Вавиловский журнал генетики и селекции. 2016;20(1):16-22
DOI 10.18699/VJ16.102

Полиморфизм гена цитохрома *P450 CYP1A1* (*ILE462VAL*) в популяциях тундровых ненцев Ямало-Ненецкого автономного округа, нганасан Таймыра и русских Сибири

Р.П. Тийс[1], Л.П. Осипова[1, 2], Т.В. Чуркина[1], Л.Э. Табиханова[1], Д.В. Личман[1, 2], Е.Н. Воронина[2, 3], М.Л. Филипенко[2, 3]

[1] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия
[2] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия
[3] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

Был исследован полиморфизм гена цитохрома *P450 CYP1A1* – вариант *CYP1A1*2C* (*Ile462Val*, rs1048943). В результате этой замены активность фермента повышается в два раза, что приводит к накоплению реактивных интермедиатов и резко увеличивает возможность мутационных изменений ДНК и химически индуцируемого канцерогенеза. Известно, что носительство варианта *462Val* может являться фактором риска развития ряда онкологических и других мультифакториальных заболеваний. Исследование проведено в популяциях тундровых ненцев Пуровского района Ямало-Ненецкого автономного округа (*n* = 271), нганасан Таймыра (*n* = 186) и русских, проживающих на севере Сибири (*n* = 267). В изученных выборках отсутствовали потомки от смешанных браков. Генотипирование проводили с помощью ПЦР в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов. Частота варианта *462Val* в выборке тундровых ненцев составила 23,8 % (95 %-й доверительный интервал 20,4–27,6 %), что соответствует диапазону частот, встречающихся в популяциях восточной Азии, и выше значений, характерных для европеоидных популяций. В выборке русских Сибири частота аллеля *462Val* составила 5,8 % (95 %-й доверительный интервал 4,1–8,1 %), что соответствует частоте этого варианта в европеоидных популяциях. В выборке нганасан частота варианта *462Val* составила 39,0 % (95 %-й доверительный интервал 34,2–44,0 %) – это достоверно выше частот, характерных для популяций Европы, Африки и Азии. Близкими к нганасанам по частоте аллеля *462Val* оказались лишь эскимосы (инуиты) Гренландии, индейцы Америки, а также южные китайцы. Таким образом, в популяциях тундровых ненцев и нганасан аллель *CYP1A1 462Val* встречается с высокой частотой, превышающей значения, характерные для европеоидных популяций. Широкое распространение данного варианта может указывать на наличие популяционного риска развития заболеваний, в патогенезе которых принимает участие данный генетический полиморфизм, особенно при изменениях традиционного уклада жизни, заключающегося в проникновении в среду обитания северных этносов ранее не встречающихся экотоксикантов.

Ключевые слова: тундровые ненцы; нганасаны; русские; ПЦР в режиме реального времени; ксенобиотики; *CYP1A1 Ile462Val*.

The *ILE462VAL* polymorphism of the cytochrome *P450 CYP1A1* gene among Tundra Nenets in Yamalo-Nenets Autonomous Okrug, Nganasans in the Taimyr Peninsula and Russians in Siberia

R.P. Tiis[1], L.P. Osipova[1, 2], T.V. Churkina[1], L.E. Tabikhanova[1], D.V. Lichman[1, 2], E.N. Voronina[2, 3], M.L. Filipenko[2, 3]

[1] Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia
[2] Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia
[3] Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk, Russia

The work concerns a polymorphism of the cytochrome *P450 CYP1A1* gene, the *CYP1A1*2C* variant (*Ile462Val*, rs1048943). This substitution results in a two-fold increase in enzyme activity, which leads to accumulation of active intermediates and increases the risk of DNA mutations and chemically induced carcinogenesis. It has been demonstrated that the *462Val* allele may be a risk factor in some oncological and other multifactorial diseases. This study was performed on Tundra Nenets in Yamalo-Nenets Autonomous Okrug (*N* = 271), Nganasans in the Taimyr Peninsula (*N* = 186) and Russians in North Siberia (*N* = 267). The cohorts did not include descendants of mixed marriages. Genotyping was performed using Real-Time PCR with competitive TaqMan allele-specific probes. The frequency of the *462Val* allele in the Tundra Nenets cohort was 23.8 % (95 % CI 20.4–27.6 %), which corresponds to the frequency range found in East Asian populations and is higher than the values typical of European populations. The *462Val* allele frequency in the Russian cohort was 5.8 % (95 % CI 4.1–8.1 %), which corresponds to the frequency range of European populations. The *462Val* allele frequency in the Nganasans cohort was 39.0 % (95 % CI 34.2–44.0 %), which is higher than the frequencies found in European, Asian and African populations. Frequencies of the

УДК 575.174.5:575.174.015.3:577.152.112
Поступила в редакцию 31.07.2015 г.
Принята к публикации 17.12.2015 г.
© АВТОРЫ, 2016

e-mail: ludos77@yandex.ru

462Val variant close to that in Nganasans have been observed in Greenland Inuits, native Americans as a whole and the Southern Chinese. A high-frequency occurrence of the *462Val* allele among Tundra Nenets and Nganasans may be indicative of a population-wide risk of diseases influenced by this genetic polymorphism, especially when traditional mainstays are gone or previously unknown ecotoxicants appear in the areas.

