=1294) неродственных индивидуумов, входящих в случайную выборку

жителей Республики Башкортостан (РБ): русских (N=640), татар (N=462) и башкир (N=192). ДНК выделяли из лейкоцитов периферической венозной крови с использованием фенольно-хлороформной экстракции. Анализ полиморфных локусов генов *GSTP1* (g.67585218A>G, p.Ile105Val, rs1695; g.7514C>T, p.Ala114Val, rs1138272), *CAT* (c.-262C>T, g.4760C>T, rs1001179; c.1167C>T, g.27437C>T, p.Asp389, rs769217), *GPX1* (g.5958C>T, p.Pro200Leu, rs1050450), *NQO1* (c.465C>T, g.16665C>T, p.Arg139Trp, rs1131341; c.609C>T, g.20389C>T, p.Pro187Ser, rs1800566) проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующей рестрикцией соответствующими ферментами (*BsoMAI*, *BstFNI*, *SmaI*, *BstXI*, *BstDEI*, *MspI*, *HinfI*) производства "Сибэнзим" (Россия) и "Fermentas". Делеционный полиморфизм генов *GSTM1* (del), *GSTT1* (del) исследовали в стандартных условиях по ранее описанной методике [3, 4]. Последовательности олигонуклеотидных праймеров и методы идентификации полиморфных аллелей изученных полиморфизмов были приведены ранее в работах [3-11].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ: MS Office Excel 2003, STATISTICA v.6.0. [12]. Неравновесие по сцеплению для локусов и равновесие Харди-Вайнберга рассчитывали с использованием программы Haploview 4.2 [13]. Различия считались значимыми, если соответствующие P-значения

были меньше, чем 0,05. Коэффициент отклонения фактической гетерозиготности от теоретически ожидаемой рассчитывали по формуле: $F=h-g/h$, где: h – ожидаемый, а g – наблюдаемый уровень гетерозиготности.

Результаты и их обсуждение. В популяциях русских, татар и башкир, проживающих в Республике Башкортостан, проведен анализ распределения аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *CAT*, *GPX1*, *NQO1*.

Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs1050450 (p.Pro200Leu) гена *GPX1* выявил отклонение от равновесия Харди-Вайнберга во всех трех анализируемых популяциях, поэтому мы не включили его в дальнейший обсуждение.

При анализе распределения частот генотипов гена *GSTM1* выявлены статистически значимые различия между популяциями русских, татар и башкир ($\chi^2=41,387$, $p=0,0001$). Парное сравнение популяций русских и татар показало сходство в распределении частот генотипов гена *GSTM1* ($\chi^2=1,069$, $p=0,301$). Однако, парное сравнение популяции башкир с популяциями татар и русских показало,

что по распределению частот генотипов башкиры достоверно отличаются как от татар ($\chi^2=36,022$, $p=0,0001$), так и от русских ($\chi^2=29,398$, $p=0,0001$). Делеция гена *GSTM1* в группе башкир встречалась с частотой 63,37%, тогда как у татар и русских частота генотипа *GSTM1*Del/Del* составляла 40,91% и 44,22%, соответственно (табл. 1). Анализ литературных данных показывает, что частота делеционного варианта гена *GSTM1* сходна у европеоидов и монголоидов и составляет в среднем 53,1% среди европеоидов, 52,9% у монголоидов [14]. В тоже время, самая низкая частота делеции выявлена в популяции саудовских арабов (15,35%), индийцев из Южной Индии (22,4%), индийцев из Северной Индии (33,0%) и у африканцев (26,7%). Частота делеции в этнической группе башкир сходна с таковой в популяции португальцев (58,3%), англичан (57,8%) и шведов (55,9%). Более низкая частота делеции гена *GSTM1*, характерная для татар и русских выявлена также у бразильцев (42,0%), турок (45,0%), финнов (46,9%) и мексиканцев (42,6%) [15].

Таблица 1

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов глутатион S-трансфераз M1, T1, P1 и глутатионпероксидазы 1 в популяциях русских, татар и башкир

Table 1

Frequency distribution of genotypes and alleles of polymorphic loci of glutathione S-transferase M1, T1, P1 and glutathione peroxidase 1 in populations of Russians, Tatars and Bashkirs

Генотипы и аллели	Русские	Татары	Башкиры
делеционный полиморфизм гена <i>GSTM1</i> , n (%)			
норма	357 (55,78)	273 (59,09)	111 (36,63)
делеция	283 (44,22)	189 (40,91)	192 (63,37)
делеционный полиморфизм гена <i>GSTT1</i> , n (%)			
норма	378 (77,46)	286 (75,86)	150 (78,13)
делеция	110 (22,54)	91 (24,14)	42 (21,88)
rs1050450 (p.Pro200Leu) гена <i>GPX1</i> , n (%)			
Pro/Pro	270 (57,94)	173 (51,64)	82 (49,40)
Pro/Leu	188 (40,34)	157 (46,87)	81 (48,80)
Leu/Leu	8 (1,72)	5 (1,49)	3 (1,81)
Pro	728 (78,11)	503 (75,07)	245 (73,80)
Leu	204 (21,89)	167 (24,93)	87 (26,20)
rs1695 (p.Ile105Val) гена <i>GSTP1</i> , n (%)			

