



УДК 575.22

DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-5

В.В. Эрдман¹, К.В. Данилко²,
А.З. Матуа³, Т.Р. Насибуллин¹,
И.А. Туктарова¹,
Т.В. Викторова²,
О.Е. Мустафина¹

Популяционный анализ полиморфного маркера
rs1002149 гена глутатионредуктазы у жителей
Республики Башкортостан и Абхазии

¹ Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, просп. Октября, д. 71, г. Уфа, 450054, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет», ул. Ленина, д. 3, г. Уфа, 450008, Российская Федерация

³ Научно-исследовательский институт экспериментальной патологии и терапии Академии наук Абхазии, гора Трапезия, д. 66, г. Сухум, 384900, Абхазия

Автор для переписки: В.В. Эрдман (danivera@mail.ru)

Аннотация

Актуальность: Занимая одно из центральных позиций в клеточной антиоксидантной защите, глутатионредуктаза (GSR) определяет окислительный статус клетки. Уровень ее активности изменяется в определенных физиологических и патологических условиях. Полиморфный локус rs1002149 гена *GSR*, ассоциированный с уровнем активности фермента, является потенциальным молекулярно-генетическим маркером сложно-наследуемых признаков (старение, многофакторные заболевания). Так как глутатионовая система отвечает за характер взаимодействия с факторами внешней среды, важно учитывать особенности работы компонентов этой системы, в частности GSR, в популяциях, проживающих в условиях среды с разной техногенной нагрузкой. **Цель исследования:** Цель работы состояла в популяционно-генетическом анализе аллельного состояния по полиморфному маркеру rs1002149 гена *GSR* в разных этнических группах, проживающих в контрастных экологических условиях – у русских, башкир, татар (жителей Республики Башкортостан) и коренных жителей Абхазии. **Материалы и методы:** Материалом послужили образцы ДНК 1649 мужчин и женщин в возрасте от 21 до 89 лет, не родственных между собой, представителей четырех этнических групп – русские (N=443), башкиры (N=453), татары (N=615), абхазы (N=138). Идентификацию аллельных вариантов гена *GSR* выполняли методом РТ-ПЦР с использованием TaqMan-зондов. Для статистического анализа результатов исследования использовали компьютерные программы SPSS (v. 13.0), GENEPOP и Arlequin 3.0. Этническую гетерогенность оценивали с помощью теста Фишера. **Результаты:** Все четыре этнические группы показали отсутствие статистически значимых различий в спектре распределения генотипов ($P > 0,05$). Аллель Т в этнической группе татар встречается чаще, чем в этнической группе башкир (22,68% против 18,65%, $P = 0,024$). Частоты генотипов у русских и башкир (но не у татар и абхазов) со-

ответствует таковым у народов Европы. Все четыре этнические группы не отличаются от жителей Южной Америки. Наблюдается существенная гетерогенность (за исключением японцев, бенгальцев и нигерийцев) изучаемых нами четырех этнических групп с популяциями Восточной, Южной Азии и Африки. **Заключение:** Минорный аллель T, ассоциированный с более высокой активностью фермента глутатионредуктазы, в этнической группе татар встречается чаще, чем в этнической группе башкир.

Ключевые слова: экологическая адаптация; этническая группа; метаболизм ксенобиотиков; глутатионредуктаза; ген *GSR*; генетический полиморфизм

Благодарности: Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и АНА в рамках научного проекта № 19-54-40007; биологический материал (ДНК) для исследования взят из коллекции биологических материалов человека ИБГ УФИЦ РАН, поддержанной программой биоресурсных коллекций ФАНО России (соглашение №007-030164/2); работа проведена с использованием оборудования ЦКП "Биомика" и УНУ "КОДИНК" (ИБГ УФИЦ РАН).

Для цитирования: Эрдман ВВ, Данилко КВ, Матуа АЗ, и др. Популяционный анализ полиморфного маркера rs1002149 гена глутатионредуктазы у жителей Республики Башкортостан и Абхазии. Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(4):65-77. DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-5

Vera V. Erdman¹,
Ksenia V. Danilko²,
Alisa Z. Matua³,
Timur R. Nasibullin¹,
Ilsar A. Tuktarova¹,
Tatiana V. Viktorova²,
Olga E. Mustafina¹

**Population analysis of the polymorphic marker rs1002149
of the glutathione reductase gene in residents
of the Republic of Bashkortostan and Abkhazia**

¹ Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Branch of the Russian Academy of Sciences,
71 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

² Bashkir State Medical University,
3 Lenin St., Ufa, 450008, Russia

³ Scientific Research Institute of Experimental Pathology and Therapy
of the Abkhazian Academy of Sciences,
66 Mount Trapezia, Sukhum, 384900, Abkhazia

Corresponding author: Vera V. Erdman (danivera@mail.ru)

