

УДК 575.174:599.9

ПОЛИМОРФИЗМ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК И ШЕСТИ ГЕНОВ
ЯДЕРНОГО ГЕНОМА В ПОПУЛЯЦИИ АМУРСКИХ ЭВЕНКОВ© 2022 г. М. А. Губина¹, *, В. Н. Бабенко¹, В. А. Бацевич², Н. А. Лейбова³, А. П. Забияко⁴¹Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, 630090 Россия²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Научно-исследовательский институт
и Музей антропологии, Москва, 125009 Россия³Институт этнологии и антропологии им. Н.Н. Миклухо-Маклая Российской академии наук, Москва, 119334 Россия⁴Амурский государственный университет, Благовещенск, 675000 Россия

*e-mail: marina@bionet.nsc.ru

Поступила в редакцию 21.01.2021 г.

После доработки 17.06.2021 г.

Принята к публикации 23.06.2021 г.

Проведен анализ по шести генам ядерного генома *ACE* (I/D, rs1799752), *NOS3* (4b/4a, rs61722009), *ADRA2B* (I/D, rs28365031), *MTHFR* (C677T, rs1801133), *TCF7L2* (rs7903146) и *CSK* (rs1378942), а также митохондриальной ДНК в популяции амурских эвенков. Выявлено, что для эвенков наиболее характерны восточно-евразийские гаплогруппы мтДНК с преобладанием двух: С и D (58%), данные гаплогруппы наиболее характерны для популяций Северной Азии и Сибири. Среди западно-евразийских гаплогрупп самая распространенная – Н (15%). Наименьшие статистически значимые различия по мтДНК выявлены между эвенками, тюрками и самодийцами и наибольшие с финно-угорскими популяциями. Наблюдаемое распределение частот локусов по четырем генам в исследованной популяции не отличалось от теоретически ожидаемого согласно закону Харди–Вайнберга, исключение составили *TCF7L2* и *CSK*. Обнаружена статистически значимая ассоциация по гамети-ческому неравновесию между четырьмя парами генов (*ACE* и *MTHFR*, *ACE* и *TCF7L2*, *NOS3* и *CSK*, *ADRA2B* и *MTHFR*). Проведена оценка распределения сочетаний аллелей по шести локусам методом максимального правдоподобия. Посчитано число ассоциированных аллелей на каждый псевдо-гаплотип. Обнаружено, что число ассоциированных аллелей пропорционально возрастает с уменьшением частоты встречаемости псевдо-гаплотипов ($R^2 = 0.5$, $R = 0.7$, $d.f. = 16$, $p < 0.001$). Полученные нами данные, возможно, характерны не только для исследованной популяции и вероятно могут отражать такие процессы как гамети-ческое неравновесие (мейотический драйв).

Ключевые слова: митохондриальная ДНК, гены, генотипы, гаплотипы, полиморфизм, полимеразная цепная реакция, рестрикция.

DOI: 10.31857/S0016675822010039

Огромный интерес для исследователей представляют народы Северной, Центральной и Восточной Азии с их этнической историей и широким ареалом расселения. Коренные этносы Сибири всегда были интересным объектом популяционной генетики человека. Эвенки – один из таких этносов, который занимает обширную территорию от левобережья Енисея на западе до Охотского моря на востоке. Южная граница проходит по левобережью Амура и Ангаре. Амурская область располагается на территории, которая с глубокой древности выступала ареалом расселения и перемещения популяций человека. Бассейн среднего течения Амура находится на стыке Северной, Восточной и Северо-Восточной Азии. Амур связывал обитателей Восточной Сибири и Приморья.

Равнины к северу от Амура являлись своеобразным перекрестком переселенческих путей и местом культурных контактов древних обитателей территории современного Китая, Кореи и населения Северо-Восточной Азии [1]. В период палеометалла (2–1 тыс. до н. э.) данный регион населяли племена, которые, вероятно, относились к предкам тунгусо-маньчжурской общности. В эпоху раннего средневековья земли Верхнего и Среднего Амура заселяли племена мохэ, вероятно связанные с тунгусо-маньчжурскими и монголо-язычными племенами [2]. Язык – эвенкийский, принадлежит к тунгусо-маньчжурской группе алтайской языковой семьи. Среди северных народностей эвенки – самая многочисленная языковая группа. Численность эвенков, проживающих на

территории Российской Федерации – 37843 чел. [3]. В Амурской области ныне проживает около 1300 человек, большая их часть живет в пяти поселках – Бомнак (Зейского района), Ивановское (Селемджинского района), Усть-Уркима, Первомайское и Усть-Нюкжа (Тындинского района) [4].

В антропологическом отношении современные эвенки неоднородны. Для эвенков Прибайкалья, Якутии и Охотского побережья характерны черты байкальского антропологического типа. Среди западных эвенков таежной зоны Средней Сибири широко распространен катангский антропологический тип, в южных группах эвенков Забайкалья и бассейна Среднего Амура – центрально-азиатский [5–7]. Таким образом, на протяжении многих тысячелетий на данной территории происходили процессы миграции и метисации, которые оказали влияние на популяцию эвенков.

В последнее время в связи с изменением образа жизни и диеты у коренных народов Сибири и Дальнего Востока все чаще выявляется предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям и сахарному диабету. Данные заболевания относятся к мультифакториальным, и их развитие обусловлено как взаимодействием факторов внешней среды, образа жизни, так и наследственной предрасположенностью. В формировании наследственной предрасположенности участвует большое количество генов, которые могут работать как самостоятельно, так и путем взаимодействия друг с другом и с факторами внешней среды [8, 9]. Многочисленные исследования позволили определить круг генов-кандидатов, вовлеченных в патогенез этих заболеваний [10–15]. Также было выявлено, что сочетания “неблагоприятных” аллелей с различной частотой встречаются среди больных не только мужского и женского пола, но и национальной принадлежности [16–18]. Ранее было высказано предположение, что в процессе расо- и этногенеза частоты аллелей и генотипов приобрели свою специфику у разных народов и это, в свою очередь, могло внести определенный вклад в наследственную компоненту в разных популяциях [19].

Таким образом, в рамках реализации поставленных задач в работе приведены данные по полиморфизму генов *ACE* (I/D, rs 1799752), *NOS3* (4b/4a rs 61722009), *ADRA2B* (I/D, rs28365031), *MTHFR* (C677T, rs1801133), *TCF7L2* (rs7903146) и *CSK* (rs1378942), а также митохондриальной ДНК в популяции амурских эвенков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сбор образцов и выделение ДНК

Материалом для исследования является ДНК представителей амурских эвенков, проживающих в населенных пунктах Усть-Нюкжа Тындинского

района и Ивановское Селемджинского района Амурской области. Выборка составила 230 человек, из них 147 женщин и 83 мужчины. Выборка представлена шестью возрастными группами (1939–1960 гг., 8.2%; 1961–1970, 10%; 1971–1980, 12.6%; 1981–1990, 12.2%; 1991–2000, 11.3%; 2001–2011, 45.7%). ДНК была выделена из буккального эпителия, собранного у добровольцев (взрослых и детей старше восьми лет). Забор материала проводили после подписания информационного согласия участниками исследования или их законными представителями. Материал был собран в ходе экспедиционных работ под руководством профессора А.П. Забияко и к. б. н. доцента В.А. Бацевич. Этническую принадлежность людей выясняли методом анкетирования и дополнительным перекрестным опросом, с выяснением национальности родителей как минимум до третьего поколения.

ДНК из буккального эпителия выделяли с помощью набора реагентов РеалБест экстракция 100 (Вектор Бест, Новосибирск).

Анализ мтДНК

Проведен анализ нуклеотидной последовательности гипервариабельных сегментов I и II (ГВС I и II) у 98 представителей эвенкийской национальности. Фрагменты ГВС I и II мтДНК соответствуют 15898–16402 пн (и гипервариабельный сайт 16519) и 73–400 пн, согласно референсной последовательности [20]. Амплифицировали методом ПЦР с использованием специфических олигонуклеотидных праймеров, подобранных по референсной последовательности мтДНК [20]. После электрофореза ПЦР-продукты переосаждали с использованием ацетата аммония, проводили прямое секвенирование по методу Сенгера с использованием автоматического секвенатора ABI Prism 3500 Genetic Analyzer (PE Applied Biosystems) и BigDay Terminator v3.1 Cycle Sequencing kit. Полиморфные позиции выявляли методом сопоставления с Кембриджской последовательностью [20]. Гаплогруппы определяли с помощью анализа характерных “диагностических” сайтов рестрикции (ПДРФ).

Анализ ядерных генов

Полиморфизм генов *ACE* (I/D, rs 1799752), *NOS3* (4b/4a, rs 61722009), *ADRA2B* (I/D, rs28365031), *MTHFR* (C677T, rs1801133), *TCF7L2* (rs7903146) и *CSK* (rs1378942) тестировали с помощью ПЦР и рестрикционного анализа (табл. 1).

