

УДК 575.174.015.3

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ  
ГЕНА *ABCBI* СРЕДИ КОРЕННЫХ ПОПУЛЯЦИЙ СИБИРИ© 2022 г. Т. А. Баирова<sup>1</sup>, \*, Н. В. Немчинова<sup>1</sup>, Е. В. Беляева<sup>1</sup>,  
А. Ю. Самбялова<sup>1</sup>, О. А. Ершова<sup>1</sup>, Л. В. Рычкова<sup>1</sup><sup>1</sup>Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, 664003 Россия

\*e-mail: tbairova38@mail.ru

Поступила в редакцию 17.02.2021 г.

После доработки 27.04.2021 г.

Принята к публикации 12.05.2021 г.

Проведен сравнительный анализ распространенности генотипов и аллелей полиморфных вариантов *C3435T* и *C1236T* гена множественной лекарственной устойчивости (*ABCBI*) среди подростков популяций коренных народов Северной Азии: тофаларов, эвенков, сойотов. Выборка включала 86 человек (26 тофаларов, 38 эвенков, 22 сойота). Средний возраст обследованных составил: у сойотов – 14 лет, эвенков – 13 лет, тофаларов – 12 лет. Для идентификации генотипов по изученным полиморфным вариантам использовали метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. *3435CC*-генотип и *1236CC*-генотип *ABCBI* ассоциированы с фармакорезистентностью. В выборках сойотов, эвенков и тофаларов частота *CC*-генотипа составила 31.82, 18.42 и 15.38% соответственно. Частота аллеля *3435C* гена *ABCBI* составила 0.59, 0.46 и 0.52 соответственно. Частота *1236CC*-генотипа *ABCBI* у сойотов составила 22.73%, эвенков – 18.42%, тофаларов – 7.69%. Частота аллеля *1236C* гена *ABCBI* у сойотов, эвенков и тофаларов составила соответственно 0.55, 0.58 и 0.54. Определение вариантов гена имеет значение для прогнозирования чувствительности к ксенобиотикам, в том числе к лекарственной терапии. Сходство частот вариантов *ABCBI* у коренных народов Северной Азии с таковыми в других азиатских и европейских популяциях позволяет рассматривать возможность применения стандартов и схем терапии заболеваний с использованием препаратов – субстратов Р-гликопротеина.

Ключевые слова: ген множественной лекарственной устойчивости, азиаты, коренные народы Северной Азии, *C3435T* (rs1045642), *C1236T* (rs1128503).

DOI: 10.31857/S0016675821110023

Эффективность лекарственной терапии связывают с функционированием продуктов генов множественной лекарственной устойчивости (Multidrug Drug Resistance, *MDR1*, в новой номенклатуре АТР BindingCassette, *ABCBI*) – представителя семейства ABC-транспортеров. К одному из широко представленных в организме ABC-транспортеру относят Р-гликопротеин (Р-gp) – мультиспецифический эффлюксный переносчик эндогенных соединений (стероидные гормоны, липиды, факторы активации тромбоцитов, альдостерон, β-амилоид, пептиды и различные интерлейкины) [1], лекарств и ксенобиотиков с различными структурами: противоопухолевые препараты, антигистаминные препараты, нейролептики, антидепрессанты, противосудорожные препараты, антимикробные и антиретровирусные препараты и др. [1–5]. Р-gp обнаруживают на апикальной мембране эндотелиоцитов гистогематических барьеров [6].

*ABCBI* кодирует Р-гликопротеин, располагается на 7-й хромосоме, регион q21.12, содержит 28 экзонов [7]. *ABCBI* полиморфен, описано 648 вариантов [8]. Хорошо изучены расположенные в промоторе синонимичные (не связанные с изменениями аминокислотной последовательности) однонуклеотидные замены *C3435T* (rs1045642), *C1236T* (rs1128503) из-за их высокой встречаемости в популяциях, доказанной роли в обеспечении транспорта эндогенных и токсичных экзогенных соединений, гомеостазе иммунокомпетентных клеток, роли в патогенезе заболеваний [9–13].

Данные однонуклеотидные замены связаны с измененной функциональной активностью Р-gp. Так, сотрудниками Техасского университета показано, что носителем *1236TT*-генотипа ассоциировано со снижением экспрессии белка Р-gp в плаценте на 11%, а *3435TT*-генотипа – на 16% в сравнении с носителями *CC*-генотипов [14]. По данным D. Wang с соавт. экспрессия мРНК аллеля

*3435C* в печени значительно выше, чем у аллеля *3435T* [15].

С другой стороны, результаты метаанализа с участием 1036 пациентов не продемонстрировали корреляции между *C3435T* и измененной фармакокинетикой субстрата Р-gp – иммунодепрессанта циклоспорина [16].