Key words: Tundra Nenets; Nganasans; Russians; xenobiotics; real-time PCR; *CYP1A1 Ile462Val*.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Тийс Р.П., Осипова Л.П., Чуркина Т.В., Табиханова Л.Э., Личман Д.В., Воронина Е.Н., Филипенко М.Л. Полиморфизм гена цитохрома *P450 CYP1A1* (*ILE462VAL*) в популяциях тундровых ненцев Ямало-Ненецкого автономного округа, нганасан Таймыра и русских Сибири. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2016;20(1):16-22. DOI 10.18699/VJ16.102

HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Tiis R.P., Osipova L.P., Churkina T.V., Tabikhanova L.E., Lichman D.V., Voronina E.N., Filipenko M.L. The *ILE462VAL* polymorphism of the cytochrome *P450 CYP1A1* gene among Tundra Nenets in Yamalo-Nenets Autonomous Okrug, Nganasans in the Taimyr Peninsula and Russians in Siberia. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektsii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2016;20(1):16-22. DOI 10.18699/VJ16.102

В среду обитания человека попадают новые химические вещества (ксенобиотики), многие из которых являются потенциальными канцерогенами и мутагенами. В связи с этим они могут рассматриваться в качестве серьезных факторов, способствующих развитию ряда онкологических и других мультифакториальных заболеваний (Гуляева, Райс, 2005). Важнейшую роль в защите организма от этих вредных веществ играют ферменты системы биотрансформации ксенобиотиков (СБК). Среди главнейших представителей СБК выделяется семейство цитохромов P450 (CYP), которые не только защищают организм человека от большого разнообразия ксенобиотиков, но и принимают участие в метаболизме эндогенных веществ (гормонов, медиаторов воспаления и др.) (Саприн, 1991; Баранов и др., 2000; Гичев, 2002; Nebert, Dalton, 2006; Rendic, Guengerich, 2012). Гены ферментов СБК высокополиморфны, что является одной из причин различий индивидов в их устойчивости или чувствительности к воздействию неблагоприятных внешних факторов (ксенобиотиков, ионизирующего излучения и др.) и, следовательно, в предрасположенности к развитию заболеваний, включая онкологические (Garte et al., 2001; Иващенко и др., 2003; Li et al., 2004; Boyapati et al., 2005; Жученко и др., 2006; Ляхович и др., 2006; Androutsopoulos et al., 2009; Rendic, Guengerich, 2012).

Цитохром CYP1A1 представляет особый интерес для изучения в связи с тем, что метаболизирует такие опасные вещества-канцерогены, как диоксины (образуются при производстве гербицидов, сжигании отходов производства; источником является также целлюлозно-бумажная промышленность) и полициклические ароматические углеводороды (бенз(а)пирен), образующиеся при сжигании нефтепродуктов, мусора, приготовлении жареной пищи, содержащиеся в табачном дыме (Hasler et al., 1999; Shimada, Fujii-Kuriyama, 2004; Zhang et al., 2006).

В гене *CYP1A1* было описано несколько аллельных вариантов (http://www.cypalleles.ki.se/cyp1a1.htm). В данной работе мы остановимся на изучении варианта *CYP1A1*2C* (rs1048943), заключающегося в транзиции аденина на гуанин в положении 2455 в 7-м экзоне гена. Эта транзиция приводит к замене изолейцина на валин в аминокислотной последовательности каталитического центра фермента (*Ile462Val*). В результате продуцируется фермент с активностью в два раза выше, чем у фермента без замены, и высокая каталитическая активность приводит к накоплению реактивных интермедиатов, что резко увеличивает возможность мутационных изменений ДНК и химически индуцируемого канцерогенеза, в связи с чем полиморфный вариант *462Val* рассматривают в качестве фактора риска для развития ряда мультифакториальных заболеваний. К примеру, было показано, что наличие аллельного варианта *462Val* значительно повышает риск развития рака почек (Chen et al., 2011), легкого (Butkiewicz et al., 1999; London et al., 2000; Chen et al., 2001; Xue et al., 2001; Hung et al., 2003), мочевого пузыря (Измайлов и др., 2011), рака полости рта (Hahn et al., 2002; Marques et al., 2006), рака желудка (Севостьянова и др., 2009), лейкемии (Taspinar et al., 2008; Razmkhah et al., 2011), острой лейкобластной анемии (Joseph et al., 2004; Gallegos-Arreola et al., 2004). Присутствие в геноме хотя бы одного аллеля *462Val* гена *CYP1A1* приводит к значимому повышению частоты клеток с хромосомными аберрациями (Минина и др., 2009). Цитохром P450 1A1 также участвует в патогенезе такого тяжелого наследственного заболевания, как муковисцидоз, а также хронических заболеваний дыхательной системы (Корытина и др., 2003).

Исследования распространенности варианта *CYP1A1 462Val* проведены на множестве мировых популяций. По литературным данным (см. табл. 2, (The 1000 Genomes …, 2012; www.1000genomes.org)), наименьшая частота аллеля *CYP1A1 462Val* наблюдается в популяциях Африки (0–3 %, у афроамериканцев – до 6 %). У народов Европы данный вариант также встречается довольно редко (2–7 %). Чуть выше частота аллеля *462Val* в популяциях Южной Азии (10–14 %). В Восточной Азии данный вариант встречается гораздо чаще (19–33 %), и самая высокая его частота наблюдается у индейцев Америки (14–71 %, в среднем 35 %) и эскимосов (инуитов) Гренландии (46 %). Максимальная частота аллеля *462Val* (71 %) зарегистрирована в выборке из Перу.