Таблица 1. Последовательности праймеров и особенности амплификации полиморфных участков генов

Ген, полиморфизм	Полиморфный сайт	Последовательность праймеров	Темп. отжига	Рестриктаза	Длина
<i>ACE</i> , rs1799752	I/D	5'-GCCCTGCAGTGTCTGCAGCATGT-3', 5'-GGATGGCTCTCCCCGCCTTGTCTC-3' Для инсерции 5'-TGGGACCACAGCGCCCGCCACTAC-3', 5'-TCGCCAGCCCTCCCATGCCATAA-3'	58°C 58°C	—	319 пн – делеция, 355 пн – инсерция
<i>NOS3</i> , rs61722009	4a/4b	5'-AGGCCCTATGGTAGTGCCTTT-3', 5'-TCTCTTAGTGCTGTGCTCAC-3'	65°C	—	4bb – 420 пн, 4aa – 393 пн, гетерозиготы 420/393 пн
<i>ADRA2B</i> , rs28365031	I/D	5'-AGGGTGTTTGTGGGGCATCTCC-3', 5'-CAAGCTGAGGCCGGAGACTG-3'	68°C		103/112 пн
<i>MTHR</i> , rs1801133	C677T	5'-TGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGGA-3', 5'-AGGACGGTGCGGTGAGAGTG-3'	62°C	<i>HinfI</i>	198 пн – продукт при наличии аллеля <i>T</i> : 175 и 23 пн
<i>TCF7L2</i> , rs7903146	C/T	5'-TAGAGCGCTAAGCACTTTTAGGA-3', 5'-TTGCCTTCCCTGTAAGTGTG-3'	58°C	<i>RsaI</i>	96 пн
<i>CSK</i> , rs1378942	C/A	5'-TGAATCTGAGCTCATTATAGGGAGG-5', 5'-CCTGCTGAAGAAATAGTGGGTGAT-3'	60°C	<i>HaeIII</i>	124 пн

Примечание. [Lindpaintner et al., 1995; Fujimura et al., 2000; Wang et al., 1999; Avila-Vanzini et al., 2015; Rolim et al., 2015; Hu et al., 2014].

Статистические методы

Многомерное шкалирование, основанное на частотах гаплотипов мтДНК, было посчитано с помощью программы XLStat (Addinsoft, Inc., 2011).

Генетическое разнообразие h было оценено как:

$$h = [n/(n-1)] \left(1 - \sum_{i=1}^k p_i^2 \right),$$

где n – общее число последовательностей, k – число различных гаплотипов, и p_i – частота различных гаплотипов.

Генетическую дифференциацию между различными популяциями и ее статистическую значимость оценивали с помощью статистики F_{ST} (рассчитанной по частотам гаплогрупп и гаплотипов ГВС I мтДНК). Статистическую значимость межпопуляционных различий по частотам гаплогрупп оценивали с помощью точного теста популяционной дифференциации (количество шагов цепей Маркова – 10000, уровень значимости $P = 0.001$). Среднее генетическое разнообразие по локусам считали методом максимального правдоподобия [21]. Расчеты индексов разнооб-

разия для мтДНК, фазирование и подсчет псевдо-гаплотипов по ядерным генам проводились с использованием программы Arlequin 3.01 [22].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Митохондриальный генофонд амурских эвенков

Исследование нуклеотидной последовательности гипервариабельных сегментов I и II (ГВС I и II) у 98 представителей эвенкийской национальности выявило 61 гаплотип, который был классифицирован в 10 гаплогрупп (табл. 2, 3). Генетическое разнообразие в данной популяции составило 0.984.

Большинство гаплогрупп относятся к восточно-евразийским (A, C, D, G, M), их частота составила 70%. Распространенными являются две: C и D (58%). Обе гаплогруппы характерны для популяций Азии и Восточной Сибири [23].

Самая высокая частота (71.8%) гаплогруппы C выявлена в Центральной Сибири у эвенков: у западных она колеблется от 48.4 до 71.9%, у восточных – 62% [24, 25]. Ранее было показано, что данная гаплогруппа выявлена в Северо-Восточной

Таблица 2. Частота встречаемости гаплотипов мтДНК в популяции эвенков

№ п/п	ГВС I (-16000)	ГВС II	Гаплогруппа	%
1	134-223-290-319	73-152	A	1
2	223-290-311-362	73-152-263	A	1
3	223-290-319-362	73-152	A	1
4	179-223-290-311-319-362	73-152	A2a3	4
5	219-223-298-327	73	C	1
6	219-223-298-327	73-96-124-146	C	1
7	223-298-318-519	73-263	C	1
8	223-298-327	73-146	C	2
9	223-298-327	73	C	1
10	223-298-327-519	73-146	C	3
11	223-298-327-519	73	C	2
12	223-298-327-519	73-146-249d	C	2
13	223-298-327-519	73-146-263	C	2
14	129-223-298-327	73-124-249d	C4a1	1
15	129-223-298-327	73-249d-263	C4a1	1
16	129-223-298-327-519	73-249d-263	C4a1	1
17	93-129-223-298-327	73	C4a1	4
18	93-129-223-298-327-519	73	C4a1	1
19	129-150-223-235-298-327-519	73-152	C4a1a4a	1
20	129-150-223-298-327-519	73-195-263	C4a1a4a	1
21	51-171-223-198-327-344-357-519	73	C4a2a1	1
22	171-223-198-327-344-357-519	73-249d-263	C4a2a1	8
23	171-223-241-198-327-344-357	73-249d-263	C4a2a1	1
24	223-298-327-344-357-519	73-146	C4a2a1	1
25	93-223-261-288-298-519	73	C5a	1
26	223-261-288-298-519	73	C5a1	4
27	223-288-298-327-390-519	73-85-152	C5a1	2
28	223-263-288-327-390-519	73	C5d	1
29	223-362		D	2
30	223-362-519	73-263	D	1
31	223-362-368	85-152	D4i	2
32	223-362-368-557-558	125-127	D4i	1
33	145-223-362	152-199	D4I1a	2
34	223-291-362	73	D4j2	1
35	223-263-362	73-150-263	D4j4a	1
36	223-263-362-519	73-149-254-263	D4j4a	2
37	223-263-362-519	73-263	D4j4a	1
38	172-182-183-189-223-362	73-150-263	D5a2a	1
39	223-227-274-278-362	73-152-263	G2a	1
40	223-227-278-362	73-152-263	G2a	2
41	519	73-124	H	1
42	519	73-146	H	1
43	CRS	73	H	2
44	519	73-151-152-201-249-263	H	1
45	362-519	73	H13b	1

Таблица 2. Окончание

№ п/п	ГВС I (–16000)	ГВС II	Гаплогруппа	%
46	362	73-152	H13b	1
47	162-465-519	73-263	H1a3b	4
48	357	73	H1af	1
49	304	73	H5	1
50	288-344-362	73	H8	2
51	129-172-223-311-391-519	73-199	I1a	1
52	126-171	69-73-150	J	1
53	126-241	73-150-195-263	J	1
54	69-126-143-519	73-150-152	J	1
55	140-187-209-223-519	73-146	M7a2a3	2
56	92-172-182-183-189-266-362	73-150-263	N10a	4
57	92-172-182-183-189-362	73-150-198	N10a	1
58	172-182-183-189-296-342-362	73-150-263	N10a	1
59	172-182-183-189-362	73-150-198	N10a	2
60	148-223	73	N	1
61	223-519	73-263	N	2
<i>h</i>				0.984

Азии у юкагиров (67%), на Дальнем Востоке у тубаларов (19.4%), в Западной Сибири у тундровых ненцев (48%), на Алтае у алтайцев (32.2%), в Восточном Саяне у тофаларов (62.1%), в Западном Саяне у хакасов (27.3%), в районе оз. Байкал у бурят (21.2%), в Волго-Уральском регионе у башкир (12.1%) [23, 25–28]. Таким образом, самая высокая частота данной гаплогруппы обнаружена в Центральной Сибири (52.6%), далее идет Восточный Саян (49.9%), Западная Сибирь (25.6%), Северо-Восточная Азия (22.8%), Алтайский регион и Западный Саян (20%), район оз. Байкал (19%), Дальний Восток (12.3%) и Волго-Уральский регион (3.7%) [23]. В Монголии ее частота достигает 15%, а в популяциях Кореи, Китая, Таиланда, Японии и Индии колеблется от 1 до 5% [23, 28–34]. По частоте данной гаплогруппы эвенки наиболее близки к якутам, тоджинцам и тофаларам [23, 35]. Среди гаплотипов гаплогруппы С наиболее распространенным вариантом является 171-223-198-327-344-357-519 (8%). Ранее данный гаплотип был выявлен в популяциях Средней Азии (тувинцы (3.5%), алтайцы (3.2%), хакасы (2.7%) и шорцы (3.6%)), Дальнего Востока (юкагиры (9.1%), эвенки (5.1%), нганасаны (1.8%)), самодийцев (селькупы (4.2%) и ненцы (1.3)) и кетов (4.5%) [23, 36–38]. Гаплогруппа С, как полагают, возникла между Каспийским морем и оз. Байкал приблизительно 60 000 лет назад, и сейчас наиболее распространена в Северо-Восточной Азии (включая Сибирь) [25, 28, 39].