В отношении связи *C1236T* с фармакокинетикой лекарственных препаратов мнения разнятся: если одни исследователи сообщают о наличии ассоциации носительства данного однонуклеотидного полиморфизма с фармакокинетикой [17], то другие отрицают [18].

Не наблюдалось взаимосвязи гаплотипа *3435CT-G2677TA-1236CT* с транспортом субстратов Р-gp – сердечного гликозида дигоксина и цитостатика иматиниба [19]. Результаты исследования о влиянии *C3435T* и *C1236T* на метаболизм лекарственных средств противоречивы; механизм, с помощью которого экспрессия *ABCBI* регулируется, остается неясным [20]. Некоторые авторы основную роль в аллельной изменчивости экспрессии обоих вариантов *ABCBI* определяют изменением вторичной структуры мРНК [15, 20], другие – ее третичной структуры [21, 22].

Распространенность *C3435T* и *C1236T* варьирует в разных этносах и расах, что может определять вариативность терапии лекарственными препаратами, транспорт которых осуществляется Р-gp [23, 24]. Однако не известна распространенность указанных полиморфных вариантов среди некоторых коренных народов Северной Азии. Это побудило нас провести данное исследование.

Цель работы – проведение сравнительного анализа распространенности генотипов и аллелей полиморфных вариантов гена множественной лекарственной устойчивости (*ABCBI*) среди подростков коренных малочисленных популяций Северной Азии: сойотов, эвенков, тофаларов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 86 добровольцев из коренных этногрупп Сибири (тофаларов – 26 человек, эвенков – 38, сойотов – 22), проживающих на территории Иркутской области и Республики Бурятия. Исследованные коренные народы Сибири относятся к монголоидной расе, входят в состав малой североазиатской расы, но принадлежат к разным антропологическим типам: сойты и эвенки – к байкальскому, тофалары – к катаганскому. Эвенки и тофалары относятся к малочисленным народам России (постановление Правительства РФ от 24 марта 2000 г. № 255). Для всех народов характерен традиционный природо-ресурсный тип хозяйствования.

Средний возраст обследованных составил: у сойотов – 14 (12.5–15.5) лет, эвенков – 13 (11–15)

лет, тофаларов – 12 (11.5–15) лет. В проведенное исследование не включали родственников, по крайней мере в трех поколениях. Этническая принадлежность добровольцев устанавливалась на основании оценки генеалогии участника исследования по обеим родительским линиям до третьего поколения с помощью анкетирования.

Экспедиционные работы были проведены в 2009–2015 гг. в населенных пунктах, выбор которых определялся этническим составом населения, согласно данным Всероссийской переписи 2010 г., в том числе:

1) в пос. Орлик, Хужир, Сорок Окинского района Бурятии – территории компактного проживания сойотов. Согласно данным Всероссийской переписи населения (2010 г.) в России проживает 3608 сойотов. Сойоты являются потомками саянских самодийцев – древнейшего населения Восточных Саян. Говорили на вымершем сейчас языке, который относился к самодийской группе уральской языковой семьи. Впоследствии были подвержены тюркизации и перешли на близкий тувинскому сойотско-цаатанский язык.

2) в пос. Алыгжер, Нерха, Верхняя Гутара Нижнеудинского района Иркутской области (Тофаларии) – территории компактного проживания тофаларов. Согласно данным Всероссийской переписи населения (2010 г.) в России проживает 762 тофалара. В настоящее время тофалары проживают на территории Восточных Саян в пределах трех муниципальных образований, объединенных историко-культурным названием Тофалария и расположенных на юге Иркутской области, в труднопроходимой местности. Связи с областным центром г. Иркутском нет. Связь с районным центром г. Нижнеудинском осуществляется посредством малой авиации, сообщение между населенными пунктами – с использованием конного и авиатранспорта. Тофаларский язык принадлежит к саянской ветви восточно-тюркских языков.

3) в пос. Ербогачен Катангского района Иркутской области – территория компактного проживания эвенков, удаленная от областного центра г. Иркутска на расстоянии 1815 км. Связь с областным центром осуществляется посредством малой авиации, однако во время непогоды взлетно-посадочная грунтовая полоса размывается и связь прекращается. Согласно данным Всероссийской переписи населения (2010 г.), в России проживает 38 396 представителей этого этноса, из которых 1272 человек проживают на территории севера Иркутской области, в Катангском, Качугском, Казачинско-Ленском районах. Язык – эвенкийский. Принадлежит к тунгусо-маньчжурской группе алтайской языковой семьи (рис. 1).

В работе с подростками соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации



Рис. 1. Карта Иркутской области с указанием территорий обследованных популяций.

(World Medical Association Declaration of Helsinki 1964 г. в редакции 2013 г. (изменения внесены на 64-й Генеральной Ассамблее ВМАЮ, Бразилия)). Все участники исследования информированы о научной направленности исследования и дали свое согласие на участие в совместной работе.