Данные о распространенности варианта *CYP1A1 462Val* в популяциях коренного населения Сибири крайне скудны

(Дужак и др., 1998). Коренные народы Северной Сибири характеризуются общим типом хозяйственной деятельности в виде охоты, рыболовства, оленеводства. Они ведут кочевой или полукочевой образ жизни, в питании их преобладают продукты животного происхождения (Sukernik et al., 1978; Карафет и др., 1994). Они живут в экстремальных климатических условиях, сохраняя традиционный образ жизни. С промышленным освоением Севера началось загрязнение природной среды. Экологические проблемы приобретают для народов Севера особую остроту, так как природная среда для них является основой существования.

С учетом большой роли *CYP1A1* в патогенезе онкологических и других серьезных мультифакториальных заболеваний целью нашего исследования было изучение распространения замены *CYP1A1 Ile462Val* в популяциях этнически чистых тундровых ненцев и нганасан. Для сравнения была исследована выборка русских Севера Сибири и проведена работа с литературными данными относительно распространенности *CYP1A1 Ile462Val* в других мировых популяциях.

Материалы и методы

Исследовали выборку ДНК (n = 271) тундровых ненцев, одного из самых многочисленных коренных народов российского Севера. Они являются типичными представителями самодийского этноса. По антропологическим и генетическим данным, в генофонде тундровых ненцев представлены как монголоидная, так и европеоидная компоненты (Осипова, 1994; Осипова и др., 1996). Выборка ненцев состояла из коренных жителей Самбургской тундры (общая численность около 2 тыс. человек) Пуровского района Ямало-Ненецкого автономного округа. Мы не исследовали выборку метисов разных уровней от браков коренных жителей с русскими и другими пришлыми этносами.

Вторая выборка была составлена из этнически чистых представителей нганасан (n = 186) из поселков Усть-Авам и Волочанка Дудинского района Красноярского края. Они являются самым северным народом Евразии, потомками древнего палеоазиатского населения и неолитических охотников на дикого северного оленя, смешавшегося в недавнем прошлом с самодийскими и тунгусскими племенами (Долгих, 1952; Симченко, 1976). Генофонд нганасан по классическим маркерам крови является «эталонным» для северных монголоидов (Сукерник и др., 1977; Osipova, Sukernik, 1983). Однако впоследствии, по данным изучения митохондриальной ДНК, в этой этнической группе было обнаружено наличие древне-европеоидной гаплогруппы U4, полученной в результате брачных миграций от соседних кочевых групп самодийцев – ненцев и энцев (Дербенева и др., 2002; Гольцова и др., 2005). Численность нганасан невелика – всего 862 человека – по данным переписи населения 2010 г. В настоящее время этот этнос подвержен существенным процессам ассимиляции с долганами и пришлым европеоидным населением.

Третья выборка состоит из русских, проживающих на севере Сибири (n = 267). Материал для исследования был собран во время экспедиций 1988–2013 гг. на Ямал и Таймыр под руководством кандидата биологических наук Л.П. Осиповой. Забор крови производился у добровольцев, практически здоровых на момент исследования, по международным правилам, с использованием «Информированного согласия» и с одобрения Комиссии по биоэтике ИЦиГ СО РАН.

Образцы ДНК были выделены из лейкоцитарных фракций венозной крови стандартным методом фенол-хлороформной экстракции с применением протеиназы K (Sambrook et al., 1989). Генотипирование однонуклеотидной замены *A2455G* (*CYP1A1*2C*, *Ile462Val*) в гене *CYP1A1* проводили с помощью ПЦР в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов. Каждый образец амплифицировали с использованием пары праймеров и двух зондов, несущих «гаситель» на 3′-конце и разные флюоресцентные красители (FAM либо R6G) на 5′-конце. Последовательности праймеров и зондов были следующими: 5′-agtgagaaggtgattatctttgg-3′; 5′-agcaggatagccaggaagag-3′ и 5′-FAM-tgagacc**a**ttgcccgctg-BHQ-3′; 5′-R6G-tgagacc**g**ttgcccgctg-BHQ-3′, соответственно. Общий объем реакционной смеси составлял 25 мкл, смесь содержала ДНК с концентрацией 15 нг/мкл, 300 нМ каждого праймера; по 100–200 нМ Taqman-зондов, конъюгированных с FAM или R6G; 200 мкМ dNTPs; амплификационный буфер (650 мМ Tris-HCl, 240 мМ $(NH_4)_2SO_4$, 0,5 % Tween 20, 35 мМ $MgCl_2$); Taq-полимеразу. ПЦР проводили в следующих условиях: начальная денатурация в течение 1 мин 30 с при 96 °C; затем 45 циклов, включающих денатурацию при 96 °C 8 с, отжиг праймеров и последующую элонгацию при 62 °C в течение 40 с (каждый шаг сопровождался регистрацией флюоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующих интервалам флюоресценции флюорофоров FAM и R6G). Работа проводилась с использованием амплификатора iCycler iQ 4 (Bio-Rad, США). Полученные данные обрабатывались с помощью программы «Bio-Rad iQ5».

