

## ГЕНОГЕОГРАФИЯ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ДНК-МАРКЕРОВ CYP2C19 СУПЕРСЕМЕЙСТВА ЦИТОХРОМОВ В НАРОДОНАСЕЛЕНИИ РОССИИ И СОПРЕДЕЛЬНЫХ СТРАН

Е. В. Балановская<sup>1</sup>✉, Ш. П. Абдулаев<sup>2</sup>, И. О. Горин<sup>1</sup>, Р. О. Белов<sup>1</sup>, Е. А. Мукатдарова<sup>1</sup>, В. Ю. Пылёв<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Медико-генетический научный центр имени Н. П. Бочкова, Москва, Россия

<sup>2</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия

<sup>3</sup> Биобанк Северной Евразии, Москва, Россия

Генетическое тестирование каждого пациента для выявления носительства фармакогенетических маркеров проблемно для системы здравоохранения. Но знание частоты встречаемости фармакогенетически важных генов позволяет принимать решение о терапии в зависимости от этнической принадлежности пациента. Одним из наиболее значимых является ген цитохрома *CYP2C19*, участвующий в биотрансформации широкого спектра лекарственных препаратов. Целью работы было выявить частоты встречаемости основных вариантов *CYP2C19* и паттерны их пространственной изменчивости в народонаселении России. На основе созданной коллективной базы данных «Фармакогенетика популяций России и сопредельных стран» получены частоты вариантов *CYP2C19* \*1, \*2, \*3, \*17 и частоты их генотипов: \*1 — 53 популяции,  $n = 2261$  образцов; \*2 — 79 популяций,  $n = 6346$ ; \*3 — 92 популяции,  $n = 7517$ ; \*17 — 35 популяций,  $n = 3313$ . Создан картографический атлас, включающий карты частоты вариантов \*1, \*2, \*3, \*17, их корреляционные карты и карты частоты их генотипов. Представлены конкретные данные о частотах вариантов *CYP2C19* и их фармакогенетически значимых генотипах в основных этнических группах России. Картографический атлас дает прогноз частоты значимых вариантов *CYP2C19* и их генотипов для народов, информация о которых пока отсутствует. Геногеография \*1 и \*2 характеризуется схожим паттерном: совмещение долгого тренда роста частоты с запада на юго-восток и широтного роста частоты с севера на юг в азиатской части региона. Вариант \*3 отличается четкостью долгого вектора роста частоты от 0 на западе до мирового максимума частоты в Приамурье. Вариант \*17 имеет выразительный долготный тренд с противоположным вектором падения частоты с запада на юго-восток. Корреляционные карты указывают регионы, в которых нарушено сходство между основными паттернами.

**Ключевые слова:** фармакогенетика, *CYP2C19*, ДНК-маркеры, генофонд, геногеография, картографический атлас, Россия, Северная Евразия, популяции

**Финансирование:** РНФ №21-14-00363 (биоинформатический, статистический и картографический анализ) и Государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ для Медико-генетического научного центра имени академика Н. П. Бочкова (генеалогический анализ, интерпретация результатов).

**Благодарности:** авторы благодарят всех доноров образцов, принимавших участие в исследовании, и АНО «Биобанк Северной Евразии» за предоставление коллекций ДНК.

**Вклад авторов:** Е. В. Балановская — анализ данных, написание текста, руководство исследованием; Ш. П. Абдулаев — описание фармакогенетических маркеров; И. О. Горин — биоинформатический анализ; Р. О. Белов — оформление статьи; Е. А. Мукатдарова — работа с базой генеалогических данных; В. Ю. Пылёв — статистический анализ, картографический анализ.

**Соблюдение этических стандартов:** исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени Н. П. Бочкова» (протокол № 1 от 29 июня 2020 г.); все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

✉ **Для корреспонденции:** Елена Владимировна Балановская  
ул. Москворечье, д. 1, 115522, г. Москва, Россия [balanovska@mail.ru](mailto:balanovska@mail.ru)

**Статья получена:** 18.09.2023 **Статья принята к печати:** 18.10.2023 **Опубликована онлайн:** 31.10.2023

**DOI:** 10.24075/vrgmu.2023.039

## GENE GEOGRAPHY OF PHARMACOGENETICALLY SIGNIFICANT CYP2C19 CYTOCHROME SUPERFAMILY DNA MARKERS IN THE POPULATIONS OF RUSSIA AND NEIGHBORING COUNTRIES

Balanovska EV<sup>1</sup>✉, Abdulaev ShP<sup>2</sup>, Gorin IO<sup>1</sup>, Belov RO<sup>1</sup>, Mukatdarova EA<sup>1</sup>, Pylev VYu<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Biobank of North Eurasia, Moscow, Russia

Genetic testing of each patient aimed at detecting the pharmacogenetic marker carrier state is challenging for healthcare system. However, knowledge about the frequencies of pharmacogenetically important genes enables making decisions about treatment based on the patient's ethnicity. The *CYP2C19* cytochrome gene involved in biotransformation of a broad spectrum of drugs is one of the most important. The study was aimed to determine the frequencies of major *CYP2C19* variants and the patterns of their spatial variability in the population of Russia. The database Pharmacogenetics of the Population of Russia and Neighboring Countries created by the research team was used to determine frequencies of the *CYP2C19* \*1, \*2, \*3, \*17 variants and their genotypes: \*1 — 53 populations,  $n = 2261$  samples; \*2 — 79 populations,  $n = 6346$ ; \*3 — 92 populations,  $n = 7517$ ; \*17 — 35 populations,  $n = 3313$ . We have created a cartographic atlas that includes the \*1, \*2, \*3, \*17 frequency maps, correlation maps, and genotype frequency maps. Specific data on the frequencies of *CYP2C19* variants and their pharmacogenetically significant genotypes in the major ethnic groups of Russia are provided. The cartographic atlas enables prediction of frequencies of significant *CYP2C19* variants and their genotypes in the peoples, information about which is currently missing. The \*1 and \*2 variants gene geography is characterized by similar pattern: the combination of longitudinal trend of frequency increase from west to southeast and latitudinal variability of frequency increase from north to south in the Asian part of the region. Variant \*3 is characterized by the clear longitudinal vector of frequency increase from 0 in the west to the world's maximum in the Amur region. Variant \*17 shows a pronounced longitudinal trend with the oppositely directed vector of frequency decrease from west to southeast. The correlation maps indicate regions, where the similarity between core patterns is disrupted.

**Keywords:** pharmacogenetics, *CYP2C19*, DNA markers, gene pool, gene geography, cartographic atlas, Russia, North Eurasia, populations

**Funding:** the study was supported by the Russian Science Foundation grant № 21-14-00363 (bioinformatics, statistical and cartographic analysis), State Assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for the Research Centre for Medical Genetics (genealogical analysis, interpretation of the results).

**Acknowledgements:** the authors would like to thank all sample donors, who took part in the study, and Biobank of North Eurasia for access to DNA collections.

**Author contribution:** Balanovska EV — data analysis, manuscript writing, research management; Abdulaev ShP — descriptions of pharmacogenetic markers; Gorin IO — bioinformatics analysis; Belov RO — manuscript formatting; Mukatdarova EA — working with genealogical database; Pylev VYu — statistical analysis, cartographic analysis.

**Compliance with ethical standards:** the study was approved by the Ethics Committee of the Research Centre for Medical Genetics (protocol № 1 of 29 June 2020); all subjects submitted the informed consent to study participation.

✉ **Correspondence should be addressed:** Elena V. Balanovska  
Moskvorechye, 1, 115522, Moscow, Russia; [balanovska@mail.ru](mailto:balanovska@mail.ru)

**Received:** 18.09.2023 **Accepted:** 18.10.2023 **Published online:** 31.10.2023

**DOI:** 10.24075/brsmu.2023.039

Эффективность и безопасность терапии с применением лекарственных препаратов (ЛП) во многом зависят от индивидуальных различий между пациентами. Это становится важной проблемой современной фармакотерапии, поскольку до 50% индивидуальной вариабельности фармакологического ответа может зависеть от генетического статуса организма. Выбор ЛП и подбор их доз с учетом молекулярно-генетических особенностей пациента составляют предмет изучения фармакогенетики [1, 2], цель которой — поиск эффективной и безопасной дозы ЛП для данного пациента [3].

Одним из фармакогенов, детально изученных с клинической точки зрения, является суперсемейство цитохромов CYP450, в котором ген CYP2C19 отличается высоким полиморфизмом. Фермент CYP2C19 участвует в биотрансформации широкого спектра ЛП, включая клопидогрел, омепразол, лансопразол, пропранолол, диазепам, имипрамин и некоторые другие антидепрессанты [4]. Показано, что CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3 ассоциированы со снижением метаболической активности фермента [5], а CYP2C19\*17 (*rs12248560*) — с ускоренным метаболизмом субстратов фермента [5]. Ярким примером ЛП с разработанными клиническими рекомендациями по коррекции схемы и дозы терапии является клопидогрел. У носителей «нормального» генотипа \*1/\*1 его применяют в дозах в соответствии с инструкцией. Генотипы \*1/\*2, \*1/\*3, \*2/\*17, \*3/\*17 отличаются меньшим снижением агрегации тромбоцитов, чем в норме, и более высокой остаточной агрегацией тромбоцитов, а также увеличением риска возникновения сердечно-сосудистых событий. При накоплении в генотипе «медленных» аллелей (\*2/\*2, \*2/\*3, \*3/\*3) обнаруживается низкая эффективность клопидогрела и высокая остаточная реактивность тромбоцитов. Для группы «ультрабыстрых» метаболизаторов (\*1/\*17, \*17/\*17) характерно усиление антиагрегантной активности и снижение остаточной агрегации тромбоцитов, что может быть связано с риском развития кровотечений [5]. Частота носительства разных SNP-маркеров CYP2C19 и ассоциированная с ними резистентность к клопидогрелу носит ярко выраженную этнорасовую гетерогенность [6]: CYP2C19\*2 встречается у 15% европеоидов, у 17% негроидов и значительно чаще у монголоидов Восточной Азии (31%). Противоположный тренд выявлен для CYP2C19\*17: он широко распространен у европеоидов (22%) и редок (1,5%) у монголоидов Восточной Азии [6]. Вариант CYP2C19\*3 редок — в среднем 1,4% в мировой популяции [6]. В русских популяциях CYP2C19\*2 составляет около 11%, CYP2C19\*3 — 0,34%, CYP2C19\*17 — 27% [7].

Принципы прецизионной, превентивной и персонализированной медицины предполагают использование генетической информации при принятии клинических решений. Однако широкое применение фармакогенетического тестирования (ФГТ) в клинической практике имеет ряд ограничений. ФГТ все еще остается недоступной опцией в регионах с недостаточным финансированием системы здравоохранения. Немаловажную роль играет и время получения результатов ФГТ, что может быть актуально при оказании неотложной медицинской помощи [8].