Второй по распространенности в популяции амурских эвенков является гаплогруппа D (13.3%). Гаплогруппа D широко представлена в популяциях Северной Азии и Алтае-Саянского нагорья. Частота гаплогруппы D у западных эвенков варьирует от 21.1 до 30.4%, у восточных – 24.1% [24, 25]. Самая высокая частота зафиксирована в районе оз. Байкал, от 46.7% у сойотов до 29% у калмыков [23]. На Дальнем Востоке частота этой гаплогруппы – 27.5% (от 0 у удэгейцев до 68.8% у ороков) [25, 40], на Алтае – 18.7% (от 8.9% у алтай-кижи до 26.5% у алтайских казахов) [23], в Западной Сибири – 17% (от 2.9% у кетов до 39.5% у долган) [28, 38], в районе Восточного и Западного Саяна обнаружена у тувинцев (15.6%) и отсутствует у тофа-

Таблица 3. Частота встречаемости гаплогрупп мтДНК в популяции амурских эвенков

№ п/п	Гаплогруппа	%
1	A	7.0
2	C	43.9
3	D	13.3
4	G2a	3.1
5	H	15.3
6	I1a	1.0
7	J	3.1
8	M7a2a3	2.0
9	N10a	8.2
10	N	3.1

ларов [23], в Волго-Уральском регионе — 4.8% (от 0.8% у мордвы до 12.7% у удмуртов) [26]. Гаплогруппа D с низкой частотой найдена и в некоторых северо-восточных популяциях Европы, таких как карелы, скандинавы, популяциях балтийского региона [41, 42]. Наиболее представленным в исследованной популяции является гаплотип 16223-16263-16362 (D4) и его производные (4%) (табл. 2). Данный гаплотип был обнаружен на Дальнем Востоке и в Китае. На Дальнем Востоке его частота колеблется от 0.6% у ульчей до 12.6% у эвенков [43]. Ранее проведенные исследования популяции эвенков также показали высокую частоту данного гаплотипа (7.9%) [36]. В Китае его частота составила 0.96% [44].

Среди западно-евразийских гаплогрупп выявлено пять (N, R, H, I, J), их частота составила 30%. Самая высокая частота гаплогруппы H, (около 48%), выявлена во всех европейских популяциях, а также в Волго-Уральском регионе (42%) [26, 45]. Ранее было показано, что данная гаплогруппа была выявлена у амурских эвенков (2.6%) и западных (1.4%) [24, 36].

В табл. 4 представлены статистически значимые межпопуляционные различия (F_{ST}). Наибольшие различия популяции эвенков выявлены с коми, мордвой, финнами, немцами и португальцами (табл. 5), наименьшие различия выявлены у эвенков с шорцами, тувинцами, алтайцами, тофаларами, ненцами и нганасанами. Нами не выявлено никаких статистических различий между алтайцами и шорцами, чувашами и татарами, португальцами и немцами ($F_{ST} = 0$) (табл. 5).

На рис. 1 представлены результаты многомерного шкалирования попарных генетических расстояний гаплотипов мтДНК в некоторых популяциях. Наблюдается достаточно четкое разграничение популяций. В верхнем поле расположились популяции, в генетическом пуле которых выявлено наибольшее количество западно-евразийских гаплогрупп, — это популяции, относящиеся к финно-угорской языковой семье, а также португальцы, немцы, исландцы, селькупы и кеты. В нижнем поле — популяции, проживающие на территории Алтае-Саянского нагорья, а также эвенки, буряты, монголы, китайцы и две самодийские популяции (ненцы и нганасаны). В генетическом пуле этих популяций в основном присутствуют восточно-евразийские гаплогруппы.

Таким образом, проведенные нами исследования отражают сложную историю населения Сибири. Наличие в генетическом пуле эвенков около 70% восточно-евразийских гаплогрупп, с преобладанием двух C и D (57%), сближает их не только с популяциями Северной Азии и Сибири, но и с некоторыми популяциями Алтае-Саянского нагорья. Из западно-евразийских гаплогрупп самой распространенной у эвенков является гап-

логруппа H (15%), характерная для европеоидных популяций. Выявленные нами результаты согласуются с ранее полученными данными по эвенкам.

Полиморфизм генов *ACE*, *NOS3*, *ADRA2B*, *MTHFR*, *TCF7L2* и *CSK*

Ранее было высказано предположение, что в процессе расо- и этногенеза частоты аллелей и генотипов приобрели свою специфику у разных народов, а также с изменением их образа жизни и диеты; дальнейшие исследования должны включать изучение генов некоторых мультифакториальных заболеваний, таких как инсульт, инфаркт, артериальная гипертензия, диабет и т.д. [19]. В настоящей работе проведено исследование популяции амурских эвенков по шести генам *ACE* (I/D, rs1799752), *NOS3* (4b/4a, rs61722009), *ADRA2B* (I/D, rs28365031), *MTHFR* (C677T, rs1801133), *TCF7L2* (rs7903146) и *CSK* (rs1378942) (табл. 5).

Одним из ключевых звеньев ренин-ангиотензиновой системы является ангиотензинпревращающий (ACE) фермент, активность которого примерно на 50% находится под генетическим контролем. Этот полиморфизм гена *ACE* обусловлен присутствием (инсерцией) или отсутствием (делецией) элемента *Alu* размером 287 пн в интроне 16. Лица, гомозиготные по делеции, имеют более высокий уровень ангиотензинпревращающего фермента в плазме, высокую активность превращения ангиотензина I в ангиотензин II и разрушение вазопротекторного пептида брадикинина [59, 60]. В связи с этим было высказано предположение, что аллель D (делеция) является фактором риска артериальной гипертензии, так как играет важную роль в регуляции кровяного давления и водно-солевого обмена [61, 62]. Анализ гена *ACE* (I/D) показал, что частота встречаемости варианта D (делеция) в исследованной нами выборке в 2 раза ниже, чем варианта I (инсерция), 36.3 и 63.7% соответственно (табл. 5). По частоте генотипа DD (13.5%) амурские эвенки близки к бурятам и шорцам (14.5 и 10.1% соответственно) [19, 63]. У русских его частота колеблется от 20.8 до 32.6%, у мордвы — 25.4% [19, 64].

Полиморфизм гена *NOS3* характеризуется количеством повторов участка в 4-м интроне гена *NOS3* (4a/4b) и ассоциирован с изменением уровня NO в плазме крови и, как было показано, является причиной изменения уровней нитритов и нитратов в плазме крови [65, 66]. Тандемные повторы в интроне 4 (4b/4a) являются одним из изученных маркеров гена *NOS3*. Вариант 4b включает пять повторов (по 27 пн), а редкий вариант 4a связан с делецией одной из трех первых пар оснований. В изученной нами популяции вариант 4b с пятью повторами (95.8%) встречается чаще, чем вариант 4a (4.2%) (табл. 5). В популяциях Восточной Сибири частота гомозиготного генотипа

Таблица 4. Статистически значимые межпопуляционные различия по частотам гаплогрупп мтДНК (F_{ST})

№ п/п	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
1	0.000																											
2	0.033	0.000																										
3	0.054	0.095	0.000																									
4	0.085	0.124	0.020	0.000																								
5	0.074	0.093	0.174	0.200	0.000																							
6	0.085	0.050	0.204	0.238	0.059	0.000																						
7	0.013	0.050	0.055	0.082	0.100	0.115	0.000																					
8	0.032	0.078	0.044	0.049	0.154	0.177	0.039	0.000																				
9	0.048	0.084	0.156	0.182	0.023	0.060	0.088	0.129	0.000																			
10	0.006	0.043	0.064	0.099	0.066	0.082	0.003	0.061	0.055	0.000																		
11	0.050	0.012	0.148	0.184	0.082	0.020	0.084	0.129	0.065	0.060	0.000																	
12	0.024	0.090	0.070	0.110	0.083	0.135	0.033	0.070	0.074	0.015	0.108	0.000																
13	0.030	0.061	0.005	0.017	0.138	0.162	0.031	0.018	0.123	0.041	0.111	0.058	0.000															
14	0.054	0.064	0.154	0.181	0.006	0.030	0.085	0.133	0.010	0.047	0.045	0.080	0.122	0.000														
15	0.096	0.138	0.016	0.004	0.212	0.255	0.100	0.054	0.199	0.117	0.199	0.116	0.021	0.197	0.000													
16	0.008	0.028	0.059	0.103	0.079	0.078	0.017	0.050	0.057	0.008	0.053	0.040	0.036	0.058	0.117	0.000												
17	0.066	0.100	0.005	0.012	0.178	0.213	0.073	0.046	0.160	0.082	0.156	0.089	0.010	0.157	0.008	0.072	0.000											
18	0.037	0.052	0.061	0.075	0.147	0.138	0.046	0.010	0.121	0.057	0.089	0.086	0.033	0.117	0.081	0.045	0.052	0.000										
19	0.079	0.106	0.180	0.212	0.119	0.126	0.120	0.158	0.044	0.106	0.094	0.120	0.148	0.087	0.230	0.074	0.190	0.144	0.000									
20	0.032	0.060	0.139	0.173	0.024	0.047	0.070	0.116	0.000	0.039	0.041	0.056	0.108	0.010	0.189	0.041	0.147	0.105	0.042	0.000								
21	0.100	0.132	0.013	0.030	0.212	0.249	0.109	0.078	0.198	0.120	0.194	0.126	0.027	0.191	0.022	0.097	0.005	0.092	0.222	0.186	0.000							
22	0.028	0.082	0.074	0.137	0.134	0.149	0.031	0.080	0.101	0.019	0.111	0.029	0.062	0.110	0.148	0.014	0.103	0.089	0.107	0.078	0.123	0.000						
23	0.021	0.059	0.003	0.041	0.145	0.160	0.020	0.033	0.124	0.022	0.107	0.042	0.000	0.122	0.045	0.019	0.024	0.047	0.145	0.102	0.035	0.000						
24	0.141	0.201	0.270	0.286	0.038	0.144	0.178	0.259	0.053	0.156	0.180	0.157	0.225	0.055	0.300	0.152	0.277	0.237	0.166	0.071	0.302	0.214	0.246	0.000				
25	0.098	0.141	0.020	0.007	0.220	0.263	0.103	0.056	0.204	0.129	0.203	0.121	0.025	0.199	0.000	0.121	0.014	0.084	0.234	0.191	0.031	0.163	0.055	0.317	0.000			
26	0.083	0.051	0.185	0.219	0.161	0.095	0.125	0.169	0.114	0.120	0.033	0.161	0.147	0.117	0.238	0.086	0.196	0.138	0.092	0.084	0.228	0.138	0.142	0.238	0.237	0.000		
27	0.074	0.135	0.182	0.206	0.019	0.105	0.107	0.135	0.029	0.078	0.128	0.077	0.146	0.030	0.215	0.090	0.186	0.139	0.133	0.039	0.221	0.133	0.154	0.225	0.204	0.000		
28	0.063	0.060	0.185	0.232	0.038	0.012	0.082	0.151	0.045	0.043	0.037	0.083	0.146	0.020	0.248	0.054	0.203	0.123	0.110	0.030	0.241	0.092	0.130	0.114	0.259	0.121	0.062	0.000