Генотипы и аллели	Русские	Татары	Башкиры
Ile/Ile	413 (64,53)	314 (67,97)	112 (58,33)
Ile/Val	218 (34,06)	134 (29,00)	78 (40,63)
Val/Val	9 (1,41)	14 (3,03)	2 (1,04)
Ile	1044 (81,56)	762 (82,47)	302 (78,65)
Val	236 (18,44)	162 (17,53)	82 (21,35)
rs1138272 (p.Ala114Val) гена <i>GSTP1</i> , n (%)			
Ala/Ala	496 (80,26)	347 (82,62)	142 (85,54)
Ala/Val	113 (18,28)	68 (16,19)	22 (13,25)
Val/Val	9 (1,46)	5 (1,19)	2 (1,20)
Ala	1105 (89,40)	762 (90,71)	306 (92,17)
Val	131 (10,60)	78 (9,29)	26 (7,83)
гаплотипы гена <i>GSTP</i> , n (%)			
*A	923 (74,68)	639 (76,07)	240 (73,17)
*D	79 (6,39)	45 (5,36)	12 (3,66)
*B	182 (14,72)	123 (14,64)	66 (20,12)
*C	52 (4,21)	33 (3,93)	10 (3,05)

Примечание: номенклатура гаплотипов гена *GSTP1* (маркеры rs16951 и rs1138272): *A – (105) Ile/(114)Ala; *B – (105) Val/(114)Ala; *C – (105) Val / (114)Val; *D – (105) Ile / (114)Val

Note: the nomenclature of haplotypes of the *GSTP1* gene (markers rs16951 and rs1138272): *A – (105) Ile/(114)Ala; *B – (105) Val/(114)Ala; *C – (105) Val / (114)Val; *D – (105) Ile / (114)Val

При анализе частоты делеции гена *GSTT1* статистически значимых различий между популяциями русских, татар и башкир выявлено не было ($\chi^2=0,47$, $p=0,79$). Частота делеции варьировала от 21,88% у башкир до 22,54% у русских и 24,14% у татар (табл. 1). Частота делеционного генотипа гена *GSTT1* в среднем у европейцев составляет 20%, в популяциях Восточной Азии (у жителей Кореи, Китая) она достигает 40% [16]. Сравнительный анализ делеционного полиморфизма гена *GSTT1* в анализируемых популяциях с представителями различных рас мира показал, что частота генотипов у русских, татар и башкир сходна с распространенностью делеции среди представителей белой расы ($\chi^2=1,32$, $p=0,25$, $\chi^2=2,90$, $p=0,09$ и $\chi^2=0,007$, $p=0,93$ соответственно). По распределению генотипов гена *GSTT1* и русские и татары и башкиры достоверно отличаются от монголоидов, среди которых

частота делеции составляет 38,4% ($\chi^2=14,77$, $p=0,0001$; $\chi^2=4,98$, $p=0,03$ и $\chi^2=5,31$, $p=0,02$ соответственно). Самая низкая частота делеции гена *GSTT1* выявлена у Саудовских арабов (9,0%) [17], мексиканцев (9,3%) и индийцев (9,7%) [15].

В таблице 1 представлены данные анализа полиморфных локусов rs1695 (p.Ile105Val) и rs1138272 (p.Ala114Val) гена *GSTP1*. В этнических группах русских и башкир выявлено отклонение от равновесия Харди-Вайнберга по распределению частот генотипов полиморфизма rs1695 гена *GSTP1* (табл. 2), что было обусловлено увеличением доли гетерозигот (34,06% и 40,63%, соответственно) и одновременным снижением частоты гомозигот Val/Val. Повышение гетерозиготности до 0,503 против ожидаемой 0,424 наблюдалось также среди индийцев Северной Индии [18].