Материалом для молекулярно-генетического исследования являлась ДНК, экстракцию которой проводили из цельной венозной крови. Образцы крови забирали из локтевой вены натошак в пробирки с антикоагулянтом (6%-й раствор этилендиаминтетрауксусной кислоты; ГОСТ 10652-73). Для выделения ДНК использовали наборы реагентов ДНК-сорб-В (ООО «НекстБио», Россия). Экстракцию ДНК осуществляли согласно протоколу производителя набора реагентов. Типирование полиморфных вариантов *C3435T* и *C1236T* гена *ABCB1* осуществляли с помощью метода полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме «реального времени» на амплификаторе ДТ-Прайм (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). Для амплификации полиморфных вариантов гена *ABCB1* были использованы «Набор реагентов для определения полиморфизма *C1236T MDR1* (rs1128503)» и «Набор реагентов для определения полиморфизма *C3435T MDR* (rs1045642)» (ООО «Синтол», Россия). Амплификацию и детекцию результатов осуществляли в соответствии с протоколом производителя наборов реагентов.

Для обработки полученных данных применяли методы математической статистики, реализованные в лицензионном интегрированном статистическом пакете комплексной обработки данных STATISTICA 6.0. Для оценки соответствия распределения

генотипов ожидаемым значениям использовали равновесие Харди–Вайнберга (онлайн-калькулятор OEGE Hardy–Weinberg Equilibrium). Для сравнения частоты аллелей и генотипов между анализируемыми группами использовали  $\chi^2$ -критерий. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение частот генотипов и *C*-аллелей полиморфных вариантов *C3435T* и *C1236T* в исследуемых выборках подростков представлено в табл. 1.

Распределение генотипов изученных полиморфных вариантов гена *ABCB1* выявило отклонение от закона Харди–Вайнберга ( $H_0$ ) в выборках тофаларов (оба полиморфных варианта) и эвенков (полиморфный вариант *C1236T*). Во всех случаях отклонения от соответствия закону  $H_0$  связаны с увеличением частоты гетерозигот. Сравнительный анализ распределения частот генотипов не выявил статистически значимых отличий между изучаемыми выборками как для полиморфного варианта *C3435T* ( $\chi^2 = 4.928$ ;  $d.f. = 4$ ;  $p = 0.295$ ), так и для полиморфного варианта *C1236T* ( $\chi^2 = 8.447$ ;  $d.f. = 4$ ;  $p = 0.077$ ) гена *ABCB1*. При сравнительном анализе частот аллелей статистически значимых отличий также не обнаружено ни для полиморфного варианта *C3435T* ( $\chi^2 = 1.913$ ;  $d.f. = 2$ ;  $p = 0.384$ ), ни для полиморфного варианта *C1236T* ( $\chi^2 = 0.244$ ;  $d.f. = 2$ ;  $p = 0.885$ ) гена *ABCB1*. Результаты сравнительного анализа распространенности *3435C* и

**Таблица 1.** Распределение частоты генотипов и аллелей полиморфных вариантов *C3435T* и *C1236T ABCBI* в популяционных выборках подростков

Популяционные выборки	<i>N</i>	Генотип <i>CC</i> , абс (%)	Генотип <i>CT</i> , абс (%)	Генотип <i>TT</i> , абс (%)	Аллель <i>C</i> , %	<i>H<sub>e</sub></i>	<i>H<sub>o</sub></i>	$\chi^2$	Соответствие равновесию Харди–Вайнберга
<i>C3435T</i>									
Сойоты	22	7 (31.82)	12 (54.55)	3 (13.64)	59.09	0.4835 ± 0.0305	0.5455 ± 0.1062	0.36	<i>p</i> > 0.05
Эвенки	38	7 (18.42)	21 (55.26)	10 (26.32)	46.05	0.4969 ± 0.0128	0.5526 ± 0.0807	0.44	<i>p</i> > 0.05
Тофалары	26	4 (15.38)	19 (73.08)	3 (11.54)	51.92	0.4993 ± 0.0144	0.7308 ± 0.087	6.59	<i>p</i> < <b>0.05</b>
<i>C1236T</i>									
Сойоты	22	5 (22.73)	14 (63.64)	3 (13.64)	54.55	0.4959 ± 0.0206	0.6364 ± 0.1026	1.81	<i>p</i> > 0.05
Эвенки	38	7 (18.42)	30 (78.95)	1 (2.63)	57.89	0.4875 ± 0.0198	0.7895 ± 0.0661	14.6	<i>p</i> < <b>0.001</b>
Тофалары	26	2 (7.69)	24 (92.31)	0	53.85	0.497 ± 0.017	0.9231 ± 0.0523	15.5	<i>p</i> < <b>0.001</b>

Примечание. *N* – число индивидов в выборке, *H<sub>e</sub>* – ожидаемая гетерозиготность, *H<sub>o</sub>* – наблюдаемая гетерозиготность, *p* – уровень значимости соответствия равновесию Харди–Вайнберга. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия.