Примечание. 1. т-и татары [47]; 2. казахи [48]; 3. мари [26]; 4. исландцы [49]; 5. эвенки [данное исследование]; 6. буряты [50]; 7. ханты [27]; 8. коми [26]; 9. шорцы [48]; 10. манси [51]; 11. монголы [52]; 12. селькупы [28]; 13. татары [26]; 14. тувинцы [48]; 15. немцы [53, 54]; 16. башкиры [26]; 17. мордва [26]; 18. удмурты [26]; 19. хакасы [48]; 20. алтайцы [48]; 21. финны [42, 55, 56]; 22. кеты [57]; 23. чувашки [26]; 24. тофалары [50]; 25. португальцы [58]; 26. китаецы [31]; 27. ненцы [59]; 28. нганасаны [37].

Таблица 5. Частота встречаемости генотипов и аллелей изученных генов в популяции эвенков

Ген, полиморфизм*	<i>DD</i>	<i>ID</i>	<i>II</i>	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>	<i>AA</i>	<i>AC</i>	<i>CC</i>
<i>ACE</i> (230), rs1799752	13.5 (31)	45.7 (105)	40.9 (94)						
<i>NOS3</i> (228), rs61722009	0.0 (0)	8.3 (19)	91.7 (209)						
<i>ADRA2B</i> (230), rs28365031	19.6 (45)	46.1 (106)	34.3 (79)						
<i>MTHFR</i> (230), rs1801133				74.3 (171)	21.7 (50)	3.9 (9)			
<i>TCF7L2</i> (229), rs7903146				63.8 (146)	34.5 (79)	1.7 (4)			
<i>CSK</i> (224), rs1378942							72.3 (162)	23.2 (52)	4.5 (10)
	<i>D</i>	<i>I</i>		<i>C</i>	<i>T</i>		<i>A</i>	<i>T</i>	
<i>ACE</i> (230), rs1799752	36.3 (167)	63.7 (293)							
<i>NOS3</i> (228), rs61722009	4.2 (19)	95.8 (437)							
<i>ADRA2B</i> (230), rs28365031	42.6 (196)	57.4 (264)							
<i>MTHFR</i> (230), rs1801133				85.2 (392)	14.8 (68)				
<i>TCF7L2</i> (229), rs7903146				81.0 (371)	19.0 (87)				
<i>CSK</i> (224), rs1378942							83.9 (376)	16.1 (72)	

Примечание. * В скобках указан размер выборки. Для каждого генотипа и аллеля в скобках указано количество человек.

4a/4a гена *NOS3* составила 15.56% [67]. У шорцев выявлено преобладание генотипа *4b/4b* (82.5%) у коренного населения и 67.7% у некоренного населения [19]. У русских генотип *4a/4a* составил 8.7% [19], в Австралии – 1%, у британцев – 2.9%, у словаков – 5.2% [68, 69]. В азиатских популяциях встречаемость редкого генотипа колеблется от 1.4% у корейцев до 2% у японцев [65, 70]. В исследованной нами выборке редкий генотип не обнаружен.

Активация $\alpha 2B$ -адренергических рецепторов (*ADRA2B*), локализованных в гладкомышечных клетках сосудов, приводит к вазоконстрикции. При исследовании амурских эвенков была выявлена высокая частота аллеля *D* (делеция) (42.6%), который является важным генетическим маркером развития артериальной гипертензии (табл. 5). Самая высокая частота аллеля *D* выявлена у русских (47.6%) и финнов (47.5%), а самая низкая – у

японцев (35%) и корейцев (36%) [19, 71, 72]. У шорцев частота данного полиморфизма составила 39% [19]. Таким образом, по частоте аллеля *D* (42.6%) изученная нами выборка занимает промежуточное положение между японской (35%), с одной стороны, финской (47.5%) и русской (47.6%) популяциями, с другой стороны [19, 71, 72].

Ген *MTHFR* кодирует белок метилентетрагидрофолатредуктазу, участвующий в превращении гомоцистеина в метионин при наличии кофакторов – пиридоксина, цианокобаламина и субстрата – фолиевой кислоты. Гомоцистеин участвует в повреждении эндотелия сосудов: усиливается пролиферация гладкомышечных клеток, в мембранах клеток накапливаются липопротеины низкой и очень низкой плотности, снижается эластичность стенки сосудов [73]. Частота мутантного аллеля *T* у амурских эвенков составляет 14.8% (табл. 5). Самая высокая частота аллеля *T* обнаружена у ис-

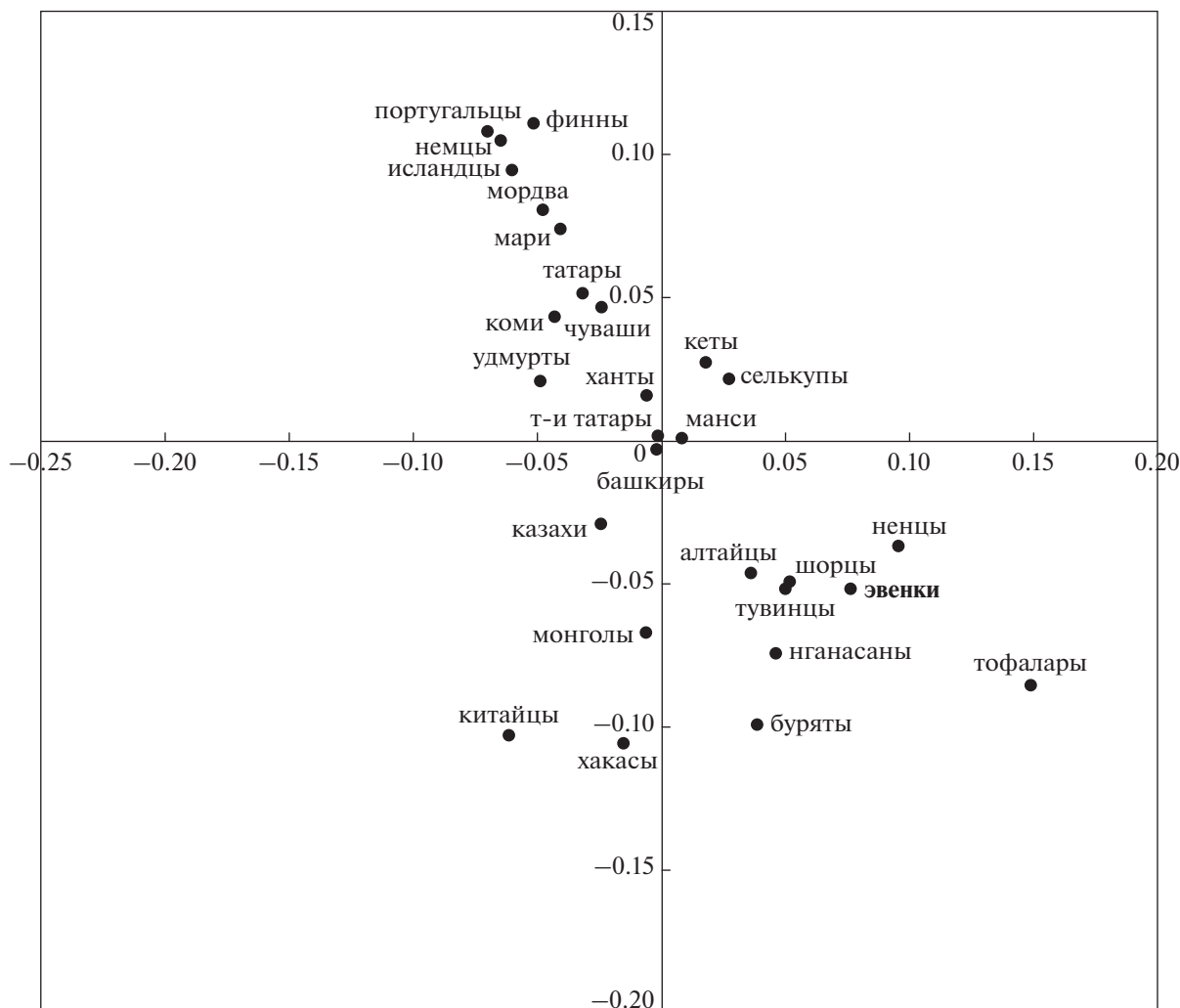


Рис. 1. Многомерное шкалирование попарных генетических расстояний восточно- и западно-евразийских гаплогрупп мтДНК в некоторых популяциях. Мордва, мари, чуваша, татары, коми, удмурты, башкиры [26]; ханты [27]; селькупы [28]; монголы [51]; китайцы [31]; нганасаны [37]; финны [42, 54, 55]; казахи, алтайцы, шорцы, тувинцы, хакасы [47]; т-и татары [46]; тофалары, буряты [49]; кеты [56]; немцы [52, 53]; исландцы [48]; манси [50]; португальцы [57]; ненцы [58].

