



Популяционно-генетический профиль системы гидроксилирования витамина D у современного населения индустриального региона Сибири (Кузбасс)

Тхоренко Б.А. *, Мейер А.В., Иमेкина Д.О., Ульянова М.В., Лавряшина М.Б.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 650056, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

*E-mail: tba2008@mail.ru

Резюме

Изучение территориальных особенностей генетической структуры открытых популяций промышленных центров Сибири необходимо для формирования баз данных биомедицинского мониторинга. Целью настоящей работы стал анализ распределения частот генотипов, аллелей и многолокусных комплексов генов *CYP2R1*, *CYP27A1*, *CYP27B1* и *CYP24A1* у современного русского населения Кемеровской области – Кузбасса (группа RUS-KEM, n=254). Генотипирование восьми полиморфных маркеров проведено методом ПЦР в реальном времени. В качестве групп сравнения использованы агрегированные данные проекта ALFA (релиз 2024 г.) для суперпопуляций Европы (EUR) и Восточной Азии (EAS), а также База данных популяционных частот РФ ФМБА (релиз 2025 г., группа RUS-RF). Установлено соответствие равновесию Харди-Вайнберга для 7 из 8 локусов. Для варианта катаболизма *CYP24A1*(rs2209314) выявлено статистически значимое отклонение от равновесия Харди-Вайнберга ($p_{HWE} < 0.001$) с дефицитом гетерозигот ($D = -0.227$) и накоплением гомозигот T/T (62.99%), что может быть обусловлено подразделенностью выборки (эффект Валунда) и действием средового прессинга. Зафиксировано накопление альтернативных вариантов по локусам гена *CYP27B1*(rs10877012, частота T – 0.646) и *CYP27B1*(rs4646536, частота G – 0.514) по сравнению со среднероссийскими и европейскими показателями. Анализ генетических расстояний (d) по М. Нею выявил дистанционированность группы RUS-KEM от групп сравнения с формированием специфического вектора дифференциации в сторону восточноазиатских трендов ($d = 0.069$). Методом анализа конфигурационных частот обнаружено неслучайное распределение трех- и четырехлокусных комплексов с эффектом кумулятивного обогащения (индексы O/E до 1.55). Превалирующими стали триплеты TGG и TGA в системе локусов *CYP27B1*(rs10877012) – *CYP27B1*(rs4646536) – *CYP24A1*(rs2296241) с выраженным фиксирующим эффектом функционально активного аллеля *CYP27B1* rs4646536:G. Полученные результаты формируют фундаментальную базу для последующего регионального биомедицинского мониторинга в условиях сочетанного климато-техногенного прессинга Сибирского региона.

Ключевые слова: популяционная генетика, полиморфизм генов, цитохромы P450, система гидроксилирования витамина D, Кузбасс, частоты аллелей.

Цитирование: Тхоренко Б.А., Мейер А.В., Имекина Д.О., Ульянова М.В., Лавряшина М.Б. Популяционно-генетический профиль системы гидроксилирования витамина D у современного населения индустриального региона Сибири (Кузбасс). *Biomics*. 2026. 18(3). 280-293. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2026-21

© Авторы, Тхоренко Б.А., Мейер А.В., Имекина Д.О., Ульянова М.В., Лавряшина М.Б.

Population genetic profile of the vitamin D hydroxylation system in the modern population of an industrial Siberian region (Kuzbass)

Tkhorenko B.A.*, Meyer A.V., Imekina D.O., Ulyanova M.V., Lavryashina M.B.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Health of Russia, Russia, 650056, Kemerovo, 22a, Voroshilova St.

* E-mail: tba2008@mail.ru

Resume

Studying the territorial features of the genetic structure of open populations in industrial centers of Siberia is essential for developing biomedical monitoring databases. This study aimed to analyze the distribution of genotype, allele, and multi-locus combination frequencies of the *CYP2R1*, *CYP27A1*, *CYP27B1*, and *CYP24A1* genes in the modern Russian population of the Kemerovo Oblast – Kuzbass (RUS-KEM group, n=254). Genotyping of eight polymorphic markers was performed using real-time PCR. Aggregated data from the ALFA project (2024 Release) for European (EUR) and East Asian (EAS) superpopulations, alongside the Russian Federation Population Frequency Database of the FMBA (2025 Release, RUS-RF group), were used as reference groups for comparison. Adherence to the Hardy–Weinberg equilibrium was observed for 7 out of 8 loci. For the catabolic variant *CYP24A1*(rs2209314), a statistically significant deviation from the Hardy–Weinberg equilibrium was revealed ($p_{HWE} < 0.001$), accompanied by a pronounced heterozygote deficiency ($D = -0.227$) and an accumulation of T/T homozygotes (62.99%), which is driven by sample subdivision (Wahlund effect) and the impact of environmental pressure. An accumulation of alternative variants was recorded for the 1-alpha-hydroxylase gene loci (*CYP27B1*(rs10877012, T frequency – 0.646; *CYP27B1*(rs4646536, G frequency – 0.514) compared to average Russian and European values. Analysis of M. Nei genetic distances (d) revealed the shifting of the RUS-KEM group away from the comparison groups, forming a specific vector of differentiation toward East Asian trends ($d = 0.069$). Multi-locus combination analysis using configurational frequencies revealed a non-random distribution of three- and four-locus complexes with a pronounced cumulative enrichment effect (O/E indexes up to 1.55). The TGG and TGA triplets dominated within the *CYP27B1*(rs10877012) – *CYP27B1*(rs4646536) – *CYP24A1*(rs2296241) locus system, showing a distinct fixing effect of the functionally active *CYP27B1* rs4646536:G allele. The results form a fundamental basis for subsequent regional biomedical monitoring under the combined climate-technogenic pressure of the Siberian region.

Keywords: population genetics, gene polymorphism, cytochromes P450, vitamin D hydroxylation system, Kuzbass, allele frequencies

Citation: Tkhorenko B.A., Meyer A.V., Imekina D.O., Ulyanova M.V., Lavryashina M.B. Population genetic profile of the vitamin D hydroxylation system in the modern population of an industrial Siberian region (Kuzbass). *Biomics*. 2026. 18(3). 280-293. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2026-21 (In Russian)

© **The Authors**, Tkhorenko B.A., Meyer A.V., Imekina D.O., Ulyanova M.V., Lavryashina M.B.