Один из путей решения проблемы дает популяционная геногеография, выявляющая закономерности в распространении биомаркеров фармакогенетики [9–13]. Ее данные могут играть важную роль при принятии клинических решений в такой многонациональной стране, как Россия. Поэтому в России изучение

частоты носительства полиморфных генов является неотъемлемым условием развития и имплементации принципов персонализированной медицины. Изучение и выявление паттернов распределения значимых фармакогенетических маркеров среди населения России позволяют выделить этнические группы и регионы, где проведение ФГТ широкому контингенту пациентов может быть клинически и клинико-экономически выгодным решением: в таких регионах решение о необходимости ФГТ для персонализации терапии может быть принято в зависимости от этнической принадлежности пациента.

Цель данной работы — определить частоты встречаемости в народонаселении России основных ДНК-маркеров суперсемейства цитохромов CYP2C19 (\*1, \*2, \*3, \*17) и выявить тренды в их геногеографической изменчивости.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе проанализированы частоты вариантов CYP2C19\*1, CYP2C19\*2, CYP2C19\*3, CYP2C19\*17 (далее обозначаемых как \*1, \*2, \*3, \*17) и их генотипов в коренном народонаселении Северной Евразии и других регионов. Эти четыре варианта (\*1, \*2, \*3, \*17) относятся к разным SNP-маркерам гена CYP2C19 и не являются аллелями одного SNP, их частоты рассчитаны с помощью программного обеспечения PLINK 1.9 [14] и Python 3. Вариант \*1 является суммой 11 SNP «нормальных» вариантов. Из них в базах данных с репрезентативными частотами присутствовали 7 SNP, и частота \*1 рассчитана как квадратный корень из суммы частот семи гомозигот. Частоты генотипов рассчитаны по частотам вариантов \*1, \*2, \*3, \*17, исходя из равновесия Харди–Вайнберга.

Для анализа использовали созданную коллективом базу данных «Фармакогенетика популяций России и сопредельных стран» и базу данных GG-base (популяции мира) [15], организованные в соответствии с [16] и изученные по различным панелям SNP-маркеров [9–13]. Популяции с выборкой  $n < 25$  образцов включены в соответствии с общностью их этногенеза или региона. Данные по народам Кавказа в масштабе Северной Евразии представлены четырьмя субрегиональными выборками. Суммарные выборки для SNP-вариантов гена CYP2C19 составили: \*1 —  $n = 2261$  образец; \*2 —  $n = 6346$ ; \*3 —  $n = 7517$ ; \*17 —  $n = 3313$ . Результаты представлены в табличном виде (частоты SNP-вариантов и их генотипов в 53 метапопуляциях 13 регионов мира), и в виде геногеографического атласа, включающего карты пространственной изменчивости частот SNP-маркеров, их генотипов и корреляционные карты, показывающие связь между географической изменчивостью частот всех SNP-маркеров. Приводятся следующие показатели изменчивости SNP-вариантов:  $q$  — частота варианта или генотипа;  $\bar{q}$  — средняя частота;  $G_{ST}$  — межпопуляционные различия по данному варианту ( $G_{ST}$  является аналогом  $F_{ST}$  для двуаллельных случаев);  $H_s$  — уровень гетерозиготности.

Геногеографические карты CYP2C19 построены с помощью программного обеспечения GeneGeo [17] методом средневзвешенной интерполяции со второй степенью весовой функции, радиусом влияния 1500 км для Северной Евразии и 5000 км для мира. В таблицах каждой популяции присвоен номер, который указан на картах, что позволяет четко идентифицировать и различать все изучаемые

популяции на картах. Для метапопуляций значение частоты признака проецировалось на все географические координаты входящих локальных популяций. Карты частот генотипов рассчитаны для каждого узла карты по значениям частоты в каждом узле на картах вариантов \*1, \*2\*, \*3, \*17 в соответствии с равновесием Харди–Вайнберга. В специальном окне легенды каждой карты указаны ее статистические показатели:  $K$  — число исходных популяций для построения карты;  $\min$  — минимальная частота признака;  $\max$  — максимальная частота признака;  $\text{avg}$  — средняя частота признака;  $G_{\text{ST}}$  — межпопуляционные различия по данному признаку;  $H_{\text{S}}$  — уровень гетерозиготности.

Корреляционные карты созданы методом плывущего окна размером 1100 км с применением рангового коэффициента Кэндалла. Показатель корреляции двух признаков рассчитывался для всех узлов, попадающих в заданное окно, и присваивался центральному узлу. Затем это окно сдвигалось на один узел и расчет повторялся. Таким образом проведен расчет значений корреляции для всех узлов сетчатой цифровой модели карты (81 259 узлов), на которой строится визуальное отображение корреляционных паттернов.

### Ограничения исследования

Определенные ограничения исследования связаны с небольшой выборкой исследованных биообразцов в некоторых популяциях (объемы выборок указаны в табл. 1, 2).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### Геногеография *CYP2C19\*1* (рис. 1; табл. 1, 2)

Знание геногеографии «нормального» варианта \*1 (рис. 1) полезно для выявления закономерностей в изменчивости генотипов, важных для фармакотерапии.

Основной долготный тренд — увеличение частоты \*1 с запада на юго-восток — сочетается с широтной изменчивостью в азиатской части региона. Средняя частота \*1 ( $\bar{q} = 0,58$ ) намного выше, чем у вариантов \*2, \*3, \*17 ( $0,04 < \bar{q} < 0,15$ ). Поэтому для сопоставимости всех карт (рис. 1–4) для варианта \*1 использован общий для всех карт интервал частоты (0,125), но в ином ее диапазоне ( $0,41 < q < 0,75$ ).

Долготный тренд падения частоты с запада на юго-восток сопровождается многими нарушениями. Низкие частоты ( $q < 0,44$ ) сосредоточены не на западе региона, а в полосе, тянущейся от русских Вологодской и Костромской областей к народам Волго-Уральского региона, далее к южным русским популяциям и затем к народам Центрального и Восточного Кавказа. Второй центр низких частот обнаруживается на севере Дальнего Востока ( $0,37 < q < 0,45$ ). Но при движении от него к югу частота резко возрастает до максимальных значений ( $0,70 < q < 0,78$ ) у эвенков Охотского побережья и народов Амура. Народы Сибири отличаются большим генетическим разнообразием \*1: в Восточной Сибири (якуты) и на юге Западной Сибири (сибирские татары) преобладают высокие частоты ( $0,61 < q < 0,66$ ), которые снижаются ( $0,52 < q < 0,56$ ) на севере Западной Сибири и в Южной Сибири.

Сочетание долготной и широтной изменчивости \*1 еще ярче проявляется на карте «нормального» гомозиготного генотипа \*1/\*1 (рис. 1Б) и «медленной» гетерозиготы \*1/\*2 (рис. 1В). Для «ультрабыстрой» гетерозиготы \*1/\*17 (рис. 1Д),

связанной с риском развития кровотечений, характерен очень четкий, но противоположный вектор: падение частоты с запада ( $q = 0,40$ ) на восток ( $q = 0$ ).

#### Геногеография *CYP2C19\*2* (рис. 2; табл. 1, 2)

Геногеографическая изменчивость варианта \*2 сходна с \*1. При значительно меньших частотах ( $0 < q < 0,43$ ,  $\bar{q} = 0,15$ ; рис. 2А) вновь обнаруживается наложение двух трендов. Основной тренд вновь долготный с повышением частоты \*2 с запада на юго-восток, где основной максимум приходится на Центральную Азию ( $0,20 < q < 0,31$ ) с всплеском частоты в Приамурье ( $q = 0,43$ ). Широтный тренд проявляется в Сибири: увеличение частоты \*2 с севера к Центральной Азии. Оба тренда изобилуют нарушениями.

В европейской части анализируемого ареала на северо-западе обнаруживается дополнительный максимум частоты \*2 ( $0,19 < q < 0,24$ ) у вепсов, саамов, северных карел, финнов-ингерманландцев. Частоты выше средней ( $0,17 < q < 0,18$ ) обнаруживаются и у народов, говорящих на индоевропейских языках: на Русском Севере и на западе европейской части региона (Балканы, Белоруссия, запад России, Молдавия, Украина).

В русских популяциях частота \*2 меняется в широком диапазоне ( $0,02 < q < 0,18$ ,  $\bar{q} = 0,12$ ). В Приуралье при  $\bar{q} = 0,11$  она варьирует в более узких пределах ( $0,06 < q < 0,15$ ). В Зауралье у обских угров обнаружены неожиданно большие различия между хантами ( $q = 0,05$ ) и манси ( $q = 0,18$ ). На Северном Кавказе частоты \*2 варьируют в очень широком диапазоне: от  $q = 0,08$  в Дагестане до  $q = 0,19$  у чеченцев и ингушей. Вполне ожидаемое повышение частоты у калмыков ( $q = 0,26$ ) обусловлено сохранением у них генетической памяти о центральноазиатской прародине.

В азиатской части региона тренд становится широтным: частота возрастает при движении с севера на юг. Ареал популяций с низкими значениями частоты огромен — от хантов на западе ( $q = 0,05$ ) до Камчатки ( $q = 0,07$ ) и Чукотки ( $q = 0$ ) на востоке. На юг он простирается до Южной Сибири ( $q = 0,05$ ) и Прибайкалья ( $q = 0,06$ ). Повышение частоты отмечено у бурят и якутов ( $q = 0,16$ ). Центральноазиатский максимум на западе охватывает дунган, киргизов и уйгуров ( $q = 0,25$ ), монголов, северных алтайцев и шорцев ( $q = 0,22$ ), сибирских татар и узбеков ( $q = 0,20$ ). В Приамурье у нанайцев, орочей и эвенков частота \*2 ниже ( $0,18 < q < 0,19$ ), но дает неожиданно резкий всплеск в объединенной популяции наиболее древних народов Дальнего Востока — негидальцев, нивхов и ульчей ( $q = 0,43$ ).

Геногеография фармакогенетически значимых генотипов \*2/\*2 (рис. 2Б) и \*2/\*3 (рис. 2Г) однообразна. Гомозигота, меняясь в широких пределах ( $0 < q < 0,19$ ), распространена по всему региону с низкой частотой ( $\bar{q} = 0,03$ ), незначительно возрастая к Центральной Азии и достигая максимума на Дальнем Востоке. Гетерозигота \*2/\*3 практически отсутствует в Европе, на Урале и в Западной Сибири, достигая невысоких частот ( $q = 0,07$ ) в Монголии и в Приамурье.