панцев (55.0%) и самая низкая у индонезийцев (2.0%) [74, 75]. По частоте встречаемости аллеля *T* эвенки наиболее близки к шорцам (12.8%) [19]. В популяции русских его частота варьирует от 25 до 29%, в Западной Азии – 16.4%, в Восточной Азии – 34.2% и в европейских популяциях средняя частота составляет 28.8% [19, 76–81].

Ген *TCF7L2* кодирует Т-клеточный транскрипционный фактор, участвующий в контроле гомеостаза глюкозы в крови. У амурских эвенков редкий аллель *T* был выявлен с частотой 19% (табл. 5). Во всем мире его частота варьирует от 6.9% в Восточной Азии до 35% в Южной Азии, в Европе он встречается с частотой 33% [82]. Исследованная нами выборка занимает промежуточное положение между Восточной Азией, с од-

ной стороны, и Южной Азией и Европой, с другой стороны. В популяции русских его частота 23%, а у татар 35% [83, 84].

Различные семейства тирозинкиназы кодирует ген *CSK* [85]. Тирозинкиназы являются представителями семейства протеинкиназ – натрий-уретических пептидов, катализирующих перенос концевой фосфата с молекулы АТФ на гидроксильную группу остатка тирозина в молекулах клеток-мишеней, которыми представлены сердечно-сосудистая система, почки, эндокринные органы и центральная нервная система [86, 87]. Частота редкого аллеля *T* в популяции эвенков не превышает 16.1% (табл. 5). Ранее высокая частота выявлена в выборках хантов и манси (57.2%) [88]. В популяции русских она колеблется от 41% в

Таблица 6. Проверка соответствия распределению Харди–Вайнберга для шести локусов изученных генов

Гетерозиготность	<i>ACE</i>	<i>NOS3</i>	<i>ADRB2</i>	<i>MTHFR</i>	<i>TCF7L2</i>	<i>CSK</i>
Наблюдаемая	0.47059	0.08597	0.46154	0.22172	0.35294	0.23529
Ожидаемая	0.47010	0.08246	0.48553	0.25143	0.30855	0.27334
<i>P</i> -value	1.00000	1.00000	0.49148	0.10383	0.03008	0.04753

Красноярском крае до 57% в Ханты-Мансийском автономном округе [88, 89]. У корейцев его частота составила 82.8% [90]. Выявленная нами частота в исследованной популяции является самой низкой из всех исследованных групп.

Наблюдаемое распределение частот локусов по четырем генам в исследованной популяции не отличалось от теоретически ожидаемого согласно закону Харди–Вайнберга, исключение составили *TCF7L2* и *CSK* (табл. 6).

Генетическую основу различных заболеваний составляют сочетания полиморфных вариантов различных генов. В связи с вышесказанным нами проведен анализ ассоциации аллелей локусов исследуемых генов. Использован метод оценки неравновесия по сцеплению для локусов, находящихся в трансположении. В табл. 7 представлены данные о неравновесии по парному сцеплению в четырех парах генов (*ACE* и *MTHFR*, *ACE* и *TCF7L2*, *NOS3* и *CSK*, *ADRA2B* и *MTHFR*). Как мы видим, эти четыре пары имеют неравновесие по

сцеплению с вероятностью $P < 10^{-5}$. Нами были взяты эти четыре пары для детальной проверки распределения ди-гетерозигот. В табл. 8 представлены результаты достоверного отклонения от ожидаемого распределения ди-гетерозигот по четырём локусам генов. Выявлено, что наиболее часто встречаются аллели минор–мажор (гетерозиготы) и мажор–мажор (гомозиготы по мажорному аллелю). В каждой паре отмечен определяющий ген, так как он встречается с высокой частотой в сочетании мажор–минор и мажор–мажор. В первых двух парах определяющим геном является *ACE*, в третьей паре – *NOS3* и в четвертой – *ADRA2B*.

На рис. 2 представлен график частот сочетаний аллелей (псевдогаплотипов), оцененных методом максимального правдоподобия. Как мы видим на графике, из 32 псевдогаплотипов только 16 встретились в исследованной выборке 2 и более раз. Самыми распространенными (более 40) оказались пять. Нами было посчитано число аллелей риска, ассоциированных с неблагоприятным эффектом, на каждый псевдогаплотип. Как мы наблюдаем относительно графика линейной регрессии, число аллелей риска в целом пропорционально возрастает с уменьшением частоты встречаемости гаплотипов ($R^2 = 0.5$, $R = 0.7$, $df = 16$, $p < 0.001$). При том, что все аллели риска являются минорными, данная картина ожидаемая, так как число аллелей риска обратно пропорционально численности соответствующего псевдогаплотипа.

Таким образом, проведенные нами исследования амурских эвенков выявили восточно-евразийские гаплогруппы мтДНК, характерные для популяций Северной Азии и Сибири. Полученные результаты по мтДНК согласуются с ранее выявленными данными.

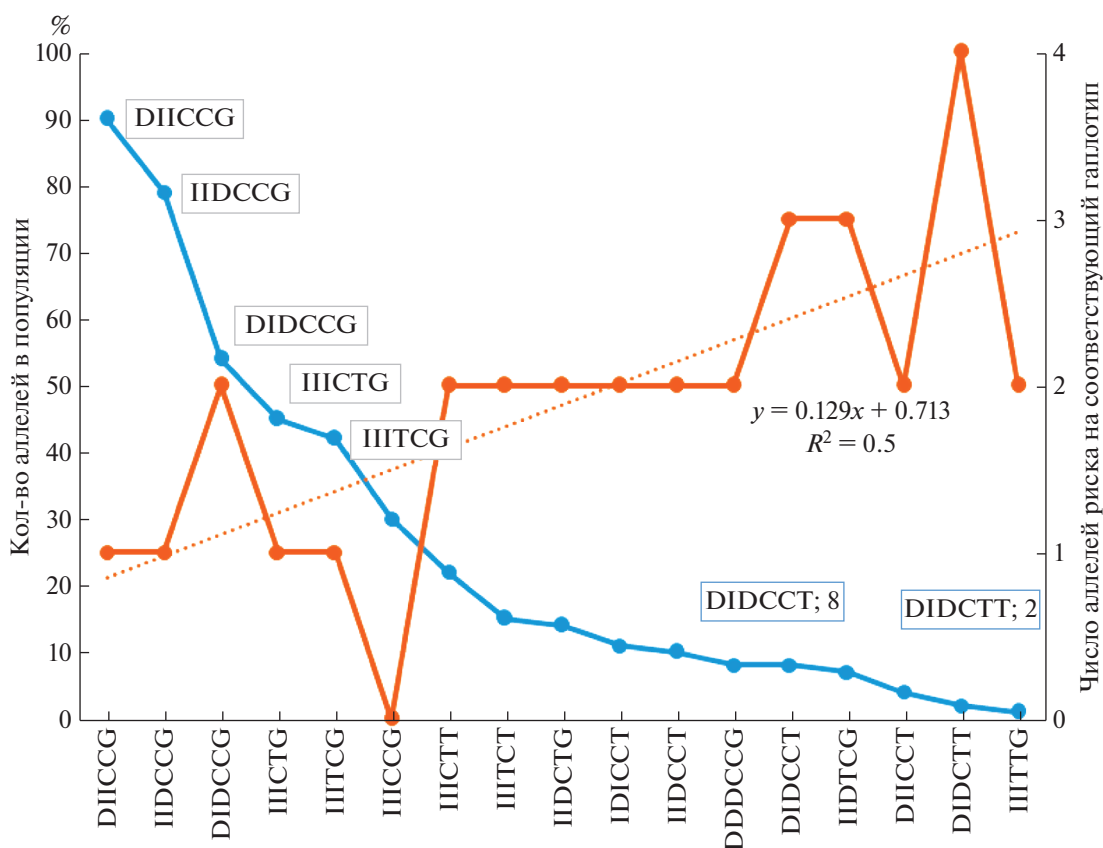
Исследованные шесть полиморфных вариантов ядерных генов, связанных с некоторыми мультифакториальными заболеваниями, такими как гипертензия, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца и диабет, выявили, что для популяции эвенков не характерно распространение аллелей генов, предрасполагающих к данным заболеваниям. Возможно, это связано с тем, что амурские эвенки в течение продолжительного времени находились не только в благоприятных условиях окружающей среды, но и в относительной изоляции. В результате исследования сочетаний алле-

Таблица 7. Неравновесие по парному сцеплению

Гены	<i>P</i> -value
<i>ACE, NOS3</i>	0.45846 ± 0.01353
<i>ACE, ADRA2B</i>	0.14076 ± 0.01038
<i>ACE, MTHFR</i>	0.00000 ± 0.00000
<i>ACE, TCF7L2</i>	0.00000 ± 0.00000
<i>ACE, CSK</i>	0.01075 ± 0.00300
<i>NOS3, ADRA2B</i>	0.89541 ± 0.00780
<i>NOS3, MTHFR</i>	0.00880 ± 0.00288
<i>NOS3, TCF7L2</i>	0.00293 ± 0.00164
<i>NOS3, CSK</i>	0.00000 ± 0.00000
<i>ADRA2B, MTHFR</i>	0.00000 ± 0.00000
<i>ADRA2B, TCF7L2</i>	0.17107 ± 0.00969
<i>ADRA2B, CSK</i>	0.18182 ± 0.01201
<i>MTHFR, TCF7L2</i>	0.08407 ± 0.00804
<i>MTHFR, CSK</i>	0.24242 ± 0.01150
<i>TCF7L2, CSK</i>	0.51613 ± 0.01769

Таблица 8. Достоверное отклонение от ожидаемого распределения ди-гетерозигот

Гены	Псевдогаплотипы	Число ди-гетерозигот		χ^2 , P -value
		наблюдаемое	ожидаемое	
<i>ACE, MTHFR</i>	DC	166	139	$\chi^2 = 34.8$, P -value = 0.000001343
	IC	211	232	
	IT	65	41	
	DT	0	26	
<i>ACE, TCF7L2</i>	DC	161	132	$\chi^2 = 115.7$, P -value = 0.0000000001
	DT	5	31	
	IC	197	222	
	IT	79	52	
<i>NOS3, CSK</i>	DG	7	15	$\chi^2 = 8.8$, P -value = 0.31
	DT	12	3	
	IG	363	356	
	IT	60	68	
<i>ADRA2B, MTHFR</i>	DC	171	154	$\chi^2 = 10.64$, P -value = 0.014
	DT	11	27	
	IC	206	222	
	IT	54	39	

**Рис. 2.** График частот псевдогаплотипов, оцененных методом максимального правдоподобия. Число носителей определенного гаплотипа (кол-во человек) — синяя линия; число аллелей, ассоциированных с риском возникновения заболевания, в составе гаплотипа — оранжевая линия.