Введение

Изучение территориальных особенностей генетической структуры популяций на основе разнообразия локусов, определяющих адаптивный потенциал человека в различных эколого-географических условиях, относится к числу важнейших задач генетики человека. Особый интерес в данном контексте представляют гены, продукты которых контролируют метаболизм нутриентов, обладающих системным плейотропным действием. К их числу принадлежит витамин D, чья биотрансформация регулируется ферментами

семейства цитохрома P450, кодируемыми генами *CYP2R1*, *CYP27A1*, *CYP27B1* и *CYP24A1*. В рамках эволюционной биологии данный метаболический каскад рассматривается как результат тесной интеграции обмена стеролов и сигнальных путей кальциферола, сформировавшийся под влиянием инсоляции [Raczyk, Carlberg, 2026]. Согласно накопленным данным вариабельность этих локусов ассоциирована с индивидуальными особенностями функционирования организма, эффективностью иммунного ответа и предрасположенностью к развитию мультифакторных патологий [Кочетова и др.

(Kochetova et al.), 2008]. Международные исследования показывают, что индивидуальный статус и сывороточная концентрация 25-гидроксивитамина D в значительной степени определяются межпопуляционными различиями в частотах аллелей и генно-средовыми взаимодействиями, модифицирующими активность ферментов синтеза и катаболизма кальциферола [Karrow et al., 2025].

Генетическое разнообразие населения России по локусам системы цитохрома P450 исследуется рядом отечественных научных коллективов. Этническая и межпопуляционная вариабельность генов первой и второй фаз детоксикации у населения Волго-Уральского региона и европейской части страны охарактеризована в работах уфимских генетиков, в том числе на примере локусов, вовлеченных в стероидогенез [Викторова и др. (Viktorova et al.), 2003; Рахимкулова и др., 2013]. Пространственное распределение частот фармакогенетических маркеров в народонаселении России нашло отражение в публикациях [Джаубермезов и др. (Dzhaubermезov et al.), 2021; Dzhaubermезov et al., 2022] и в картографическом атласе [Балановская и др. (Balanovskaya et al.), 2020]. Паттерны изменчивости генофонда коренных и пришлых народов Сибири, отражающие региональные адаптивные процессы и риски развития мультифакторных патологий, исследовались сотрудниками НИИ медицинской генетики в Томске [Марусин и др. (Marusin et al.), 2006; Бабушкина и др. (Babushkina et al.), 2021]. Данные по структуре полиморфизма генов детоксикации у этнических групп Восточной Сибири представлены в работе [Беляева и др. (Belyaeva et al.), 2017]. В Кемеровской области – Кузбассе отправной точкой для анализа этноспецифических особенностей биотрансформации послужило изучение полиморфизма гена *CYP1A2* у коренных малочисленных народов – телеутов и шорцев [Остапцева и др. (Ostaptseva et al.), 2006].

Актуальность формирования регионального фонда генетических данных для населения Сибири на примере Кузбасса определяется необходимостью оценки влияния комплекса средовых факторов на реализацию генетически детерминированных признаков. Территория Кемеровской области – Кузбасса характеризуется сочетанием резко-континентального климата, дефицита естественной инсоляции и высокой техногенной нагрузки со стороны угледобывающей, металлургической и энергетической отраслей промышленности. Известно, что в условиях недостаточной солнечной активности сезонные колебания уровня обеспеченности витамином D приобретают критический характер, существенно снижая долю лиц с оптимальной концентрацией кальциферола в популяции [Hribar et

al., 2020], а длительное воздействие поллютантов способно дополнительно снижать эффективность фотосинтеза витамина D в коже. На фоне генетической предрасположенности и недостаточного поступления кальциферола с пищей это может модулировать индивидуальные риски развития многофакторной патологии с воспалительным и пролиферативным компонентом, включая хронические легочные патологии и риски развития аденокарциномы легкого у местных жителей [Корытина и др. (Korytina et al.), 2010; Баканова и др. (Bakanova et al.), 2020].

Несмотря на значительное число работ, посвященных системе витамина D, в научной литературе продолжается дискуссия о биологической обоснованности использования универсальных критериев оценки статуса обеспеченности витамином D для разных территориальных и этнических групп, так как популяционная специфика распределения частот аллелей генов системы биотрансформации кальциферола может обуславливать различия в региональных показателях адаптивной нормы его концентрации в сыворотке крови. В частности, результаты клинических исследований убедительно доказывают, что полиморфные варианты генов *CYP2R1* и *CYP24A1* непосредственно модифицируют эффективность эндогенного каскада гидроксилирования, определяя индивидуальную динамику прироста концентрации 25-гидроксивитамина D в организме [Burke, Baron, 2014]. При этом генетическая структура современного пришлого населения Сибири, сформированная в результате интенсивных миграционных потоков, исследована фрагментарно. Представляет интерес оценка возможных региональных особенностей распределения частот вариантов генов цитохромов у русского населения Сибири в сопоставлении с обобщенными внутрисерийскими показателями и данными по европейской и восточноазиатской популяциям.

Целью настоящей работы стал анализ распределения частот генотипов, аллелей и мультилокусных сочетаний генов *CYP2R1*, *CYP27A1*, *CYP27B1* и *CYP24A1* в русской популяции Кемеровской области – Кузбасса для оценки региональной генетической специфики и расширения фактологической базы данных, необходимой для последующих популяционных и биомедицинских исследований.

Материалы и методы

Объектом изучения послужила выборка лиц русского происхождения, проживающих в Кемеровской области – Кузбассе (группа RUS-KEM, n=254). Формирование выборки осуществлялось по

принципу случайного отбора среди лиц, идентифицирующих себя как русские и являющихся постоянными жителями региона на момент исследования. Отказ от критерия «трех поколений предков в регионе» обусловлен спецификой формирования русского генофонда населения данного индустриального региона, сложившегося подобно многим территориям Сибири на основе миграционных потоков с максимальной интенсивностью в период XX-XXI вв. Примененный подход позволяет охарактеризовать актуальную генетическую структуру населения, то есть ту его часть, которая непосредственно подвергается сочетанному воздействию климатических и техногенных факторов Кузбасса.