*I236C* гена *ABCBI* в популяциях Азии представлены в табл. 2.

Сравнительный анализ распространенности полиморфных вариантов *C3435T* и *C1236T* гена *ABCBI* свидетельствует о различиях распространенности аллелей между эвенками и узбеками за счет большей частоты встречаемости предкового аллеля *3435C* у узбеков. Распространенность аллеля *I236C* выше среди изучаемых коренных народов Сибири, чем у коренных жителей Узбекистана.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Мы описали распределение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов *C3435T* и *C1236T* гена *ABCBI* в выборках малых коренных народов Северной Азии: тофаларов, эвенков, сойотов. Выявлено отклонение от равновесия Ха–В в выборках тофаларов и эвенков в сторону увеличения частоты гетерозигот, что, вероятно, обусловлено высокой частотой межэтнических браков и метисацией коренного населения, несмотря на отсутствие указаний респондентов на данный факт. О высокой метисации среди тофаларов указывают сотрудники Института цитологии и генетики СО РАН, свидетельствующие, что доля браков с пришлым населением высока и составляла по состоянию на 1990-й год до 50% [29]. Отсутствие данных по другим изучаемым этносам позволяет нам обратиться к результатам Всероссийской переписи населения, зарегистрировавшей 12% этнически смешанных браков в Российской Федерации [30], что могло отразиться на популяционно-гене-

тических процессах коренных малочисленных народов Северной Азии. Высокая частота гетерозигот позволяет, с одной стороны, стабилизировать генофонд, с другой, поддерживать наследственное разнообразие в малой популяции. Как указывал в 1962 г. Алан Робертсон, гетерозиготное преимущество – это “сила, поддерживающая генетическую изменчивость в популяциях” [31].

Полученные данные по частотам *C*-аллелей полиморфных вариантов *C3435T* и *C1236T* среди коренных популяций Северной Азии находятся в пределах вариаций частот этих аллелей среди представителей разных рас, кроме африканцев, частота предкового *C*-аллеля обоих полиморфных вариантов у жителей достигает 85–91% (*p* > 0.05) [32] (табл. 3).

Имеется малое количество данных о генофонде популяций Сибири, особенно о генофонде малочисленных коренных этнических групп: сойотов, тофаларов, эвенков, в том числе о частотах генов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков [33, 34]. Результаты представленного исследования свидетельствуют о сопоставимости частот предковых *C*-аллелей полиморфных вариантов *C1236T* и *C3435T* в изученных выборках с аналогичными данными в популяциях Европы, Латинской Америки и Азии [8]. Однако наши выводы следует считать предварительными из-за малочисленности изученных выборок, тем не менее полученные нами данные указывают на применимость у представителей коренных малочисленных народов Северной Азии стандартных клинических схем лечения с использованием препара-

**Таблица 2.** Сопоставление частотных характеристик распространенности предковых C-аллелей полиморфных вариантов S3435T и S1236T ABCB1 с аналогичными данными в других популяциях Азии

