

ПОПУЛЯЦИОННО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА НАСЕЛЕНИЯ СИБИРИ ПО ДАННЫМ О ЧАСТОТАХ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ТРАНСПОРТА И РЕЦЕПЦИИ ВИТАМИНА D

© 2024 г. Б. А. Тхоренко^{1, *}, А. В. Мейер¹, Г. В. Вавин¹, Д. О. Имекина¹,
М. В. Ульянова¹, Ф. А. Лузина², М. Б. Лавряшина¹

¹ Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, 650056 Россия

² Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний, Новокузнецк, 654041 Россия

*e-mail: tba2008@mail.ru

Поступила в редакцию 21.05.2024 г.

После доработки 09.08.2024 г.

Принята к публикации 12.08.2024 г.

Генофонды народов Сибири – потенциальный источник данных о составе гаплотипов полиморфных вариантов генов, сформировавшихся в ходе эволюции популяций под влиянием специфического комплекса природно-климатических факторов, в условиях относительной географической, культурной изоляции и традиционных практик жизнеобеспечения. С целью изучения генетической адаптации к недостаточной обеспеченности витамином D (низкий уровень инсоляции и доступности нутриентов, содержащих холекальциферол и эргокальциферол) в выборках коренного тюркоязычного (телеуты, томские татары, шорцы) и пришлого восточнославянского (русские) населения Сибири проведено исследование частот полиморфных вариантов (14 SNP) генов, отвечающих за транспорт витамина D – ген *GC* (Group-Specific Component), структуру его основного рецептора – ген *VDR* (vitamin D receptor) и рецепторов-партнеров *RXR* (retinoid X receptor) – гены *RXRA* и *RXRG*. Суммарный объем выборки составил 411 человек. Анализ частот полиморфных вариантов продемонстрировал специфические черты генофондов коренных популяций Сибири по сравнению с русским населением, общемировыми частотами и частотами, характерными для популяций Европы и Восточной Азии. При попарном сравнении с выборкой русских статистически значимые отличия выявлены в отношении частот rs7041 (шорцы), rs3847987 (томские татары, телеуты, шорцы), rs9409929 (томские татары, телеуты), rs877954 (томские татары), rs283696 (телеуты). По данным усредненных генетических расстояний (*d*) минимальные дистанции отмечены между телеутами и томскими татарами. Выборка русских в целом оказалась наиболее удаленной в генетическом пространстве исследованных народов Сибири. Исследование частот гаплотипов полиморфных вариантов генов транспорта и рецепции витамина D продемонстрировало накопление в генофонде коренных популяций SNP, ассоциированных, по данным литературы, с более высоким уровнем сывороточного витамина D. По генам *GC* и *VDR* гаплотипический профиль изученных полиморфных вариантов характеризовался выраженной спецификой и отличался по составу от такового у русского населения. Проведенное исследование позволяет сделать заключение о том, что структура генофондов коренных народов Сибири сохраняет своеобразие, отражающее историю их сложения и демонстрирующее черты генетической адаптации коренных популяций к условиям среды обитания.

Ключевые слова: витамин D, гены, коренные народы, полиморфизм, популяция, рецепторы, русские, Сибирь.

DOI: 10.31857/S0016675824120092 **EDN:** VZZYTO

Витамин D в основной активной форме (кальциферол, эргокальциферол [1]) и в виде метаболитов (около 50 вариантов с различиями по функциональной активности и тканям-мишеням) – регулятор широкого спектра процессов (ремоделирование хроматина, клеточный рост и

дифференцировка, фосфорно-кальциевый обмен, иммунный ответ и др.), действующий на геномном и негеномном уровнях [2–5]. Эффективность трансдукции витамина D детерминирована балансом взаимодействий эндогенных и экзогенных факторов, обуславливающих его метаболизм,

транспорт и рецепцию [5, 6]. Природно-климатические условия, а также особенности питания, определяемые доступностью нутриентов, этнокультурными и религиозными традициями, формируют пул экзогенных факторов [7]. К эндогенным относятся особенности составов микробиомных сообществ желудочно-кишечного тракта [8–10]. Однако ведущую роль в этом ключе, несомненно, играют генные комплексы, сложившиеся в процессе приспособления индивидуальных геномов к среде обитания и закрепившиеся в генофондах популяций [11, 12].

Подавляющее большинство регионов России и Сибирь в их числе относятся к территориям, для населения которых характерен недостаток или даже дефицит витамина D [13, 14]. Это обусловлено коротким периодом инсоляции на достаточном уровне и низкой обеспеченностью нутриентами, содержащими холекальциферол (D3) и эргокальциферол (D2). В этом контексте значительный интерес представляют генофонды коренных сибирских народов. Их сложение до недавнего времени проходило под влиянием специфического комплекса природно-климатических факторов, в условиях относительной географической, культурной изоляции и особенностей питания. Ряд работ [15–19] демонстрирует специфику структуры генофондов коренных популяций, свидетельствующую о приспособлении к условиям окружающей природной среды. Прицельное изучение особенностей генофондов народов Сибири может послужить источником данных о вариантах аллелей, встречающихся в популяции с высокой частотой. Дальнейшие исследования *in silico* на клеточных моделях или иными способами – путь к прецизионной медицине и персонализированному нутрициологическому подходу [20, 21] для профилактики и коррекции алиментарных заболеваний.