Биологический материал (образцы периферической венозной крови) получен из биоресурсной коллекции ЦКП КемГМУ Минздрава России (рег. № 4145531). Выделение геномной ДНК проведено методом фенол-хлороформной экстракции. Концентрация и чистота выделенной ДНК (соотношение A260/A280) контролировалась с помощью спектрофотометра NanoDrop One (Thermo Fisher Scientific, США).

Генотипирование панели восьми полиморфных маркеров (rs10766197, rs12794714, rs4674345, rs10877012, rs4646536, rs2209314, rs2296239, rs2296241) генов *CYP2R1*, *CYP27B1*, *CYP24A1* и *CYP27A1* осуществлено методом ПЦР в реальном времени на амплификаторах QuantStudio 5 (Applied Biosystems, США) и DTprime («ДНК-Технология», Россия). В работе использованы специфические праймеры и флуоресцентно-меченые зонды производства ООО «ДНК-Синтез» (Москва).

Статистическая обработка результатов реализована в программных средах Statistica 10.0, Genepop 4.7 и специализированном пакете DJgenetic. Частоты аллелей и генотипов рассчитывали методом прямого подсчета. Проверка соответствия распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга (HWE) выполнялась с использованием точного теста в программе Genepop 4.7. Межгрупповые различия оценивали по критерию χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Генетические расстояния по М. Нею визуализировали методом кластерного анализа (UPGMA) с построением филогенетической дендрограммы. В качестве внешних групп сравнения использовали агрегированные данные проекта ALFA (релиз 2024 г.) для суперпопуляций Европы (EUR) и Восточной Азии (EAS), а также База данных популяционных частот РФ ФМБА (релиз 2025 г., группа RUS-RF).

Анализ мультилокусных межгенных комплексов и оценку эффекта ведущего аллеля (Leading Allele Effect) проводили с использованием

метода анализа многомерных конфигурационных частот (Configurational Frequency Analysis). Для каждой комбинации полиморфных маркеров на основе популяционных частот носительства отдельных аллельных вариантов рассчитывали теоретически ожидаемую частоту при предположении их независимого наследования. Степень взаимной зависимости локусов и структурную стабильность комплексов оценивали по коэффициенту обогащения – отношению наблюдаемой частоты к ожидаемой (индекс O/E). Значения O/E более 1.0 рассматривали как маркер неслучайного, синергетического сочетания локусов в исследуемом генофонде. Математические расчеты реализованы с помощью специализированных скриптов в программной среде Python.

Результаты

Для анализа популяционно-генетической структуры исследуемой группы рассчитаны частоты аллелей и генотипов восьми полиморфных вариантов генов системы гидроксирования витамина D (*CYP2R1*, *CYP27A1*, *CYP27B1*, *CYP24A1*), а также осуществлена оценка их соответствия теоретически ожидаемому распределению Харди-Вайнберга. Сводные данные молекулярно-генетического скрининга в выборке современного населения Кемеровской области – Кузбасса представлены в таблице 1.

Анализ распределения генотипических частот показал, что для большинства изученных полиморфных вариантов (7 из 8 локусов) наблюдается соответствие теоретически ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга. Это свидетельствует об относительной стабильности данных генетических систем в исследуемой группе населения. Исключением выступает вариант rs2209314 гена катаболизма витамина D (*CYP24A1*). В выборке русского населения Кузбасса для данного локуса выявлено высокое, статистически значимое отклонение от равновесия Харди-Вайнберга ($p_{HWE} < 0.001$) с дефицитом гетерозиготных вариантов ($D = -0.227$) при сопряженном значительном накоплении гомозиготных генотипов T/T (62.99%) и C/C (9.45%).

Для верификации регионального своеобразия полученных результатов нами был выполнен сравнительный анализ частотных характеристик группы RUS-KEM с внешними референсными базами данных, отражающими структуру среднероссийской популяции (RUS-RF), а также глобальных суперпопуляций Европы (EUR) и Восточной Азии (EAS) (сравнительные материалы по аллелям и генотипам представлены в Приложении, Таблицы S1 и S2). Исследованием отмечено накопление альтернативных вариантов для локусов гена 1-альфа-

гидроксилазы (*CYP27B1*). По промоторному маркеру *CYP27B1**rs10877012 в группе RUS-KEM частота аллеля Т достигла 0.646, что более чем в два раза превышает показатели по Российской Федерации (0.278) и европейскому региону (0.303). Значимое накопление минорного аллеля также отмечено для интронного локуса *CYP27B1**rs4646536, где частота аллеля G в Кузбассе составила 0.514 против 0.323 в контрольных группах RUS-RF и EUR. Выявленные частотные сдвиги по отдельным локусам

предопределили характер дифференциации исследуемой выборки при оценке генетических расстояний. Для определения положения группы RUS-KEM в системе популяционных координат был проведен расчет попарных генетических расстояний по М. Нею на основе частот аллелей восьми локусов цитохромов P450. Матрица попарных генетических расстояний представлена в Таблице 2.

Таблица 1.

Распределение частот генотипов, аллелей и показатели равновесия Харди-Вайнберга (HWE) исследованных локусов в группе RUS-KEM ($n = 254$)
Table 1. Distribution of genotype and allele frequencies and Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) indicators for the studied loci in the RUS-KEM group ($n = 254$).