#### Геногеография *CYP2C19\*3* (рис. 3; табл. 1, 2)

Пространственная изменчивость варианта \*3 отличается от предыдущих намного более ярко выраженным трендом (рис. 3А). Поэтому уровень межпопуляционных различий у них такой же ( $G_{\text{ST}} = 0,02$ ), несмотря на огромные различия как в показателях гетерозиготности вариантов \*3 ( $H_{\text{S}} = 0,04$ )

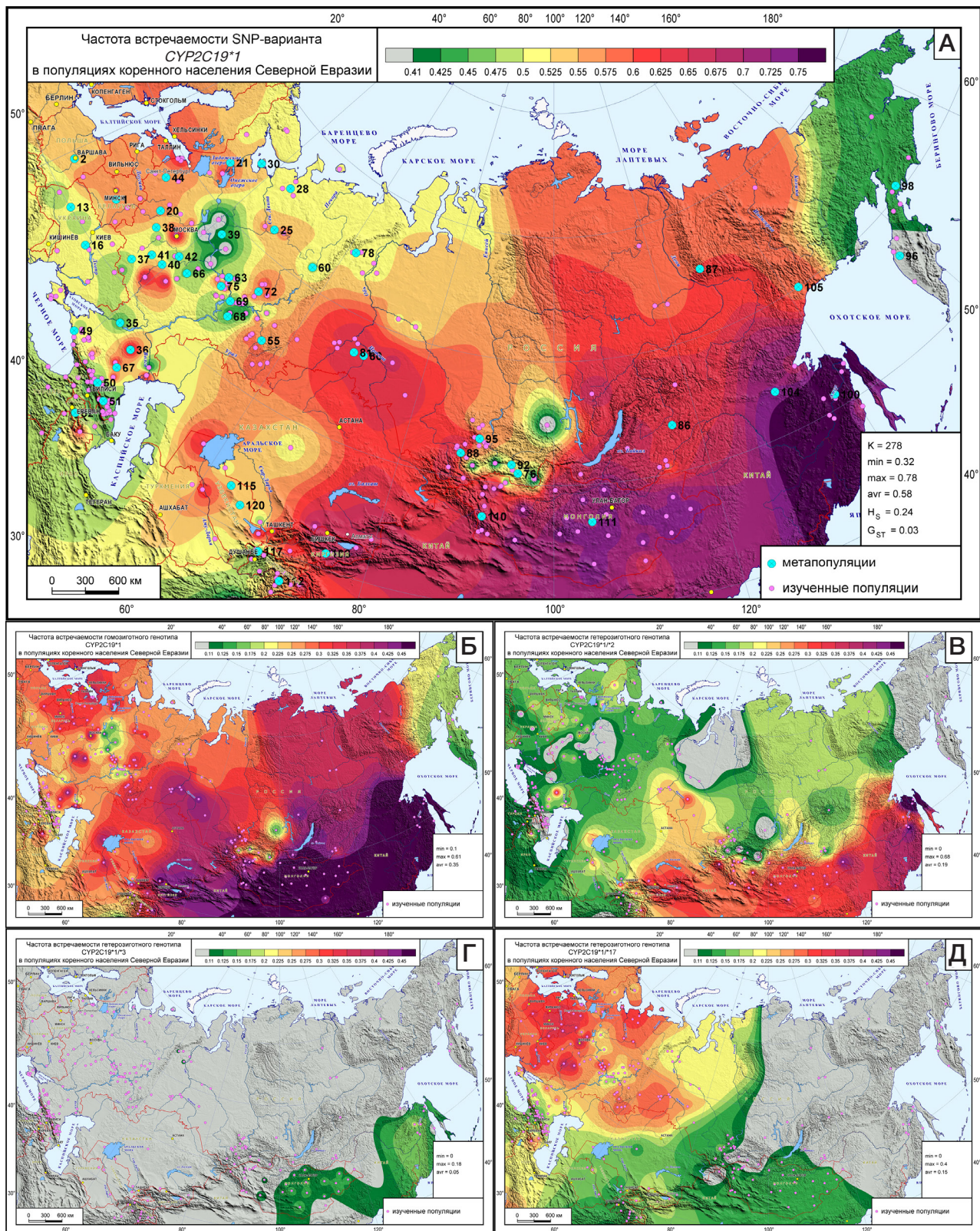


Рис. 1. Пространственная изменчивость *CYP2C19\*1* в коренном народонаселении России и сопредельных стран. А. Геногеография частоты SNP-варианта *CYP2C19\*1*. Б. Геногеография частоты генотипа \*1/\*1. В. Геногеография частоты генотипа \*1/\*2. Г. Геногеография частоты генотипа \*1/\*3. Д. Геногеография частоты генотипа \*1/\*17

и \*2 ( $H_s = 0,13$ ), так и в размахе их частот (для \*3 —  $0 < q < 0,1$ ; для \*2 —  $0 < q < 0,4$ ).

При этом максимальные частоты \*3 вновь сосредоточены на юго-востоке региона ( $0,08 < q < 0,12$ ) в Забайкалье, у монголов-халха и в Приамурье. Некоторое повышение частоты проявляется у охотских эвенков и

чукчей ( $q = 0,06$ ), продолжаясь на запад до ряда народов Южной Сибири ( $0,06 < q < 0,07$ ) и Центральной Азии ( $0,05 < q < 0,06$ ). Исключением из этой закономерности является резкое повышение частоты у манси ( $q = 0,12$ ).

В европейской части региона вариант \*3 или отсутствует, или крайне редок. В славянских популяциях

Таблица 1. Частоты SNP-вариантов CYP2C19\*1, \*2, \*3, 17 в коренном народонаселении России и мира

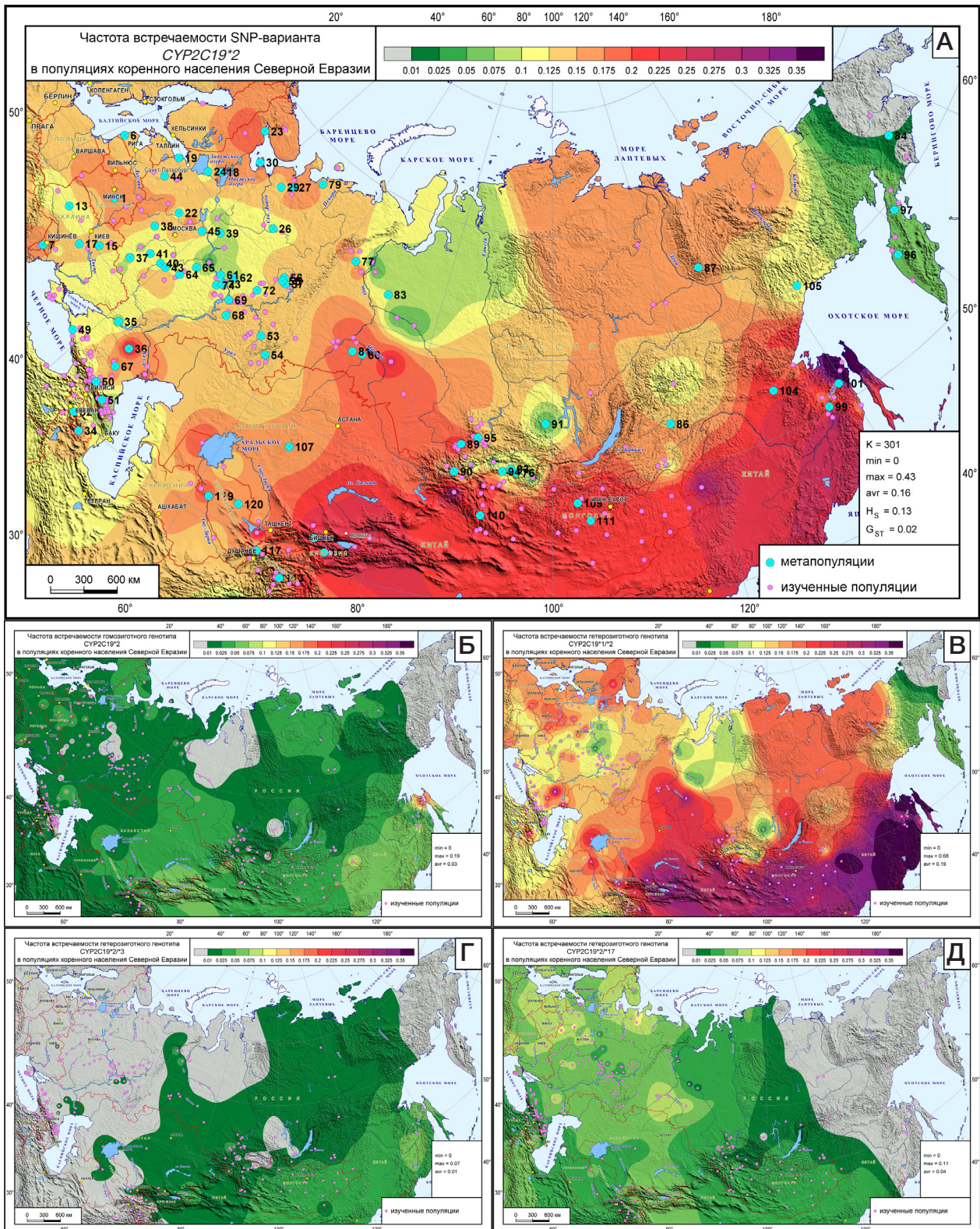
Регион	Номер на карте	Популяция	CYP2C19*1		CYP2C19*2		CYP2C19*3		CYP2C19*17	
			-		rs4244285		rs4986893		rs12248560	
			n	Частота	n	Частота	n	Частота	n	Частота
ЕВРОПА ЗАРУБЕЖНАЯ	1	Белорусы	33	0,577	50	0,170	50	0,020	19	0,290
	2	Восточная Европа (гагаузы, литовцы, македонцы)	21	0,535	-	-	-	-	-	-
	3	Народы Балкан северные (венгры, румыны, словенцы)	-	-	-	-	51	0	-	-
	4	Народы Балкан центральные (боснийцы, косовары, сербы, хорваты, черногорцы)	-	-	-	-	80	0,013	-	-
	5	Народы Балкан южные (болгары, греки, македонцы)	-	-	70	0,171	129	0	-	-
	6	Народы Европы	-	-	503	0,145	503	0	-	-
	7	Народы Молдавии (гагаузы, молдаване)	-	-	20	0,175	20	0	-	-
	8	Народы Северной Европы (латыши, литовцы, шведы)	-	-	-	-	34	0	-	-
	9	Народы Центральной Европы (немцы, поляки, словаки)	-	-	-	-	45	0	-	-
	10	Народы Южной Европы (испанцы, итальянцы)	-	-	-	-	36	0	-	-
	11	Народы Южной Европы (македонцы)	-	-	-	-	-	-	49	0,153
	12	Украинцы (восточные)	-	-	-	-	-	-	64	0,320
	13	Украинцы (западные)	31	0,475	58	0,103	58	0	-	-
	14	Украинцы (западные, центральные)	-	-	-	-	-	-	37	0,284
	15	Украинцы (северо-восточные)	-	-	65	0,154	70	0,043	-	-
	16	Украинцы (центральные, восточные)	47	0,505	-	-	-	-	-	-
	17	Украинцы (центральные, юго-восточные)	-	-	70	0,114	72	0	-	-
СЕВЕР ЕВРОПЕЙСКОЙ ЧАСТИ РОССИИ	18	Вепсы	-	-	37	0,189	38	0,013	-	-
	19	Водь, ижора	-	-	46	0,141	47	0	-	-
	20	Западные финноязычные народы (вепсы, водь, ижора, финны-ингерманландцы)	32	0,612	-	-	-	-	70	0,236
	21	Карелы (северные, тверские, южные)	26	0,519	-	-	-	-	103	0,238
	22	Карелы (тверские)	-	-	78	0,108	78	0	-	-
	23	Карелы (северные), саамы	-	-	20	0,200	21	0	-	-
	24	Карелы (южные)	-	-	50	0,100	53	0	-	-
	25	Русские Архангельской области (Красноборский, Ленский районы)	29	0,557	-	-	-	-	-	-
	26	Русские Архангельской области (Красноборский район)	-	-	57	0,114	57	0	-	-
	27	Русские Архангельской области (Лешуконский, Мезенский районы)	-	-	31	0,177	34	0	-	-
	28	Русские Архангельской области (Лешуконский, Пинежский, Мезенский районы)	36	0,500	-	-	-	-	-	-
	29	Русские Архангельской области (Пинежский район)	-	-	65	0,115	65	0	-	-
	30	Русские Архангельской области (поморы Зимнего, Летнего, Онежского берегов)	27	0,544	52	0,183	55	0,027	-	-
	31	Русские северные (Архангельская, Костромская области)	-	-	-	-	-	-	46	0,272
	32	Русские северные (Пинежский район Архангельской области)	-	-	-	-	-	-	45	0,322
	33	Русские северные (поморы, Мезенский, Лешуконский районы Архангельской области)	-	-	-	-	-	-	40	0,300
	34	Финны-ингерманландцы	-	-	29	0,207	33	0	-	-
ЦЕНТР И ЮГ ЕВРОПЕЙСКОЙ ЧАСТИ РОССИИ	35	Казаки (донские, кубанские, некрасовские, терские)	37	0,435	59	0,085	59	0	-	-
	36	Калмыки	36	0,667	36	0,264	36	0,028	-	-
	37	Русские Белгородской, Курской, Орловской областей	28	0,500	59	0,093	59	0,008	-	-
	38	Русские Брянской, Смоленской, Тверской областей	42	0,577	62	0,177	62	0	-	-
	39	Русские Вологодской, Костромской областей	35	0,378	53	0,075	54	0	-	-