В рамках сформулированной задачи в выборках коренного тюркоязычного (телеуты, томские татары, шорцы) и пришлого восточнославянского (русские) населения Сибири проведено исследование частот полиморфных вариантов генов, продукты которых отвечают за транспорт витамина D – ген *GC* (Group-Specific Component), а также за

структуру его основного рецептора VDR (vitamin D receptor) – ген *VDR* и рецепторов-партнеров RXR (retinoid X receptor) – гены *RXRA* и *RXRG*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили образцы ДНК населения Сибири – русских ($n = 100$) и коренных народов – телеутов ($n = 98$), томских татар ($n = 100$), шорцев ($n = 113$). Обследование коренных групп населения осуществлено в ходе экспедиций в места их компактного расселения в административных границах Кемеровской (Беловский, Междуреченский, Таштагольский районы) и Томской (Томский район) областей в период с 2010 по 2023 гг. Русские представлены жителями г. Кемерово и Кемеровской области. Суммарный объем выборки составил 411 человек.

Исследование проведено под контролем комитета по этике и доказательности медицинских научных исследований ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России (протокол № 285 от 13.04.2022 г.). Биологические материалы получены в сопровождении генеалогических анкет, демографических данных и информированных согласий на участие в исследовании. Выборки сформированы с учетом пола и этнической принадлежности (по самоопределению) согласно правилам, обоснованным в работе Е. В. Балановской и соавт. [22]. Потомков межнациональных браков из анализа исключали.

ДНК получали методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование проводили с помощью ПЦР в режиме реального времени по панели 14 полиморфных вариантов генов, обеспечивающих транспорт (*GC*), связывание (*VDR*) и сигналинг (*RXRA*, *RXRG*) витамина D (табл. 1).

Выбор полиморфных вариантов генов, потенциально ассоциированных с уровнем сывороточного витамина D (25(OH)D) и витамина D в активной форме (1-25(OH)₂D), осуществлен с учетом популяционной частоты минорного аллеля (MAF) (Ensembl, <http://www.ensembl.org>) и литературных данных о связи полиморфного варианта со статусом витамина D. Локализацию SNP в структуре гена указывали по данным NCBI,

Таблица 1. Характеристика исследованных генов системы витамина D

Ген	Наименование продукта гена	Хромосомная локализация	Экзоны, <i>n</i>	SNP, тыс.*
<i>GC</i>	GC vitamin D binding protein	4q13.3	15	25.1
<i>VDR</i>	vitamin D receptor	12q13.11	12	25.5
<i>RXRA</i>	retinoid X receptor alpha	9q34.2	12	51.3
<i>RXRG</i>	retinoid X receptor gamma	1q23.3	12	17.0

Примечание. * – по данным NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>).

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov> (в качестве референсной последовательности использованы данные MANE Project v1.3), аннотацию – с помощью Ensembl VEP, <http://www.ensembl.org/info/docs/tools/vep/index.html>.

Расчет аллельных, гаплотипических частот, показателей гетерозиготности и равновесия Харди – Вайнберга осуществляли при помощи программы Genepop 4.7 (<https://genepop.curtin.edu.au/>) и веб-инструмента SNPstat (<https://www.snpstats.net/start.htm>). Различия частот считали статистически значимыми при уровне $p < 0.05$. Для сравнения привлекали общемировые частоты исследованной панели SNP, а также частоты в популяциях Европы и Восточной Азии. Источником информации послужили ALFA dataset (<https://ncbiinsights.ncbi.nlm.nih.gov/2020/03/26/alfa/>) и 1000Genomes (<https://www.internationalgenome.org/>).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ соответствия частот полиморфных вариантов генов распределению Харди–Вайнберга выявил в исследованных выборках ряд отклонений от состояния равновесия. У русских Сибири в одном случае – в отношении rs3847987 в гене *VDR*. Что касается коренных сибирских народов, то спектр таких SNP оказался несколько шире: от двух – у шорцев до четырёх – у телеутов. Отметим, что исследование всех SNP проведено на единых выборках, с использованием единых методов, реактивов и аппаратуры. Проверка воспроизводимости генотипирования (10% образцов, а в случае rs7041 – тотально в выборках телеутов и томских татар) подтвердила результаты в 100% случаев. Анализ направленности отклонения показателей гетерозиготности выявил общую для всех популяций тенденцию к некоторому снижению уровня гетерозиготности, которое оказалось более выражено у телеутов (табл. 2). Известно, что общая численность этого народа на протяжении XIX–XXI вв. не превышала 2–2.5 тыс. человек [23, 24], а индекс эндогамии в местах компактного расселения в период с 1940-х по 2010-е гг. возрос с 58 до 89% [24]. Небольшая численность и высокая

частота однонациональных браков – основа роста инбридинга и снижения гетерозиготности в популяции телеутов. Кроме того, ранее проведенные нами исследования [24, 25] позволяют предположить, что зафиксированная в настоящем исследовании динамика популяционной структуры телеутов – это результат дрейфа генов вследствие генетико-демографических процессов, связанных с переходом на суженный тип воспроизводства, со снижением фертильности и рождаемости, а также с усилением брачной ассортативности по этническому признаку. Их совокупный эффект в исследованной выборке, по всей видимости, превысил влияние межэтнического смешения, так как, несмотря на принципы формирования выборок, исключаящие из исследования потомков от смешанных браков, нельзя не принимать в расчет возможности наличия таковых за пределами трех поколений.

Исследование частот полиморфных вариантов сформированной панели генов *GC*, *VDR*, *RXRA* и *RXRG* продемонстрировало своеобразие генофонда коренных популяций Сибири по сравнению с русским населением, а также с общемировыми частотами (TOT – Total) и частотами, характерными для популяций Европы (EUR – Europa) и Восточной Азии (EAS – East Asian) (табл. 3–5).