Локус (rs)	Генотип	n	%	Аллель	Частота	p_{HWE}	D
<i>CYP2R1</i> (rs10766197)	G/G	62	24.41	G A	0.469	0.115	-0.099
	G/A	114	44.88		0.531		
	A/A	78	30.71				
<i>CYP2R1</i> (rs12794714)	G/G	72	28.35	G A	0.524	0.553	-0.037
	G/A	122	48.03		0.476		
	A/A	60	23.62				
<i>CYP27A1</i> (rs4674345)	A/A	73	28.74	A G	0.512	0.105	-0.102
	A/G	114	44.88		0.488		
	G/G	67	26.38				
<i>CYP27B1</i> (rs10877012)	G/G	33	12.99	G T	0.354	0.761	-0.019
	G/T	114	44.88		0.646		
	T/T	107	42.13				
<i>CYP27B1</i> (rs4646536)	A/A	57	22.44	A G	0.486	0.444	0.048
	A/G	133	52.36		0.514		
	G/G	64	25.20				
<i>CYP24A1</i> (rs2209314)	T/T	160	62.99	T C	0.768	<0.001	-0.227
	T/C	70	27.56		0.232		
	C/C	24	9.45				
<i>CYP24A1</i> (rs2296239)	C/C	129	50.79	C T	0.701	0.202	-0.080
	C/T	98	38.58		0.299		
	T/T	27	10.63				
<i>CYP24A1</i> (rs2296241)	G/G	59	23.23	G A	0.457	0.128	-0.096
	G/A	114	44.88		0.543		
	A/A	81	31.89				

Примечание. p_{HWE} – уровень значимости критерия Харди-Вайнберга; D – индекс фиксации, отражающий величину отклонения наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой

Таблица 2.

Матрица генетических расстояний (d) по М. Нею между исследованными выборками (расчет по 8 локусам)
Table 2. Genetic distance matrix (d) according to M. Nei between the studied samples (calculated based on 8 loci)

Группы сравнения	RUS-KEM	RUS-RF	EUR	EAS	d_{cp}
RUS-KEM	0				0.053
RUS-RF	0.051	0			0.062
EUR	0.039	0.004	0		0.058
EAS	0.069	0.131	0.132	0	0.111

Примечание. d_{cp} – усредненное генетическое расстояние от данной популяции до всех остальных групп сравнения

Анализ полученной матрицы выявил специфические паттерны межпопуляционной дифференциации. Обобщенная выборка Российской Федерации (RUS-RF) демонстрирует минимальное генетическое расстояние с суперпопуляцией Европы EUR ($d = 0.004$), в то же время группа населения Кузбасса (RUS-KEM) обнаруживает определенную дистанцированность от общероссийских показателей – расстояние между RUS-KEM и RUS-RF составило $d = 0.051$. Примечательно, что к европейской суперпопуляции EUR выборка Кузбасса оказалась генетически несколько ближе ($d = 0.039$), чем к усредненной российской выборке. Интересной

особенностью группы Кузбасса также стало сокращение генетической дистанции до восточноазиатского кластера EAS ($d = 0.069$), в то время как для групп RUS-RF и EUR расстояния до азиатской выборки оказались максимальными в данном исследовании ($d = 0.131$ и $d = 0.132$ соответственно).

На основе матрицы генетических расстояний методом кластерного анализа (UPGMA) была построена дендрограмма, визуализирующая филогенетические взаимоотношения исследованных групп населения (Рисунок 1).

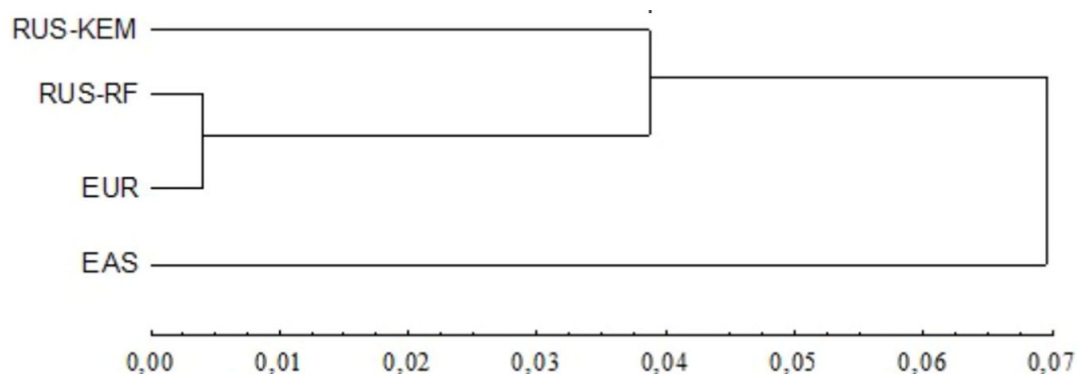


Рисунок 1. Дендрограмма генетических расстояний по М. Нею (метод UPGMA) для исследованных групп населения по локусам системы цитохрома P450

Figure 1. Dendrogram of genetic distances according to M. Nei (UPGMA method) for the studied population groups based on loci of the cytochrome P450 system

Дендрограмма наглядно иллюстрирует положение исследуемой группы жителей Сибири. На графике четко выделяется базовый субкластер, объединяющий выборку Российской Федерации (RUS-RF) и суперпопуляцию Европы (EUR) с минимальной длиной ветвей (точка слияния $d = 0.004$). Выборка Кемеровской области (RUS-KEM) отделяется от этого европеоидного ядра, формируя самостоятельную ветвь на уровне дифференциации $d = 0.039$ по отношению к EUR и $d = 0.051$ по отношению к RUS-RF. Восточноазиатская суперпопуляция (EAS) ожидаемо выступает в качестве внешней группы.

Следующим этапом было изучено распределение мультилокусных сочетаний аллелей для всей панели из восьми валидных локусов. В выборке населения Кузбасса было идентифицировано 208 уникальных сочетаний. Из них 16 вариантов продемонстрировали частоту встречаемости, превышающую пороговое значение в 1.0%, а их суммарный вклад в генетическую структуру исследуемой группы составил 11.8%. Полный спектр выявленных комбинаций и их частотные характеристики вынесены в Приложение (см. Таблицу S3).