Популяционные частоты аллельных вариантов вычисляли на основе наблюдаемых частот генотипов. Доверительные интервалы для частот рассчитывали по формуле Уилсона (Wilson, 1927). Оценку соответствия частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона (при $p > 0{,}05$ равновесие выполняется). Для оценки достоверности различий в частотах аллелей между популяционными выборками был применен критерий χ^2 с поправкой Йейтса (при $p < 0{,}05$ различия считались статистически значимыми).

Результаты

Распределение генотипов полиморфного локуса *CYP1A1 Ile462Val* было изучено в образцах ДНК 271 тундровых ненцев, 186 нганасан, и 267 русских. Во всех исследованных выборках распределение частот генотипов соответствует равновесию Харди–Вайнберга (табл. 1). Результаты собственного исследования и литературные данные о встречаемости варианта *CYP1A1 462Val* в некоторых популяциях человека, а также достоверность межпопуляционных различий приведены в табл. 1 и 2.

Учитывая, что генофонд тундровых ненцев имеет в своем составе монголоидную и европеоидную компоненты (Осипова и др., 1996), а нганасан – в основном монголо-

Таблица 1. Распределение генотипов полиморфного локуса *CYP1A1 Ile462Val* (rs 1048943) в популяциях нганасан, тундровых ненцев и русских севера Сибири

Популяция	*n*, чел.	Распределение генотипов *CYP1A1 Ile462Val*			Частота аллеля *462Val* (95 %-й доверительный интервал)	Соответствие равновесию Харди – Вайнберга, *p*
		AA (*Ile/Ile*)	*AG* (*Ile/Val*)	*GG* (*Val/Val*)		
Нганасаны	186	63 (33,9 %)	101 (54,3 %)	22 (11,8 %)	39,0 % (34,2–44,0 %)	0,054
Тундровые ненцы	271	163 (60,2 %)	87 (32,1 %)	21 (7,8 %)	23,8 % (20,4–27,6 %)	0,058
Русские Сибири	267	240 (89,9 %)	23 (8,6 %)	4 (1,5 %)	5,8 % (4,1–8,1 %)	0,549

идную (Сукерник и др., 1977), мы изучили литературные данные о частоте встречаемости варианта *CYP1A1*2C 462Val* в популяциях европеоидного и монголоидного происхождения (табл. 2) и сравнили с полученными нами результатами. Проанализировали также литературные данные для народов Африки и Америки.

Обсуждение результатов

В популяции русских Сибири частота аллеля *462Val* составила 5,8 % (95 %-й доверительный интервал 4,1–8,1 %), что в целом соответствует литературным данным о частоте этого варианта в европеоидных популяциях (табл. 2). Не обнаружено статистически значимых различий между нашей выборкой русских Сибири и выборками русских, шотландцев, финнов и итальянцев. Имеются статистически значимые различия с иберами Испании (частота 1,9 %) и собирательной выборкой европеоидов из проекта «1000 Genomes» (частота 3,5 %). Выборка русских Сибири также достоверно отличается от популяций Африки, Азии и Америки, за исключением выборки афроамериканцев из проекта «1000 Genomes», которая по частоте аллеля *462Val* оказалась близка к европеоидам.

В популяции тундровых ненцев частота варианта *462Val* составила 23,8 % (95 %-й доверительный интервал 20,4–27,6 %), что соответствует частотам, характерным для монголоидных популяций (табл. 2). Не обнаружено статистически значимых различий между выборкой тундровых ненцев и популяциями Восточной Азии (восточные азиаты в целом, китайцы хань, вьеты, японцы), кроме выборки южных китайцев (частота 32,9 %). Тундровые ненцы достоверно отличаются по частоте аллеля *462Val* от народов Южной Азии, Европы, Африки и Америки, близки к ним оказались только колумбийцы (частота 27 %).

Исследование локуса *CYP1A1 Ile462Val* среди тундровых ненцев впервые было проведено в 1998 г. сотрудниками нашей лаборатории на сравнительно небольшой выборке ($n = 102$). С помощью анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов было показано, что частота аллеля *462Val* равна 34,8 % (Дужак и др., 1998). Для верификации полученных данных мы провели повторное исследование варианта *CYP1A1 Ile462Val* в увеличенной более чем в два раза выборке тундровых ненцев ($n = 271$), включив в нее и ранее исследованные образцы ДНК. Используя новый, более точный, метод ПЦР в режиме реального времени, мы получили сниженную частоту аллеля *462Val* (23,8 %), достоверно отличающуюся от прежней ($p = 0,03$), что, вероятно, можно объяснить эффектом выборки в небольших популяциях, а также разницей в методиках.

Частота аллеля *CYP1A1 462Val* в выборке нганасан оказалась очень высокой – 39,0 % (95 %-й доверительный интервал 34,2–44,0 %) – это достоверно выше частот, характерных для популяций Европы, Африки и Азии. Близкими к нганасанам по частоте аллеля *462Val* оказались лишь южные китайцы из исследования Chen с коллегами (2011) (частота 32,9 %), мексиканцы (33,6 %) и индейцы Америки в целом (35,4 %). Близкая частота данного варианта (46 %, $p = 0,051$) зафиксирована в выборке эскимосов (инуитов) Гренландии (Ghisari et al., 2013).