лей у индивидов показано, что число аллелей, ассоциированных с заболеваниями, пропорционально возрастает с уменьшением частоты встречаемости псевдогаплотипов. Выявленные нами неслучайные сцепления локусов, вероятно, могут отражать такие процессы как гаметическое неравновесие (мейотический драйв). Для выяснения наших предположений необходимо продолжить изучение данного набора генов на других популяциях.

Авторы выражают благодарность Научно-просветительскому Центру палеоэтнологических исследований (Москва) и лично Д.В. Пежемскому за участие в организации и проведении экспедиции в 2016 г.

Работа выполнена при финансовой поддержке Бюджетного проекта: № 0259-2021-0014, гранта МГУ им. М.В. Ломоносова для поддержки ведущих научных школ МГУ “Депозитарий живых систем Московского университета” в рамках Программы развития МГУ, гранта РФФИ, проект № 20-011-00408, в рамках темы НИР “Эволюционный континуум рода Homo”.

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального 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 информационное добровольное согласие.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Деревянко А.П., Волков П.В., Ли Х. Селемджинская позднелепелитическая культура. Новосибирск: Ин-т археологии и этнографии СО РАН, 1998. 336 с.
2. Нестеров С.П. Народы Приамурья в эпоху раннего средневековья. Новосибирск: Изд-во Ин-та археологии и этнографии СО РАН, 1998. 184 с.
3. Всероссийская перепись населения. 2010.
4. Забияко А.П., Аниховский С.Э., Воронкова Е.А. и др. Эвенки Приамурья: оленяя тропа истории и культуры / Под ред. Забияко А.П. Благовещенск, 2012. 384 с.
5. История и культура дальневосточных эвенков: историко-этнографические очерки / Под ред. Тураева В.А. СПб.: Наука, 2010. 334 с.
6. Дебец Г.Ф. Антропологические исследования в Камчатской области // Тр. Ин-та этнографии АН СССР. Т. XVII. 1951. 264 с.
7. Левин М.Г. Этническая антропология и проблемы этногенеза народов Дальнего Востока // Тр. Ин-та этнографии АН СССР. Т. XXXVI. 1958. 359 с.
8. Баранов В.С., Иващенко Т.Э., Баранова Е.В. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины. СПб.: Изд-во Н.-Л., 2009. 528 с.
9. Горбунова В.Н. Генетика и эпигенетика синтропных заболеваний // Экол. генетика. 2010. Т. 8. № 4. С. 39–43.
10. Snapiř A., Scheinin M., Groop L.C., Orho-Melander M. The insertion/deletion variation in the $\alpha 2B$ -adrenoceptor does not seem to modify the risk for acute myocardial infarction, but may modify the risk for hypertension in sib-pairs from families with type 2 diabetes // Cardiovasc. Diabetol. 2003. V. 24. № 2. P. 15–21. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-2-15>
11. Lima J.J., Feng H., Duckworth L. et al. Association analyses of adrenergic receptor polymorphisms with obesity and metabolic alterations // Metabolism. 2007. V. 56. № 6. P. 757–765. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2007.01.007>
12. Salimi S., Firoozrai M., Nourmohammadi I. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene intron 4 VNTR polymorphism in patients with coronary artery disease in Iran // Indian J. Med. Res. 2006. V. 124. № 6. P. 683–688.
13. Lindpaintner K., Pfeiffer M.A., Kreutz R. et al. A prospective evaluation of an angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and the risk of ischemic heart disease // N. Engl. J. Med. 1995. V. 332. № 11. P. 706–711. <https://doi.org/10.1056/NEJM199503163321103>
14. Fujimura H., Kawasaki T., Sakata T. et al. Common C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene increases the risk for deep vein thrombosis in patients with predisposition of thrombophilia // Thromb. Res. 2000. V. 98. № 1. P. 1–8. [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(99\)00231-5](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(99)00231-5)
15. Wang Y., Kikuchi S., Suzuki H. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism in intron 4 affects the progression of renal failure in non-diabetic renal diseases // Nephrol. Dial. Transplant. 1999. V. 14. № 12. P. 2898–2902. <https://doi.org/10.1093/ndt/14.12.2898>
16. Avila-Vanzini N., Posadas-Romero C., Gonzalez-Salazar M. et al. The ACE I/D polymorphism is associated with nitric oxide metabolite and blood pressure levels in healthy Mexican men // Arch. Cardiol. Mex. 2015. V. 85. № 2. P. 105–110. <https://doi.org/10.1016/j.acmx.2014.12.005>
17. Rolim T., Cancino J., Zucolotto V. A nanostructured genosensor for the early diagnosis of systemic arterial hypertension // Biomed. Microdevices. 2015. V. 17. № 1. P. 3–9. <https://doi.org/10.1007/s10544-014-9911-z>
18. Hu D.C., Zhao X.L., Shao J.C. et al. Interaction of six candidate genes in essential hypertension // Genet. Mol. Res. 2014. V. 13. № 4. P. 8385–8395. <https://doi.org/10.4238/2014>
19. Барабаш О.Л., Воевода М.И., Артамонова Г.В. и др. Генетические детерминанты артериальной гипер-