Таблица 2

Показатели наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготности по частотам аллелей генов *GSTP* и *GPX1* в популяциях русских, татар и башкир

Table 2

The parameters of the observed and expected heterozygosity in frequencies of alleles of the *GSTP* and *GPX1* genes in the populations of Russians, Tatars and Bashkirs

Полиморфизм	Популяции	n _i	Hobs	Hexp	F	Харди-Вайнберга χ^2 (P)
rs1695* <i>GSTP1</i>	Русские	640	0,3406	0,3008	-0,1325	6,522 (0,038)*
	Татары	462	0,29	0,2892	-0,003	0,0003 (1,000)
	Башкиры	192	0,4062	0,3359	-0,2092	6,047 (0,049)*
rs1050450* <i>GPX1</i>	Русские	466	0,4034	0,3419	-0,1798	10,035 (0,007)*
	Татары	335	0,5095	0,400	-0,2736	14,185 (0,001)*
	Башкиры	166	0,488	0,3868	-0,2616	6,697 (0,035)*

Анализ распределения частот генотипов полиморфизма rs1695 гена *GSTP1* в популяциях русских, татар и башкир показал статистически достоверные различия между всеми тремя группами ($\chi^2=12,323$, $p=0,015$). Популяция татар по распределению частот генотипов данного полиморфного маркера статистически значимо отличалась как от популяции русских ($\chi^2=6,02$, $p=0,049$), так и от популяции башкир ($\chi^2=9,775$, $p=0,008$). Полученные различия связаны с более низкой частотой гетерозиготного генотипа (29,00%) и высокой частотой генотипа *Pe/Pe* (67,97%) в популяции татар. С другой стороны было выявлено сходство популяциями русских и башкир ($\chi^2=2,835$, $p=0,245$).

Анализ опубликованных данных показал, что распределение частот генотипов полиморфного маркера rs16951 гена *GSTP1* в популяциях русских, татар и башкир было сходным с таковым в популяции южных индийцев, японцев и китайцев [19, 20]. В тоже время распределение частот генотипов в популяциях русских, татар и башкир значительно отличалось от такового в популяциях северных индийцев, американцев европейского происхождения и бразильцев [15, 18, 21, 22].

Анализ частот генотипов и аллелей полиморфного маркера rs1138272 гена *GSTP1* в трех этнических группах, проживающих в Республике Башкортостан (см. табл. 1) показал отсутствие достоверных различий между русскими, татарами и башкирами ($\chi^2=2,79$, $p=0,594$ и $\chi^2=2,604$, $p=0,272$). Частота генотипа *Ala/Ala* варьиро-

вала от 80,26% у русских, 82,62% у татар до 85,54% у башкир. Максимальное число гетерозигот по данному маркеру было в этнической группе русских (18,28%). Согласно литературным данным, частота данного генотипа среди японцев составляет 100% [19].

Нами были рассчитаны частоты комбинаций генотипов и проведен анализ гаплотипов по полиморфным маркерам rs1695 и rs1138272 гена *GSTP1* в популяциях русских, татар и башкир (см. табл. 1). Выявлены статистически достоверные различия между ними по распределению частот гаплотипов ($\chi^2=10,216$, $p=0,037$). Парное сравнение показало сходство между русскими и татарами ($\chi^2=1,122$, $p=1,00$) башкирами и татарами ($\chi^2=6,531$, $p=0,116$). Популяция башкир достоверно отличалась от популяции русских ($\chi^2=9,046$, $p=0,037$), что обусловлено сравнительно высокой частотой гаплотипа *GSTP1* B* (20,12%) и низкой гаплотипа *GSTP1* D* (3,66%) у башкир.

В таблице 3 представлены данные анализа полиморфных маркеров – rs1001179 и rs769217 гена *CAT* в популяциях русских, татар и башкир. Не выявлено различий между популяциями по распределению частот генотипов и аллелей по маркеру rs1001179 ($\chi^2=3,268$, $p=0,514$ и $\chi^2=2,165$, $p=0,339$). Наиболее часто встречающимся генотипом во всех трёх популяциях был генотип *CC*, частота которого составила 57,51% у русских, 61,19% у татар и 60,61% у башкир. Наибольший уровень гетерозиготности наблюдался в группе башкир (33,33%).

Таблица 3

Распределение частот генотипов, аллелей и гаплотипов полиморфных маркеров гена каталазы и НАД(Ф)Н-хинон оксидоредуктазы 1 в популяциях русских, татар и башкир

Table 3

Frequency distribution of genotypes, alleles and haplotypes of polymorphic markers of the catalase gene and NAD (F) H-quinone oxidoreductase 1 in populations of Russians, Tatars and Bashkirs