Сравнение частоты полиморфных вариантов гена *GC* в выборках коренных народов с русским населением Сибири выявило статистически значимые отличия ($p < 0.05$) в отношении частоты аллелей SNP rs7041 (шорцы). В целом в выборках шорцев и телеутов отмечена общая тенденция – меньшая распространенность аллелей, ассоциированных с пониженным по данным литературы (табл. 3) содержанием витамина D в сыворотке крови, в том числе из-за сниженного аффинитета продукта гена и следовательно способности к связыванию и транспорту данного витамина. В выборках томских татар и русских частоты аллелей гена *GC*, ассоциированные с потенциально худшим адаптационным потенциалом к условиям недостаточной обеспеченности витамином D, более распространены и несколько превышают

Таблица 2. Усредненные показатели гетерозиготности в исследованных выборках по данным полиморфных вариантов генов *GC*, *VDR*, *RXRA* и *RXRG*

Национальность	<i>H_o</i>	<i>H_e</i>	<i>D</i>
Русские	0.407	0.413	–0.017
Телеуты	0.363	0.409	–0.101
Томские татары	0.363	0.396	–0.090
Шорцы	0.382	0.404	–0.049

Примечание. *H_o* – наблюдаемая гетерозиготность, *H_e* – ожидаемая гетерозиготность, *D* – показатель отклонения гетерозиготности.

Таблица 3. Характеристика исследованных полиморфных вариантов гена *GC*

SNP	Аннотация SNP*	Выборки	χ^2_{x-v}	Частота аллеля	χ^2
rs7041 A > C экзон 12	Сниженное содержание 25(OH)D в крови [26]	Русские	0.40	(C) 0.572	
		Телеуты	12.65	0.463	2.27
		Татары	20.35	0.635	0.80
		Шорцы	2.39	0.389	6.40
		TOT/EUR/EAS	0.537/0.566/0.264		
rs4588 G > T экзон 12	Сниженное содержание 25(OH)D в крови [27]	Русские	0.11	(T) 0.317	
		Телеуты	0.01	0.252	0.99
		Татары	0.09	0.328	0.03
		Шорцы	0.12	0.265	0.62
		TOT/EUR/EAS	0.270/0.281/0.288		
rs3755967 C > T интрон 13	Сниженное содержание 25(OH)D в крови [28]	Русские	0.02	(T) 0.317	
		Телеуты	3.99	0.251	0.25
		Татары	0.56	0.278	0.35
		Шорцы	0.08	0.244	1.24
		TOT/EUR/EAS	0.170/0.218/0.260		

Примечание. Для табл. 3–5: * – данные литературы, χ^2_{x-v} – критерий оценки соответствия частот распределению Харди–Вайнберга, χ^2 – критерий для попарного сравнения частот. Полу жирным шрифтом отмечены статистически значимые величины при сравнении коренных групп с выборкой русских; TOT – общемировые частоты, EUR – частоты популяций Европы, EAS – частоты популяций Восточной Азии.

среднемировые значения и показатели, характерные для популяций Европы и Восточной Азии (табл. 3).

В отношении генетических частот *VDR* значимые различия ($p < 0.05$) выявлены для rs3847987 при сравнении выборки русских с выборками коренных народов Сибири. По данному полиморфному варианту, как и по всем другим, проанализированным в исследовании SNP *VDR*, выборка русских характеризовалась более низкими частотами альтернативных аллелей, в том числе по сравнению со среднемировыми и среднеевропейскими показателями (табл. 4). Для коренного населения Сибири в целом выявлены частоты, близкие (rs7975232, rs2228570, rs7968585) и превышающие (rs3847987) общемировые, европейские и восточноазиатские.

Исследованная панель полиморфных вариантов по генам ретиноидных рецепторов *RXRA* и *RXRG* оказалась более информативной (табл. 5). Статистически значимые различия получены при сравнении выборок коренных сибирских народов с русскими по rs9409929 и rs877954 гена *RXRA*, а также rs283696 гена *RXRG*. У телеутов чаще ($p < 0.05$) фиксировался аллель C rs283696. Данный аллельный вариант оказался более распространенным во всех исследованных выборках сибирских народов. У телеутов и томских татар продемонстрирована сниженная ($p < 0.05$) частота аллеля A rs9409929, для которого показан более высокий

уровень содержания активной формы витамина D (1.25(OH)₂D) в крови. У томских татар также реже выявлялся аллель G rs877954, в отношении которого также есть данные литературы [5] об ассоциации с уровнем витамина D в сыворотке крови.

По данным о частотах аллелей методом Nei была построена матрица генетических расстояний, проиллюстрированная дендрограммой (рис. 1). Ожидается наиболее дистанцированной в общем генетическом пространстве оказалась выборка русских – усредненное значение d , характеризующее удаленность русских от всех исследованных популяций, составило 0.028. Минимальные генетические расстояния получены между телеутами – томскими татарами (0.008), а также шорцами – телеутами (0.009). Полученные результаты отражают этногенез, географическую локализацию этнических популяций и межэтнические контакты сибирских народов. Так, по данным истории и этнографии, в сложении томских татар приняли участие выездные телеуты, откочевавшие с князем Ирккой Уделековым на новые территории. А интенсивные межэтнические связи шорцев и телеутов определены близостью расположения мест компактного расселения.