	40	Русские Воронежской, Тамбовской областей	24	0,677	42	0,143	42	0	-	-
	41	Русские Калужской, Рязанской областей	32	0,468	47	0,096	47	0	-	-
	42	Русские Нижегородской, Ярославской областей	29	0,322	-	-	-	-	-	-
	43	Русские Нижегородской области	-	-	28	0,018	28	0	-	-
	44	Русские Новгородской, Псковской областей	43	0,550	71	0,127	72	0	-	-
	45	Русские Ярославской области	-	-	68	0,132	68	0,015	-	-
	46	Русские северо-запада (Новгородская, Псковская области)	-	-	-	-	-	-	34	0,309
	47	Русские центральные (Нижегородская, Смоленская, Тверская, Ярославская области)	-	-	-	-	-	-	59	0,314
	48	Русские южные (Белгородская, Воронежская, Калужская, Курская, Орловская, Рязанская, Тамбовская области)	-	-	-	-	-	-	70	0,293
СЕВЕРНЫЙ КАВКАЗ, КРЫМ, ЗАКАВКАЗЬЕ	49	Западный Кавказ и Крым (Адыгея, Кабардино-Балкария, Карачаево-Черкесия, народы Крыма)	107	0,502	390	0,112	390	0,001	264	0,178
	50	Центральный Кавказ (Осетия, Ингушетия, Чечня)	78	0,464	328	0,136	328	0,020	244	0,158
	51	Восточный Кавказ (Дагестан)	129	0,452	655	0,079	1003	0,004	648	0,201
	52	Закавказье (Азербайджан, Армения, Грузия)	123	0,494	181	0,124	202	0,007	45	0,300
ВОЛГО-УРАЛЬСКИЙ РЕГИОН	53	Башкиры (северные, западные)	-	-	63	0,127	63	0,016	-	-
	54	Башкиры (юго-восточные)	-	-	37	0,135	37	0,014	-	-
	55	Башкиры (суммарно)	44	0,584	-	-	-	-	52	0,240
	56	Коми-пермяки (северные)	-	-	76	0,145	80	0,006	-	-
	57	Коми-пермяки (юго-восточные)	-	-	80	0,144	81	0	-	-
	58	Коми-пермяки (юго-западные)	-	-	51	0,137	51	0	-	-
	59	Коми-пермяки (суммарно)	-	-	-	-	-	-	141	0,252
	60	Коми (коми-пермяки, коми-зыряне)	49	0,495	-	-	-	-	-	-
	61	Марийцы (горные)	-	-	52	0,106	52	0,038	-	-
	62	Марийцы (луговые)	-	-	76	0,059	77	0,006	-	-
	63	Марийцы (суммарно)	31	0,440	-	-	-	-	83	0,313
	64	Народы Мордовии (мокша, шокша)	-	-	72	0,125	72	0	-	-
	65	Народы Мордовии (эрзя)	-	-	86	0,099	90	0	-	-
	66	Народы Мордовии (суммарно)	56	0,463	-	-	-	-	-	-
	67	Ногайцы (астраханские, кубанские, ставропольские, караногайцы)	34	0,642	34	0,1912	35	0,043	-	-
	68	Татары Поволжья (казанские, астраханские)	26	0,392	83	0,157	84	0,054	-	-
	69	Татары Поволжья (мишари, кряшены)	29	0,455	79	0,127	79	0,006	-	-
	70	Татары Поволжья (казанские, кряшены, мишари)	-	-	-	-	-	-	95	0,221
	71	Удмурты	-	-	-	-	-	-	47	0,170
	72	Удмурты, бесермяне	51	0,594	112	0,121	113	0,018	-	-
73	Чуваши (анат енчи)	-	-	79	0,089	79	0,006	-	-	
74	Чуваши (анатри, вирьял)	-	-	55	0,109	55	0	-	-	
75	Чуваши (суммарно)	34	0,594	-	-	-	-	89	0,281	
ЗАПАДНАЯ И СРЕДНЯЯ СИБИРЬ	76	Буряты (Бурятии, Забайкальского края, Иркутской области)	32	0,661	41	0,171	41	0,061	-	-
	77	Манси	-	-	40	0,180	40	0,125	-	-
	78	Народы Западной Сибири (манси, ненцы, ханты)	59	0,521	-	-	-	-	-	-
	79	Ненцы	-	-	21	0,119	21	0	-	-
	80	Татары сибирские (барабинские, тобольские, заболотные)	48	0,661	49	0,235	49	0,051	-	-
	81	Татары сибирские (тюменско-туринские)	35	0,609	45	0,144	45	0,033	-	-
	82	Угры (манси, ханты)	-	-	-	-	-	-	40	0,200
	83	Ханты	-	-	56	0,054	56	0,009	-	-
	84	Чукчи	-	-	35	0	35	0,057	15	0,033
	85	Эвенки (байкальские)	-	-	-	-	-	-	29	0,052
	86	Эвенки (байкальские), хамнигане	25	0,566	50	0,060	51	0,088	-	-
87	Якуты	39	0,599	41	0,159	41	0,037	-	-	

ЮЖНАЯ СИБИРЬ	88	Алтайцы, шорцы	56	0,655	-	-	-	-	50	0,120
	89	Алтайцы северные, шорцы	-	-	59	0,220	59	0,068	-	-
	90	Алтайцы южные	-	-	48	0,156	48	0,042	-	-
	91	Тофалары	-	-	29	0,052	29	0	-	-
	92	Тувинцы, тофалары	62	0,381	-	-	-	-	53	0,075
	93	Тувинцы (северные)	-	-	43	0,047	43	0,047	-	-
	94	Тувинцы (центральные, южные)	-	-	41	0,049	41	0,024	-	-
	95	Хакасы	32	0,559	32	0,141	32	0,063	-	-
ДАЛЬНИЙ ВОСТОК	96	Ительмены	29	0,371	29	0,069	29	0	-	-
	97	Коряки	-	-	60	0,075	60	0,042	-	-
	98	Коряки, чукчи	35	0,447	-	-	-	-	-	-
	99	Нанайцы	-	-	73	0,185	74	0,115	47	0
	100	Народы Амура (нанайцы, нивхи, ульчи, негидальцы)	49	0,782	-	-	-	-	-	-
	101	Народы Амура (нивхи, ульчи, негидальцы)	-	-	30	0,433	30	0,083	-	-
	102	Народы Камчатки	-	-	-	-	-	-	36	0,028
	103	Эвенки, эвены (охотские)	-	-	-	-	-	-	25	0
	104	Эвенки (охотские), орочи	25	0,693	34	0,177	35	0,057	-	-
	105	Эвены (охотские, камчатские)	31	0,596	58	0,112	58	0,078	-	-
ЦЕНТРАЛЬНАЯ И ВОСТОЧНАЯ АЗИЯ	106	Дунгане, уйгуры	-	-	34	0,250	34	0,059	-	-
	107	Казахи	-	-	55	0,164	55	0,045	46	0,141
	108	Киргизы	43	0,682	51	0,245	51	0,049	-	-
	109	Народы Восточной Азии	-	-	504	0,312	504	0,056	504	0,015
	110	Народы Монголии (не халха)	70	0,655	94	0,218	94	0,032	-	-
	111	Народы Монголии (халха)	58	0,731	67	0,224	68	0,088	-	-
	112	Народы Памира (ваханцы, ринцы, горанцы, шугнанцы, рушанцы, бартангцы, ванчцы, шахдаринцы, язгулямцы)	30	0,548	-	-	-	-	45	0,133
	113	Народы Памира (северные)	-	-	44	0,159	44	0	-	-
	114	Народы Памира (южные)	-	-	33	0,106	33	0	-	-
	115	Народы Средней Азии (казахи, каракалпаки, туркмены)	30	0,516	-	-	-	-	-	-
	116	Народы Средней Азии (каракалпаки, киргизы, таджики, узбеки)	-	-	-	-	-	-	24	0,146
	117	Народы Таджикистана (таджики, ягнобцы)	41	0,469	50	0,140	50	0	-	-
	118	Народы Центральной Азии (дунгане, монголы, уйгуры)	-	-	-	-	-	-	55	0,100
	119	Туркмены, каракалпаки	-	-	30	0,133	30	0,033	-	-
120	Узбеки	38	0,628	40	0,200	40	0,038	-	-	
ЮЖНАЯ АЗИЯ	121	Народы Южной Азии (панья, пуштуны, сакилли, северные каннади, хазарейцы)	-	-	-	-	26	0	-	-
	122	Народы Южной Азии (ладакх, тибетцы, фарси)	15	0,365	15	0,067	15	0	-	-
ЗАПАДНАЯ АЗИЯ	123	Арабы	-	-	-	-	50	0	-	-
	124	Еврей-ашкенази	-	-	-	-	29	0	-	-
	125	Евреи	-	-	-	-	176	0,003	-	-
	126	Народы Анатолии, Леванта	-	-	-	-	55	0	-	-
АФРИКА	127	Народы Африки	-	-	-	-	41	0	-	-
АМЕРИКА	128	Народы Америки	-	-	-	-	39	0	-	-
	129	Народы Гренландии	-	-	-	-	39	0	-	-

заметная частота обнаружена только у белорусов, русских Архангельской области ( $q = 0,03$ ), русских Ярославской области, а также на Центральном Кавказе ( $q = 0,02$ ).