Генотипы и аллели	Русские	Татары	Башкиры
rs1001179 (с.-262С>Т) гена <i>CAT</i> , n (%)			
CC	268 (57,51)	205 (61,19)	100 (60,61)
CT	151 (32,40)	100 (29,85)	55 (33,33)
TT	47 (10,09)	30 (8,96)	10 (6,06)
C	687 (73,71)	510 (76,12)	255 (77,27)
T	245 (26,29)	160 (23,88)	75 (22,73)
rs769217 (с.1167 С>Т) гена <i>CAT</i> , n (%)			
CC	317 (68,03)	227 (67,76)	96 (57,83)
CT	139 (29,83)	97 (28,96)	66 (39,76)
TT	10 (2,15)	11 (3,28)	4 (2,41)
C	773 (82,94)	551 (82,24)	258 (77,71)
T	159 (17,06)	119 (17,76)	74 (22,29)
гаплотипы гена <i>CAT</i> , n (%)			
(-262)C/ (1167)C	558 (59,87)	412 (61,49)	192 (57,83)
(-262)C/ (1167)T	129 (13,84)	98 (14,63)	63 (18,98)
(-262)T/ (1167)C	215 (23,07)	139 (20,75)	66 (19,88)
(-262)T/ (1167)T	30 (3,22)	21 (3,13)	11 (3,31)
rs1131341 (с. 465 С>Т) гена <i>NQO1</i> , n (%)			
CC	484 (78,32)	335 (79,76)	132 (79,52)
CT	132 (21,36)	80 (19,05)	34 (20,48)
TT	2 (0,32)	5 (1,19)	0
C	1100 (89,00)	750 (89,29)	298 (89,76)
T	136 (11,00)	90 (10,71)	34 (10,24)
rs1800566(с.609 С>Т) гена <i>NQO1</i> , n (%)			
CC	431 (69,74)	270 (64,29)	99 (59,64)
CT	173 (27,99)	132 (31,43)	56 (33,73)
TT	14 (2,27)	18 (4,29)	11 (6,63)
C	1035 (83,74)	672 (80,00)	254 (76,51)
T	201 (16,26)	168 (20,00)	78 (23,49)
гаплотипы гена <i>NQO1</i> n (%)			
465C/609C	921 (74,64)	601 (71,55)	230 (9,28)
465C/ 609T	178 (14,42)	149 (17,74)	68 (20,48)
465T/ 609C	114 (9,24)	71 (8,45)	24 (7,23)
465T/ 609T	21 (1,70)	19 (2,26)	10 (3,01)

Сравнительный анализ этнических групп Республики Башкортостан с популяциями других народов мира выявил достоверные различия в распределении частот аллелей и генотипов полиморфного маркера rs1001179 гена *CAT* между популяциями русских и татар и популяциями европеоидов (датчане и американцы) ($\chi^2=9,55$, $p=0,008$ и $\chi^2=12,84$, $p=0,002$, для русских; $\chi^2=7,57$, $p=0,023$ и $\chi^2=6,59$, $p=0,037$, для татар), популяциями монголоидов (тайванцы и корейцы) ($\chi^2=82,19$, $p=0,00001$ и $\chi^2=147,61$, $p=0,00001$, для русских; $\chi^2=69,15$, $p=0,00001$ и $\chi^2=116,62$, $p=0,00001$, для татар). Данные различия обусловлены высокой частотой редкого генотипа ТТ у русских (10,09%) и татар (8,96%), тогда как у европеоидов частота его составила не более 6%, а у монголоидов – 0,25%. В то же время, этническая группа башкир по распределению частот генотипов полиморфного маркера rs1001179 гена *CAT* была сходна с популяциями датчан и американцев ($\chi^2=0,71$, $p=0,701$ и $\chi^2=3,64$, $p=0,162$), но достоверно отличалась от популяций тайванцев и пакистанцев ($\chi^2=55,99$, $p=0,00001$ и $\chi^2=95,83$, $p=0,0001$) [23].

Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфного локуса rs769217 гена *CAT* в популяциях русских, татар и башкир достоверных различий между ними не выявил ($\chi^2=7,829$, $p=0,098$ и $\chi^2=4,629$, $p=0,099$, соответственно). Парное сравнение показало, что башкиры достоверно отличаются от русских по распределению частот аллелей ($\chi^2=4,111$, $p=0,043$), что связано с высокой частотой аллеля Т в группе башкир. Частота гомозиготного генотипа СС довольно широко варьировала: от 68,03% у русских и 67,76% у татар до 57,83% у башкир. В популяции башкир также наблюдался самый высокий уровень гетерозиготности (39,76%), тогда как в популяциях русских и татар доля гетерозигот по данному локусу не превышала 30% (29,83% и 28,96%, соответственно).

Данные о частотах гаплотипов гена *CAT* показаны в табл. 3. Анализ распределения гаплотипов в трех этнических группах жителей Республики Башкортостан не выявил межэтнических различий ($\chi^2=6,52$,

$p=0,164$). С высокой частотой во всех этнических группах встречается гаплотип *CAT* (-262)С/(1167)С представляющий собой сочетание аллелей по обоим локусам. Частота гаплотипа *CAT* (-262)Т/(1167)С колебалась от 19,88% у башкир, 20,75% у татар, до 23,07% у русских.