Для получения данных о потенциале популяций в контексте генетической адаптации к недостаточной обеспеченности витамином D был проведен анализ частот гаплотипов полиморфных вариантов

Таблица 4. Характеристика исследованных полиморфных вариантов гена *VDR*

SNP	Аннотация SNP*	Выборки	χ^2_{x-v}	Частота аллеля	χ^2
rs1544410 (BsmI) C>T интрон 9	Сниженное содержание 25(OH)D в крови [29]	Русские	0.25	(T) 0.315	
		Телеуты	4.36	0.274	0.37
		Татары	1.29	0.208	2.84
		Шорцы	0.19	0.295	0.08
		TOT/EUR/EAS	0.388/0.398/0.064		
rs731236 (TaqI) A>G экзон 10	Сниженное содержание 25(OH)D в крови [30]	Русские	0.26	(G) 0.307	
		Телеуты	2.58	0.236	1.12
		Татары	4.49	0.234	1.26
		Шорцы	0.06	0.293	0.04
		TOT/EUR/EAS	0.384/0.398/0.067		
rs7975232 (ApaI) C>A интрон 9	Сниженное содержание 25(OH)D в крови [31]	Русские	0.89	(A) 0.390	
		Телеуты	2.17	0.511	2.67
		Татары	1.96	0.437	0.43
		Шорцы	2.92	0.469	1.09
		TOT/EUR/EAS	0.554/0.537/0.290		
rs2228570 (FokI) A>G экзон 3	Повышенное содержание 25(OH)D в крови [32]	Русские	0.40	(G) 0.572	
		Телеуты	3.39	0.623	0.49
		Татары	0.01	0.619	0.43
		Шорцы	0.21	0.543	0.15
		TOT/EUR/EAS	0.611/0.612/0.568		
rs3847987 C>A экзон 10	Ассоциации с уровнем триглицеридов [33]	Русские	6.80	(A) 0.116	
		Телеуты	1.27	0.268	7.24
		Татары	2.99	0.258	6.39
		Шорцы	4.21	0.217	3.52
		TOT/EUR/EAS	0.124/0.125/0.216		
rs7968585 C>T экзон 3	Сниженное содержание 25(OH)D в крови [34]	Русские	1.86	(T) 0.440	
		Телеуты	4.83	0.511	2.68
		Татары	2.14	0.573	0.43
		Шорцы	0.01	0.522	1.09
		TOT/EUR/EAS	0.520/0.519/0.275		

генов. Частоты наиболее распространенных вариантов “Топ-3” показаны на столбчатых гистограммах (рис. 2).

Значительный интерес в этом ключе представляет продукт гена *GC* – DBP (vitamin D binding protein, витамин D-связывающий белок), который несет уникальный сайт связывания для всех метаболитов витамина D. Комплекс DBP–25(OH)D образует

циркулирующий резервуар витамина, предотвращающий гиповитаминоз D, когда поступление нового витамина D недостаточно. Таким образом, DBP регулирует биодоступность всех метаболитов витамина D для тканей и клеток организма.

Ген *GC* содержит несколько функциональных полиморфных вариантов С доказанным по данным литературы [26,27] влиянием D в сыворотке

Таблица 5. Характеристика исследованных полиморфных вариантов генов *RXR*

SNP	Аннотация SNP*	Выборки	χ^2_{x-v}	Частота аллеля	χ^2
<i>RXRA</i> rs9409929 G > A интрон 1	Повышенный уровень 1,25(OH) ₂ D в крови [35]	русские	0.04	(A) 0.430	
		телеуты	0.38	0.250	6.86
		татары	0.74	0.276	4.93
		шорцы	0.67	0.398	0.14
		TOT/EUR/EAS	0.340/0.353/0.217		
rs3132299 C > G интрон 2	Ассоциации с уровнем витамина D в крови [5]	русские	0.08	(G) 0.842	
		телеуты	0.40	0.794	0.74
		татары	1.94	0.822	0.14
		шорцы	2.28	0.801	0.54
		TOT/EUR/EAS	0.843/0.825/0.806		
rs877954 A > G интрон 9	Ассоциации с уровнем витамина D в крови [5]	русские	0.36	(G) 0.697	
		телеуты	1.77	0.578	2.93
		татары	0.29	0.526	5.88
		шорцы	0.03	0.734	0.32
		TOT/EUR/EAS	0.633/0.658/0.662		
<i>RXRG</i> rs2651860 A > C интрон 4	Ассоциация с дислипидемией [36]	русские	1.73	(C) 0.182	
		телеуты	0.43	0.247	1.17
		татары	2.07	0.197	0.07
		шорцы	0.26	0.226	0.56
		TOT/EUR/EAS	0.149/0.205/0.101		
rs283696 T > C интрон 9	Ассоциация с дислипидемией [36]	русские	0.010	(C) 0.752	
		телеуты	0.23	0.873	4.58
		татары	0.36	0.821	1.37
		шорцы	3.07	0.857	3.34
		TOT/EUR/EAS	0.872/0.796/0.927		

крови. Наиболее важными и изученными являются два – rs7041 и rs4588. Первый – rs7041 (с. 1296A > C) кодирует глутаминовую кислоту вместо аспарагиновой в положении 432 (p.Asp432Glu), второй – rs4588 (с.1307G > T) – лизин вместо треонина в положении 436 (p.Thr436Lys). Сочетание этих полиморфных вариантов приводит к трем основным и наиболее распространенным изоформам гена *GC*: *GC1s* (rs7041C–rs4588G, кодирующим 432Glu/436Thr); *GC1f* (rs7041A–rs4588G, кодирующим 432Asp/436Thr); *GC2* (rs7041A–rs4588T, кодирующим 432Asp/436Lys). Эти три изоформы генерируют шесть различных фенотипов (*GC1f-GC1f*, *GC1f-GC1s*, *GC1s-GC1s*, *GC1f-GC2*, *GC1s-GC2* и *GC2-GC2*) и модулируют концентрацию циркулирующего DBP и следовательно биодоступность витамина D. Еще одним SNP стал интронный