Abstract

Background: Positioned as one of the central members in cellular antioxidant defense, glutathione reductase (GSR) determines the oxidative status of a cell. The level of its activity changes in certain physiological and pathological conditions. The rs1002149 polymorphic loci of the *GSR* gene, associated with the level of enzyme activity, is a potential molecular-genetic marker of complexly inherited traits (aging, multifactorial diseases). Since the glutathione system is responsible for the interaction with environmental factors, it is important to take into account the specifics of these system components actions, in particular GSR, in populations living in environments with different technogenic load. **The aim of the study:** The purpose of the study was the population-genetic analysis of the allelic state by the polymorphic

marker rs1002149 (-386C>A) of the *GSR* gene in different ethnic groups living in contrasting environmental conditions – Russians, Bashkirs and Tatars (residents of the Republic of Bashkortostan) and Abkhazians. **Materials and methods:** The material was DNA samples from 1649 men and women aged 21 to 89, not related to each other, representatives of four ethnic groups – Russians (N=443), Bashkirs (N=453), Tatars (N=615), Abkhazians (N=138). Allelic variants of the *GSR* gene were identified by RT-PCR using TaqMan probes. For statistical analysis of the results of the study, computer programs SPSS (v. 13.0), GENEPOP, and Arlequin 3.0 were used. Ethnic heterogeneity was assessed using the Fisher test. **Results:** All four ethnic groups showed the absence of statistically significant differences in the genotypes distribution ($P>0.05$). The T allele in the ethnic group of Tatars is more frequent than in the ethnic group of the Bashkirs (22.68% vs. 18.65%, $P=0.024$). The genotype frequencies of Russians and Bashkirs (but not Tatars and Abkhazians) correspond to those of Europeans. All four ethnic groups are no different from South Americans. Significant heterogeneity is observed (except the Japanese, Bengalis and Nigerians) between the four studied ethnic groups and populations of East, South Asia and Africa. **Conclusion:** The minor T allele associated with a higher activity of the glutathione reductase is more frequent in the Tatars ethnic group than in Bashkirs.

Keywords: ecological adaptation; ethnic group; xenobiotic metabolism; glutathione reductase; *GSR* gene; genetic polymorphism

Acknowledgements: The study was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research and the Abkhazian Academy of Sciences (Project No. 19-54-40007); the biological material (DNA) for research was taken from the collection of human biological materials of the Federal State Budgetary Institution of Science, The Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, The Russian Academy of Sciences, supported by the program of bioresource collections of the Federal Agency of Scientific Organizations of Russia (Agreement No. 007-030164/2); the work was done using the equipment of the Center for collective use «Biomika» and the unique scientific installation «KODINK» (The Federal State Budgetary Institution of Science “Institute of Biochemistry and Genetics”, Ufa Scientific Center, Russian Academy of Sciences).

For citation: Erdman VV, Danilko KV, Matua AZ, et al. Population analysis of the polymorphic marker rs1002149 of the glutathione reductase gene in residents of the Republic of Bashkortostan and Abkhazia. Research Results in Biomedicine. 2019;5(4):65-77. (In Russian) DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-5

Введение. Качество жизни человека во многом определяется способностью его организма успешно приспосабливаться к определенным условиям окружающей среды. Такие показатели, как особенности онтогенеза, средняя продолжительность жизни (ПЖ), репродуктивный потенциал, являются адаптивными характеристиками организма и зависят от факторов окружающей среды (место проживания, экология и др.), образа жизни (степень традиционности культуры, особенности питания и т.д.), генетической конституции [1, 2].

Генетическая предрасположенность к формированию определенного фенотипа, будь то заболевание, адаптация к экологическим условиям, устойчивость к фармацевтическому препарату или долголетие, в большинстве случаев определяется сочетанием аллелей многих генов. Для выявления таких аллелей в качестве маркеров используют сцепленные с ними полиморфные локусы генома. Одним из наиболее распространенных типов генетического полиморфизма в геноме человека является однонуклеотидный полиморфизм (Single

Nucleotide Polymorphism, SNP). Так, определение индивидуальной генетической предрасположенности к той или иной патологии с применением SNP-маркеров может быть использовано в клинической практике для выявления лиц, входящих в группу повышенного риска развития заболевания [3]. Выявление маркеров «генетической устойчивости» к тому или иному лекарственному препарату позволяет подобрать индивидуальную тактику лечения пациента. Кроме того, знание особенностей функционирования метаболических путей, которые имеют во многом генетическую предпосылку, может сориентировать человека на определенный тип физической активности и питания, что обеспечит его организму лучшую адаптацию к внешним условиям жизни.

Ведущее место в определении характера реакции внутренней среды организма на внешние агенты занимает система детоксикации ксенобиотиков [4]. К настоящему времени определено множество SNP-маркеров генов ферментов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков, ассоциированных с целым рядом мультифакторных заболеваний, ограничивающих ПЖ [5-8]. Также изучается вопрос о роли полиморфных вариантов генов системы детоксикации в развитии старения [4, 9, 10].

Важную роль в метаболизме ксенобиотиков и побочных продуктов эндогенного происхождения играет глутатионовая система. Глутатион (GSH) регулирует редокс-потенциал клетки, обеспечивает антиоксидантную защиту организма, а также нейтрализует токсичные продукты, возникающие в процессе метаболизма ксенобиотиков. Данный белок присутствует в клетке в двух формах – восстановленной (GSH) и окисленной (GSSG). Окисленный глутатион восстанавливается под действием фермента глутатиондисульфидредуктазы (или глутатионредуктазы) – GSR, который постоянно находится в клетке в активном состоянии. GSR индуцируется в условиях повышенного фона активных форм кислорода. Таким образом, уровень данного фермента в клетке явля-

ется достоверным индикатором окислительного стресса.

Уровень активности GSR изучается как на модельных объектах, так и у людей при некоторых физиологических и патологических состояниях. В исследованиях на крысах было показано, что активность GSR была снижена в сетчатке животных с диабетом [11]. У людей с возрастной макулярной дегенерацией также была обнаружена значительно более низкая активность GSR в крови по сравнению с контролем [12]. Однако в работе [13], напротив, повышение экспрессии GSR было ассоциировано с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Работ, посвященных изучению транскрипционной активности гена *GSR* у лиц разного возраста, обнаружено немного, и результаты их противоречивы [12, 14, 15].