В структуре ведущих восьмилokusных комплексов (*CYP2R1**rs10766197 – *CYP2R1**rs12794714 – *CYP27A1**rs4674345 – *CYP27B1**rs10877012 – *CYP27B1**rs4646536 – *CYP24A1**rs2209314 – *CYP24A1**rs2296239 – *CYP24A1**rs2296241) отмечено равномерное распределение частот – встречаемость каждого варианта составила 1.2% (по 3 индивида на каждую комбинацию). Среди них доминирующее положение заняли гаплотипы AGGGATTA, AGGGATCA, AGGGATCG, GGGGGTCG, GGGGGATTG, GGGGGTTG, AGGGGTCTG, AGGGATTG, AGGGGTTG и GGGGATCG (Приложение, Таблица S3). Высокий уровень уникальности и равномерное распределение частот восьмилokusных комплексов в исследуемой выборке обусловлены математическими ограничениями ее объема при анализе систем высокой размерности. В связи с этим для выявления устойчивых генетических ядер и оценки межлокусных взаимодействий дальнейший анализ был сфокусирован на трех- и четырехлокусных конфигурациях методами комбинаторного паттерн-анализа.

Выявлено неслучайное распределение трех- и четырехлокусных комплексов, указывающее на

наличие межлокусных синергетических эффектов (Приложение, Таблица S4). В регуляторной системе триплета *CYP27B1*(rs10877012) – *CYP27B1*(rs4646536) – *CYP24A1*(rs2296241) доминирующими стали комбинации TGG и TGA (наблюдаемая частота каждой составила 12.2%, по 31 носителю). Для данных комплексов зафиксировано значимое превышение наблюдаемой частоты над теоретически ожидаемой (индекс O/E = 1.48 и 1.25 соответственно), что обусловлено ведущим аллельным эффектом варианта *CYP27B1* rs4646536: G. В трехлокусной системе *CYP27A1*(rs4674345) – *CYP27B1*(rs10877012) – *CYP27B1*(rs4646536) аналогичный стабилизирующий эффект аллеля rs4646536: G определил высокую популяционную частоту комплексов GTG (12.6%; индекс O/E = 1.34) и ATG (9.1%; индекс O/E = 1.11).

В изолированной катаболической системе гена *CYP24A1*, анализируемой по последовательности локусов rs2209314 – rs2296239 – rs2296241, наиболее распространенным оказалось сочетание CCA (наблюдаемая частота 6.3%; индекс O/E = 1.15). Умеренная величина коэффициента обогащения для данного триплета гена *CYP24A1* носит закономерный характер и обусловлена математическим эффектом «потолка» на фоне высокой популяционной частоты аллеля rs2209314: T. Данный факт указывает на высокую эволюционную консервативность и стабильность ключевого ядра инактивации активных форм витамина D в исследуемом генофонде.

Среди более сложных четырехлокусных взаимодействий в системе локусов *CYP27A1*(rs4674345) – *CYP27B1*(rs10877012) – *CYP24A1*(rs2209314) – *CYP24A1*(rs2296239) выраженное накопление отмечено для комплексов ATTC и ATTT (частота каждого – 0.059), а также TTТА, GTTC и GTTT (частота каждого – 0.043). Ключевыми маркерами неслучайной фиксации структуры этих четырехлокусных комплексов выступили аллельные варианты *CYP27B1* rs10877012: T и *CYP24A1* rs2296239: T, для которых значения индекса O/E находились в диапазоне от 1.22 до 1.55.

Обсуждение результатов

Полученные в ходе исследования результаты отражают своеобразие генетической структуры современного населения Кемеровской области – Кузбасса по локусам ферментов метаболизма витамина D. Ключевой внутрипопуляционной особенностью исследованной группы русских Сибири стало отклонение от равновесия Харди-Вайнберга по интронному маркеру гена катаболизма кальциферола *CYP24A1* (rs2209314, $p_{HWE} < 0.001$), сопровождающееся существенным дефицитом гетерозигот ($D = -0.227$).

В рамках классической популяционной генетики подобные феномены в открытых, динамичных популяциях крупных индустриальных центров могут быть обусловлены несколькими факторами. Первым и наиболее вероятным механизмом формирования дефицита гетерозигот является подразделенность выборки, известная как эффект Валунда. Поскольку формирование современного населения Кузбасса происходило (и продолжается в настоящее время) за счет разнонаправленных миграционных потоков, исследованная группа фактически представляет собой динамическую мозаику субпопуляционных элементов, еще не достигших состояния полного панмиксисного равновесия.

Наряду с миграционными процессами, нельзя исключать латентное действие факторов естественного отбора в специфических эколого-географических условиях региона. Фермент 24-гидроксилаза (*CYP24A1*) выполняет функцию «тормоза» в метаболическом пути витамина D, осуществляя инактивацию и разрушение его активных форм [Revez et al., 2020]. Проживание в условиях выраженного дефицита инсоляции, резко-континентального климата и высокого уровня аэрогенного загрязнения Кузбасса мелкодисперсными частицами, экранирующими ультрафиолетовое излучение, создает предпосылки для хронического популяционного гиповитаминоза D. В этих жестких средовых условиях избыточная активность катаболизма витамина D может быть эволюционно невыгодной для организма. Накопление данных крупномасштабными международными GWAS-консорциумами подтверждает, что регуляторные варианты *CYP24A1* выступают мощнейшими генетическими детерминантами сывороточной концентрации кальциферола, модулируя скорость его деградации [Revez et al., 2020]. Обнаруженное нами смещение распределения в пользу гомозиготных вариантов (T/T – 62.99% и C/C – 9.45%) при дефиците гетерозигот может отражать долговременный вектор «отбора против гетерозигот», направленный на закрепление определенных регуляторных режимов инактивации кальциферола, наиболее адаптивных к текущему техногенному и климатическому прессингу. Очевидно, что фундаментальное значение системы гидроксилирования витамина D заключается в обеспечении баланса между процессами его системной активации и катаболизма, что напрямую модулирует индивидуальный иммунный статус и адаптивные возможности организма [Кочетова и др. (Kochetova et al.), 2008; Burke, Baron, 2014]. Выявленные нами сдвиги частот аллелей по генам *CYP2R1* и *CYP27B1* в популяции Кузбасса (RUS-KEM) в сопоставлении с общероссийскими (RUS-RF) и европейскими (EUR) данными требуют детального

анализа с позиции функциональной анатомии данных локусов.