В таблице 3 представлены данные анализа полиморфных маркеров rs1131341 и rs1800566 гена *NQO1* в популяциях русских, татар и башкир. Для всех изученных групп выявлено сходство по распределению частот генотипов и аллелей локуса rs1131341 ($\chi^2=5,37$, $p=0,251$ и $\chi^2=0,167$, $p=0,92$, соответственно). В этнической группе башкир гомозиготный генотип ТТ не был выявлен, в то время как у русских и татар частота этого генотипа составила 0,32% и 1,19%, соответственно. С другой стороны при анализе полиморфизма rs1800566 гена *NQO1* показаны существенные межэтнические различия ($\chi^2=12,24$, $p=0,016$ и $\chi^2=10,816$, $p=0,004$, соответственно). Парное сравнение этнических групп выявило достоверные отличия по распределению частот генотипов и аллелей между русскими и башкирами ($\chi^2=11,257$, $p=0,004$ и $\chi^2=8,869$, $p=0,003$, соответственно), обусловленное высокой частотой генотипа СС и аллеля С в популяции русских. Также были выявлены достоверные различия по распределению частот аллелей между группами русских и татар ($\chi^2=4,529$, $p=0,033$).

По данным Park S.-J. с соавт. (2003) частота генотипов полиморфного маркера rs1800566 гена *NQO1* среди европеоидов составляет 68,2%, 27,6%, 4,2%, соответственно для генотипов СС, СТ, ТТ. Подобное распределение частот генотипов наблюдается и в популяциях русских и татар ($\chi^2=0,75$, $p=0,69$ и $\chi^2=0,75$, $p=0,69$). В популяции башкир несколько повышена частота гетерозиготного генотипа СТ и понижена частота генотипа СС по сравнению с европеоидами в целом ($\chi^2=13,49$, $p=0,001$). В тоже время у представителей монголоидной расы наблюдается иное, отличное от европеоидов, распределение частот генотипов полиморфизма rs1800566 гена *NQO1*, с достаточно высоким уровнем гетерозиготности (49,7% у китайцев и 50,7% у японцев) и повышением доли го-

мозмигот по ТТ (16,35 и 15,1%, соответственно) [24-26].

Анализ распределения частот гаплотипов по локусам rs1131341 и rs1800566 гена *NQO1* выявил существенные межэтнические различия ($\chi^2=12,204$, $p=0,016$). Популяция башкир достоверно отличалась по распределению частот гаплотипов гена *NQO1* от популяции русских ($\chi^2=10,60$, $p=0,018$). Полученные различия связаны с большей частотой гаплотипа *NQO1** 465C/ 609T у башкир (20,48% против 14,42% у русских).

Заключение. Таким образом, выявлены существенные межэтнические различия по распределению частот аллелей полиморфных маркеров генов *GSTM1* (del), *GSTP1* (rs16951) и *NQO1* (rs1800566). Вместе с тем определено сходство в распределении частот аллелей полиморфных маркеров генов *GSTT1*, *CAT*, *GPX1* в популяциях русских, татар и башкир. Анализ данных литературы показал наличие сходства изученных популяций с населением Европы по полиморфным маркерам генов *GSTM1* (башкиры), *GSTT1*, *NQO1*. Показано сходство в распределении частот аллелей и генотипов по полиморфному маркеру rs1695 гена *GSTP1* изученных популяций с населением Азии, в отношении полиморфных маркеров генов *GSTP1* (rs1138272) и *CAT* (rs1001179) установлено промежуточное распределение между популяциями европеоидов и монголоидов.

Ранее проведенный анализ полиморфных маркеров Y хромосомы, митохондриальной ДНК и аутомсомных маркеров демонстрируют влияние на популяции народов, населяющих Республику Башкортостан, двух рас, что проявляется в усредненной частоте встречаемости полиморфных вариантов многих маркеров генов в разных этносах. Данный аспект особенно свойственен популяции башкир, в которой наблюдается увеличение частоты мутантных аллелей и редких гаплотипов, более характерных для монголоидных популяций. Каждая популяция или этническая группа характеризуется своим набором аллелей каждого гена и частотами их встречаемости. Полученные оригинальные результаты о популяционно-генетической структуре населения (с учетом

этнической принадлежности) по полиморфным маркерам генов, детерминирующих ответ организма на воздействие лекарственных средств, являются основой для осуществления фармакогенетического тестирования в клинической практике в будущем.