Ген *GSR* расположен на хромосоме 8p21.1 и состоит из 13 экзонов, охватывающих 50 кб. Согласно сведениям электронной базы данных GeneCards, данный ген содержит более 12 тысяч SNP-полиморфных сайтов [<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=GSR#snp>]. Для некоторых из них показаны ассоциации с распространенными заболеваниями [8, 16-18].

Один из значимых полиморфных локусов – rs1002149 – находится в области промотора, и его аллельное состояние может влиять на уровень экспрессии гена *GSR* [19]. Частота редкого аллеля Т, ассоциированного с повышенной активностью фермента [18], варьирует в популяциях мира и отражена на сайте проекта Ensembl [<https://grch37.ensembl.org/index.html>].

Для изучения адаптации к условиям среды важно исследование групп разного происхождения, проживающих в сходных условиях, а также групп общего происхождения, проживающих в контрастных условиях [20]. И поскольку система метаболизма ксенобиотиков в целом, и его глутатионовый кластер в частности, отвечает за характер взаимодействия с факторами окружающей среды, интересно проследить особенности работы компонентов именно

этой системы, у индивидов, принадлежащих к разным этническим группам, и проживающих в условиях среды, по-разному испытывающих техногенную нагрузку. На территории Республики Башкортостан (РБ) находится достаточное количество промышленных объектов, которые негативно влияют на ее экологию. Абхазия же, напротив, – республика с благоприятными для ее населения экологическими условиями. В доступных нам публикациях и электронных базах данных не обнаружено сведений по частотам молекулярно-генетического маркера rs1002149 гена *GSR* в основных этнических группах, населяющих территорию Республики Башкортостан, а также у коренных жителей Абхазии.

Цель исследования. Цель работы состояла в популяционно-генетическом анализе аллельного состояния по полиморфному маркеру rs1002149 (-386C>A) гена *GSR* в разных этнических группах, проживающих в контрастных экологических условиях – у русских, башкир, татар и абхазов.

Материалы и методы исследования. В исследование включили 1649 человек в возрасте от 17 до 89 лет, мужчин и женщин, не родственных между собой. Выборка состоит из представителей четырех этнических групп, три из которых проживают на территории РБ – русские (443 человека), башкиры (453 человека), татары (615 человек); четвертая группа – коренные жители Абхазии (138 человек). Этническую принадлежность определяли путем индивидуального опроса с уточнением национальности по обеим родительским линиям до третьего поколения. Анкетирование и забор биологического материала (8 мл крови из локтевой вены) проводили после получения информированного добровольного согласия исследуемых на использование биологического материала и демографических сведений.

Образцы геномной ДНК выделяли с помощью метода фенол-хлороформной экстракции из лимфоцитов цельной венозной крови. Идентификацию аллелей гена

GSR проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией результатов в режиме реального времени в формате FLASH (Fluorescent Amplification-based Specific Hybridization) с использованием коммерческих комплементарных полиморфному участку ДНК флуоресцентных TaqMan-зондов и наборов реагентов в соответствии с протоколом фирмы-изготовителя (<http://evrogen.ru/>) на амплификаторе StepOnePlus производства компании “Applied Biosystems” (США). Для статистического анализа результатов исследования использовали компьютерную программу GENEPOP, а также пакет программ SPSS (v. 13.0). Этническую гетерогенность оценивали с помощью теста Фишера в программе Arlequin 3.0.

Результаты и их обсуждение. В четырех этнических группах, проживающих в разных эколого-географических условиях (РБ и Абхазия) охарактеризован полиморфный локус rs1002149 гена *GSR*. Эмпирически наблюдаемое распределение частот генотипов находится в соответствии с теоретически ожидаемым равновесным распределением Харди-Вайнберга ($P > 0,05$, табл. 1) во всех исследованных группах.

Результаты этнической гетерогенности анализируемых групп представлены в табл. 2. По спектру распределения частот аллелей и генотипов наиболее схожими между собой оказались этнические группы татар и абхазов: частоты аллелей G и T в этих двух группах составили соответственно 77,32% и 22,68% среди татар и 76,45% и 23,55% среди абхазов ($P = 0,751$). Частоты аллелей и генотипов в этнической группе русских также мало отличаются от всех остальных исследованных групп – башкир ($P = 0,260$ для аллелей и 0,509 для генотипов), татар ($P = 0,338$ для аллелей и 0,555 для генотипов) и абхазов ($P = 0,357$ для аллелей и 0,386 для генотипов). Этнические группы башкир и абхазов показали отсутствие статистически значимых различий в спектре распределения аллелей ($P = 0,084$) и генотипов ($P = 0,111$).

Таблица 1

Распределение частот аллелей и генотипов по полиморфному локусу rs1002149 гена GSR в четырех этнических группах