Для эскимосов показана ассоциация замены *CYP1A1 Ile462Val* с содержанием в плазме крови некоторых стойких органических загрязнителей (persistent organic pollutants, POP), причем уровень данных веществ в крови эскимосов в несколько раз превышал значения, полученные на европейских популяциях (Ghisari et al., 2013). Основным источником органических загрязнителей для жителей Гренландии являются рыба и морские млекопитающие (феномен биоаккумуляции) (Bjerregaard et al., 2001). Показано также, что в выборке эскимосов аллель *462Val* ассоциирован с риском развития рака груди (Ghisari et al., 2014). Поскольку значительную часть рациона коренных жителей Сибири, как и эскимосов, составляет рыба, а также с учетом широкой распространенности аллеля *CYP1A1 462Val* в популяциях тундровых ненцев и нганасан, можно предположить, что в данных этнических группах также существует риск возникновения онкологических заболеваний, вызываемых некоторыми органическими загрязнителями – субстратами цитохрома CYP1A1.

Таким образом, в популяциях тундровых ненцев и нганасан аллель *462Val* встречается с высокой частотой, превышающей значения, характерные для европеоидных популяций. Эти коренные народы Севера проживали вдали от цивилизации в естественных природных условиях с минимальным содержанием вредных химических веществ (ксенобиотиков) в окружающей среде. Однако в настоящее время на территории их проживания происходит интенсивное развитие промышленности, что приводит к проникновению в среду обитания новых химических веществ, которые могут являться потенциальными канцерогенами. В связи с этим стоит принять во внимание, что довольно широкое распространение варианта *CYP1A1 Ile462Val* среди ненцев и нганасан может привести к по-

Таблица 2. Частота аллеля *CYP1A1*2C* (*2455G*, *462Val*) в некоторых мировых популяциях (этнических группах) и сравнение популяций (*p*-value)

Популяция/этническая группа	*n*, чел.	Частота аллеля *462Val*, %	Сравнение популяций (*p*-value)		
			Нганасаны	Тундровые ненцы	Русские Сибири
Сибирь					
Нганасаны*	173	39,0		$p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$
Тундровые ненцы*	271	23,8	$p < 0{,}001$		$p < 0{,}001$
Русские Сибири*	267	5,8	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$	
Африка					
Лухья, Кения (LWK**, The 1000 Genomes…, 2012)	99	0,0	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}01$
Йоруба, Нигерия (YRI**, The 1000 Genomes…, 2012)	108	0,0	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$
Африканцы в целом (AFR**, The 1000 Genomes…, 2012)	661	0,7	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$
Негроиды (Garte et al., 2001)	481	2,6	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}01$
Афроамериканцы (ASW**, The 1000 Genomes…, 2012)	61	5,7	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$	0,863
Европа					
Иберы, Испания (IBS**, The 1000 Genomes…, 2012)	107	1,9	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}05$
Тосканцы, Италия (TSI**, The 1000 Genomes…, 2012)	107	3,3	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$	0,222
Англичане и шотландцы (GBR**, The 1000 Genomes…, 2012)	91	3,3	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$	0,262
Европеоиды в целом (EUR**, The 1000 Genomes…, 2012)	503	3,5	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}05$
Русские (Кочетова и др., 2008)	451	4,6	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$	0,379
Финны (FIN**, The 1000 Genomes…, 2012)	99	5,1	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$	0,853
Европеоиды (Garte et al., 2001)	4 790	5,2	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$	0,613
Южная Азия					
Индийцы (Sam et al., 2008)	220	10,0	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}05$
Индийские гуджаратцы, США (GIH**, The 1000 Genomes…, 2012)	103	10,7	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}05$
Южные азиаты в целом (SAS**, The 1000 Genomes…, 2012)	489	12,7	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$
Бенгальцы, Бангладеш (BEB**, The 1000 Genomes…, 2012)	86	14,0	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}01$	$p < 0{,}001$
Восточная Азия					
Японцы (Nakachi et al., 1993)	170	19,4	$p < 0{,}001$	0,147	$p < 0{,}001$
Монголоиды (Garte et al., 2001)	1 132	22,8	$p < 0{,}001$	0,660	$p < 0{,}001$
Восточные азиаты в целом (ASN**, The1000 Genomes…, 2012)	504	25,2	$p < 0{,}001$	0,584	$p < 0{,}001$
Кинь (вьеты), Вьетнам (KHV**, The 1000 Genomes…, 2012)	99	25,8	$p < 0{,}01$	0,642	$p < 0{,}001$
Китайцы хань, Пекин (CHB**, The 1000 Genomes…, 2012)	103	26,7	$p < 0{,}01$	0,467	$p < 0{,}001$
Южные китайцы (Chen et al., 2011)	350	32,9	0,060	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$
Эскимосы (инуиты), Гренландия (Ghisari et al., 2013)	253	46,0	0,051	$p < 0{,}001$	$p<0{,}001$
Америка					
Колумбийцы (CLM**, The 1000 Genomes…, 2012)	94	28,2	$p < 0{,}05$	0,270	$p < 0{,}001$
Мексиканцы, США (MXL**, The 1000 Genomes…, 2012)	64	33,6	0,331	$p < 0{,}05$	$p < 0{,}001$
Индейцы Америки в целом (AMR**, The 1000 Genomes…, 2012)	347	35,4	0,286	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$
Перуанцы (PEL**, The 1000 Genomes…, 2012)	85	70,6	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$	$p < 0{,}001$

* – собственные данные; ** – трехбуквенный код популяции.