- тонии в двух национальных когортах Горной Шории // *Терапев. архив*. 2017. Т. 89. № 9. С. 68–77.
20. *Andrews R.M., Kubacka I., Chinnery P.F. et al.* Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA // *Nat. Genet.* 1999. V. 23. № 2. P. 147.
 21. *Nei M., Tajima F.* DNA polymorphism detectable by restriction endonucleases // *Genetics*. 1981. V. 97. № 1. P. 145–163.
 22. *Excoffier L., Laval G., Schneider S.* Arlequin (version 3.0): An integrated software package for population genetics data analysis // *Evol. Bioinform. Online*. 2005. № 1. P. 47–50.
 23. *Derenko M., Malyarchuk B., Grzybowski T. et al.* Origin and post-glacial dispersal of mitochondrial DNA haplogroups C and D in Northern Asia // *PLoS One*. 2010. V. 5. № 12. P. 1–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015214>
 24. *Derenko M., Malyarchuk B., Grzybowski T. et al.* Phylogeographic analysis of mitochondrial DNA in Northern Asian populations // *Am. J. Hum. Gene.* 2007. V. 81. № 5. P. 1025–1041. <https://doi.org/10.1086/522933>
 25. *Starikovskaya E., Sukernik R., Derbeneva O. et al.* Mitochondrial DNA diversity in indigenous populations of the Southern extent of Siberia, and the origins of Native American haplogroups // *Ann. of Hum. Genet.* 2005. V. 69. № 1. P. 67–89. <https://doi.org/10.1046/j.1529-8817.2003.00127.x>
 26. *Бермишева М., Тамбетс К., Виллемс Р., Хуснутдинова Э.* Разнообразие гаплогрупп митохондриальной ДНК у народов Волго-Уральского региона России // *Мол. биология*. 2002. Т. 36. № 6. С. 990–1001.
 27. *Volodko N.V., Starikovskaya E.B., Mazunin I.O. et al.* Mitochondrial genome diversity in arctic Siberians, with particular reference to the evolutionary history of Beringia and Pleistocene peopling of the Americas // *Am. J. Hum. Genet.* 2008. V. 82. № 5. P. 1084–1100. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.03.019>
 28. *Tanaka M., Cabrera V.M., González A.M. et al.* Mitochondrial genome variation in Eastern Asia and the peopling of Japan // *Genome Res.* 2004. V. 14. № 10A. P. 1832–1850. <https://doi.org/10.1101/gr.2286304>
 29. *Lee H.Y., Yoo J.E., Park M.J. et al.* Mitochondrial DNA control region sequences in Koreans: Identification of useful variable sites and phylogenetic analysis for mtDNA data quality control // *Int. J. Legal Med.* 2006. V. 120. № 1. P. 5–14. <https://doi.org/10.1007/s00414-005-0005-6>
 30. *Kivisild T., Tolk H.-V., Parik Y. et al.* The emerging limbs and twigs of the East Asian mtDNA tree // *Mol. Biol. Evol.* 2002. V. 19. № 10. P. 1737–1751. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.molbev.a003996>
 31. *Yao Y.-G., Kong Q.-P., Bandelt H.-J. et al.* Phylogeographic differentiation of mitochondrial DNA in Han Chinese // *Am. J. Hum. Genet.* 2002. V. 70. № 3. P. 635–651. <https://doi.org/10.1086/338999>
 32. *Yao Y.G., Kong Q.P., Wang C.Y. et al.* Different matrilineal contributions to genetic structure of ethnic groups in the Silk Road region in China // *Mol. Biol. Evol.* 2004. V. 21. № 12. P. 2265–2280. <https://doi.org/10.1093/molbev/msh238>
 33. *Metspalu M., Kivisild T., Metspalu E. et al.* Most of the extant mtDNA boundaries in south and southwest Asia were likely shaped during the initial settlement of Eurasia by anatomically modern humans // *BMC Genet.* 2004. V. 5. № 26. P. 1–25. <https://doi.org/10.1186/1471-2156-5-26>
 34. *Wen B., Li H., Gao S. et al.* Genetic structure of Hmong-Mien speaking populations in East Asia as revealed by mtDNA lineages // *Mol. Biol. Evol.* 2005. V. 22. № 3. P. 725–734. <https://doi.org/10.1093/molbev/msi055>
 35. *Федорова С.А., Бермишева М.А., Виллемс Р. и др.* Анализ гаплотипов митохондриальной ДНК в популяции якутов // *Мол. биология*. 2003. Т. 37. № 4. С. 643–653.
 36. *Губина М.А., Гырголька Л.А., Бабенко В.Н. и др.* Полиморфизм митохондриальной ДНК в популяциях коренных жителей Дальнего Востока // *Генетика*. 2013. Т. 49. № 7. С. 862–876.
 37. *Гольцова Т.В., Осипова Л.П., Жаданов С.И., Виллемс Р.* Влияние брачной миграции на генетическую структуру популяции нгансан Таймыра: генеалогический анализ по маркерам митохондриальной ДНК // *Генетика*. 2005. Т. 41. № 7. С. 954–965.
 38. *Derbeneva O., Starikovskaya E., Wallace D., Sukernik R.* Traces of early Eurasians in the Mansi of Northwest Siberia revealed by mitochondrial DNA analysis // *Am. J. Hum. Genet.* 2002. V. 70. № 4. P. 1009–1014. <https://doi.org/10.1086/339524>
 39. *Kong Q.P., Yao Y.G., Sun C. et al.* Phylogeny of East Asian mitochondrial DNA lineages inferred from complete sequences // *Am. J. Hum. Genet.* 2003. V. 73. № 3. P. 671–676. <https://doi.org/10.1086/377718>
 40. *Бермишева М.А., Кутуев И.А., Спицын В.А. и др.* Анализ изменчивости митохондриальной ДНК в популяции ороков // *Генетика*. 2005. Т. 41. № 1. С. 78–84.
 41. *Lappalainen T., Laitinen V., Salmela E.* Migration waves to the Baltic Sea region // *Ann. Hum. Genet.* 2008. V. 72. Pt. 3. P. 337–348. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2007.00429.x>
 42. *Richards M.B., Macaulay V., Hickey E. et al.* Tracing European founder lineages in the Near Eastern mtDNA pool // *Am. J. Hum. Genet.* 2000. V. 67. № 5. P. 1251–1276.
 43. *Sukernik R.I., Volodko N.V., Mazunin I.O. et al.* Mitochondrial genome diversity in the Tubalar, Even, and Ulchi: Contribution to prehistory of native Siberians and their affinities to native Americans // *Am. J. Phys. Anthropol.* 2012. V. 148. № 1. P. 123–138. <https://doi.org/10.1002/ajpa.22050>
 44. *Xu K., Hu S.* Population data of mitochondrial DNA HVS-I and HVS-II sequences for 208 Henan Han

- Chines // *Legal Med.* 2015. V. 17. № 4. P. 287–294.
<https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2015.02.003>
45. *Simoni L., Calafell F., Pettener D. et al.* Geographic patterns of mtDNA diversity in Europe // *Am. J. Hum. Genet.* 2000. V. 66. № 1. P. 262–278.
<https://doi.org/10.1086/302706>
 46. *Наумова О.Ю., Рычков С.Ю., Морозова И.Ю. и др.* Разнообразие митохондриальной ДНК у тобольских сибирских татар // *Генетика.* 2008. Т. 44. № 2. С. 257–268.
 47. *Губина М.А., Дамба Л.Д., Бабенко В.Н. и др.* Гаплогенетическое разнообразие мтДНК и Y-хромосомы в популяциях Алтае-Саянского региона // *Генетика.* 2013. Т. 49. № 3. С. 376–391.
 48. *Helgason A., Sigurdaroottir S., Gulcher J. et al.* mtDNA and the origin of the Icelanders: Deciphering signals of recent population history // *Am. J. Hum. Genet.* 2000. V. 66. № 3. P. 999–1016.
<https://doi.org/10.1086/302816>
 49. *Деренко М.В., Малярчук Б.А., Денисова Г.А. и др.* Молекулярно-генетическая дифференциация этнических групп Южной и Восточной Сибири по данным о полиморфизме митохондриальной ДНК // *Генетика.* 2002. Т. 38. № 10. С. 1409–1416.
 50. *Pimenoff V., Cjmas D., Palo J. et al.* Northwest Siberian Khanty and Mansi in the junction of West and East Eurasian gene pools as revealed by uniparental markers // *Eur. J. Hum. Genet.* 2008. V. 16. № 10. P. 1254–1264.
<https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.101>
 51. *Kolman C., Sambuughin N.* Mitochondrial DNA analysis of Mongolian populations and implications for the origin of New World founders // *Genetics.* 1996. V. 142. № 4. P. 1321–1334.
 52. *Lutz S., Weisser H., Heizmann J. et al.* Location and frequency of polymorphic positions in the mtDNA control region of individuals from Germany // *Int. J. Legal Med.* 1998. V. 111. № 2. P. 67–77.
<https://doi.org/10.1007/s004140050117>
 53. *Pfeiffer H., Brinkmann B., Huhne J. et al.* Expanding the forensic German mitochondrial DNA control region database: Genetic diversity as a function of sample size and microgeography // *Int. J. Legal Med.* 1999. V. 112. № 5. P. 291–298.
<https://doi.org/10.1007/s004140050252>
 54. *Lahermo P., Sajantila A., Sistonen P. et al.* The genetic relationship between the Finns and the Finnish Saami (Lapps): Analysis of nuclear DNA and mtDNA // *Am. J. Hum. Genet.* 1996. V. 58. № 6. P. 1309–1322.
 55. *Kittles R., Bergen A., Urbane K. et al.* Autosomal, mitochondrial, and Y Chromosome DNA variation in Finland: Evidence for a male specific bottleneck // *Am. J. Phys. Anthropol.* 1999. V. 108. № 4. P. 381–399.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8644\(199904\)108:4<381::AID-AJPA1>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8644(199904)108:4<381::AID-AJPA1>3.0.CO;2-5)
 56. *Дербенева О.А., Стариковская Е.В., Володько Н.В. и др.* Изменчивость митохондриальной ДНК у кетов и нганасан в связи с первоначальным заселением Северной Евразии // *Генетика.* 2002. Т. 38. № 11. С. 1554–1560.
 57. *Pereira L., Prata M.J., Amorim A.* Diversity of mtDNA lineages in Portugal not a genetic edge of European variation // *An. Hum. Genet.* 2000. V. 64. № 6. P. 491–506.
<https://doi.org/10.1046/j.1469-1809.2000.6460491.x>
 58. *Saillard J., Evseva I., Tranebjaerg L., Norby S.* Mitochondrial DNA diversity among nenets. *Archaeogenetics: DNA and the population prehistory of Europe.* McDonald Institute for archaeological research monograph series / Eds Renfrew C., Boyle K. Cambridge: Cambr. Univ. Press, 2000. P. 255–258.
 59. *Danser A.H., Schalekamp M.A., Bax W.A. et al.* Angiotensin-converting enzyme in the human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism // *Circulation.* 1995. V. 92. № 6. P. 1387–1388.
<https://doi.org/10.1161/01.cir.92.6.1387>
 60. *Шулутко Б.И.* Артериальная гипертензия. СПб.: Сотис, 2001. С. 98–108.
 61. *Fox C.S., Heard-Costa N.L., Vasan R.S. et al.* Genome-wide linkage analysis of weight change in the framingham heart study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. V. 15. № 6. P. 3197–3201.
<https://doi.org/10.1161/01.cir.92.6.1387>
 62. *Караулова Ю.Л., Павлова А.В. Мусеев В.С. и др.* Изучение клинико-генетических детерминант гипертрофии левого желудочка у больных артериальной гипертензией и гипертрофической кардиомиопатией // *Практикующий врач.* 2006. Т. 1. № 2. С. 58–63.
 63. *Бимбаев А.Б.-Ж., Баурова Т.А., Шадрина Н.А. Хойкова О.У.* Системная гипертензия при гломерулонефрите у детей разных этнических групп и ее взаимосвязь с полиморфизмом гена ангиотензинконвертирующего фермента // *Бюлл. ВСНЦ СО РАМН.* 2005. № 5(43). С. 128–133.
 64. *Гончарова Л.Н., Сергутова Н.П., Кузовенкова О.Н. и др.* Показатели центральной гемодинамики и полиморфизм генов ренин-ангиотензивной системы у больных артериальной гипертензией в республике Мордовия // *Мед. вестник Башкортостана.* 2011. Т. 6. № 2. С. 357–361.
 65. *Ichihara S., Yamada Y., Fujimura T. et al.* Association of a polymorphism of the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene with myocardial infarction in the Japanese population // *Am. J. Cardiol.* 1998. V. 1. № 1. P. 3–6.
[https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(97\)10806-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(97)10806-2)
 66. *Ignarro L.J.* Biological actions and properties of endothelium-derived nitric oxide formed and released from artery and vein // *Circ. Res.* 1989. V. 65. № 1. P. 1–21.
<https://doi.org/10.1161/01.res.65.1.1>
 67. *Баурова Т.А., Долгих В.В., Бимбаев А.Б.-Ж. и др.* Взаимосвязь полиморфизма гена эндотелиальной синтазы окиси азота и эссенциальной артериальной гипертензии в популяциях Восточной Сибири // *Бюл. Восточно-Сибирского науч. центра СО РАМН.* 2007. № 3(65). С. 64–65.
 68. *Granath B., Taylor R.R., van Bockxmeer F.M., Mamotte C.D.* Lack of evidence for association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and coronary artery