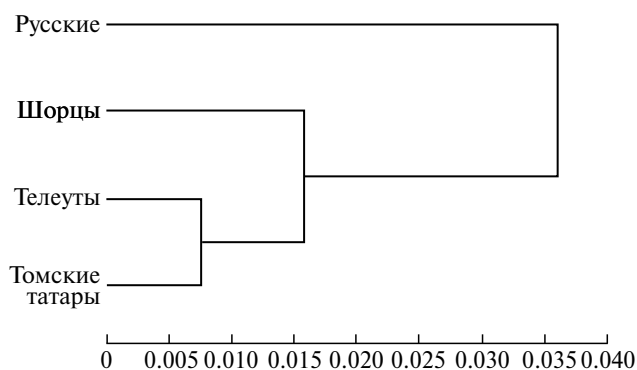


Рис. 1. Положение генофондов исследованных народов в общем генетическом пространстве по данным панели 14 SNP генов системы витамина D (метод Уорда).

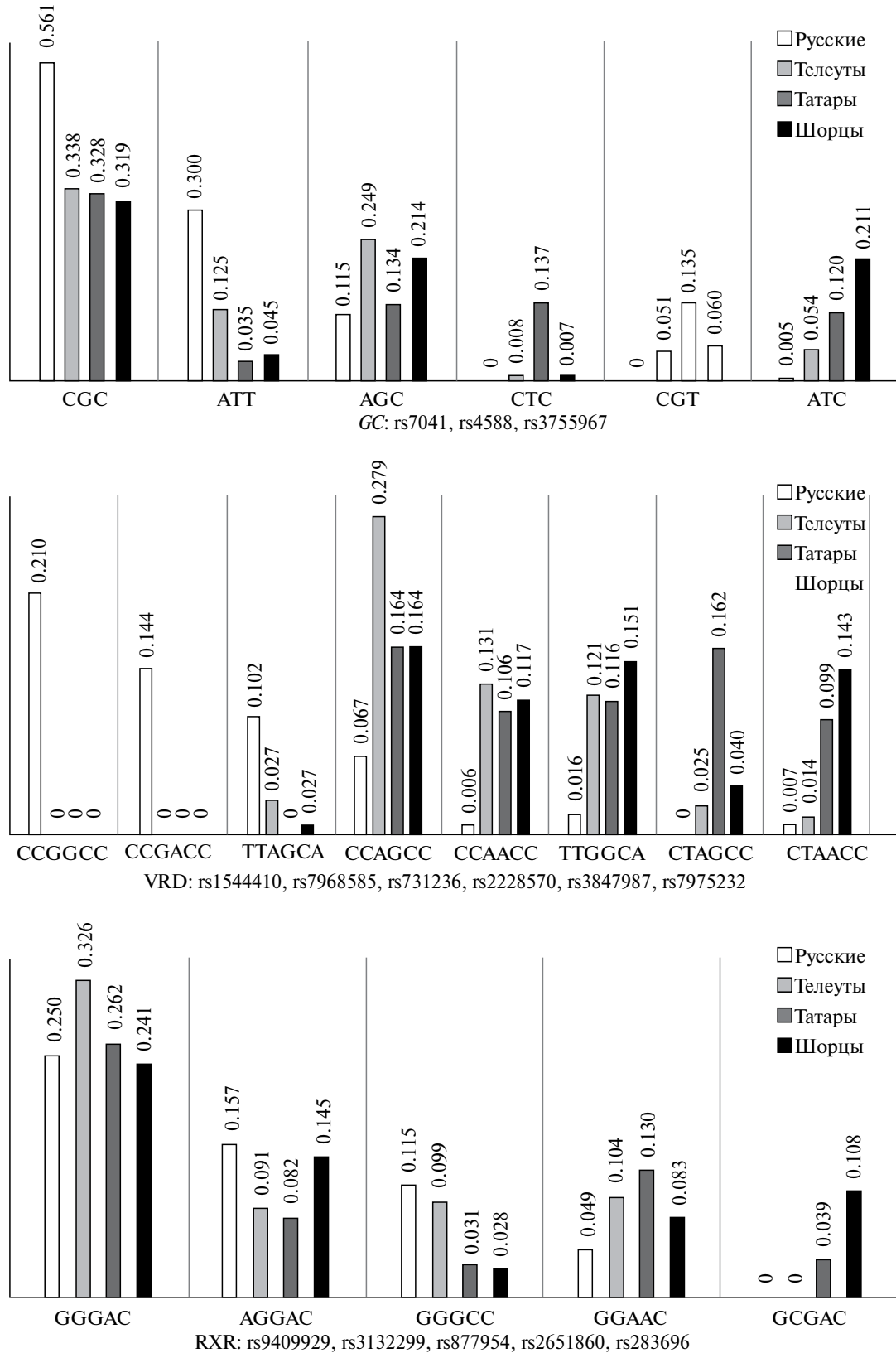


Рис. 2. Частоты распространенных гаплотипов полиморфных вариантов исследованного комплекса генов в выборках коренных народов и русских Сибири.

вариант rs3755967, для которого также установлена ассоциация со сниженным уровнем витамина D [28].

Анализ составов гаплотипов исследованных полиморфных вариантов гена *GC* свидетельствует о генетической адаптации популяций коренных сибирских народов к условиям недостаточной обеспеченности витамином D. В их генофондах отмечено накопление вариантов гена, кодирующего белок с лучшей способностью к связыванию и удержанию данного витамина. Отметим, что во всех проанализированных выборках самым распространенным оказался *GCI*s в составе гаплотипа CGC, однако в выборке русских вторым по частоте был гаплотип АТТ (*GC2* и минорный вариант – аллель *T* по rs3755967). Для белка фенотипа GC2-2 установлена сниженная аффинность к 25(OH)D. В группах коренных народов Сибири частота такого варианта ниже (в 2–10 раз), а гаплотип AGC, включающий три исходных “предковых” варианта гена, напротив, занимает в “Топ-3” вторую или третью позицию.