Геногеография фармакогенетически значимых генотипов рассмотрена в других разделах (для \*2/\*3 см. рис. 2Г; для 3/\*17 см. рис. 4Г).



**Рис. 2.** Пространственная изменчивость *CYP2C19\*2* в коренном народонаселении России и сопредельных стран. **А.** Геногеография частоты SNP-варианта *CYP2C19\*2*. **Б.** Геногеография частоты генотипа *\*2/\*2*. **В.** Геногеография частоты генотипа *\*2/\*1*. **Г.** Геногеография частоты генотипа *\*2/\*3*. **Д.** Геногеография частоты генотипа *\*2/\*17*

В целом для варианта *\*3* характерно постепенное возрастание частоты от нулевых значений на западе Северной Евразии до небольшой частоты ( $q = 0,12$ ) на востоке и юго-востоке региона. Однако эти невысокие частоты оказываются максимальными в мировом масштабе (рис. 5А): высокие мировые частоты сосредоточены в Восточной Азии с максимумом в Приамурье.

#### Геногеография *CYP2C19\*17* (рис. 4; табл. 1, 2).

Тренд изменчивости варианта *\*17* выражен намного ярче и противоположен по направлению вектора: закономерное падение частоты от максимальных значений ( $q = 0,32$ ) на западе Северной Евразии до нулевой частоты на востоке и юго-востоке региона. Столь четкая изменчивость даже



Таблица 2. Частоты генотипов CYP2C19 в коренном народонаселении России и мира

Регион	Популяция	Генотип CYP2C19																			
		*1/*1		*1/*2		*1/*3		*1/*17		*2/*2		*2/*3		*2/*17		*3/*3		*3/*17		*17/*17	
		n	Ча- стота	n	Ча- стота	n	Ча- стота	n	Ча- стота	n	Ча- стота	n	Ча- стота	n	Ча- стота	n	Ча- стота	n	Ча- стота	n	Ча- стота
ЕВРОПА ЗАРУБЕЖНАЯ	Белорусы	33	0,333	33	0,196	33	0,023	19	0,334	50	0,029	50	0,007	19	0,098	50	0	19	0,012	19	0,084
	Восточная Европа	21	0,286	21	0,184	21	0	21	0,164	90	0,030	90	0	49	0,053	149	0	49	0	49	0,023
	Народы Балкан северные	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	51	0	-	-	-	-
	Народы Балкан центральные	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	80	0	-	-	-	-
	Народы Европы (суммарно)	-	-	-	-	-	-	-	-	503	0,021	503	0	-	-	503	0	-	-	-	-
	Народы Северной Европы	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	34	0	-	-	-	-
	Народы Центральной Европы	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	45	0	-	-	-	-
	Народы Южной Европы	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	36	0	-	-	-	-
Украинцы	78	0,243	78	0,123	78	0,015	78	0,303	193	0,015	193	0,004	101	0,076	200	0	101	0,009	101	0,094	
СЕВЕР ЕВРОПЕЙСКОЙ ЧАСТИ РОССИИ	Западные финноязычные народы	32	0,375	32	0,213	32	0,005	32	0,268	112	0,030	112	0,001	70	0,082	118	0	70	0,002	70	0,056
	Карелы, саамы	26	0,269	26	0,122	26	0	26	0,247	148	0,014	148	0	103	0,056	152	0	103	0	103	0,057
	Русские северные	92	0,282	92	0,150	92	0,008	92	0,316	205	0,020	205	0,002	131	0,084	211	0	131	0,004	131	0,089
ЦЕНТР И ЮГ ЕВРОПЕЙСКОЙ ЧАСТИ РОССИИ	Казачи	37	0,189	37	0,074	37	0	-	-	59	0,007	59	0	-	-	59	0	-	-	-	-
	Калмыки	36	0,445	36	0,352	36	0,037	-	-	36	0,070	36	0,015	-	-	36	0,001	-	-	-	-
	Русские северо-восточные	35	0,143	35	0,057	35	0	-	-	53	0,006	53	0	-	-	54	0	-	-	-	-
	Русские северо-западные	43	0,303	43	0,139	43	0	34	0,340	71	0,016	71	0	34	0,078	72	0	34	0	34	0,095
	Русские центральные	71	0,224	71	0,123	71	0,006	59	0,297	158	0,017	158	0,002	59	0,081	158	0	59	0,004	59	0,098
	Русские южные	84	0,290	84	0,116	84	0,004	70	0,315	148	0,012	148	0,001	70	0,063	148	0	70	0,002	70	0,086
СЕВЕРНЫЙ КАВКАЗ, КРЫМ, ЗАКАВКАЗЬЕ	Западный Кавказ и Крым	107	0,252	107	0,112	107	0,001	107	0,179	390	0,012	390	0	264	0,040	390	0	264	0	264	0,032
	Центральный Кавказ	78	0,215	78	0,126	78	0,018	78	0,146	328	0,018	328	0,005	244	0,043	328	0	244	0,006	244	0,025
	Восточный Кавказ	129	0,204	129	0,072	129	0,004	129	0,181	655	0,006	655	0,001	648	0,032	1003	0	648	0,002	648	0,040
	Закавказье	123	0,244	123	0,123	123	0,007	45	0,296	181	0,015	181	0,002	45	0,075	202	0	45	0,004	45	0,090
ВОЛГО- УРАЛЬСКИЙ РЕГИОН	Башкиры	44	0,341	44	0,152	44	0,018	44	0,281	100	0,017	100	0,004	52	0,063	100	0	52	0,007	52	0,058
	Коми	49	0,245	49	0,141	49	0,002	49	0,249	207	0,020	207	0,001	141	0,072	212	0	141	0,001	141	0,063
	Марийцы	31	0,194	31	0,069	31	0,017	31	0,276	128	0,006	128	0,003	83	0,049	129	0	83	0,012	83	0,098
	Народы Мордовии	56	0,214	56	0,103	56	0	-	-	158	0,012	158	0	-	-	162	0	-	-	-	-
	Ногайцы	34	0,412	34	0,246	34	0,055	-	-	34	0,037	34	0,016	-	-	35	0,002	-	-	-	-
	Татары Поволжья	55	0,181	55	0,121	55	0,026	55	0,188	162	0,020	162	0,009	95	0,063	163	0,001	95	0,014	95	0,049
	Удмурты, бесермяне	51	0,353	51	0,143	51	0,021	47	0,202	112	0,015	112	0,004	47	0,041	113	0	47	0,006	47	0,029
	Чуваши	34	0,353	34	0,115	34	0,004	34	0,334	134	0,009	134	0,001	89	0,055	134	0	89	0,002	89	0,079
ЗАПАДНАЯ И СРЕДНЯЯ СИБИРЬ	Буряты	32	0,437	32	0,226	32	0,081	-	-	41	0,029	41	0,021	-	-	41	0,004	-	-	-	-
	Народы севера Западной Сибири	59	0,271	59	0,113	59	0,049	40	0,208	117	0,012	117	0,010	40	0,043	117	0,002	40	0,019	40	0,040
	Татары сибирские	83	0,409	83	0,254	83	0,056	-	-	94	0,039	94	0,017	-	-	94	0,002	-	-	-	-
	Якуты	39	0,359	39	0,190	39	0,044	-	-	41	0,025	41	0,012	-	-	41	0,001	-	-	-	-
ЮЖНАЯ СИБИРЬ	Алтайцы северные, шорцы	56	0,429	56	0,289	56	0,089	50	0,157	59	0,049	59	0,030	50	0,053	59	0,005	50	0,016	50	0,014
	Алтайцы южные	-	-	-	-	-	-	-	-	48	0,024	48	0,013	-	-	48	0,002	-	-	-	-
	Тувинцы, тофалары	62	0,145	62	0,037	62	0,007	53	0,058	113	0,002	113	0,001	53	0,007	113	0	53	0,001	53	0,006

	Хакасы	32	0,312	32	0,157	32	0,070	-	-	32	0,020	32	0,018	-	-	32	0,004	-	-	-	-
ДАЛЬНИЙ ВОСТОК	Ительмены	29	0,138	29	0,051	29	0	-	-	29	0,005	29	0	-	-	29	0	-	-	-	-
	Коряки, чукчи	35	0,200	35	0,042	35	0,115	35	0,026	95	0,002	95	0,012	51	0,003	95	0,017	51	0,008	51	0,001
	Народы Амура	49	0,612	49	0,402	49	0,165	47	0	103	0,066	103	0,054	47	0	104	0,011	47	0	47	0
	Эвенкийские народы	81	0,380	81	0,135	81	0,094	54	0,034	142	0,012	142	0,017	54	0,006	144	0,006	54	0,004	54	0,001
ЦЕНТРАЛЬНАЯ И ВОСТОЧНАЯ АЗИЯ	Народы Восточной Азии	-	-	-	-	-	-	-	-	504	0,097	504	0,035	504	0,009	504	0,003	504	0,002	504	0
	Народы Памира	30	0,300	30	0,149	30	0	30	0,146	77	0,019	77	0	45	0,036	77	0	45	0	45	0,018
	Народы Средней Азии	152	0,334	152	0,207	152	0,038	70	0,165	226	0,032	226	0,012	70	0,051	226	0,001	70	0,009	70	0,020
	Народы Монголии	128	0,475	128	0,311	128	0,077	55	0,138	195	0,051	195	0,025	55	0,045	196	0,003	55	0,011	55	0,010
ЮЖНАЯ АЗИЯ	Народы Южной Азии	15	0,133	15	0,049	15	0	-	-	15	0,004	15	0	-	-	41	0	-	-	-	-
ЗАПАДНАЯ АЗИЯ	Арабы	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	50	0	50	0	0	0
	Евреи	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	205	0	-	-	-	-
	Народы Анатолии, Леванта	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	55	0	-	-	-	-
АФРИКА	Народы Африки	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	41	0	-	-	-	-
АМЕРИКА	Народы Америки	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	39	0	-	-	-	-
	Народы Гренландии	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	39	0	-	-	-	-

при невысокой средней частоте ( $\bar{q} = 0,13$ ) приводит к показателю межпопуляционных различий ( $G_{ST} = 0,08$ ), в 4 раза превышающему показателю для других вариантов.