Table 1

Alleles and genotypes frequencies distribution of the GSR gene polymorphic loci rs1002149 in four ethnic groups

| Этническая группа | N | Аллель | | Генотип | | | HWE-p |
|-------------------|-----|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|-------|
| | | G | T | GG | GT | TT | |
| | | n | | | | | |
| | | p±s _p | | | | | |
| | | CI | | | | | |
| Русские | 443 | 701 79,12±1,37 76,29 – 81,75 | 185 20,88±1,37 18,25 – 23,71 | 277 62,53±2,3 57,84 – 67,05 | 147 33,18±2,24 28,81 – 37,78 | 19 4,29±0,96 2,6 – 6,62 | 1,000 |
| Башкиры | 453 | 737 81,35±1,29 78,65 – 83,83 | 169 18,65±1,29 16,17 – 21,35 | 299 66±2,23 61,44 – 70,36 | 139 30,68±2,17 26,47 – 35,16 | 15 3,31±0,84 1,86 – 5,4 | 1,000 |
| Татары | 615 | 951 77,32±1,19 74,87 – 79,63 | 279 22,68±1,19 20,37 – 25,13 | 371 60,33±1,97 56,34 – 64,22 | 209 33,98±1,91 30,24 – 37,88 | 35 5,69±0,93 4 – 7,83 | 0,427 |
| Абхазы | 138 | 211 76,45±2,55 70,99 – 81,33 | 65 23,55±2,55 18,67 – 29,01 | 83 60,14±4,17 51,47 – 68,38 | 45 32,61±3,99 24,88 – 41,1 | 10 7,25±2,21 3,53 – 12,92 | 0,245 |

Примечание: N – объем выборки, n – численности носителей аллеля (генотипа); p – частота аллеля (генотипа) (%), s_p – ошибка частоты аллеля (генотипа) (%), CI – доверительный интервал частоты аллеля (генотипа), HWE-p уровень статистической значимости соответствия наблюдаемого распределения частот генотипов закону распределения Харди–Вайнберга

Note: N – sample sizes, n – number of the allele (genotype) carriers; p – allele (genotype) frequency (%), s_p – allele (genotype) frequency error (%), CI – confidence interval of the allele (genotype) frequency, HWE-p – level of statistical significance of the correspondence of the observed frequency of genotypes distribution to the Hardy – Weinberg distribution law

Таблица 2

Анализ гетерогенности популяций по частотам аллелей и генотипов полиморфного локуса rs1002149 гена GSR

Table 2

Analysis of the heterogeneity of populations by the alleles and genotypes frequencies of the GSR gene polymorphic loci rs1002149

| Этническая группа | P | | | |
|-------------------|---------|---------|--------|--------|
| | Русские | Башкиры | Татары | Абхазы |
| Русские | – | 0,260 | 0,338 | 0,357 |
| Башкиры | 0,509 | – | 0,024 | 0,084 |
| Татары | 0,555 | 0,065 | – | 0,751 |
| Абхазы | 0,386 | 0,111 | 0,743 | – |

Примечание: В строке таблицы значения P, размещенные под диагональю, получены при сравнении частот генотипов, а размещенные над диагональю – при сопоставлении частот аллелей

Note: In the row of the table, the values of P located below the diagonal are obtained when comparing the genotypes frequencies, and placed above the diagonal – when comparing the alleles frequencies

В то же время попарное сравнение частот аллелей и генотипов показало, что со значимостью на уровне тенденции среди абхазов чаще, чем у башкир, встречаются аллель T (23,55% против 18,65%, P=0,084) и генотип T/T (7,25% против 3,31%, P=0,054). Показатель гетерогенности этнических групп башкир и татар по распределению генотипов в анализируемом полиморфном локусе оказался близок к статистическому уровню значимости отличий (P=0,065). Это обусловлено снижением на уровне тенденции частоты генотипа G/G среди татар по сравнению с башкирами (60,33% против 66%, P=0,063) и повышением, также на уровне тенденции, частоты генотипа T/T в соответствующих этнических группах (5,69% против 3,31%, P=0,078). Частоты аллелей G и T, составляющие 77,32% и 22,68% в группе татар и 81,35% и 18,65% в группе башкир, статистически значимо отличаются друг от друга (P=0,024).

Таким образом, выявлены различия в характере распространения частот аллелей у представителей разных этнических групп, проживающих на одной территории: минорный аллель T, ассоциированный с более высокой активностью фермента глутатионредуктазы, в этнической группе татар встречается чаще, чем в этнической группе башкир. Несмотря на то, что эти этнические группы относятся к одной языковой семье – тюркской, популяционно-генетические исследования выяви-

ли достаточную гетерогенность между татарами и башкирами [21]. Возможно, что в формировании генетического профиля изучаемых в данной работе этносов могут быть затронуты достаточно древние адаптационные механизмы, формирующиеся на фоне определенного образа жизни и пищевого поведения.

Для более полного понимания и возможности анализа результатов нашего исследования важно сопоставить их с данными, полученными в популяциях других народов. С этой целью мы воспользовались ресурсом проекта Ensembl [<https://grch37.ensembl.org/index.html>]. Согласно результатам этой базы данных, частоты аллелей и генотипов по полиморфному маркеру rs1002149 гена GSR в популяциях разных народов мира имеют межэтнические и межрасовые различия. В популяциях народов европеоидной принадлежности частота минорного аллеля T в среднем составляет 15,6% и варьирует от 13,7% у британцев до 17,2% у коренных жителей северной и западной Европы (Utah). Средняя частота аллеля T в популяциях народов Восточной Азии составляет 14,9%; однако при этом необходимо отметить широкую вариабельность частоты данного аллеля даже внутри одной этнической группы. Так, у ханьцев, проживающих на разных территориях, она изменяется в два раза, от 10,5 до 20,9%. У жителей Америки частота аллеля T в среднем составляет 20,3%. С существенно более вы-

сокой частотой данный аллель представлен в популяциях негроидного происхождения (28,1% в среднем) и у представителей народов, населяющих Южную Азию (средняя частота – 30,5%).