В отношении гена *VDR* у русских и коренных народов Сибири выявлен совершенно разный гаплотипический профиль. Продукт гена *VDR* – рецептор витамина D – экспрессируется в различных клетках и тканях с максимальным уровнем в тонкой, двенадцатиперстной и толстой кишке, почках и коже. В клетке он концентрируется в ядре, цитозоле и на цитоплазматической мембране, реализуя регуляцию на геномном и негеномном уровнях. Белок *VDR* специфически связывает активную форму витамина D (1.25(OH)₂D) и опосредует ее действие – активирует экспрессию широкого спектра генов-мишеней с элементом VDRE в промоторе, в том числе генов иммунного ответа и генов, поддерживающих клеточные процессы роста и дифференцировки.

Распространенные в выборке русских гаплотипы гена *VDR* – CCGGCC, CCGACC и TTAGCA – в исследованных нами выборках коренных народов не зарегистрированы или крайне редки. В составе первых двух гаплотипов содержится аллель *G* rs7968585, ассоциированный по данным литературы со сниженным уровнем витамина D (25(OH)D), и/или *G* rs2228570 (повышенное содержание 25(OH)D в сыворотке крови). Для третьего гаплотипа можно предположить негативный эффект – три полиморфных варианта потенциально ассоциированы со сниженным содержанием сывороточного витамина D (25(OH)D). В генофондах сибирских татар, телеутов и шорцев самым частым оказался гаплотип CСAGCC, включающий варианты “нормы” по исследованному комплексу SNP и один минорный вариант – rs2228570, кодирующий укороченную форму рецептора FokI VDRA. Отметим, что существуют три изоформы рецептора витамина D, различающиеся по длине: VDRA

(427 а.о.), VDRB1 (477 а.о.) и FokI VDRA (424 а.о.). Для последней – укороченной – формы, детерминируемой на генетическом уровне SNP rs2228570, характерен высокий уровень трансляции, что предполагает повышенную чувствительность тканей и клеток-мишеней к лиганду – витамину D – в условиях его недостаточного поступления.

Что касается сочетаний исследованных полиморфных вариантов генов *RXRA* и *RXRG*, то их распределение в исследованных выборках населения Сибири оказалось более однородным, несмотря на выявленные статистически значимые различия при попарном сравнении частот отдельных SNP. Вероятно, это связано с полифункциональностью ретиноидных рецепторов, которые способны образовывать гетеродимеры с широким спектром рецепторов-партнеров (*VDR*, *PPAR*, *FXR*, *LXR*, *TR*), модифицируя их сигналинг, обеспечивающий экспрессию генов и метаболизм веществ в клетке. Самым частым вариантом во всех выборках без исключения стал GGGAC. В составе этого комплекса присутствуют два потенциально “негативных” SNP, ассоциированных со сниженным уровнем витамина D – rs3132299, rs877954, и два варианта “нормы” по риску дислипидемий – rs2651860, rs283696. В выборке шорцев вторым по распространенности стал гаплотип AGGAC, содержащий полиморфный вариант rs9409929 (аллель *A*, по некоторым данным, ассоциирован с повышенным уровнем сывороточного витамина D).

Исследование структуры генофондов коренного и пришлого населения Сибири по данным 14 полиморфных вариантов генов системы витамина D позволяет сделать заключение о том, что структура генофондов коренных народов Сибири сохраняет своеобразие, отражающее историю сложения и демонстрирующее черты генетической адаптации коренных популяций к условиям среды обитания.

Данное исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда № 22-25-20209, <https://rscf.ru/project/22-25-20209> и Министерства науки и высшего образования Кузбасса.