В печеночном звене метаболизма витамина D ключевую роль играет микросомальная 25-гидроксилаза, кодируемая геном *CYP2R1*, которая обладает наивысшей аффинностью к холекальциферолу и определяет базовый уровень циркулирующего в сыворотке крови 25(OH)D [Burke, Baron, 2014]. В нашем исследовании по интронному маркеру *CYP2R1**rs12794714 частота аллеля G в Кузбассе составила 0.524, что ниже показателей по Российской Федерации (0.645) и ближе к европейскому распределению (0.588). Согласно данным литературы, синонимические и интронные варианты в первом экзоне гена *CYP2R1* способны оказывать регуляторное влияние на посттранскрипционном уровне, модифицируя скорость сплайсинга и стабильность мРНК, что в условиях Сибири может изменять кинетику первичного этапа биотрансформации кальциферола [Carlberg, 2023]. Клинические интервенционные исследования подтверждают, что полиморфизмы промоторных областей гена *CYP2R1* (включая rs10766197) критически перестраивают профиль индивидуального ответа организма на терапию витамином D, выступая значимыми фармакогенетическими детерминантами [Bahrami et al., 2019]. Данные варианты способны значимо изменять эффекты витамина D на звеньях врожденного иммунитета [Sanchez-Podme, Flores-Alvarado, 2021].

Наиболее значимый популяционный феномен зафиксирован нами в отношении гена митохондриальной 1-альфа-гидроксилазы (*CYP27B1*), обеспечивающей финальный этап синтеза гормонально активной формы витамина D – 1,25(OH)₂D₃ – как на системном уровне в почках, так и локально в клетках иммунной системы [Raczyk, Carlberg, 2026]. Промоторный полиморфизм *CYP27B1**rs10877012 расположен в важном регуляторном участке промотора (позиция – 1260), непосредственно влияющем на связывание транскрипционных факторов [Raczyk, Carlberg, 2026; Sanchez-Podme, Flores-Alvarado, 2021]. Нами обнаружено двукратное накопление аллеля T в Кузбассе (0.646) по сравнению со среднероссийскими (0.278) и европейскими (0.303) трендами.

Аналогичная тенденция к накоплению альтернативного аллеля G (0.514 против 0.323 в РФ и Европе) выявлена по интронному маркеру *CYP27B1**rs4646536, находящемуся в сильном неравновесии по связям с промоторными областями гена. Функциональные исследования с репортерными конструкциями убедительно доказывают, что данные регуляторные перестройки в гене *CYP27B1* изменяют базальный уровень экспрессии 1-альфа-гидроксилазы [Dimitrov, White, 2022]. Накопление аллелей T

(rs10877012) и G (rs4646536) в открытой популяции Кузбасса могут указывать на формирование уникального локального ответа, направленного на усиление экспрессии *CYP27B1* в тканях. В условиях сочетанного воздействия резко-континентального климата и техногенного загрязнения атмосферы Кузбасса, выступающего индуктором мультифакториальных патологий с выраженным воспалительным и пролиферативным компонентами [Корытина и др. (Korytina et al.), 2010; Баканова и др. (Bakanova et al.), 2020], такое компенсаторное накопление высокоактивных аллелей синтеза активного витамина D может играть важнейшую адаптивную роль [Dimitrov, White, 2022]. Данный ферментативный сдвиг обеспечивает тонкую настройку локального иммунного гомеостаза непосредственно в очагах ксеногенного поражения за счет модуляции экспрессии провоспалительных маркеров и регуляции транскрипционного фактора NF-κB [Громова и др. (Gromova et al.), 2023; Zhou, Hurrönen, 2023].

Обнаруженные локус-специфичные сдвиги частот аллелей нашли свое закономерное отражение при интегральном анализе генетических расстояний по М. Нею и построении дендрограммы (см. Рисунок 1). Выявленное обособление группы современного населения Кузбасса (RUS-KEM) в самостоятельную ветвь, дистанцированную от гомогенного европеоидного ядра (субкластер RUS-RF и EUR, $d = 0.004$) на уровень расхождения $d = 0.051$, свидетельствует в пользу гипотезы об уникальном характере формирования структуры открытых урбанизированных популяций Сибири. Данный феномен хорошо согласуется с фундаментальными концепциями сибирских генетических школ, постулирующими, что генетическая структура пришлого населения Сибири формировалась в условиях интенсивных межпопуляционных взаимодействий, дрейфа генов и селективного прессинга среды, существенно модифицирующих исходный восточноевропейский базис [Марусин и др. (Marusin et al.), 2006; Бабушкина и др. (Babushkina et al.), 2021; Попова и др. (Popova et al.), 2024].

Интересной биогеографической особенностью группы RUS-KEM стало сокращение генетической дистанции до восточноазиатской суперпопуляции EAS ($d = 0.069$ по Нею) по сравнению с аналогичными показателями для европейской части России и Европы ($d > 0.131-0.132$). Наше исследование позволяет предположить молекулярно-генетический механизм данного «азиатского сдвига». Он может быть обусловлен не межэтническим смешением, а конвергентным накоплением в популяции Кузбасса аллельных вариантов генов активации витамина D, характерных для азиатского

региона. Так, по промоторному локусу *CYP27B1**rs10877012 частота аллеля T в Кузбассе (0.646) продемонстрировала смещение от европейского тренда (0.303) в сторону восточноазиатского максимума, где данный аллель является мажорным (0.705).