вышенному популяционному риску развития онкологических и ряда других заболеваний, в патогенезе которых принимает участие цитохром P450 1A1.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Т.М. Карафет, С.Г. Вепреву, Н.А. Молетотовой и Н.А. Бурлаковой за участие в экспедициях и техническую помощь.

Работа выполнена в рамках государственного задания по проекту № 0324-2015-0004 и поддержана грантом РФФИ-ГФЕН № 15-54-53091.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

Баранов В.С., Баранова Е.Б., Иващенко Т.Э. Геном человека и «гены предрасположенности» (Введение в предиктивную медицину). СПб.: Интермедика, 2000.

Гичев Ю.П. Загрязнение окружающей среды и здоровье человека. Новосибирск: СО РАМН, 2002.

Гольцова Т.В., Осипова Л.П., Жаданов С.И., Виллемс Р. Влияние брачной миграции на генетическую структуру популяции нганасан Таймыра: генеалогический анализ по маркерам митохондриальной ДНК. Генетика. 2005;41(7):954-965.

Гуляева Л.Ф., Райс Р.Х. Биологические эффекты токсических соединений. Новосибирск: НГУ, 2005.

Дербенева О.А., Стариковская Е.Б., Володько Н.В., Уоллес Д.С., Сукерник Р.И. Изменчивость митохондриальных ДНК у кетов и нганасан в связи с первоначальным заселением Северной Евразии. Генетика. 2002;38(11):1554-1560.

Долгих Б.О. Происхождение нганасан. Тр. Ин-та этнографии. 1952;18:5-87.

Дужак Т.Г., Гуткина Н.И., Митрофанов Д.В., Афанасьева О.А., Ляхович В.В., Посух О.Л., Крюков Ю.А., Осипова Л.П. Изучение полиморфизмов генов *CYP1A1* и *CYP2D6* в популяциях тундровых ненцев и европеоидов Западной Сибири. Генетика. 1998;34(11):1555-1558.

Жученко Н.А., Умнова Н.В., Румак В.С., Ревазова Ю.А., Сидорова И.Е., Хрипач Л.В., Лазаренко Д.Ю., Софронов Г.А. Врожденные морфогенетические варианты и генетический полиморфизм системы детоксикации ксенобиотиков у детей из загрязненных диоксинами районов Южного Вьетнама. Вестник РАМН. 2006;7:3-10.

Иващенко Т.Э., Швец Н.Ю., Крамарева Н.Л., Айламазян Э.К., Баранов В.С. Анализ полиморфных аллелей генов, кодирующих ферменты 1-й и 2-й фазы детоксикации, у больных эндометриозом. Генетика. 2003;39(4):525-529.

Измайлов А.А., Павлов В.Н., Измайлова С.М., Мустафин А.Т., Урманцев М.Ф., Алексеев А.В., Загитов А.Р., Викторова Т.В., Ногманова В.А. Молекулярно-генетические маркеры прогноза при поверхностном раке мочевого пузыря. Мед. вестн. Башкортостана. 2011;6(5):47-51.

Карафет Т.М., Посух О.Л., Осипова Л.П. Популяционно-генетические исследования коренных жителей сибирского севера. Сиб. экол. журнал. 1994;1(2):113-127.

Корытина Г.Ф., Янбаева Д.Г., Викторова Т.В. Роль полиморфных вариантов генов цитохромов P450 (CYP1A1, Cyp2E1) и микросомальной эпоксидгидролазы (mEPHX) в патогенезе муковисцидоза и хронических заболеваний дыхательной системы. Молекуляр. биология. 2003;37(5):784-792.

Кочетова О.В., Корытина Г.Ф., Ахмадишина Л.З., Исхакова Г.М., Викторова Т.В. Анализ полиморфизма гена цитохрома P450 1A1 (CYP1A1) в этнических группах Республики Башкортостан. Генетика. 2008;44(12):1677-1683.

Ляхович В.В., Вавилин В.А., Макарова С.И., Гришанова А.Ю. Экогенетический аспект полифакторных заболеваний. Информационный вестник ВОГиС. 2006;10(3):514-519.

Минина В.И., Дружинин В.Г., Глушков А.Н., Головина Т.А., Апалько С.В., Волков А.Н., Ахматьянова В.Р., Лунина А.А., Ларионов А.В. Генотоксические эффекты комплексного воздействия радона и тяжелых металлов в зависимости от полиморфизма генов ферментов монооксигеназной системы. Экол. генетика. 2009;7(3):53-60.

Осипова Л.П. Генетические маркеры иммуноглобулинов (система Gm) для оценки процессов миграции и метисации в популяциях человека в Северной Сибири. Сиб. экол. журнал. 1994;1(2): 129-140.

Осипова Л.П., Посух О.Л., Ивакин Е.А., Крюков Ю.А., Карафет Т.М. Генофонд коренных жителей Самбургской тундры. Генетика. 1996;32(6):830-836.

Саприн А.Н. Ферменты метаболизма и детоксикации ксенобиотиков. Усп. биол. химии. 1991;(32):146-172.

Севостьянова Н.В., Некрасова А.М., Кошель А.П., Дмитриева А.И., Мартов С.И., Клоков С.С., Ракитин С.С. Полиморфизм генов эксцизионной репарации ДНК и генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков у больных раком желудка. Якут. мед. журнал. 2009;2(26):111-113.

Симченко Ю.Б. Культура охотников на оленей Северной Евразии. М.: Наука, 1976.