Диапазон наибольших частот ( $0,27 < q < 0,32$ ) включил 12 популяций из 35 изученных по этому SNP-маркеру: все славянские популяции (белорусов, русских, украинцев), марийцев и чувашей Уральского региона, а также народы Закавказья.

Следующий интервал ( $0,20 < q < 0,25$ ) объединил финноязычные народы (все западные финноязычные популяции и коми-пермяки), обских угров, тюрков Урала (башкир и поволжских татар), а также народы Дагестана.

Среди других популяций с частотами выше средней ( $0,13 < q < 0,18$ ) обнаружены лишь две европейские популяции (удмурты и народы Южной Европы), а тренд смещается на юго-восток: наряду с популяциями Западного и Центрального Кавказа уже присутствуют народы Казахстана, Памира и Средней Азии.

Среди популяций с частотами ниже средней ( $0 < q < 0,12$ ) уже встречаются только народы Азии: Южной Сибири (алтайцы, тофалары, тувинцы, шорцы), Байкальского региона (эвенки), Дальнего Востока (нанайцы, народы Камчатки, эвенки, эвены, чукчи), Восточной и Центральной Азии.

Оба генотипа «ультрабыстрых» метаболизаторов (\*17/\*17, рис. 4Б; \*1/\*17, рис. 4В), характеризуются тем же трендом изменчивости — четкого падения частоты с запада на восток. Но диапазон их изменчивости различен: для варианта \*17/\*17 он мал ( $0 < q < 0,10$ ), а для \*1/\*17 в 4 раза выше ( $0 < q < 0,40$ ).

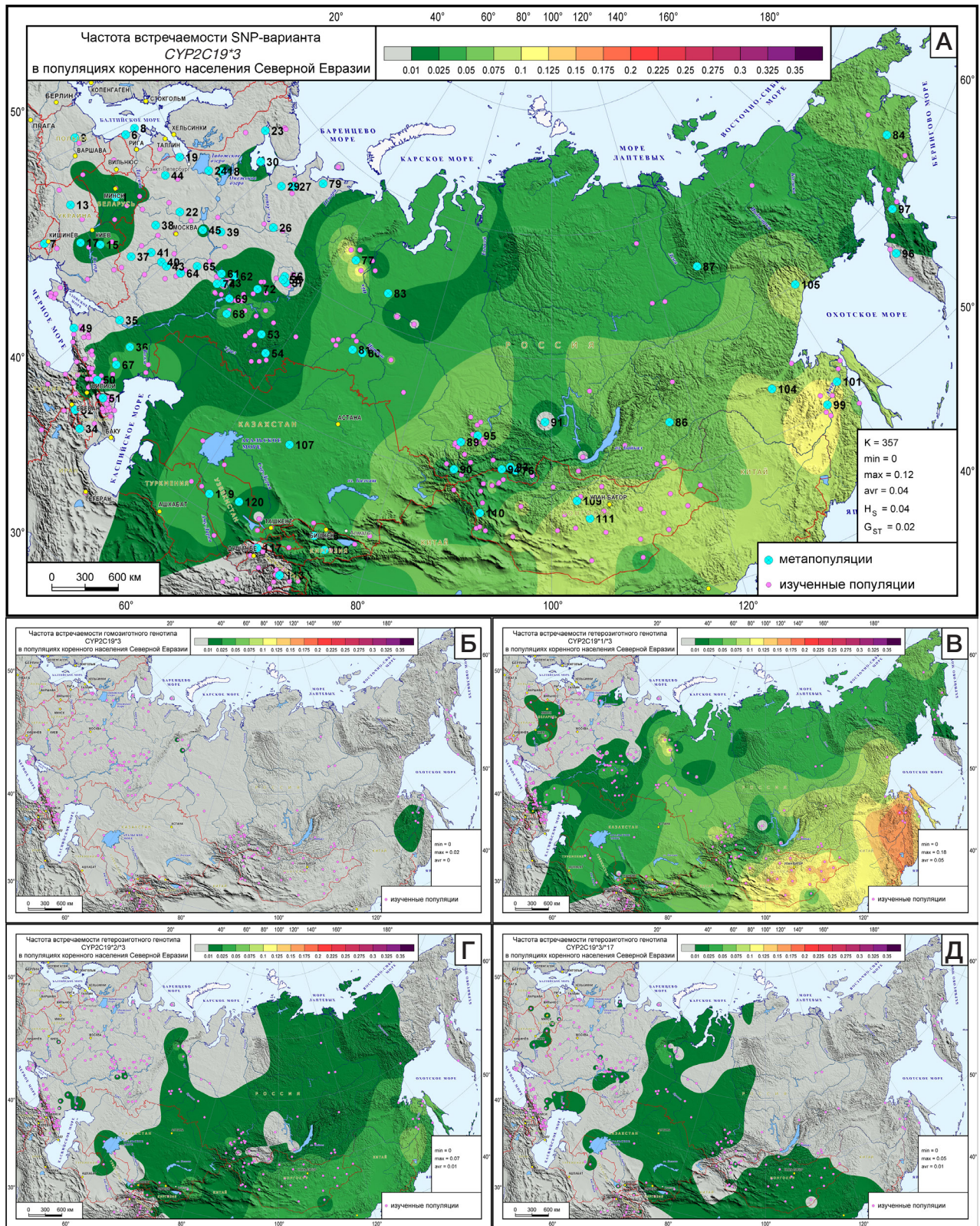
Гетерозигота \*3/\*17 (рис. 4Д), кодирующая метаболизаторы промежуточной активности, обнаружена с крайне низкими частотами ( $0 < q < 0,05$ ) и практически отсутствует как на западе, так и на востоке Северной Евразии. География ее своеобразна: ареал наличия

\*3/\*17 тянется непрерывной полосой от обских угров на севере до народов Средней Азии, уходя затем на восток в Монголию и Восточную Азию.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Народонаселение Северной Евразии является зоной древнейшего — со времен палеолита — взаимодействия крупнейших расовых стволов человечества: западного (европеоиды) и восточного (монголоиды). Это взаимодействие нашло убедительное отражение на картах SNP-маркеров CYP2C19 (рис. 1–4). Но при этом не менее убедительно показано, сколь жестким и неточным является сведение реальной картины изменчивости этих вариантов к прямолинейной схеме двух расовых полюсов.

Информация о том, что CYP2C19\*2 встречается у европеоидов (15%) в два раза реже, чем у монголоидов Восточной Азии (31%) [5], явно недостаточна. Подлинная ситуация намного сложнее — реальная изменчивость \*2 (рис. 2) является наложением на общий долготный вектор изменчивости широтного вектора в Сибири и дополнительного максимума в Европе. Поэтому для применения в фармакогенетике столь востребовано использование конкретных данных о генофондах народов России и сопредельных стран. Такие данные о частотах четырех вариантов CYP2C19 во многих этносах или их группах приведены в табл. 1: для варианта \*2 эта информация охватывает 79 популяций с суммарной выборкой 6346 индивидов. И при размахе изменчивости частоты \*2 от  $q = 0$  до  $q = 0,43$ , как ее минимум (чукчи,  $q = 0$ ), так и ее максимум (негидальцы, нивхи, ульчи;  $q = 0,43$ ) находятся в одном регионе — на Дальнем Востоке России. Такой прецедент свидетельствует о невозможности оперировать обобщенными этнорасовыми категориями и необходимости дифференцированного подхода. В русских



**Рис. 3.** Пространственная изменчивость *CYP2C19\*3* в коренном народонаселении России и сопредельных стран. **А.** Геногеография частоты SNP-варианта *CYP2C19\*3*. **Б.** Геногеография частоты генотипа *\*3/\*3*. **В.** Геногеография частоты генотипа *\*3/\*2*. **Г.** Геногеография частоты генотипа *\*3/\*17*

популяциях частота *CYP2C19\*2* составляет около 11% [6], но при этом она варьирует в очень широких пределах: от  $q = 0,02$  в Нижегородской области до  $q = 0,18$  в Архангельской, Брянской и Смоленской областях.

Для варианта *\*17* в литературе указаны более резкие этнорасовые различия: от  $q = 0,22$  у европеоидов до  $q = 0,02$

у монголоидов Восточной Азии [5]. Для европейских популяций в публикациях отмечено повышение частоты *\*17* в Центральной и Восточной Европе ( $0,25 < q < 0,33$ ) при ее понижении на севере ( $0,19 < q < 0,22$ ), на юге (до  $q = 0,18$ ) и на западе ( $q = 0,17$ ) Европы [18, 19]. Полученные нами данные о частоте варианта *\*17*, представленные