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Клиническая фармакология: учебник / под ред. В.Г. Кукеса, Д.А. Сычева. – 5-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
2. Shabaruddin F.H., Fleeman N.D., Payne K. Economic evaluations of personalized medicine: existing challenges and current developments // *Pharmgenomics Pers Med.* 2015. N 8. P. 115-126. DOI: 10.2147 / PGPM.S35063
3. Detection of *CYP1A1* and *GSTP1* gene polymorphisms in bladder cancer patients in a Turkish population using a polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism method / A. Altunkol [et al.] // *Turk J Urol.* 2018. Vol. 44(2). P. 125-131. DOI: 10.5152 / tud.2018.23571
4. A study of the association of glutathione S-transferase M1/T1 polymorphisms with susceptibility to vitiligo in Egyptian patients / D.G. Aly [et al.] // *Anais brasileiros de dermatologia.* 2018. Vol. 93(1). P. 54-58. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20185796>
5. Поиск ассоциации полиморфных маркеров генов, кодирующих ферменты антиокислительной защиты, с развитием диабетической полинейропатии у больных сахарным диабетом типа 1 / Е.В. Зотова [и др.] // *Мол. Биол.* 2004. Т. 38, N 2. С.244-249.
6. Forsberg L., de Faire U., Morgenstern R. Low yield of polymorphisms from EST blast searching: analysis of genes related to oxidative stress and verification of the P197L polymorphism in *GPX1* // *Hum Mutat.* 1999. Vol. 13(4). P. 294-300. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1004\(1999\)13:4<294::AID-HUMU6>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1004(1999)13:4<294::AID-HUMU6>3.0.CO;2-5)
7. A common functional C-T substitution polymorphism in the promoter region of the human catalase gene influences transcription factor binding, reporter gene transcription and is correlated to blood catalase levels / L. Forsberg [et al.] // *Free Radical Biology and Medicine.* 2001. Vol. 30(5). P. 500-505. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(00\)00487-1](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(00)00487-1)
8. Ivaschenko T.E., Sideleva O.G., Baranov V.S. Glutathione- S-transferase micro and theta

gene polymorphisms as new risk factors of atopic bronchial asthma // *J. Mol. Med.* 2002. Vol. 80(1). P. 39-43. DOI: <https://doi.org/10.1007/s001090100274>

9. An association between NQO1 genetic polymorphism and risk of bladder cancer / S.-J. Park, [et al.] // *Mutation Research.* 2003. N 536. P.131-137. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1383-5718\(03\)00041-X](https://doi.org/10.1016/S1383-5718(03)00041-X)

10. Polymorphisms in DNA repair and metabolic genes in bladder cancer / S. Sanyal [et al.] // *Carcinogenesis.* 2004. N 25. P. 729-734. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgh058>

11. Haemoglobin adducts of acrylonitrile and ethylene oxide in acrylonitrile workers, dependent on polymorphisms of the glutathione transferases GSTT1 and GSTM1 / R. Thier [et al.] // *Arch Toxicol.* 1999. Vol. 73(4-5). P. 197-202. DOI: <https://doi.org/10.1007/s002040050606>

12. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002. 305 с.

13. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps / J.C. Barrett [et al.] // *Bioinformatics.* 2005. Vol. 21(2). P. 263-265. DOI: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bth457>

14. Metabolic Gene Polymorphism Frequencies in Control Populations / S. Garte [et al.] // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.* 2001. N 10. P. 1239-1248.

15. Pharmacogenomic assessment of Mexican and Peruvian populations / S. Marsh [et al.] // *Pharmacogenomics.* 2015. Vol. 16(5). P. 441-448. DOI: <https://doi.org/10.2217/pgs.15.10>

16. Joos L., Pare P., Sanford A. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Swiss Med. Wkly.* 2002. N 132. P. 27-37.

17. T null and M null genotypes of the glutathione S-transferase gene are risk factor for CAD independent of smoking / K.K. Abu-Amero [et al.] // *BMC Medical Genetics.* 2006. Vol. 7(38). DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2350-7-38>

18. GSTT1 and GSTM1 gene polymorphisms in European and African populations / S. Piacentini [et al.] // *Mol Biol Rep.* 2011. Vol. 38(2). P. 1225-1230. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-010-0221-0>

19. Mansoori A.A., Jain S.K. ADH1B, ALDH2, GSTM1 and GSTT1 Gene Polymorphic Frequencies among Alcoholics and Controls in the Arcadian Population of Central India *Asian // Pac J Cancer Prev.* 2018. Vol. 19(3). P. 725-731. DOI: [10.22034/APJCP.2018.19.3.725](https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.3.725)

20. Lack of associations between genetic polymorphisms in GSTM1, GSTT1 and GSTP1 and pancreatic cancer risk: a multi-institutional case-control study in Japan / I. Yamada [et al.] // *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014. Vol. 15(1). P. 391-395.