Выявленный в работе феномен неслучайного распределения многолокусных комбинаций (индексы О/Е до 1.55) расширяет понимание адаптационного ответа генофонда Кузбасса на системном уровне. Максимальное кумулятивное обогащение зафиксировано для комплексов TGG и TGA в триплете *CYP27B1*(rs10877012) – *CYP27B1*(rs4646536) – *CYP24A1*(rs2296241) и комплексов GTG и ATG в системе *CYP27A1*(rs4674345) – *CYP27B1*(rs10877012) – *CYP27B1*(rs4646536). Ключевым детерминантом этой структурной фиксации выступает функционально активный аллельный вариант *CYP27B1* rs4646536:G, сопряженный с промоторными областями гена 1-альфа-гидроксилазы. В данных средовых условиях синергетическое закрепление высокоактивных гаплотипов синтеза (*CYP27B1*) на фоне сбалансированного катаболизма (*CYP24A1*) может носить выраженный адаптивный характер. Подобная перестройка мультилокусных профилей цитохромов P450, регулирующих метаболизм плейотропных нутриентов, может являться отражением экогенетических закономерностей долговременной адаптации открытой популяции к проживанию в экстремальных условиях Сибири (резко-континентальный климат, экранирование ультрафиолетовых лучей промышленным смогом).

Таким образом, интегральный генетический профиль системы гидроксилирования кальциферола у современных жителей Кузбасса представляет собой результат сложного синергизма между миграционной историей региона (эффект Валунда) и латентным действием средового отбора, направленного на локальное усиление экспрессии ключевых гидроксилаз в тканях.

Заключение

Результатом проведенного популяционно-генетического исследования стало описание структуры распределения частот аллелей, генотипов, а также трех- и четырехлокусных комплексов генов системы метаболизма витамина D (*CYP2R1*, *CYP27A1*, *CYP27B1*, *CYP24A1*) в открытой популяции современного населения Кемеровской области – Кузбасса. Установлено выраженное региональное своеобразие исследуемой группы, выражающееся в статистически значимом накоплении регуляторных аллельных вариантов гена 1-альфа-гидроксилазы (*CYP27B1*(rs10877012), *CYP27B1*(rs4646536)), изменяющих базовый уровень экспрессии фермента.

Методом конфигурационных частот зафиксировано неслучайное распределение межгенных комплексов с выраженным эффектом кумулятивного обогащения (индексы О/Е до 1.55), ключевым драйвером стабильности которых выступает аллель *CYP27B1* rs4646536:G. Интегральный анализ генетических расстояний выявил определенную дистанционность генофонда русского населения Кузбасса от среднероссийских и европейских показателей с формированием специфического вектора дифференциации в сторону восточноазиатских трендов по исследованной панели цитохромов.

Обнаруженный молекулярно-популяционный феномен отклонения от равновесия Харди–Вайнберга по локусу катаболизма *CYP24A1*(rs2209314) с выраженным дефицитом гетерозигот ($D = -0.227$) отражает подразделенность выборки индустриального региона в сочетании с векторами селективного давления факторов среды. Полученные результаты формируют фундаментальную базу для биомедицинского мониторинга, оценки индивидуальной чувствительности к суплементации кальциферола и анализа рисков развития многофакторной патологии в условиях сочетанного климато-техногенного прессинга Сибирского региона.

Этика

Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России (протокол № 301 от 08.02.2023 г.) и выполнена в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все участники исследования добровольно подписали информированное согласие на забор биологического материала и проведение молекулярно-генетического тестирования. Организация, проведение и хранение данных популяционно-генетического скрининга полностью соответствуют нормативно-правовым актам Российской Федерации, регламентирующим порядок работы с персональными биомедицинскими данными и проведение генетических исследований населения (включая положения ФЗ № 43).

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-28-00365 (руководитель – д.б.н. М.Б. Лавряшина).

Благодарности

Авторы выражают искреннюю признательность всем волонтерам, принявшим добровольное участие в данном научно-исследовательском проекте и предоставившим

биологический материал для формирования популяционной выборки Кемеровской области – Кузбасса.

Поступила в редакцию: 17.08.2026 г.

Принята к публикации: 21.09.2026 г.