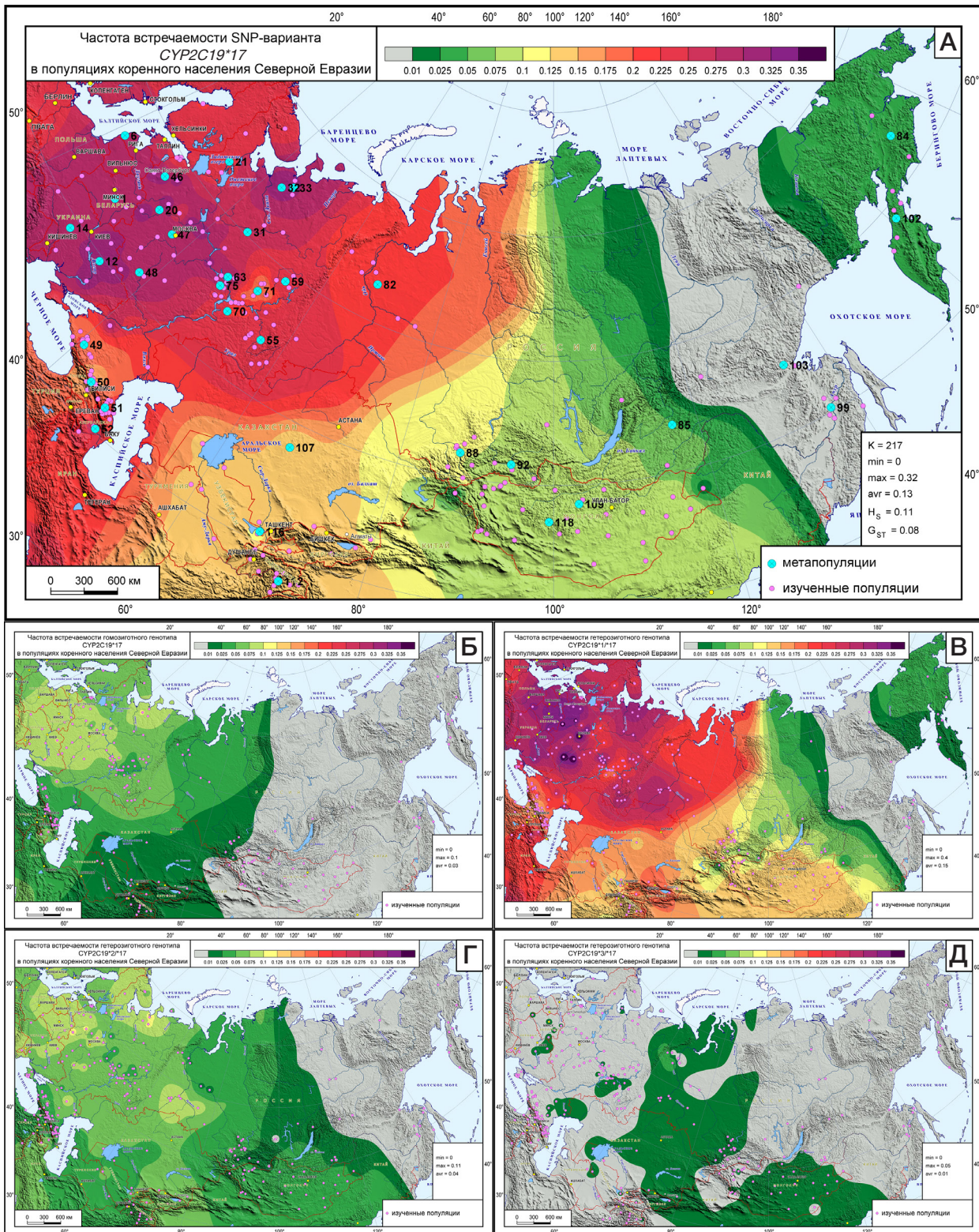
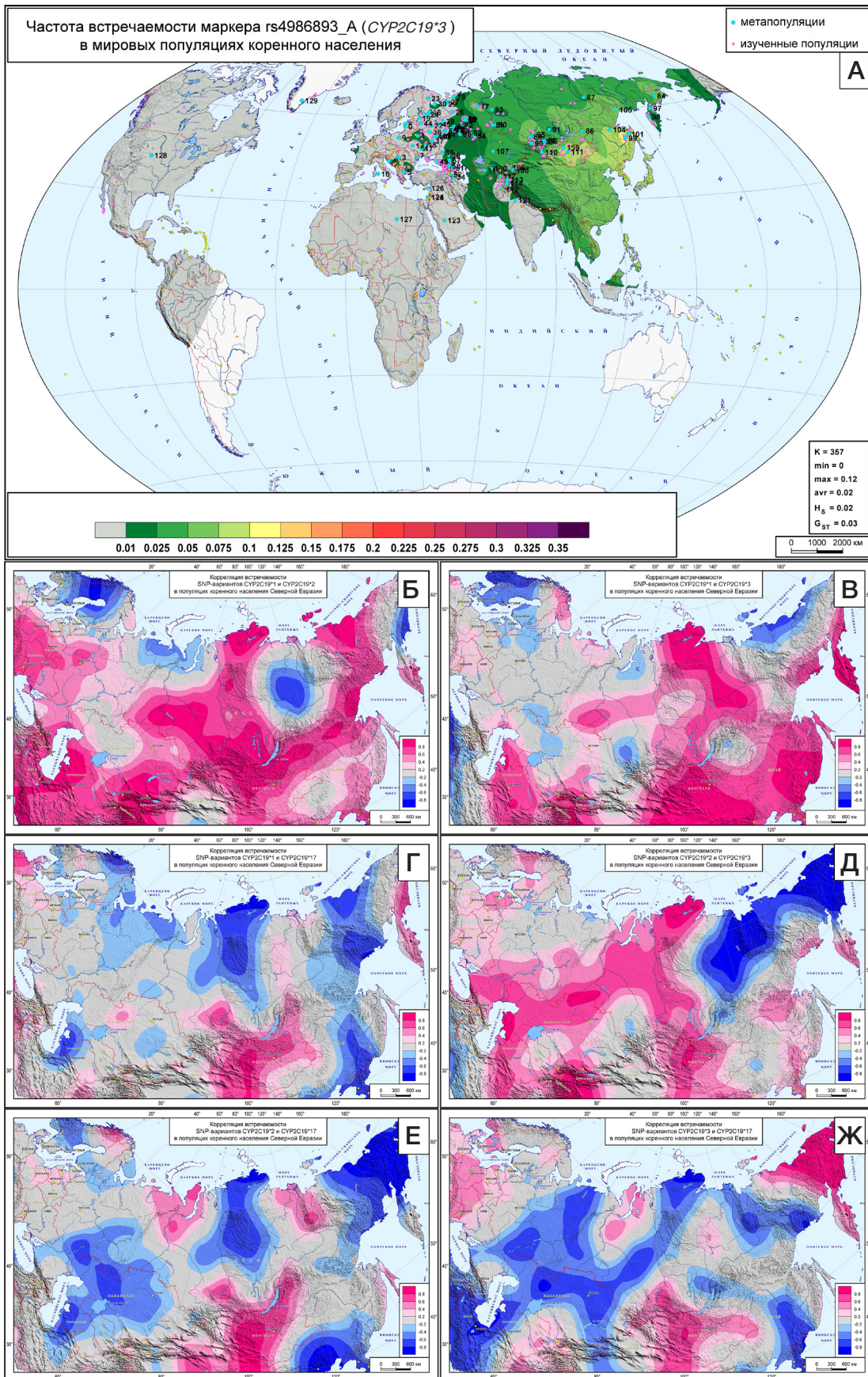


Рис. 4. Пространственная изменчивость *CYP2C19\*17* в коренном народонаселении России и сопредельных стран. А. Геноегеография частоты SNP-варианта *CYP2C19\*17*. Б. Геноегеография частоты генотипа \*17/\*17. В. Геноегеография частоты генотипа \*17/\*1. Г. Геноегеография частоты генотипа \*17/\*2. Д. Геноегеография частоты генотипа \*17/\*3

в табл. 1 для 35 популяций с суммарной выборкой 3313 индивидов, демонстрируют близкий евразийский диапазон частоты \*17 ( $0 < q < 0,32$ ). При этом у европеоидов она варьирует в пределах от  $q = 0,15$  у народов Южной Европы до  $q = 0,32$  на севере у русских Архангельской области. У широкого круга популяций, условно относимых к монголоидам, размах изменчивости столь же велик: от

$q = 0$  на Дальнем Востоке до  $q = 0,31$  у марийцев Предуралья. Поэтому столь необходим анализ реальной картины геноегеографической изменчивости вместо использования прямолинейной схемы «европеоиды-монголоиды».

Представленные в работе данные (табл. 1, 2) несут важную информацию о многих этнических группах России и сопредельных стран, население которых массово



**Рис. 5.** Корреляционные карты между паттернами изменчивости частот вариантов \*1, \*2, \*3, \*17 и геогеография CYP2C19\*3 в коренном народонаселении мира. **А.** Пространственная изменчивость CYP2C19\*3 в коренном народонаселении мира. **Б.** Корреляционная карта между паттернами частот вариантов \*1 и \*2. **В.** Корреляционная карта между паттернами частот вариантов \*1 и \*3. **Г.** Корреляционная карта между паттернами частот вариантов \*1 и \*17. **Д.** Корреляционная карта между паттернами частот вариантов \*2 и \*3. **Е.** Корреляционная карта между паттернами частот вариантов \*2 и \*17. **Ж.** Корреляционная карта между паттернами частот вариантов \*3 и \*17.

мигрировало в Россию. И все же эти данные охватывают лишь часть генетического разнообразия народов нашей страны. Именно поэтому столь важно знание геногеографической изменчивости (рис. 1–5), которая дает прогноз о частоте клинически значимых вариантов *CYP2C19* для тех народов, информация о которых пока отсутствует в базах данных и публикациях.

Из общих закономерностей прежде всего подчеркнем, что четкость геногеографического тренда не зависит от частоты встречаемости того или иного варианта *CYP2C19* и размаха его изменчивости (рис. 1–4).

Для вариантов \*2 и \*17 характерен сходный размах изменчивости ( $0 < q < 0,4$ ) и сходный уровень средней гетерозиготности ( $0,11 < H_s < 0,12$ ). Но если \*17 демонстрирует ярко выраженный тренд убывания частоты с запада на восток (рис. 4), то изменчивость \*2 значительно сложнее (рис. 2). На это явное различие между \*2 и \*17 указывает и показатель межпопуляционной изменчивости  $G_{ST}$ : межпопуляционные различия \*2 ( $G_{ST} = 0,02$ ) в 4 раза меньше, чем \*17 ( $G_{ST} = 0,08$ ). При этом у более редкого ( $0 < q < 0,1$ ) маркера \*3 тренд выражен очень четко (рис. 3), что и приводит к тому же размаху межпопуляционных различий ( $G_{ST} = 0,02$ ), что и для \*2.

Корреляционные карты (рис. 5) указывают на зоны сходства в паттернах изменчивости частот \*1, \*2, \*3, \*17 (положительная корреляция отражена на корреляционных картах красными тонами) и на области противоположных векторов их изменчивости (отрицательная корреляция показана на корреляционных картах синими тонами). Совокупность шести корреляционных карт (рис. 5Б–Ж) демонстрирует, что при общем сходстве между паттернами изменчивости частот \*1, \*2, \*3, \*17 всегда присутствуют регионы, в которых общая закономерность сменяется на противоположный знак корреляции. Очевидно сходство между геногеографией \*1 и \*2 (рис. 5Б) по их сочетанию долготного и широтного трендов (красные тона), но на севере обнаруживается ряд исключений с отрицательной корреляцией между картами \*1 и \*2 (синие тона). Ярко выраженное сходство между паттернами карт \*2 и \*3 (рис. 5Д) нарушено на северо-востоке региона (синие тона отрицательной корреляции). Хотя в целом векторы изменения частоты \*3 и \*17 противоположны (отрицательная корреляция), но далеко не всегда альтернативны: в части регионов (Зарубежная Европа, обские устья, Средняя Азия, Южная Сибирь, север Дальнего Востока) наблюдается положительная

корреляция между этими двумя картами (рис. 5Ж). В целом корреляционные карты убедительно показывают, что, даже обнаружив общие тренды в изменчивости биомаркеров фармакогенетики, необходимо продолжать изучение каждого из народов многонациональной России. Сколь эта изменчивость может быть велика, будет показано для народов Кавказского региона в планируемой публикации. Именно поэтому столь необходимо приближение к реальной картине геногеографической изменчивости фармакогенетических биомаркеров и создание их картографических атласов для разных регионов России.