Сукерник Р.И., Гольцова Т.В., Карафет Т.М., Осипова Л.П., Галактионов О.К. Генетическая структура обособленной группы коренного населения Северной Сибири – нганасан (тавгийцев) Таймыра. Сообщение I. История формирования, эритроцитарные и сывороточные системы крови, изоферменты. Генетика. 1977;13(9):1653-1661.

Androutsopoulos V.P., Tsatsakis A.M., Spandidos D.A. Cytochrome P450 CYP1A1: wider roles in cancer progression and prevention. BMC Cancer. 2009;9:187-203. DOI 10.1186/1471-2407-9-187

Bjerregaard P., Dewailly E., Ayotte P., Pars T., Ferron L., Mulvad G. Exposure of Inuit in Greenland to organochlorines through the marine diet. J. Toxicol. Environ. Heal. A. 2001; 62(2):69-81. DOI 10.1080/009841001455490

Boyapati S.M., Shu X.O., Gao Y.T., Cai Q., Jin F., Zheng W. Polymorphisms in *CYP1A1* and breast carcinoma risk in a population-based case-control study of Chinese women. Cancer. 2005;103(10):2228-2235. DOI 10.1002/cncr.21056

Butkiewicz D., Cole K.J., Phillips D.H., Harris C.C., Chorazy M. GSTMI, GSTP1, CYP1A1 and CYP2D6 polymorphisms in lung cancer patients from an environmentally polluted region of Poland: correlation with lung DNA adduct levels. Eur. J. Cancer Prev. 1999;8(4):315-324. DOI 10.1097/00008469-199908000-00008

Chen S., Xue K., Xu L., Ma G., Wu J. Polymorphisms of the *CYP1A1* and *GSTM1* genes in relation to individual susceptibility to lung carcinoma in Chinese population. Mutation Res. Mutation Res. Genomics. 2001;458(1/2):41-47. DOI 10.1016/S1383-5726(01)00011-5

Chen J., Cheng M., Li Y., Jiang C. Relationship between CYP1A1 genetic polymorphisms and renal cancer in China. Asian Pacific J. Cancer Prevention. 2011;12(9):2163-2166. DOI 10.3724/SP.J.1008.2008.00971

Gallegos-Arreola M.P., Batista-González C.M., Delgado-Lamas J.L., Figuera L.E., Puebla-Pérez A.M., Arnaud-López L., Peralta-Leal V., Ramírez-Jirano L.J., Zúñiga-González G.M. Cytochrome P4501A1 polymorphism is associated with susceptibility to acute lymphoblastic leukemia in adult Mexican patients. Blood Cells, Molecules, and Diseases. 2004;33(3):326-329. DOI 10.1016/j.bcmd.2004.07.002

Garte S., Gaspari L., Alexandrie A.-K., Ambrosone C., Autrup H., Autrup J.L., Baranova H., Bathum L., Benhamou S., Boffetta P., Bouchardy C., Breskvar K., Brockmoller J., Cascorbi I., Clapper M.L., Coutelle C., Daly A., Dell'Omo M., Dolzan V., Dresler C.M., Fryer A., Haugen A., Hein D.W., Hildesheim A., Hirvonen A., Hsieh L.L., Ingelman-Sundberg M., Kalina I., Kang D., Kihara M., Kiyohara C., Kremers P., Lazarus P., Le Marchand L., Lech-

ner M.C., van Lieshout E.M., London S., Manni J.J., Maugard C.M., Morita S., Nazar-Stewart V., Noda K., Oda Y., Parl F.F., Pastorelli R., Persson I., Peters W.H., Rannug A., Rebbeck T., Risch A., Roelandt L., Romkes M., Ryberg D., Salagovic J., Schoket B., Seidegard J., Shields P.G., Sim E., Sinnet D., Strange R.C., Stücker I., Sugimura H., To-Figueras J., Vineis P., Yu M.C., Taioli E. Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention. 2001;10(12):1239-1248.

Ghisari M.E.-J. Polimorphisms in phase I and phase II genes and breast cancer risk and relations to persistent organic pollutant exposure: a case-control study in Inuit women. Environ. Health. 2014;13(1):19. http://dx.doi.org/10.1186/1476-069x-13-19

Ghisari M., Long M., Bonefeld-Jorgensen E.C. Genetic polymorphisms in CYP1A1, CYP1B1 and COMT genes in Greenlandic Inuit and Europeans. Int. J. Circumpolar Health. 2013;72:21113. Available at: http://www.circumpolarhealthjournal.net/index.php/ijch/article/view/21113 (Accessed 29 July 2015). DOI 10.3402/ijch.v72i0.21113

Hahn M., Hagedorn G., Kuhlisch E., Schackert H.K., Eckelt U. Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes and susceptibility to oral cavity cancer. Oral Oncol. 2002;38(5):486-490. DOI 10.1016/S1368-8375(01)00086-0

Hasler J.A., Estabrook R., Murray M., Pikuleva I., Waterman M., Capdevila J., Holla V., Helvig C., Falck J.R., Farrell G., Kaminsky L.S., Spivack S.D., Boitier E., Beaune F. Human cytochromes P450. Mol. Aspects Medicine. 1999;20(1/2):1-137. DOI 10.1016/S0098-2997(99) 00005-9