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 информированное добровольное согласие. Все обследованные – совершеннолетние.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. IUPAC-IUB joint commission on biochemical nomenclature (jcbn). Nomenclature of vitamin D. Recommendations 1981 // *Mol. Cell. Biochem.* 1982. V. 49. № 3. P. 177–181. doi: 10.1007/BF00231180
2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гилельс А.В. и др. Метаболиты витамина D: роль в диагностике и терапии витамин-D-зависимых патологий // *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2016. № 4. С. 9–18.
3. Бочкарникова А.Г., Тришкин А.Г., Пустотина О.А., Мозес В. “D-статус” пациенток с репродуктивными нарушениями // *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2018. Т. 3. № 3. С. 6–11.
4. Christakos S., Dhawan P., Verstuyf A. et al. Vitamin D: Metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects // *Physiol. Rev.* 2016. V. 96. № 1. P. 365–408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015
5. Voltan G., Cannito M., Ferrarese M. et al. Vitamin D: An overview of gene regulation, ranging from metabolism to genomic effects // *Genes (Basel).* 2023. V. 14. № 9. doi: 10.3390/genes14091691
6. Водолазкая А.Н., Орлова С.В., Батышева Т.Т. и др. Факторы, влияющие на биодоступность витамина D // *Мед. алфавит.* 2023. № 29. С. 55–60. doi: 10.33667/2078-5631-2023-29-55-60
7. Козлов А.И., Вершубская Г.Г. 25-гидроксивитамин D в различных группах населения Севера России // *Физиология человека.* 2019. Т. 45. № 5. С. 125–136. doi: 10.1134/S0131164619050060
8. Luthold R.V., Fernandes G.R., Franco-de-Moraes A.C. et al. Gut microbiota interactions with the immunomodulatory role of vitamin D in normal individuals // *Metabolism.* 2017. № 69. P. 76–86. doi: 10.1016/j.metabol.2017.01.007
9. Bakke D., Sun J. Ancient nuclear receptor VDR with new functions: microbiome and inflammation // *Inflamm. Bowel. Dis.* 2018. V. 24. № 6. P. 1149–1154. doi: 10.1093/ibd/izy092
10. Boughanem H., Ruiz-Limón P., Pilo J. et al. Linking serum vitamin D levels with gut microbiota after 1-year lifestyle intervention with mediterranean diet in patients with obesity and metabolic syndrome: A nested cross-sectional and prospective study // *Gut Microbes.* 2023. V. 15. № 2. doi: 10.1080/19490976.2023.2249150
11. Козлов А.И., Вершубская Г.Г., Лавряшина М.Б., Остроухова И.О. Отражение особенностей традиционного питания в генотипах народов с лесостепным типом природопользования // *Вестник МГУ. Серия 23: Антропология.* 2020. № 3. С. 46–56. doi: 10.32521/2074-8132.2020.3.046-056
12. Manousaki D., Mitchell R., Dudding T. et al. Genome-wide association study for vitamin D levels reveals 69 independent loci // *Am. J. Hum. Genet.* 2020. V. 106. № 3. P. 327–337. doi: 10.1016/j.ajhg.2020.01.017
13. Вильмс Е.А., Добровольская Е.В., Турчанинов Д.В. и др. Обеспеченность взрослого населения Западной Сибири витамином D: данные популяционного исследования // *Вопросы питания.* 2019. Т. 88. № 4. С. 75–82. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10044
14. Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации // *Остеопороз и остеопатии.* 2018. Т. 21. № 3. С. 15–20. doi: 10.14341/osteo10038
15. Мальярчук Б.А. Полиморфизм гена рецептора витамина D у коренного населения Сибири // *Вестник Северо-Восточного науч. центра ДВО РАН.* 2020. № 3. С. 120–127. doi: 10.34078/1814-0998-2020-3-120-127
16. Мальярчук Б.А., Деренко М.В., Денисова Г.А. Адаптивные изменения генов десатурации жирных кислот у коренного населения Северо-Востока Сибири // *Генетика.* 2021. Т. 57. № 12. С. 1458–1464. (Malyarchuk B.A., Derenko M.V., Denisova G.A. Adaptive changes in fatty acid desaturation genes in indigenous populations of Northeast Siberia // *Rus. J. Genetics.* 2021. V. 57. № 12. P. 1461–1466.) doi: 10.31857/S0016675821120109
17. Козлов А.И., Пылев В.Ю., Вершубская Г.Г., Балановская Е.В. Клиническая изменчивость генетических детерминант трегалазной недостаточности в популяциях Южной Сибири, Казахстана, Центральной Азии и Монголии // *Вестник МГУ. Серия 23: Антропология.* 2023. № 3. С. 63–71. doi: 10.32521/2074-8132.2023.3.063-071
18. Мальярчук Б.А., Деренко М.В. Оценка роли отбора в эволюции митохондриальных геномов коренного населения Сибири // *Вавил. журнал генетики и селекции.* 2023. Т. 27. № 3. С. 218–223. doi: 10.18699/VJGB-23-28
19. Козлов А.И., Мальярчук Б.А., Лавряшина М.Б., Вершубская Г.Г. Нарушения усвоения сахарозы подтверждают своеобразие генетической истории эскимосов // *Вестник МГУ. Серия 23: Антропология.* 2023. № 2. С. 82–91. doi: 10.32521/2074-8132.2023.2.082-091
20. Доскина Е.В. Роль различных форм витамина D в лечении пациентов с дефицитом витамина D (клинический случай) // *Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение.* 2021. Т. 10. № 2(35). С. 123–129. doi: 10.33029/2304-9529-2021-10-2-123-129
21. Carlberg C., Raczyk M., Zawrotna N. Vitamin D: A master example of nutrigenomics // *Redox. Biol.* 2023. V. 62. P. 102695. doi: 10.1016/j.redox.2023.102695