Сведения о спектре распределения частот аллелей и генотипов по генетическому маркеру rs1002149 гена *GSR* в некоторых этнических группах мира и оценка степени гетерогенности этих выборок с этническими группам русских, татар и башкир из РБ и абхазами представлены в табл. 3. Среди народов мира, имеющих единое расовое происхождение, а также территориально и культурно схожих, отмечается высокий уровень гетерогенности. Это отразилось на полученных нами результатах сравнения распределения частот аллелей и генотипов по изучаемому локусу. Так, русские и башкиры оказались схожи с представителями европейских популяций и жителями Южной Америки; последние также не отличаются ни от татар, ни от абхазов. В то же время у татар и абхазов спектр частот по генетическому маркеру rs1002149 гена *GSR* отличается от такового у народов Европы. Представители индийского этноса закономерно отличаются от изученных этнических групп РБ по частоте минорного аллеля, однако бенгальцы оказались схожи со всеми четырьмя группами, вошедшими в данную работу. Схожая картина наблюдается при сопоставлении изучаемых нами этнических групп с популяциями Восточной Азии и Африки. Если южные ханьцы и вьетнамцы (Восточная Азия) и гамбийцы и лухья (Африка) проявили существенную гетерогенность по отношению к жителям РБ и Абхазии, то японцы и нигерийцы оказались схожи со всеми четырьмя этническими группами.

Таким образом, высокий уровень гетерогенности распределения частот аллелей в сайте -386C>A гена *GSR* у представителей разных этнических групп мира свидетельствует о возможном участии глутатионредуктазы в адаптации к определенным условиям жизни. Однако, сложно однозначно сказать, какие именно внешние факторы могли служить пусковым меха-

низмом для формирования определенного молекулярно-генетического профиля по гену *GSR* в разных этносах. Возможно, что определенное сочетание климато-географических и экологических условий, включая, в частности, техногенную нагрузку, пищевой рацион, уровень инсоляции, способны модулировать чувствительность глутатионовой системы организма, что закономерно сказывается на работе фермента *GSR*, конвертирующего окисленный глутатион в его восстановленную форму. Как было установлено, активность *GSR* стимулируется в условиях окислительного стресса на фоне повышенного уровня свободных радикалов. При нормальных физиологических реакциях возрастание доли активных форм кислорода наблюдается при увеличении концентрации кислорода в воздухе, повышении степени инсоляции. В связи с этим можно предположить, что у населения более южных регионов земли повышенный уровень *GSR* может считаться адаптивным механизмом для проживания в среде с достаточно высокой степенью солнечной радиации. Принимая во внимание тот факт, что аллель Т ассоциирован с усиленной активностью фермента, наблюдаемая в этнических группах жителей Африки и Южной Азии высокая частота данного аллеля – вполне закономерное явление, которое можно рассматривать как пример генетической адаптации. Среди жителей высокогорья, теоретически, активность *GSR* может быть менее интенсивна в силу снижения концентрации кислорода с увеличением высоты. Однако, скорее всего, это изменение не столь велико для тех популяций, которые живут на высоте, являющейся формальной границей высокогорья и не превышающей 2500 м (в том числе и для изучаемой в данной работе этнической группы абхазов) [22]. Для выяснения роли активности данного фермента в адаптации к высокогорью необходимо изучить те этнические группы, представители которых живут на высоте свыше 3-4 тысяч метров над уровнем моря, где концентрация кислорода изменяется настолько, что может играть существенную роль для формирования генетической адаптации.

Таблица 3

Анализ гетерогенности популяций по частотам аллелей и генотипов полиморфного локуса rs1002149 гена GSR

Table 3

Analysis of the heterogeneity of populations by the alleles and genotypes frequencies of the GSR gene polymorphic loci rs1002149

| Географический регион | Популяция | N | Аллель | Генотип | Русские | Башкиры | Татары | Абхазы |
|-----------------------|--------------|-----|---------------------|----------------------------|---------|---------|--------|--------|
| | | | n p | Р | | | | |
| Европа | Финны | 99 | 166/32 83,8/16,2 | 68/30/1 68,7/30,3/1 | 0,221 | 0,555 | 0,073 | 0,053 |
| | Британцы | 91 | 157/25 86,3/13,7 | 67/23/1 73,6/25,3/1,1 | 0,099 | 0,355 | 0,025 | 0,033 |
| | Испанцы | 107 | 179/35 83,6/16,4 | 72/35/0 67,3/32,7/0 | 0,061 | 0,153 | 0,016 | 0,011 |
| | Итальянцы | 107 | 183/31 85,5/14,5 | 77/29/1 72/27,1/0,9 | 0,099 | 0,307 | 0,022 | 0,023 |
| Южная Азия | Бенгальцы | 86 | 129/43 75/25 | 49/31/6 57/36/7 | 0,377 | 0,124 | 0,730 | 0,910 |
| | Гуджаратцы | 103 | 140/66 68/32 | 49/42/12 47,6/40,8/11,7 | 0,003 | 0,0001 | 0,019 | 0,136 |
| | Тамилы | 102 | 136/68 66,7/33,3 | 46/44/12 45,1/43,1/11,8 | 0,0005 | 0,000 | 0,005 | 0,063 |
| Южная Америка | Колумбийцы | 94 | 140/48 74,5/25,5 | 51/38/5 54,3/40,4/5,3 | 0,330 | 0,068 | 0,472 | 0,449 |
| | Перуанцы | 85 | 138/32 81,2/18,8 | 57/24/4 67,1/28,2/4,7 | 0,637 | 0,695 | 0,535 | 0,547 |
| Восточная Азия | Южные ханьцы | 105 | 188/22 89,5/10,5 | 84/20/1 80/19/1 | 0,001 | 0,016 | 0,0001 | 0,001 |
| | Японцы | 104 | 168/40 80,8/19,2 | 66/36/2 63,5/34,6/1,9 | 0,601 | 0,644 | 0,273 | 0,173 |
| | Вьетнамцы | 99 | 174/24 87,9/12,1 | 78/18/3 78,8/18,2/3 | 0,004 | 0,031 | 0,002 | 0,008 |
| Африка | Нигерийцы | 99 | 157/41 79,3/20,7 | 65/27/7 65,6/27,3/7,1 | 0,291 | 0,191 | 0,392 | 0,684 |
| | Гамбийцы | 113 | 151/75 66,8/33,2 | 48/55/10 42,5/48,7/8,8 | 0,0003 | 0,000 | 0,001 | 0,022 |
| | Лухья | 99 | 131/67 66,2/33,8 | 41/49/9 41,4/49,5/9,1 | 0,0004 | 0,000 | 0,002 | 0,017 |