## Выводы

В работе приведены данные о частотах SNP-маркеров *CYP2C19*\*1, \*2, \*3, \*17 и их фармакогенетически значимых генотипах в основных этнических группах России и сопредельных стран. Геногеографическая изменчивость *CYP2C19*\*1 (по данным о 2261 индивидуе из 53 популяций) совмещает долготный тренд увеличения частоты с запада на юго-восток Северной Евразии и широтную изменчивость роста частоты с севера на юг в азиатской части региона. Пространственная изменчивость *CYP2C19*\*2 (6346 индивидов, 79 популяций) характеризуется сходной изменчивостью с \*1, но оба тренда — и долготный, и широтный — нарушаются локальными экстремумами. Геногеография *CYP2C19*\*3 (7517 индивидов, 92 популяции) имеет более ярко выраженный долготный тренд закономерного возрастания частоты от 0 на западе до 12% на востоке и юго-востоке Северной Евразии. Этот максимум является мировым: область высоких частот сосредоточена в Восточной Азии с пиком частоты в Приамурье. Геногеографическая изменчивость *CYP2C19*\*17 (3313 индивидов, 35 популяций) отличается от предыдущих выразительным долготным трендом с противоположным направлением — падения частоты с запада на юго-восток. Корреляционные карты частот вариантов *CYP2C19*\*1, \*2, \*3, \*17 указывают регионы, в которых нарушено сходство между основными паттернами изменчивости частот этих вариантов гена *CYP2C19*. Для практического использования в фармакогенетике важно, что до тех пор, пока современные данные охватывают не все народы России, карты геногеографической изменчивости впервые дают прогноз о частоте вариантов *CYP2C19*\*1, \*2, \*3, \*17 и их фармакогенетически значимых генотипах для тех популяций, информация о которых отсутствует.

## Литература

1. Mini E, Nobili S. Pharmacogenetics: implementing personalized medicine. Clinical cases in mineral and bone metabolism. 2009; 6 (1):17.
2. Samani NJ, Tomaszewski M, Schunkert H. The personal genome — the future of personalised medicine? The Lancet. 2010; 375 (9725): 1497–8.
3. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. New England journal of medicine. 2015; 372 (9): 793–5.
4. Sinitsina II, Boyarko AV, Temirbulatov II, Sychev DA, Akmalova KA, Sozaeva ZA, et al. CYP2C9 gene polymorphisms influence on antihypertensive effectiveness and hypouricemic effect of losartan among patients with arterial hypertension: an observational study. Drug Metabolism and Personalized Therapy. 2022; 38 (2): 163–8.
5. Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, Gammal RS, Sabatine MS, Stein CM, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2022 update. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2022; 112 (5): 959–67.
6. Niu X, Mao L, Huang Y, Baral S, Li JY, Gao Y, et al. CYP2C19 polymorphism and clinical outcomes among patients of different races treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis. Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]. 2015; 35 (2): 147–56.
7. Gaikovitch EA, Cascorbi I, Mrozikiewicz PM, Brockmüller J, Frötschl R, Köpke K, et al. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. European journal of clinical pharmacology. 2003; 59: 303–12.
8. Johnson JA, Caudle KE, Gong L, Whirl-Carrillo M, Stein CM, Scott SA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium

- (CPIC) guideline for pharmacogenetics-guided warfarin dosing: 2017 update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2017; 102 (3): 397–404.
9. Пылёв В. Ю., Агджоян А. Т., Горин И. О., Петрушенко В. С., Почешхова Э. А., Балановская Е. В., и др. Популяционный биобанк как основа для выявления пространственной изменчивости клинически значимых фармакогенетических биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022; 21 (11): 114–34.
  10. Балановская Е. В., Петрушенко В. С., Кошель С. М., Почешхова Э. А., Черневский Д. К., Балановский О. П., и др. Картографический атлас распространения 45 фармакогенетических маркеров в народонаселении России и сопредельных стран. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2020 (6): 39–52.
  11. Балановская Е. В., Горин И. О., Пономарев Г. Ю., Пылёв В. Ю., Петрушенко В. С., Агджоян А. Т., и др. Следы взаимодействия финноязычного, славянского и тюркоязычного населения в современном генофонде и их отражение в фармакогенетике. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2022; 2: 20–9.
  12. Балановская Е. В., Напольских В. В., Чураков В. С., Пислегин Н. В., Записецкая Ю. С., Балановский О. П., и др. Генофонды удмуртов и бесермян в контексте финно-угорских и других окружающих народов: полногеномные и фармакогенетические данные. *Ежегодник финно-угорских исследований*. 2022; 2: 328–46.
  13. Balanovsky O, Petrusenko V, Gorin I, Agdzhojan A, Balanovska E, Sychev D, et al. Variation of genomic sites associated with severe Covid-19 across populations: global and national patterns. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2021: 1391–402.
  14. Chang CC, Chow CC, Tellier LC, Vattikuti S, Purcell SM, Lee JJ. Second-generation PLINK: rising to the challenge of larger and richer datasets. *Gigascience*. 2015; 4 (1): s13742–015.
  15. GG-base [cited 2022 Sep 10]. Available from: <https://gg-base.org/>.
  16. Балановская Е. В., Жабагин М. К., Агджоян А. Т., Чухряева М. И., Маркина Н. В., Асылгузжин Р. Р., и др. Популяционные биобанки: принципы организации и перспективы применения в геногеографии и персонализированной медицине. *Генетика*. 2016; 52 (12): 1371–87.
  17. Кошель С. М. Геоинформационные технологии в геногеографии. *Современная географическая картография*. 2012; с. 158–8.
  18. Petrović J, Pešić V, Lauschke VM. Frequencies of clinically important CYP2C19 and CYP2D6 alleles are graded across Europe. *European journal of Human Genetics*. 2020; 28 (1): 88–94.
  19. Pedersen RS, Brasch-Andersen C, Sim SC, et al. Linkage disequilibrium between the CYP2C19\*17 allele and wildtype CYP2C8 and CYP2C9 alleles: identification of CYP2C haplotypes in healthy Nordic populations. *European journal of clinical pharmacology*. 2010; 66: 1199–1205.20.

## References

1. Mini E, Nobili S. Pharmacogenetics: implementing personalized medicine. *Clinical cases in mineral and bone metabolism*. 2009; 6 (1):17.
2. Samani NJ, Tomaszewski M, Schunkert H. The personal genome — the future of personalised medicine? *The Lancet*. 2010; 375 (9725): 1497–8.
3. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *New England journal of medicine*. 2015; 372 (9): 793–5.
4. Sinitsina II, Boyarko AV, Temirbulatov II, Sychev DA, Akmalova KA, Sozaeva ZA, et al. CYP2C9 gene polymorphisms influence on antihypertensive effectiveness and hypouricemic effect of losartan among patients with arterial hypertension: an observational study. *Drug Metabolism and Personalized Therapy*. 2022; 38 (2): 163–8.
5. Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, Gammal RS, Sabatine MS, Stein CM, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2022 update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2022; 112 (5): 959–67.
6. Niu X, Mao L, Huang Y, Baral S, Li JY, Gao Y, et al. CYP2C19 polymorphism and clinical outcomes among patients of different races treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]*. 2015; 35 (2): 147–56.
7. Gaikovitch EA, Cascorbi I, Mrozikiewicz PM, Brockmüller J, Frötschl R, Köpke K, et al. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. *European journal of clinical pharmacology*. 2003; 59: 303–12.
8. Johnson JA, Caudle KE, Gong L, Whirl-Carrillo M, Stein CM, Scott SA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for pharmacogenetics-guided warfarin dosing: 2017 update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2017; 102 (3): 397–404.
9. Pyljov VJu, Agdzhojan AT, Gorin IO, Petrusenko VS, Pocheshhova JeA, Balanovskaja EV i dr. Populjacionnyj biobank kak osnova dlja vyjavlenija prostranstvennoj izmenchivosti klinicheski znachimyh farmakogeneticheskikh biomarkerov serdechno-sosudistyh zabolevanij. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. 2022; 21 (11): 114–34. Russian.
10. Balanovska EV, Petrusenko VS, Koshel SM, Pocheshkhova EA, Chernevskiy DK, Mirzaev KB, Abdullaev ShP, Balanovsky OP, et al. Cartographic atlas of frequency variation for 45 pharmacogenetic markers in populations of Russia and its neighbor states. *Bulletin of RSMU*. 2020 (6): 38–51.
11. Balanovska EV, Gorin IO, Ponomarev GYu, Pylev VYu, Petrusenko VS, Markina NV, Mamaeva AD, Larin AK, Agdzhojan AT et al. Footprints of interaction among Finnic-speaking, Slavic, and Turkic-speaking populations in modern gene pool and their reflection in pharmacogenetics. *Bulletin of RSMU*. 2022; 2: 20–9.
12. Balanovska EV, Napolskih VV, Churakov VS, Pislegin NV, Zapiseckaja YuS, Balanovsky OP, i dr. Genofondy udmurtov i besermjan v kontekste finno-ugorskih i drugih okružhajushhih narodov: polnogenomnye i farmakogeneticheskie dannye. *Ezhegodnik finno-ugorskih issledovanij*. 2022; 2: 328–46. Russian.
13. Balanovsky O, Petrusenko V, Gorin I, Agdzhojan A, Balanovska E, Sychev D, et al. Variation of genomic sites associated with severe Covid-19 across populations: global and national patterns. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2021: 1391–402.
14. Chang CC, Chow CC, Tellier LC, Vattikuti S, Purcell SM, Lee JJ. Second-generation PLINK: rising to the challenge of larger and richer datasets. *Gigascience*. 2015; 4 (1): s13742–015.
15. GG-base [cited 2022 Sep 10]. Available from: <https://gg-base.org/>.
16. Balanovska EV, Zhabagin MK, Agdzhojan AT, Chuhryaeva MI, Markina NV, Asylguzhin RR, i dr. Populjacionnye biobanki: principy organizacii i perspektivy primeneniya v genogeografii i personalizirovannoj medicine. *Genetika*. 2016; 52 (12): 1371–87. Russian.
17. Koshel SM. Geoinformacionnye tehnologii v genogeografii. *Sovremennaja geograficheskaja kartografija*. 2012; с. 158–8. Russian.
18. Petrović J, Pešić V, Lauschke VM. Frequencies of clinically important CYP2C19 and CYP2D6 alleles are graded across Europe. *European journal of Human Genetics*. 2020; 28 (1): 88–94.
19. Pedersen RS, Brasch-Andersen C, Sim SC, et al. Linkage disequilibrium between the CYP2C19\*17 allele and wildtype CYP2C8 and CYP2C9 alleles: identification of CYP2C haplotypes in healthy Nordic populations. *European journal of clinical pharmacology*. 2010; 66: 1199–1205.20.