Популяции [ссылка]	S3435T (%)				S1236T (%)					
	N	C- <i>al.</i> , %	эвенки (46.05)	сойоты (59.90)	тофалары (51.92)	N	C- <i>al.</i> , %	эвенки (57.89)	сойоты (54.55)	тофалары (53.85)
Вьетнам [8]	99	40.4	z = 0.712 p = 0.477	z = 2.189 p = 0.029	z = 1.337 p = 0.181	99	57.6	z = -0.093 p = 0.926	z = 0.201 p = 0.840	z = 0.329 p = 0.742
Япония [8]	104	48.1	z = 0.172 p = 0.863	z = 1.256 p = 0.209	z = 0.338 p = 0.736	104	60.1	z = 0.199 p = 0.842	z = 0.512 p = 0.609	z = 0.662 p = 0.508
Китай, Пекин [8]	103	37.9	z = 1.102 p = 0.270	z = 2.518 p = 0.012	z = 1.681 p = 0.093	103	69.9	z = 1.756 p = 0.079	z = 1.792 p = 0.073	z = 2.029 <b>p = 0.042</b>
Тыва [25]	142	43	z = 0.346 p = 0.729	z = 1.933 p = 0.053	z = 1.036 p = 0.299	142	46	z = 1.713 p = 0.087	z = 0.895 p = 0.371	z = 0.891 p = 0.373
Чукчи [26]	77	39.0	z = 0.879 p = 0.379	z = 2.293 p = 0.022	z = 1.468 p = 0.142	77	40.9	z = 2.289 p = 0.022	z = 1.437 p = 0.151	z = 1.464 p = 0.143
Эвены [26]	48	32.3	z = 1.684 p = 0.092	z = 2.896 p = 0.004	z = 2.156 p = 0.031	48	45.8	z = 1.422 p = 0.155	z = 0.780 p = 0.436	z = 0.763 p = 0.445
Нанайцы [27]	140	55.0	z = 1.386 p = 0.165	z = 1.508 p = 0.12	z = 0.409 p = 0.682	—	—	—	—	—
Северные киргизы [25]	41	43	z = 0.225 p = 0.822	z = 1.622 p = 0.105	z = 0.831 p = 0.406	41	40	z = 2.089 p = 0.037	z = 0.377 p = 0.169	z = 1.391 p = 0.164
Южные киргизы [25]	44	49	z = 0.220 p = 0.826	z = 0.997 p = 0.319	z = 0.159 p = 0.874	44	43	z = 1.745 p = 0.081	z = 1.069 p = 0.285	z = 1.068 p = 0.286
Казахи [26]	100	56.0	z = 1.345 p = 0.179	z = 0.305 p = 0.761	z = 0.371 p = 0.711	100	41.0	z = 2.381 p = 0.017	z = 1.474 p = 0.141	z = 1.508 p = 0.132
Узбеки [28]	60	76.6	z = 3.568 <b>p &lt; 0.001</b>	z = 2.373 p = 0.018	z = 1.656 p = 0.096	60	26.7	z = 6.595 <b>p &lt; 0.001</b>	z = 7.644 <b>p &lt; 0.001</b>	z = 5.593 <b>p &lt; 0.001</b>
Пакистан [8]	96	51.0	z = 0.595 p = 0.552	z = 0.899 p = 0.369	z = -0.039 p = 0.969	96	53.1	z = 0.574 p = 0.566	z = 0.006 p = 0.995	z = -0.061 p = 0.952
Индийцы (Британия) [8]	102	59.3	z = 1.850 p = 0.064	z = -0.096 p = 0.924	z = 0.805 p = 0.421	102	59.3	z = 0.077 p = 0.939	z = 0.411 p = 0.681	z = 0.554 p = 0.580
Бангладеш [8]	86	61.0	z = 2.05 p = 0.04	z = -0.040 p = 0.968	z = 1.005 p = 0.315	86	62.8	z = 0.620 p = 0.536	z = 0.855 p = 0.393	z = 1.030 p = 0.303

Примечание. Полу жирным шрифтом выделены статистически значимые отклонения,  $p < 0.001$  (с поправкой Бонферрони).

**Таблица 3.** Сопоставление частотных характеристик распространенности предковых *C*-аллелей полиморфных вариантов *S3435T* и *S1236T ABCVI* с аналогичными данными в популяциях Европы, Африки и Латинской Америки