22. *Балановская Е.В., Жабегин М.К., Агджоян А.Т. и др.* Популяционные биобанки: принципы организации и перспективы применения в геногеографии и персонализированной медицине // Генетика. 2016. Т. 52. № 12. С. 1371–1387. (*Balanovska E.V., Zhabagin M.K., Agdzhoyan A.T. et al.* Population biobanks: organizational models and prospects of application in gene geography and personalized medicine // *Rus. J. Genetics*. 2016. V. 52. № 12. P. 1227–1243.) doi: 10.7868/S001667581612002X
23. *Функ Д.А.* Бачатские телеуты в XVIII – первой четверти XX века: историко-этнографическое исследование. М.: Ин-т этнологии и антропологии им. Н.Н. Миклухо-Маклая РАН, 1993. 325 с.
24. *Лавряшина М.Б., Ульянова М.В., Поддубиков В.В. и др.* Мониторинг сельских популяций шорцев и телеутов: воспроизводство, среда, гены // Генетика человека и патология: Сб. научных трудов. 2017. №. 11. С. 49–51.
25. *Лузина Ф.А., Колбаско А.В., Лотош О.Е.* Демографическая структура и её динамика у телеутов // Бюл. СО РАМН. 2006. № 3. С. 60–63.
26. *Hibler E.A., Hu C., Jurutka P.W. et al.* Polymorphic variation in the *GC* and *CASR* genes and associations with vitamin D metabolite concentration and meta-chronous colorectal neoplasia // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2012. V. 21. № 2. P. 368–375. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0916
27. *Abbas S., Linseisen J., Slanger T. et al.* The *GC2* allele of the vitamin D binding protein is associated with a decreased postmenopausal breast cancer risk, independent of the vitamin D status // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2008. V. 17. № 6. P. 1339–1343. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0162
28. *Gibbs D.C., Fedirko V., Um C. et al.* Associations of circulating 25-hydroxyvitamin D3 concentrations with incident, sporadic colorectal adenoma risk according to common vitamin D-binding protein isoforms // *Am. J. Epidemiol.* 2018. V. 187. № 9. P. 1923–1930. doi: 10.1093/aje/kwy102
29. *Ashok N., Saraswathy R.* Association of polymorphisms of vitamin D gene in children with asthma and allergic rhinitis – Hospital based study // *Heliyon*. 2023. V. 10. № 1. doi: 10.1016/j.heliyon. 2023.e23673
30. *Ferraz R.S., Silva C.S., Cavalcante G.C. et al.* Variants in the *VDR* gene may influence 25(OH)D levels in type 1 diabetes mellitus in a Brazilian population // *Nutrients*. 2022. V. 14. № 5. doi: 10.3390/nu14051010
31. *Zhao X.Q., Wan H.Y., He S.Y. et al.* Vitamin D receptor genetic polymorphisms associate with a decreased susceptibility to extremity osteomyelitis partly by inhibiting macrophage apoptosis through inhibition of excessive ROS production via *VDR-Bmi1* signaling // *Front. Physiol.* 2022. № 13. doi: 10.3389/fphys.2022.808272
32. *Jia J., Tang Y., Shen C. et al.* Vitamin D receptor polymorphism rs2228570 is significantly associated with risk of dyslipidemia and serum LDL levels in Chinese Han population // *Lipids Health Dis.* 2018. V. 17. № 1. P. 193. doi: 10.1186/s12944-018-0819-0
33. *Zhang D., Cheng C., Wang Y. et al.* The influence of *VDR* polymorphisms on the type 2 diabetes susceptibility in Chinese: An interaction with hypertriglyceridemia // *Mol. Genet. Genomics*. 2021. V. 296. № 4. P. 837–844. doi: 10.1007/s00438-021-01784-z
34. *Levin G.P., Robinson-Cohen C., de Boer I.H. et al.* Genetic variants and associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with major clinical outcomes // *Jama*. 2012. V. 308. № 18. P. 1898–1905. doi: 10.1001/jama.2012.17304
35. *Hibler E.A., Jurutka P.W., Egan J.B. et al.* Association between polymorphic variation in *VDR* and *RXR α* and circulating levels of vitamin D metabolites // *The J. Steroid Biochemistry and Mol. Biology*. 2010. V. 121. № 1–2. P. 438–441. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.03.05
36. *Sentinelli F., Minicocci I., Montali A. et al.* Association of *RXR-gamma* gene variants with familial combined hyperlipidemia: genotype and haplotype analysis // *J. Lipids*. 2013. № 2013. doi: 10.1155/2013/51794

Population and Genetic Structure of the Siberian Population According to Data on the Frequencies of Polymorphic Variants of Vitamin D Transport and Reception Genes

**B. A. Tkhorenko^{1, *}, A. V. Meyer¹, G. V. Vavin¹, D. O. Imekina¹,
M. V. Ulyanova¹, F. A. Luzina², M. B. Lavryashina¹**

¹*Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo, 650056 Russia*

²*Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041 Russia*

**e-mail: tba2008@mail.ru*

The gene pools of Siberian peoples are a potential source of data on the compositions of haplotypes of polymorphic gene variants formed during the evolution of populations under the influence of a specific set of natural and climatic factors, in conditions of relative geographical and cultural isolation, as well as traditional subsistence practices. In order to study genetic adaptation to insufficient supply of vitamin D (low level of insolation and availability of nutrients containing cholecalciferol and ergocalciferol) in samples of indigenous Turkic-speaking (Teleuts, Tomsk Tatars, Shors) and foreign East Slavic (Russians) population of Siberia, a study of the frequencies of polymorphic variants (14 SNPs) of genes responsible for transport of vitamin D – *GC* (Group-Specific Component), the structure of its main receptor – gene *VDR* (vitamin D receptor) and the RXR receptor (retinoid X receptor) in form of genes *RXRA* and *RXRG* was conducted. The total sample size was 411 people. The analysis of polymorphic variant frequencies demonstrated specific features of the gene pools of Siberian indigenous populations compared to the Russian population, global frequencies and frequencies characteristic of populations of Europe and East Asia. In pairwise comparison with the sample of Russians, statistically significant differences were found in terms of frequencies rs7041 (Shors), rs3847987 (Tomsk Tatars, Teleuts, Shors), rs9409929 (Tomsk Tatars, Teleuts), rs877954 (Tomsk Tatars), rs283696 (Teleuts). According to data of average genetic distances (*d*), the minimum distances were noted between Teleuts and Tomsk Tatars. The sample of Russians in general turned out to be the most distant in the genetic space of the studied peoples of Siberia. The study of haplotype frequencies of polymorphic variants of vitamin D transport and receptor genes demonstrated the accumulation of SNP in the indigenous gene pool associated, according to the literature, with a higher levels of serum vitamin D. According to the *GC* and *VDR* genes, the haplotypic profile of polymorphic variants was characterized by pronounced specificity and differed in composition from that of the Russian population. The study allows us to conclude that structure of gene pools of indigenous peoples of Siberia retains a distinctiveness that reflects the history of their composition and demonstrates the features of the genetic adaptation of indigenous populations to environmental conditions.

Keywords: vitamin D, genes, indigenous peoples, polymorphism, population, receptors, Russians, Siberia.