21. Combinations of glutathione S-transferase genotypes and risk of early-onset lung cancer in Caucasians and African Americans: a population-based study / M.L. Cote [et al.] // *Carcinogenesis.* 2005. Vol. 26(4). P. 811-819. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgi023>

22. Relationship between genotype and enzyme activity of glutathione S-transferases M1 and P1 in Chinese / S.L. Zhong [et al.] // *Eur J Pharm Sci.* 2006. Vol. 28(1-2). P. 77-85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2006.01.002>

23. A Study on Catalase Gene Promoter Polymorphism -21 A/T (rs7943316) in Healthy Pakistani population / S.N. Nawab [et al.] // *Pak J Med Sci.* 2017. Vol. 33(6). P. 1521-1524. DOI: [10.12669/pjms.336.13188](https://doi.org/10.12669/pjms.336.13188)

24. Associations of NQO1 C609T and NQO1 C465T polymorphisms with acute leukemia risk: a PRISMA-compliant meta-analysis / H. He [et al.] // *Onco Targets Ther.* 2017. N 10. P. 1793-1801. DOI: [10.2147/OTT.S132503](https://doi.org/10.2147/OTT.S132503)

25. Genetic association of the NQO1 rs1800566 (609C>T) variant with risk of preeclampsia in the Chinese Han population / L. Zhao [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* 2017. N 10. P. 42-45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2017.05.004>

26. Association of NAD(P)H:quinine oxidoreductase 1 (NQO1) C609T polymorphism with esophageal squamous cell carcinoma in a German Caucasian and a northern Chinese population / J. Zhang [et al.] // *Carcinogenesis.* 2003. Vol. 24(5). P. 905-909. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgg019>

References

1. Kukes VG, Sychev DF, editors. [Clinical pharmacology: a textbook]. 5th edition amended and supplemented. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. Russian.

2. Shabaruddin FH, Fleeman ND, Payne K. Economic evaluations of personalized medicine: existing challenges and current developments. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2015;8:115-126. DOI: [10.2147/PGPM.S35063](https://doi.org/10.2147/PGPM.S35063)

3. Altunkol A, Savaş M, Dilmeç F, et al. Detection of *CYP1A1* and *GSTP1* gene polymorphisms in bladder cancer patients in a Turkish population using a polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism method.

Turk J Urol. 2018;44(2):125-131. DOI: 10.5152 / tud.2018.23571

4. Aly DG, Salem SA, Amr KS, et al. A study of the association of glutathione S-transferase M1/T1 polymorphisms with susceptibility to vitiligo in Egyptian patients. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2018;93(1):54-58. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20185796>

5. Zotova EV, Savostyanov KV, Chistyakov DA, et al. [Search for the association of polymorphic markers of genes encoding antioxidant defense enzymes, with the development of diabetic polyneuropathy in type 1 diabetes]. *Mol. Biol.* 2004;38(2):244-249. Russian.

6. Forsberg L, de Faire U, Morgenstern R. Low yield of polymorphisms from EST blast searching: analysis of genes related to oxidative stress and verification of the P197L polymorphism in GPX1. *Hum Mutat.* 1999;13(4):294-300. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1004\(1999\)13:4<294::AID-HUMU6>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1004(1999)13:4<294::AID-HUMU6>3.0.CO;2-5)

7. Forsberg L, Lyrenas L, de Faire U, et al. A common functional C-T substitution polymorphism in the promoter region of the human catalase gene influences transcription factor binding, reporter gene transcription and is correlated to blood catalase levels. *Free Radical Biology and Medicine*. 2001;30(5):500-505. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(00\)00487-1](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(00)00487-1)

8. Ivaschenko TE, Sideleva OG, Baranov VS, et al. Glutathione- S-transferase micro and theta gene polymorphisms as new risk factors of atopic bronchial asthma. *J. Mol. Med.* 2002;80(1):39-43. DOI: <https://doi.org/10.1007/s001090100274>

9. Park SJ, Zhao H, Spitz MR, et al. An association between NQO1 genetic polymorphism and risk of bladder cancer. *Mutation Research*. 2003; 536:131-137. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1383-5718\(03\)00041-X](https://doi.org/10.1016/S1383-5718(03)00041-X)

10. Sanyal S, Festa F, Sakano S, et al. Polymorphisms in DNA repair and metabolic genes in bladder cancer. *Carcinogenesis*. 2004;25:729-734. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgh058>

11. Thier R, Lewalter J, Kempkes M, et al. Haemoglobin adducts of acrylonitrile and ethylene oxide in acrylonitrile workers, dependent on polymorphisms of the glutathione transferases GSTT1 and GSTM1. *Arch Toxicol.* 1999;73(4-5):197-202. DOI: <https://doi.org/10.1007/s002040050606>

12. Rebrova OYu. [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package]. Moscow: MediaSfera; 2002. 305 p. Russian.

13. Barrett JC, Fry B, Maller JD, et al. Haploview: analysis and visualization of LD and

haplotype maps. *Bioinformatics*. 2005;21(2):263-265. DOI:

<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bth457>

14. Garte S, Gaspari L, Alexandrie AK, et al. Metabolic Gene Polymorphism Frequencies in Control Populations. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2001;10:1239-1248.