Популяции [8]	<i>S3435T</i> (%)					<i>S1236T</i> (%)				
	<i>N</i>	<i>C-al.</i> , %	эвенки (46.05)	сойоты (59.90)	тофалары (51.92)	<i>N</i>	<i>C-al.</i> , %	эвенки (57.89)	сойоты (54.55)	тофалары (53.85)
Европа										
Италия	107	53.3	$z = 0.579$ $p = 0.562$	$z = 0.331$ $p = 0.741$	$z = -0.093$ $p = 0.926$	107	57.9	$z = -0.190$ $p = 0.849$	$z = 0.053$ $p = 0.958$	$z = 0.153$ $p = 0.878$
Британия, Шотландия	91	47.3	$z = -0.064$ $p = 0.949$	$z = 0.823$ $p = 0.410$	$z = 0.193$ $p = 0.847$	91	57.7	$z = -0.176$ $p = 0.861$	$z = 0.028$ $p = 0.978$	$z = 0.125$ $p = 0.900$
Финляндия	99	42.4	$z = 0.193$ $p = 0.847$	$z = 1.254$ $p = 0.210$	$z = 0.648$ $p = 0.517$	99	57.1	$z = -0.109$ $p = 0.913$	$z = -0.020$ $p = 0.984$	$z = 0.075$ $p = 0.940$
Русские	90	57	$z = 0.941$ $p = 0.347$	$z = 0.006$ $p = 0.995$	$z = 0.235$ $p = 0.814$	90	45	$z = 1.139$ $p = 0.255$	$z = 0.566$ $p = 0.571$	$z = 0.573$ $p = 0.566$
Африка										
Нигерия	99	88.3	$z = 5.003$ $p < 0.001$	$z = 2.903$ $p = 0.004$	$z = 3.906$ $p < 0.001$	99	89.9	$z = 4.034$ $p < 0.001$	$z = 3.721$ $p < 0.001$	$z = 4.007$ $p < 0.001$
Гамбия	113	81.0	$z = 3.951$ $p < 0.001$	$z = 1.891$ $p = 0.059$	$z = 2.858$ $p = 0.004$	113	83.6	$z = 3.041$ $p = 0.002$	$z = 2.768$ $p = 0.006$	$z = 3.041$ $p = 0.002$
Кения	99	85.9	$z = 4.593$ $p < 0.001$	$z = 2.520$ $p = 0.012$	$z = 3.505$ $p < 0.001$	99	88.9	$z = 3.846$ $p < 0.001$	$z = 3.538$ $p < 0.001$	$z = 3.821$ $p < 0.001$
Латинская Америка										
Пуэрто-Рико	104	57.2	$z = 0.990$ $p = 0.322$	$z = -0.005$ $p = 0.996$	$z = 0.264$ $p = 0.792$	104	59.6	$z = -0.009$ $p = 0.993$	$z = 0.199$ $p = 0.842$	$z = 0.310$ $p = 0.757$
Мексиканцы (США)	64	52.3	$z = 0.406$ $p = 0.685$	$z = 0.369$ $p = 0.712$	$z = -0.200$ $p = 0.841$	64	53.1	$z = 0.264$ $p = 0.792$	$z = -0.130$ $p = 0.896$	$z = -0.168$ $p = 0.866$
Колумбия	94	55.9	$z = 0.834$ $p = 0.404$	$z = 0.102$ $p = 0.919$	$z = 0.138$ $p = 0.890$	94	57.4	$z = -0.143$ $p = 0.886$	$z = 0.004$ $p = 0.997$	$z = 0.100$ $p = 0.921$
Перу	85	62.4	$z = 1.497$ $p = 0.134$	$z = -0.031$ $p = 0.975$	$z = 0.726$ $p = 0.468$	85	67.1	$z = 0.781$ $p = 0.435$	$z = 0.847$ $p = 0.397$	$z = 0.998$ $p = 0.318$

Примечание. Полу жирным шрифтом выделены статистически значимые отклонения,  $p < 0.0015$  (с поправкой Бонферрони).

тов, транспорт которых осуществляется системой P-гр.

Таким образом, сравнительный анализ частот аллелей и генотипов указывает на отсутствие статистически значимых различий встречаемости предковых C-аллелей полиморфных вариантов C1236T и C3435T как между выборками коренных популяций Северной Азии (сойтов, эвенков, тофаларов), так и с популяциями Европы, Азии и Латинской Америки. Сходство частот аллелей коренных народов Северной Азии с азиатскими и европейскими популяциями дает возможность применить использование общепринятых клинических рекомендаций для назначения лекарств – субстратов P-гр у представителей малочисленных коренных народов Северной Азии.