Hung R.J., Boffetta P., Brockmoller J., Butkiewicz D., Cascorbi I., Clapper M.L., Garte S., Haugen A., Hirvonen A., Anttila S., Kalina I., Le Marchand L., London S.J., Rannug A., Romkes M., Salagovic J., Schoket B., Gaspari L., Taioli E. CYP1A1 and GSTM1 genetic polymorphisms and lung cancer risk in Caucasian non-smokers: a pooled analysis. Carcinogenesis. 2003;24(5):875-882. DOI 10.1093/carcin/bgg026

Joseph T., Kusumakumary P., Chacko P., Abraham A., Radhakrishna Pillai M. Genetic polymorphism of CYP1A1, CYP2D6, GSTM1 and GSTT1 and susceptibility to acute lymphoblastic leukaemia in Indian children. Pediatr. Blood Cancer. 2004;43(5):560-567. DOI 10.1002/pbc.20167

Li Y., Millikan R.C., Bell D.A., Cui L., Tse C.K., Newman B., Conway K. Polychlorinated biphenyls, cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) polymorphisms, and breast cancer risk among African American women and White women in North Carolina: a population based case-control study. Breast. Cancer Res. 2004;7(1):12-18. DOI 10.1186/bcr941

London S.J., Yuan J.-M., Coetzee G.A., Gao Y.T., Ross R.K., Yu M.C. *CYP1A1 I462V* genetic polymorphism and lung cancer risk in a cohort of men in Shanghai, China. Cancer Epidemiol., Biomarkers Prev. 2000;9(9):987-991.

Marques C.F.S., Koifman S., Koifman R.J., Boffetta P., Brennan P., Hatagima A. Influence of CYP1A1, CYP2E1, GSTM3 and NAT2 genetic polymorphisms in oral cancer susceptibility: Results from a case-control study in Rio de Janeiro. Oral Oncol. 2006;42(6):632-637. DOI 10.1016/j.oraloncology.2005.11.003

Nakachi K., Imai K., Hayashi S., Kawajiri K. Polymorphisms of the *CYP1A1* and glutathione S-transferase genes associated with susceptibility to lung cancer in relation to cigarette dose in a Japanese population. Cancer Res. 1993;53(13):2994-2999. DOI 10.1016/0169-5002(94)90751-X

Nebert D.W., Dalton T.P. The role of cytochrome P450 enzymes in endogenous signalling pathways and environmental carcinogenesis. Nat. Rev. Cancer. 2006;6(12):947-960. DOI 10.1038/nrc2015

Osipova L.P., Sukernik R.I. Immunoglobulin allotypes in aboriginal populations of the Taimir Peninsula. J. Immunogenet. 1983; 10(1):11-16. DOI 10.1111/j.1744-313X.1983.tb01011.x

Rendic S., Guengerich F.P. Summary of information on the effects of ionizing and non-ionizing radiation on cytochrome P450 and other drug metabolizing enzymes and transporters. Curr. Drug Metab. 2012;13(6):787-814. DOI 10.2174/138920012800840356

Razmkhah F., Pazhakh V., Zaker F., Atashrazm F., Sheikhi M. Frequency of *CYP1A1*2C* polymorphism in patients with leukemia in the Iranian population. Lab. Medicine. 2011;42(4):220-223. DOI 10.1309/LM337JWOSVNEHPUI

Sam S.S., Thomas V., Reddy K.S., Surianarayanan G., Chandrasekaran A. *CYP1A1* polymorphisms and the risk of upper aerodigestive tract cancers in an Indian population. Head Neck. 2008;30(12):1566-1574. DOI 10.1002/hed.20897

Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T. Molecular Cloning. A Laboratory Manual. N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory, 1989.

Shimada T., Fujii-Kuriyama Y. Metabolic activation of polycyclic aromatic hydrocarbons to carcinogens by cytochromes P450 1A1 and 1B1. Cancer Sci. 2004;95(1):1-6. DOI 10.1111/j.1349-7006.2004.tb03162.x

Sukernik R.I., Karaphet T.M., Osipova L.P. Distribution of blood groups, serum markers and red cell enzymes in two human populations from Northern Siberia. Hum. Heredity. 1978;28(5):321-327. DOI 10.1159/000152973

Taspinar M., Aydos S.E., Comez O., Elhan A.H., Karabulut H.G., Sunguroglu A. CYP1A1, GSTs gene polymorphisms and risk of chronic myeloid leukaemia. Swiss Medical Weekly. 2008;138(1/2):12-17. DOI 2008/01/smw-12036

The 1000 Genomes Project Consortium. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. Nature. 2012;491(7422):56-65. DOI 10.1038/nature11632

Wilson E.B. Probable inference, the law of succession, and statistical inference. J. Am. Statistic. Assoc. 1927;22(158):209-212. DOI 10.2307/2276774

Xue K., Xu L., Chen S., Ma G., Wu J. Polymorphisms of the *CYP*1A1 and *GST*M1 genes in relation to individual susceptibility to lung carcinoma in Chinese population. Mutat. Res. 2001;458(1/2):41-47. DOI 10.1016/S1383-5726(01)00011-5

Zhang Z., Pelletier R.D., Wong Y.N., Sugawara M., Zhao N., Littlefield B.A. Preferential inducibility of CYP1A1 and CYP1A2 by TCDD: Differential regulation in primary human hepatocytes versus transformed human cells. Biochem. Bioph. Res. Co. 2006;341(2): 399-407. DOI 10.1016/j.bbrc.2005.12.203