Примечание: N – объем выборки, n – численности носителей аллеля (генотипа); p – частота аллеля (генотипа) (%), P – уровень значимости этнической гетерогенности

Note: N – sample sizes, n – number of the allele (genotype) carriers; p – the allele (genotype) frequency (%), P – level of ethnic heterogeneity significance

Достижение человеком долголетия является ярким примером успешной адаптации. Поэтому при анализе популяционно-генетических исследований нам представляется важным учитывать возрастной аспект. Возраст является одним из факторов, инициирующих повышение уровня свободных радикалов в клетке. Однако работ по изучению возможной ассоциации уровня экспрессии и полиморфного состояния гена *GSR* с данным физиологическим фактором совсем немного. Так, еще в работе 1998 года было выявлено значительное повышение активности *GSR* в эритроцитах долгожителей, в сравнении с группой пожилых людей [14]. В более позднем исследовании показано, что возраст не влиял на уровень *GSR*, хотя в старшей группе наблюдалась тенденция к повышению активности фермента [15]; здесь необходимо отметить, что это исследование проводилось на выборке из индивидов в возрасте от 27 до 45 лет, то есть на лицах только зрелого возраста, поэтому сложно сделать однозначные выводы в отношении активности фермента у лиц старшего возраста. Была установлена связь полиморфного маркера rs1002149 гена *GSR* с таким возраст-ассоциированным клиническим фенотипом, как снижение минеральной плотности костной ткани в постменопаузе [16]. Также было показано, что редкий аллель Т гена *GSR* отрицательно коррелирует с выживаемостью среди супердолгожителей (лиц старше 110 лет) [19].

Таким образом, согласно данным литературы, минорный аллель Т ассоциирован с более высокой активностью фермента глутатионредуктазы, является аллелем риска для некоторых сложно-наследуемых заболеваний и его частота, вероятно, коррелирует с возрастом. В нашей работе частота данного аллеля увеличивается в ряду «башкиры-русские-татары-абхазы» (для пары групп татары и башкиры $P=0,024$). Такой результат вписывается в предполагаемые параметры распределения частоты аллеля Т в мире, определяющими факторами которого могут выступать широтный фактор, уровень инсоляции. Влияние

уровня техногенной нагрузки на характер распределения частот генотипов по полиморфному маркеру rs1002149 гена *GSR* в данном исследовании установить не удалось.

Выводы. Анализ гетерогенности некоторых популяций мира с этническими группам русских, татар и башкир из РБ и абхазами выявил соответствие спектра частот у русских и башкир (но не у татар и абхазов) таковому у народов Европы. Анализируемые группы не отличаются от жителей Южной Америки. Наблюдается существенная гетерогенность (за исключением японцев, бенгальцев и нигерийцев) изучаемых нами этнических групп с популяциями Восточной, Южной Азии и Африки. Все четыре этнические группы показали отсутствие статистически значимых различий в спектре распределения генотипов ($P>0.05$). В то же время в характере распространения частот аллелей у представителей разных этнических групп, проживающих на одной территории, выявлены различия: аллель Т в этнической группе татар встречается чаще, чем в этнической группе башкир (22,68% против 18,65%, $P=0,024$). Достаточно высокая частота аллеля Т и генотипа Т/Т обнаружена у абхазов – 23,55% и 7,25%. Минорный аллель Т ассоциирован с более высокой активностью фермента глутатионсульфоксидредуктазы. Возможно, повышенная частота данного аллеля у татар и абхазов является эволюционно-адаптивным генетическим механизмом к некоторым экологическим факторам, таким, как, например, уровень инсоляции (у абхазов), характер пищевого поведения и образа жизни.

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Старение как комплекс универсальных патофизиологических процессов / И.А. Соловьёв [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019. Т. 14, N 1.2. С. 272-277. DOI: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14033>
2. Бельчусова Е.А., Николаева Е.Н., Колосова О.Н. Неспецифические адаптивные ре-

акции организма коренных жителей Арктики // Современные проблемы науки и образования. 2016. N 3. С. 387-387.

3. Характеристика 48 полиморфных локусов-потенциальных маркеров риска развития ишемического инсульта / О.П. Дрибноходова [и др.] // Генетика. 2017. Т. 53, N 6. С. 716-721. DOI: 10.7868/S0016675817060042

4. Козовый Р.В., Подольская С.В., Горювенко Н.Г. Частота полиморфных вариантов генов II фазы биотрансформации ксенобиотиков GSTT1 И GSTM1 у долгожителей Прикарпатья // Успехи геронтологии. 2013. Т. 26, N 3. С. 446-450.

5. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков и контроль клеточной пролиферации в ассоциации с риском развития рака дыхательных путей в Московском регионе / М.В. Аткарская [и др.] // Молекулярная медицина. 2012. N 6. С. 52-56.