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национально-го комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Sharom F.J.* ABC multidrug transporters: structure, function and role in chemoresistance // *Pharmacogenomics*. 2008. V. 9. № 1. P. 105–127. <https://doi.org/10.2217/14622416.9.1.105>
2. *Sarginson J.E., Lazzeroni L.C., Ryan H.S. et al.* ABCB1 (*MDR1*) polymorphisms and antidepressant response in geriatric depression // *Pharmacogenetics and Genomics*. 2010. V. 20. № 8. P. 467–475. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e32833b593a>
3. *Sun J., He Z.G., Cheng G. et al.* Multidrug resistance P-glycoprotein: Crucial significance in drug disposition and interaction // *Med. Sci. Monit*. 2004. V. 10. № 1. P. RA5–RA14.
4. *Marques P., Courand P.Y., Gouin-Thibault I. et al.* P-glycoprotein influences urinary excretion of aldosterone in healthy individuals // *J. Hypertension*. 2019. V. 37. № 11. P. 2225–2231. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002150>
5. *Gameiro M., Silva R., Rocha-Pereira C. et al.* Cellular models and in vitro assays for the screening of modulators of P-gp, MRP1 and BCRP // *Molecules*. 2017. V. 22. № 4. P. 600. <https://doi.org/10.3390/molecules22040600>
6. *Якушева Е.Н., Черных И.В., Бирюкова А.С.* Характеристика гликопротеина-P как белка транспортера лекарственных веществ // *Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова*. 2011. № 3. С. 142–146.
7. *Callaghan R., Berridge G., Ferry D.R., Higgins C.F.* The functional purification of P-glycoprotein is dependent on maintenance of a lipid-protein interface // *BiochimBiophysActa*. 1997. V. 1328. № 2. P. 109. [https://doi.org/10.1016/s0005-2736\(97\)00079-5](https://doi.org/10.1016/s0005-2736(97)00079-5)
8. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ABCB1&keywords=ABCB1>
9. *Ahmed S.S., Husain R.A., Kumar S., Ramakrishnan V.* Association between *MDR1* gene polymorphisms and Parkinson's disease in Asian and Caucasian populations: a meta-analysis // *J. Neurol. Sci*. 2016. V. 368. P. 255–262. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.07.041>
10. *Wang J., Wang B., Bi J. et al.* *MDR1* gene C3435T polymorphism and cancer risk: A meta-analysis of 34 case-control studies // *J. Cancer Res. Clin. Oncol*. 2012. V. 138. № 6. P. 979–989. <https://doi.org/10.1007/s00432-012-1171-9>
11. *Zaorska K., Zawierucha P., Świerczewska M. et al.* Prediction of steroid resistance and steroid dependence in nephrotic syndrome children // *J. Transl. Med*. 2021. V. 19. № 1. P. 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02790-w>
12. *Bossest M., Di Roio A., Caux C., Ménétrier-Caux C.* *MDR1* in immunity: friend or foe? // *OncoImmunology*. 2018. V. 7. № 12. P. e1499388. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2018.1499388>
13. *Marzolini C., Paus E., Buclin T., Kim R.B.* Polymorphisms in human *MDR1* (P-glycoprotein): Recent advances and clinical relevance // *Clin Pharmacol. Ther*. 2004. V. 75. № 1. P. 13–33. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2003.09.012>
14. *Hemauer S.J., Nanovskaya T.N., Abdel-Rahman S.Z. et al.* Modulation of human placental P-glycoprotein expression and activity by *MDR1* gene polymorphisms // *Biochem. Pharmacol*. 2010. V. 79. № 6. P. 921–925. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2009.10.026>
15. *Wang D., Johnson A.D., Papp A.C. et al.* Multidrug resistance polypeptide 1 (*MDR1*, *ABCB1*) variant 3435C>T affects mRNA stability // *Pharmacogenet. Genomics*. 2005. V. 15. № 10. P. 693–704. <https://doi.org/10.1097/01.fpc.0000178311.02878.83>
16. *Jiang Z.P., Wang Y.R., Xu P. et al.* Meta-analysis of the effect of *MDR1* C3435T polymorphism on cyclosporine pharmacokinetics // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol*. 2008. V. 103. № 5. P. 433–444. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2008.00300.x>
17. *Qiu F., He X.J., Sun Y.X. et al.* Influence of *ABCB1*, *CYP3A4\*18B* and *CYP3A5\*3* polymorphisms on cyclosporine A pharmacokinetics in bone marrow transplant recipients // *Pharmacol Rep*. 2011. V. 63. № 3. P. 815–825. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(11\)70594-1](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(11)70594-1)
18. *Haufroid V., Mourad M., Van Kerckhove V. et al.* The effect of *CYP3A5* and *MDR1* (*ABCB1*) polymorphisms on cyclosporine and tacrolimus dose requirements and trough blood levels in stable renal transplant patients // *Pharmacogenetics*. 2004. V. 14. № 3. P. 147–154. <https://doi.org/10.1097/00008571-200403000-00002>
19. *Dickens D., Owen A., Alfievic A., Pirmohamed M.* *ABCB1* single nucleotide polymorphisms (1236C>T, 2677G>T, and 3435C>T) do not affect transport activity of human P-glycoprotein // *Pharmacogenet. Genomics*. 2013. V. 23. № 6. P. 314–323. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e3283360d10c>