15. Marsh S, King CR, Van Booven DJ, et al. Pharmacogenomic assessment of Mexican and Peruvian populations. *Pharmacogenomics*. 2015;16(5):441-448. DOI: <https://doi.org/10.2217/pgs.15.10>

16. Joos L, Pare P, Sanford A. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Swiss Med. Wkly.* 2002;132:27-37.

17. Abu-Amero KK, Al-Boudari OM, Mohamed GH, et al. Null and M null genotypes of the glutathione S-transferase gene are risk factor for CAD independent of smoking. *BMC Medical Genetics*. 2006;7(38). DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2350-7-38>

18. Piacentini S, Polimanti R, Porreca F, et al. GSTT1 and GSTM1 gene polymorphisms in European and African populations. *Mol Biol Rep.* 2011;38(2):1225-1230. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-010-0221-0>

19. Mansoori AA, Jain SK. ADH1B, ALDH2, GSTM1 and GSTT1 Gene Polymorphic Frequencies among Alcoholics and Controls in the Arcadian Population of Central India Asian. *Pac J Cancer Prev.* 2018;19(3):725-731. DOI: [10.22034/APJCP.2018.19.3.725](https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.3.725)

20. Yamada I, Matsuyama M, Ozaka M, et al. Lack of associations between genetic polymorphisms in GSTM1, GSTT1 and GSTP1 and pancreatic cancer risk: a multi-institutional case-control study in Japan. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(1):391-395.

21. Cote ML, Kardia SLR, Wenzlaff AS, et al. Combinations of glutathione S-transferase genotypes and risk of early-onset lung cancer in Caucasians and African Americans: a population-based study. *Carcinogenesis*. 2005;26(4):811-819. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgi023>

22. Zhong SL, Zhou SF, Chen X, et al. Relationship between genotype and enzyme activity of glutathione S-transferases M1 and P1 in Chinese. *Eur J Pharm Sci.* 2006;28(1-2):77-85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2006.01.002>

23. Nawab SN, Zehra S, Fawwad A, et al. Study on Catalase Gene Promoter Polymorphism – 21 A/T (rs7943316) in Healthy Pakistani population. *Pak J Med Sci.* 2017;33(6):1521-1524. DOI: [10.12669/pjms.336.13188](https://doi.org/10.12669/pjms.336.13188)

24. He H, Zhai X, Liu X, et al. Associations of NQO1 C609T and NQO1 C465T polymorphisms with acute leukemia risk: a PRISMA-compliant meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2017;10:1793-1801. DOI: 10.2147/OTT.S132503

25. Zhao L, Liu J, Tan P, et al. Genetic association of the NQO1 rs1800566 (609C>T) variant with risk of preeclampsia in the Chinese Han population. *Pregnancy Hypertens.* 2017;10:42-45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2017.05.004>

26. Zhang J, Schulz WA, Li Y, et al. Association of NAD(P)H:quinine oxidoreductase 1 (NQO1) C609T polymorphism with esophageal squamous cell carcinoma in a German Caucasian and a northern Chinese population. *Carcinogenesis.* 2003;24(5):905-909. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgg019>

Информация об авторах

Ольга Владимировна Кочетова, кандидат биологических наук, научный сотрудник, Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра РАН, E-mail: Olga_mk78@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2944-4428.

Гульназ Фаритовна Корыгина, доктор биологических наук, старший научный сотрудник, Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра РАН, ORCID: 0000-0002-1695-5173.

Лейсан Зиннуровна Ахмадишина, кандидат биологических наук, научный сотрудник, Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра РАН, ORCID: 0000-0003-0043-5090.

Татьяна Викторовна Викторова, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», ORCID: 0000-0001-8900-2480.

Ольга Евгеньевна Мустафина, доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией физиологической генетики, Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра РАН, ORCID: 0000-0002-5118-6533.

Information about the authors

Olga V. Kochetova, Candidate of Biological Sciences, Researcher, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Branch of the Russian Academy of Sciences, E-mail: Olga_mk78@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2944-4428.

Gulnaz F. Korytina, Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Branch of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-1695-5173.

Leysan Z. Ahmadishina, Candidate of Biological Sciences, Researcher, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Branch of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0003-0043-5090.

Tatyana V. Viktorova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Biology, Bashkir State Medical University, ORCID: 0000-0001-8900-2480.

Olga E. Mustafina, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Physiological Genetics, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Branch of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-5118-6533.

Статья поступила в редакцию 8 декабря 2018 г.
Receipt date 2018 December 8.

Статья принята к публикации 6 марта 2019 г.
Accepted for publication 2019 March 6.