6. Hayes J.D., Flanagan J.U., Jowsey I.R. Glutathione transferases // Ann. Rev. Pharm. Toxicol. 2005. Vol. 45. P. 51-88. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095857

7. Баранов В.С., Иващенко Т.Э., Баранова Е.В. Тестирование генов системы детоксикации в профилактике некоторых мультифакториальных болезней // Журнал акушерства и женских болезней. 2003. Т. 52, N 2. С. 11-16.

8. Associations of the NRF2/KEAP1 pathway and antioxidant defense gene polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease / G.F. Korytina [et al.] // Gene. 2019. Vol. 692. P. 102-112. DOI 10.1016/j.gene.2018.12.061

9. Polymorphic metabolic susceptibility genes and longevity: a study in octogenarians / B. Pesch [et al.] // Toxicol. Lett. 2004. Vol. 151. P. 283-290. DOI: 10.1016/j.toxlet.2004.01.025

10. Глотов О.С., Баранов В.С. Генетический полиморфизм, мультифакториальные болезни и долголетие // Мед. генетика. 2007. Т. 6, N 4. С. 17-29.

11. Early diabetes-induced biochemical changes in the retina: comparison of rat and mouse models / I.G. Obrosova [et al.] // Diabetologia. 2006. Vol. 49. P. 2525-2533. DOI: 10.1007/s00125-006-0356-7

12. Low glutathione reductase and peroxidase activity in age-related macular degeneration / S.M. Cohen [et al.] // British journal of ophthalmology. 1994. Vol. 78(10). P. 791-794. DOI: 10.1136/bjo.78.10.791

13. Expression of genes involved in oxidative stress responses in airway epithelial cells of smokers with chronic obstructive pulmonary disease / S. Pierrou [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. 2007. Vol. 175(6). P. 577-586. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.200607-931OC>

14. Low activity of superoxide dismutase and high activity of glutathione reductase in erythrocytes from centenarians / H.R. Andersen [et al.] // Age and ageing. 1998. Vol. 27(5). P. 643-648. DOI: 10.1093/ageing/27.5.643

15. Antioxidant enzymatic defences in human follicular fluid: characterization and age-dependent changes / M.C. Carbone [et al.] // MHR: Basic science of reproductive medicine. 2003. Vol. 9(11). P. 639-643. DOI: 10.1093/molehr/gag090

16. Antioxidant enzymes GSR, SOD1, SOD2, and CAT gene variants and bone mineral density values in postmenopausal women: a genetic association analysis / S.J. Mlakar [et al.] // Menopause. 2012. Vol. 19. P. 368-376. DOI: 10.1097/gme.0b013e31822d5b10

17. Genetic variation and gene expression in antioxidant related enzymes and risk of COPD: a systematic review / A.R. Bentley [et al.] // Thorax. 2008. Vol. 63. P. 956-961. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2007.086199>

18. Association between single nucleotide polymorphisms in the antioxidant genes CAT, GR and SOD1, erythrocyte enzyme activities, dietary and life style factors and breast cancer risk in a Danish, prospective cohort study / T.I. Kopp [et al.] // Oncotarget. 2017. Vol. 8. P. 62984-62997. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18062>

19. Human longevity and variation in GH/IGF-1/insulin signaling, DNA damage signaling and repair and pro/antioxidant pathway genes: cross sectional and longitudinal studies / M. Soerensen [et al.] // Experimental gerontology. 2012. Vol. 47(5). P. 379-387. DOI: 10.1016/j.exger.2012.02.010

20. Боринская С.А., Козлов А.И., Янковский Н.К. Гены и традиции питания // Этнографическое обозрение. 2009. N 3. С. 117-138.

21. Between Lake Baikal and the Baltic Sea: genomic history of the gateway to Europe / P. Triska [et al.] // BMC genetics. 2017. Vol. 18(1). P. 110. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12863-017-0578-3>

22. Козлова М.А. Антропология: учебник и практикум для вузов. Москва: Юрайт. 2018. 319 с.