20. Antonio-Andrés G., Rangel-Santiago J., Tirado-Rodríguez B. et al. Role of Yin Yang-1 (YY1) in the transcription regulation of the multi-drug resistance (*MDR1*) gene // *Leuk. Lymphoma*. 2018. V. 59. № 11. P. 2628–2638. <https://doi.org/10.1080/10428194.2018.1448083>
21. Kimchi-Sarfaty C., Oh J.M., Kim I.W. et al. A “silent” polymorphism in the *MDR1* gene changes substrate specificity // *Science*. 2007. V. 315. № 5811. P. 525–528. <https://doi.org/10.1126/science.1135308>
22. Hung C.C., Chen C.C., Lin C.J., Liou H.H. Functional evaluation of polymorphisms in the human *ABCB1* gene and the impact on clinical responses of antiepileptic drugs // *Pharmacogenet. Genomics*. 2008. V. 18. № 5. P. 390–402. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e3282f85e36>
23. Aneyaw M.M., Regateiro F., Li T. et al. *MDR1* pharmacogenetics: Frequency of the *C3435T* mutation in exon 26 is significantly influenced by ethnicity // *Pharmacogenetics*. 2001. V. 11. № 3. P. 217–221. <https://doi.org/10.1097/00008571-200104000-00005>
24. Mirzaev K.B., Fedorinov D.S., Ivashchenko D.V., Sychev D.A. ADME pharmacogenetics: future outlook for Russia // *Pharmacogenomics*. 2019. V. 20. № 11. P. 847–865. <https://doi.org/10.2217/pgs-2019-0013>
25. Pels Y.R., Marusin A.V., Spiridonova M.G., Stepanov V.A. Polymorphism of the human *MDR1* gene in Siberian and Central Asian populations // *Mol. Biol.* 2007. V. 41. № 6. P. 894–900. <https://doi.org/10.1134/S0026893307060040>
26. Игнатъев И.В. Полиморфизм гена *MDR1*: популяционные и фармакогенетические аспекты: Дис. ... канд. биол. наук. М.: ГУНЦ Биомед. технологий РАМН, 2007. 108 с.
27. Sychev D.A., Shuev G.N., Suleymanov S.S. et al. Comparison of *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *ABCB1*, and *SLCO1B1* gene-polymorphism frequency in Russian and Nanai populations // *Pharmgenomics Pers Med*. 2017. V. 10. P. 93–99. <https://doi.org/10.2147/pgpm.s129665>
28. Туычибаева Н.М., Каримов Кх.Я., Алимходжаева П.Р. et al. *ABCB1* gene *C3435T* and *C1236T* polymorphisms among patients with pharmaco-resistant epilepsy and healthy individuals // *Intern. J. BioMedicine*. 2014. V. 4. № 4. P. 209–212.
29. Гольцова Т.В., Осипова Л.П. Генетико-демографическая структура популяций коренных народов Сибири в связи с проблемами микроэволюции // *Информ. вестник ВОГиС*. 2006. Т. 10. № 1. С. 126–154.
30. Сороко Е.Л. Этнически смешанные супружеские пары в Российской Федерации // *Демографич. обозрение*. 2014. Т. 1. № 4. С. 96–123.
31. Robertson A. Selection for heterozygotes in small populations // *Genetics*. 1962. V. 47. № 9. P. 1291–1300.
32. [http://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Population?db=core;r=7:87508829-87509829](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=7:87508829-87509829)
33. Bairova T.A., Ershova O.A., Kolesnikov S.I., Kolesnikova L.I. Frequencies polymorphism of *Q192R* of the Paraoxonase 1 gene of different ethnic groups of Eastern Siberia // *Yakut Med. J.* 2020. № 3. P. 70–73. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2020.71.19>
34. Самбялова А.Ю., Баирова Т.А., Беляева Е.В. и др. Полиморфизм генов *CYP2C9*, *CYP4F2*, *VKORC1* в популяции бурят // *Генетика*. 2020. Т. 56. № 12. С. 1426–1433.

## The Prevalence of Polymorphic Variants of *ABCB1* Gene among Indigenous Populations of Siberia

T. A. Bairova<sup>a,\*</sup>, N. V. Nemchinova<sup>a</sup>, E. V. Belyaeva<sup>a</sup>,  
A. Yu. Sambyalova<sup>a</sup>, O. A. Ershova<sup>a</sup>, and L. V. Rychkova<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, 664003 Russia

\*e-mail: tbairova38@mail.ru

We compared the frequencies of genotypes and alleles of the *C3435T* and *C1236T* polymorphisms of the multidrug resistance gene (*ABCB1*) among adolescents of the indigenous populations of North Asia: Tofalars, Evenks, Soyots. The sample included 86 people (Tofalars – 26 people, Evenks – 38, Soyots – 22). The average age was: Soyots – 14 [12.5–15.5] years, Evenks – 13 [11–15] years, Tofalars – 12 [11.5–15] years. We used real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) for identify *ABCB1* genotypes. *CC* genotype *C3435T* and *CC*-genotype *C1236T* *ABCB1* gene could be the cause of drug resistance. Frequency of *CC* genotype *C3435T* gene were 31.82, 18.42, and 15.38% in Soyots, Evenks and Tofalars, respectively. The frequency of the *C* allele *C3435T* *ABCB1* gene in Soyots, Evenks, and Tofalars was 0.59, 0.46, and 0.52, respectively. Frequency of *CC*-genotype *C1236T* *ABCB1* gene were 22.73, 18.42, and 7.69% in Soyots, Evenks, and Tofalars, respectively. The frequency of the *C*-allele of the *C1236T* polymorphism of the *ABCB1* was 0.55, 0.58, and 0.54 in Soyots, Evenks, and Tofalars, respectively. Identifying gene variants is important for predicting drug susceptibility. We revealed the similarity of the frequencies of genotypes and alleles of the *C3435T* and *C1236T* *ABCB1* gene in the indigenous peoples of North Asia with other populations around world. This allows the use of clinical guidelines for drugs transported by the P-gp system.

**Keywords:** multidrug resistance gene, Asians, indigenous peoples of North Asia, *C3435T* (rs1045642), *C1236T* (rs1128503).