- disease in the Australian Caucasian population // *J. Cardiovasc. Risk*. 2001. V. 8. № 4. P. 235–241.
<https://doi.org/10.1177/174182670100800408>
69. *Milutinović A., Hruskovicova H.* The *eNOS* gene polymorphism does not have a major impact on lipid parameters and premature coronary artery disease in Slovene men (Caucasians) // *Folia Biol. (Praha)*. 2005. V. 51. № 2. P. 47–49.
70. *Kim I.J., Bae J., Lim S.W. et al.* Influence of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms (786TNC, 4a4b, 894GNT) in Korean patients with coronary artery disease // *Thrombosis Res.* 2007. V. 119. № 5. P. 579–585.
<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2006.06.005>
71. *Suzuki N., Matsunaga T., Nagasumi K. et al.* Alpha(2B)-adrenergic receptor deletion polymorphism associates with autonomic nervous system activity in young healthy Japanese // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. V. 88. № 3. P. 1184–1187.
<https://doi.org/10.1210/jc.2002-021190>
72. *Snapir A., Heinonen P., Tuomainen T.P. et al.* An insertion/deletion polymorphism in the alpha2B-adrenergic receptor gene is a novel genetic risk factor for acute coronary events // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001. V. 37. № 6. P. 1516–1522.
[https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01201-3](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01201-3)
73. *Weisberg I., Tran P., Christensen B. et al.* A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity // *Mol. Genet. Metab.* 1998. V. 64. № 3. P. 169–172.
<https://doi.org/10.1006/mgme.1998.2714>
74. *Добролюбов А.С., Липин М.А., Поляков А.В., Фетицова И.Н.* Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека // *Вестн. новых мед. технологий*. 2006. Т. 13. № 4. С. 71–73.
75. *Botto L.D., Yang Q.* 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: A HuGE review // *Am. J. Epidemiol.* 2000. V. 151. № 9. P. 862–877.
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010290>
76. *Калашишникова Е.А., Кокаровцева С.Н.* Ассоциация наследственных факторов тромбофилии с невынашиванием беременности у женщин в русской популяции // *Мед. генетика*. 2005. Т. 4. № 8. С. 386–391.
77. *Al-Shahrani H., Al-Dabbagh N., Al-Dohayan N. et al.* Association of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism with primary glaucoma in Saudi population // *BMC Ophthalmol.* 2016. V. 16. № 1. P. 156–163.
<https://doi.org/10.1186/s12886-016-0337-7>
78. *Gupta S., Bhaskar P. K., Bhardwaj R.* MTHFR C677T predisposes to POAG but not to PACG in a North Indian population: A case control study // *PLoS One*. 2014. V. 9. № 7. e103063.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103063>
79. *Micheal S., Qamar R., Akhtar F. et al.* MTHFR gene C677T and A1298C polymorphisms and homocysteine levels in primary open angle and primary closed angle glaucoma // *Mol. Vis.* 2009. № 15. P. 2268–2278.
80. *Nilforoushan N., Aghapour S., Raoofian R. et al.* Lack of association between the C677T single nucleotide polymorphism of the MTHFR gene and glaucoma in Iranian patients // *Acta Med. Iranica*. 2012. V. 50. № 3. P. 208–212.
81. *Zhang L., Chen B.* Correlation between MTHFR polymorphisms and glaucoma: A meta-analysis // *Mol. Genet. Genomic Med.* 2019. V. e5387. № 4. P. 1–7.
<https://doi.org/10.1002/mgg3.538>
82. *Lou L., Wang J., Wang J.* Genetic associations between transcription factor 7 Like 2 rs7903146 polymorphism and type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of 115,809 subjects // *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2019. V. 11. № 56. P. 3.
<https://doi.org/10.1186/s13098-019-0451-9>
83. *Самойленко В.А., Петрова Н.В., Бабаджанова Г.Ю. и др.* Роль гена-модификатора *TCF7L2* в возникновении диабета у взрослых больных муковисцидозом // *Пульмонология*. 2014. № 2. С. 33–39.
84. *Авзалетдинова Д.Ш., Шарипова Л.Ф., Кочетова О.В. и др.* Анализ ассоциаций полиморфного маркера rs7903146 гена *TCF7L2* с сахарным диабетом 2 типа в татарской этнической группе, проживающей в Башкортостане // *Сахарный диабет*. 2016. Т. 19. № 2. С. 119–124.
85. *Naik M.U., Caplan J.L., Naik U.P.* Junctional adhesion molecule-A suppresses platelet integrin $\alpha IIb\beta 3$ signaling by recruiting Csk to the integrin-c-*Src* complex // *Blood*. 2014. V. 123. № 9. P. 1393–1402.
<https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-496232>
86. *Tintori C., Fallacara A.L., Radi M. et al.* Combining X-ray crystallography and molecular modeling toward the optimization of pyrazolo[3,4-d]pyrimidines as potent c-*Src* inhibitors active *in vivo* against neuroblastoma // *J. Med. Chem.* 2015. V. 58. № 1. P. 347–361.
<https://doi.org/10.1021/jm5013159>
87. *Meng Y., Roux B.* Locking the active conformation of c-*Src* kinase through the phosphorylation of the activation loop // *J. Mol. Biol.* 2014. V. 426. № 2. P. 423–435.
<https://doi.org/10.1016/j.jmb.2013.10.001>
88. *Корнеева Е.В., Воевода М.И., Семаев С.Е., Максимов В.Н.* Ассоциация rs1378942 гена *CSK* с артериальной гипертензией у молодых жителей с метаболическим синдромом, проживающих в северных условиях // *Совр. пробл. науки и образования*. 2019. № 2. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28646>
89. *Платунова И.М., Никулина С.Ю., Чернова А.А. и др.* Роль гена *CSK* в развитии ишемического инсульта // *Совр. пробл. науки и образования*. 2016. № 6. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view>
90. *Park Y.M., Kwock C.K., Kim K. et al.* Interaction between single nucleotide polymorphism and Urinary Sodium, Potassium, and Sodium-Potassium ratio on the risk of hypertension in Korean // *Nutrients*. 2017. V. 9. № 3. P. 235–249.
<https://doi.org/10.3390/nu9030235>

Polymorphism of Mitochondrial DNA and Six Nuclear Genes in the Amur Evenk Population

M. A. Gubina^{a,*}, V. N. Babenko^a, V. A. Batsevich^b, N. A. Leibova^c, and A. P. Zabayako^d

^a Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch
of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, 630090 Russia

^b Lomonosov Moscow State University, Scientific Research Institute and Museum
of Anthropology, Moscow, 125009 Russia

^c Institute of Ethnology and Anthropology named after N.N. Miklukho-Maclay,
Russian Academy of Sciences, Moscow, 119334 Russia

^d Amur State University, Blagoveshchensk, 675000 Russia

*e-mail: marina@bionet.nsc.ru

The analysis of polymorphisms for six genes of the nuclear genome *ACE* (I/D, rs1799752), *NOS3* (4b/4a, rs61722009), *ADRA2B* (I/D, rs28365031), *MTHFR* (C677T, rs1801133), *TCF7L2* (rs7903146) and *CSK* (rs1378942), as well as mitochondrial DNA in the population of Amur Evenks. It was revealed that the Eastern Eurasian mtDNA haplogroups with a predominance of two: C and D (58%), these haplogroups are most typical for the populations of North Asia and Siberia, Among the Western Eurasian haplogroups, the most common is H (15%). The smallest statistically significant differences in mtDNA were found between the Evenks, Turks, and Samoyedians and the largest with the Finno-Ugric populations. The observed distribution of the frequencies of loci for four genes in the studied population did not differ from theoretical expected according to Hardy–Weinberg's law, the exceptions were *TCF7L2* and *CSK*. A statistically significant association was found for gametic imbalance between four pairs of genes (*ACE* and *MTHFR*, *ACE* and *TCF7L2*, *NOS3* and *CSK*, *ADRA2B* and *MTHFR*). The distribution of allele combinations was assessed by the maximum likelihood method. The number of associated alleles was calculated for each pseudo-haplotype. It was found that the number of associated alleles increases proportionally with a decrease in the frequency of occurrence of pseudo-haplotypes ($R^2 = 0.5$, $R = 0.7$, $d.f. = 16$, $p < 0.001$). The data obtained by us, perhaps, are characteristic not only for the studied population and, probably, can reflect such processes as gametic imbalance (meiotic drive). To clarify our assumptions, it is necessary to continue studying this set of genes in other populations.

Keywords: mitochondrial DNA, genes, genotypes, haplotypes, polymorphisms, polymerase chain reaction, restriction.