References

1. Solovev IA, Shaposhnikov MV, Mel'erzanov AV, et al. [Aging as a complex of universal pathophysiological processes]. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. 2019;14(12):272-277. Russian. DOI: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14033>
2. Belchusova EA, Nikolaeva EN, Kolosova ON [Nonspecific adaptive reactions of the organism of the indigenous inhabitants of the Arctic]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016;3:387-387. Russian.
3. Dribnokhodova OP, Mironov KO, Korchagin VI, et al. [Characteristic of 48 polymorphic loci, potential markers of the risk of developing ischemic stroke]. *Genetika*. 2017;53(6):716-721. Russian. DOI: 10.7868/S0016675817060042
4. Kozovy RV, Podolskaya SV, Gorovenko NG, et al. [Frequency of polymorphic gene variants of the second phase of biotransformation of xenobiotics GSTT1 and GSTM1 in long-livers of the Carpathians]. *Uspekhi gerontologii*. 2013;26(3):446-450. Russian.
5. Atkarskaya MV, Zavarykina TM, Zhizhina GP, et al. [Xenobiotic biotransformation gene polymorphism and cell proliferation control in association with the risk of developing respiratory tract cancer in the Moscow region]. *Molekulyarnaya meditsina*. 2012;6:52-56. Russian.
6. Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR. Glutathione transferases. *Ann. Rev. Pharm. Toxicol*. 2005;45:51-88. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095857
7. Baranov VS, Ivashchenko TE, Baranova EV [Testing the genes of the detoxification system in the prevention of certain multifactorial diseases]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2003;52(2):11-16. Russian.
8. Korytina GF, Akhmadishina LZ, Aznabaeva YG, et al. Associations of the NRF2/KEAP1 pathway and antioxidant defense gene polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease. *Gene*. 2019;692:102-112. DOI: 10.1016/j.gene.2018.12.061
9. Pesch B, Düsing R, Rabstein S, et al. Polymorphic metabolic susceptibility genes and longevity: a study in octogenarians. *Toxicol. Lett*. 2004;151:283-290. DOI: 10.1016/j.toxlet.2004.01.025
10. Glotov OS, Baranov VS. [Genetic polymorphism, multifactorial diseases and longevity]. *Meditsinskaya genetika*. 2007;6(4):17-29. Russian.
11. Obrosova IG, Drel VR, Kumagai AK, et al. Early diabetes induced biochemical changes in the retina: comparison of rat and mouse models. *Diabetologia*. 2006;49:2525-2533. DOI: 10.1007/s00125-006-0356-7
12. Cohen SM, Olin KL, Feuer WJ, et al. Low glutathione reductase and peroxidase activity in age-related macular degeneration. *British journal of ophthalmology*. 1994;78(10):791-794. DOI: 10.1136/bjo.78.10.791
13. Pierrou S, Broberg P, O'Donnell RA, et al. Expression of genes involved in oxidative stress responses in airway epithelial cells of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;175(6): 577-586. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.200607-931OC>
14. Andersen HR, Jeune B, Nybo H, et al. Low activity of superoxide dismutase and high activity of glutathione reductase in erythrocytes from centenarians. *Age and ageing*. 1998;27(5):643-648. DOI: 10.1093/ageing/27.5.643
15. Carbone MC, Tatone C, Monache SD, et al. Antioxidant enzymatic defences in human follicular fluid: characterization and age-dependent changes. *MHR: Basic science of reproductive medicine*. 2003;9(11):639-643. DOI: 10.1093/molehr/gag090
16. Mlakar SJ, Osredkar J, Prezelj J, et al. Antioxidant enzymes GSR, SOD1, SOD2, and CAT gene variants and bone mineral density values in postmenopausal women: a genetic association analysis. *Menopause*. 2012;19:368-376. DOI: 10.1097/gme.0b013e31822d5b10
17. Bentley AR, Emrani P, Cassano PA. Genetic variation and gene expression in antioxidant related enzymes and risk of COPD: a systematic review. *Thorax*. 2008;63:956-961. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2007.086199>
18. Kopp TI, Vogel U, Dragsted LO, et al. Association between single nucleotide polymorphisms in the antioxidant genes CAT, GR and SOD1, erythrocyte enzyme activities, dietary and life style factors and breast cancer risk in a Danish, prospective cohort study. *Oncotarget*. 2017;8:62984-62997. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18062>
19. Soerensen M, Dato S, Tan Q, et al. Human longevity and variation in GH/IGF-1/insulin signaling, DNA damage signaling and repair and pro/antioxidant pathway genes: cross sectional and longitudinal studies. *Experimental gerontology*

gy. 2012;47(5):379-387. DOI:
10.1016/j.exger.2012.02.010

20. Borinskaya SA, Kozlov AI, Yankovsky NK. Genes and nutritional traditions. *Etnograficheskoe obozrenie*. 2009;3:117-138. Russian.

21. Triska P, Chekanov N, Stepanov V, et al. Between Lake Baikal and the Baltic Sea: genomic history of the gateway to Europe. *BMC genetics*. 2017;18(1):110. DOI:
<https://doi.org/10.1186/s12863-017-0578-3>

22. Kozlova MA. [Anthropology: textbook and workshop for universities]. Moscow: Urait; 2018. Russian.

Информация об авторах

Вера Викторовна Эрдман, кандидат биологических наук, научный сотрудник, Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра РАН, E-mail: danivera@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1219-3458.

Ксения Владимировна Данилко, кандидат биологических наук, доцент, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», ORCID: 0000-0002-4374-2923.

Алиса Зауровна Матуа, кандидат биологических наук, доцент, Научно-исследовательский институт экспериментальной патологии и терапии АНА.

Тимур Русланович Насибуллин, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра РАН, ORCID: 0000-0001-8823-8678.

Ильсияр Авхатовна Туктарова, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра РАН, ORCID: 0000-0001-6928-648X.

Татьяна Викторовна Викторова, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», ORCID: 0000-0001-8900-2480.

Ольга Евгеньевна Мустафина, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией физиологической генетики, Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра РАН, ORCID: 0000-0002-5118-6533.

Information about the authors

Vera V. Erdman, Candidate of Biological Sciences, Researcher, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Branch of the Russian Academy of Sciences, E-mail: danivera@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1219-3458.

Ksenia V. Danilko, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Bashkir State Medical University, ORCID: 0000-0002-4374-2923.

Alisa Z. Matua, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Scientific Research Institute of Experimental Pathology and Therapy of Abkhazian Academy of Sciences.

Timur R. Nasibullin, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Branch of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0001-8823-8678.

Isiar A. Tuktarova, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Branch of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0001-6928-648X.

Tatiana V. Viktorova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Biology, Bashkir State Medical University, ORCID: 0000-0001-8900-2480.

Olga E. Mustafina, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Physiological Genetics, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Branch of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-5118-6533.

Статья поступила в редакцию 25 июня 2019 г.
Receipt date 2019 June 25.

Статья принята к публикации 16 сентября 2019 г.
Accepted for publication 2019 September 16.