Литература

1. Бабушкина Н.П., Постригань А.Е., Кучер А.Н. и др. Ассоциации rs4244285 в гене *CYP2C19* с многофакторными заболеваниями. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021. 36(4). 125-131. doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-4-125-131
2. Баканова М.Л., Минина В.И., Савченко Я.А. и др. Роль полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков в патогенезе аденокарциномы легкого. *Медицинская генетика*. 2020. 19(6). 79-80. doi: 10.25557/2073-7998.2020.06.79-80
3. Балановская Е.В., Петрушенко В.С., Кошель С.М. и др. Картографический атлас распространения 45 фармакогенетических маркеров в народонаселении России и сопредельных стран. *Вестник РГМУ*. 2020. 6. 39–52. doi: 10.24045/vrgmu.2020.080
4. Беляева Е.В., Ершова О.А., Астахова Т.А., Бугун О.В. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз в этнических группах, проживающих на территории Восточной Сибири. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2017. 21(5). 576-580. doi: 10.18699/VJ17.274.
5. Громова О.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г. Молекулярные синергисты витамина D: роль цитохромов P450 и регуляция воспалительного ответа через сигнальный путь NF-κB. *Терапевтический архив*. 2023. 95(4). 312–320. doi: 10.26442/00403660.2023.04.202145
6. Викторова Т.В., Корицина Г.Ф., Макарова О.В. и др. Полиморфизм гена ариламин-N-ацетилтрансферазы 2 у народов Волго-Уральского региона. *Молекулярная биология*. 2003. 37(6). 971-974. doi: 10.1023/B:MBIL.0000008349.44814.20
7. Джаубермезов М.А., Мингажева Э.Т., Аксберг Д.С. и др. Полиморфизм гена цитохрома P450 *CYP1A1* (Pc462Val) в популяциях балкарцев и карачаевцев. *Экологическая генетика*. 2021. 19(3). 273-279. doi: 10.17816/ecogen71456.
8. Корицина Г.Ф., Ахмадишина Л.З., Викторова Т.В. Частоты полиморфных вариантов генов *CYP1B1* и *CYP2F1* в трех этнических группах жителей Республики Башкортостан и у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Молекулярная биология*. 2010. 44 (1). 33–41. doi: 10.1134/S002689331001005X
9. Кочетова О.В., Корицина Г.Ф., Ахмадишина Л.З. и др. Анализ полиморфизма гена цитохрома P450 1A1 (*CYP1A1*) в этнических группах Республики Башкортостан. *Генетика*. 2008. 44(12). 1677–1683. doi: 10.1134/S1022795408120118
10. Марусин А.В., Степанов В.А., Спиридонова М.Г. Полиморфизм генов этанолметаболизирующих ферментов *ADH1B*, *ADH7* и *CYP2E1* в русской популяции Западно-Сибирского региона. *Медицинская генетика*. 2006. 5(7). 51-56
11. Остапцева А.В., Шабалдин А.В., Зоркольева И.В. Генетический полиморфизм гена *CYP1A2* у телеутов и шорцев Кемеровской области. *Медицина в Кузбассе*. 2006. 5(1). 10-12
12. Попова С.Н., Спиридонова М.Г., Степанов В.А. Анализ изменчивости генов метаболизма нутриентов и витаминов в популяциях Сибири в контексте экологической адаптации. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2024. 28(2). 184-192. doi: 10.18699/VJ24.021
13. Рахимкулова А.А., Ахметова В.Л., Малиевский О.А. и др. Врожденная дисфункция коры надпочечников: клинико-генетические аспекты. *Медицинская генетика*. 2013. 12(6). 3-14.
14. Bahrami A, Mehramiz M, Ghayour-Mobarhan M et al. A genetic variant in the cytochrome P450 family 2 subfamily R member 1 determines response to vitamin D supplementation. *Clinical Nutrition*. 2019. 38(2). 676–681. doi: 10.1016/j.clnu.2018.11.007
15. Burke CA, Baron JA. Genetic variants in *CYP2R1*, *CYP24A1*, and *VDR* modify the efficacy of vitamin D3 supplementation for increasing serum 25-hydroxyvitamin D levels in a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014. 99(10). E2133-2137. doi: 10.1210/jc.2014-1389
16. Carlberg C. Vitamin D signaling network and the immune system: Focus on P450 cytochromes expression. *Frontiers in Immunology*. 2023. 14. 1124503. doi: 10.3389/fimmu.2023.1124503
17. Dimitrov V, White JH. Species-specific regulation of innate immunity by vitamin D signaling and hydroxylases genetic architecture. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2022. 219. 106063. doi: 10.1016/j.jsbmb.2022.106063
18. Dzhaubermezov M, Ekomasova N, Mustafin RN et al. Genetic Polymorphisms of Cytochromes P450 in Finno-Permic Populations of Russia. *Genes*. 2022. 13(12). 2353. doi: 10.3390/genes13122353
19. Hribar M., Hristov H., Gregorič M. et al. Nutrihealth Study: Seasonal Variation in Vitamin D Status Among the Slovenian Adult and Elderly Population. *Nutrients*. 2020. 12(6). 1838. doi: 10.3390/nu12061838.
20. Karrow NA, Leuschner SE, Shandilya UK et al. Genetic Variants Influencing Individual Vitamin D Status. *Nutrients*. 2025. 16(4). 1112. doi: 10.3390/nu17162673
21. Raczky M., Carlberg C. From Sunlight to Signaling: Evolutionary Integration of Vitamin D and

- Sterol Metabolism. *Metabolites*. 2026. 16(1). 74. doi: 10.3390/metabo16010074.
22. Revez J, Lin T, Qiao Z et al. Genome-wide association study highlights CYP24A1 mechanisms and vitamin D concentrations. *Nature Communications*. 2020. 11(1). 1432. doi: 10.1038/s41467-020-15112-3
 23. Sanchez-Podme E, Flores-Alvarado D. Polymorphisms CYP2R1 rs10766197 and CYP27B1 rs10877012 in Multiple Sclerosis: A Case-Control Study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2021. 56. 103254. doi: 10.1016/j.msard.2021.103254
 24. Zhou A, Hyppönen E. Long-term vitamin D status and inflammatory biomarkers: A Mendelian randomization study highlighting NF-κB signaling modification. *International Journal of Epidemiology*. 2023. 52(2). 523–534. doi: 10.1093/ije/dyac164
- References**
1. Babushkina NP, Postrigan AE, Kucher AN et al. Associations of rs4244285 in the CYP2C19 gene with multifactorial diseases. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021. 36(4). 125–131. doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-4-125-131 (In Russian)
 2. Bahrami A, Mehramiz M, Ghayour-Mobarhan M et al. A genetic variant in the cytochrome P450 family 2 subfamily R member 1 determines response to vitamin D supplementation. *Clinical Nutrition*. 2019. 38(2). 676–681. doi: 10.1016/j.clnu.2018.11.007
 3. Bakanova ML, Minina VI, Savchenko YA et al. The role of polymorphic variants of xenobiotic biotransformation enzyme genes in the pathogenesis of lung adenocarcinoma. *Medical Genetics*. 2020. 19(6). 79–80. doi: 10.25557/2073-7998.2020.06.79-80. (In Russian)
 4. Balanovskaya EV, Petrushenko VS, Koshel' SM et al. Cartographic atlas of frequency variation for 45 pharmacogenetic markers in populations of Russia and its neighbor states. *Bulletin of RSMU*. 2020. 6. 38–50. doi: 10.24075/brsmu.2020.080 (In Russian)
 5. Belyaeva E.V., Ershova O.A., Astakhova T.A., Bugun O.V. Polymorphism of glutathione-S-transferase genes in ethnic groups residing in Eastern Siberia. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2017. 21(5). 576–580. doi: 10.18699/VJ17.274 (In Russian)
 6. Burke CA, Baron JA. Genetic variants in CYP2R1, CYP24A1, and VDR modify the efficacy of vitamin D3 supplementation for increasing serum 25-hydroxyvitamin D levels in a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014. 99(10). E2133–2137. doi: 10.1210/jc.2014-1389
 7. Carlberg C. Vitamin D signaling network and the immune system: Focus on P450 cytochromes expression. *Frontiers in Immunology*. 2023. 14. 1124503. doi: 10.3389/fimmu.2023.1124503
 8. Dimitrov V, White JH. Species-specific regulation of innate immunity by vitamin D signaling and hydroxylases genetic architecture. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2022. 219. 106063. doi: 10.1016/j.jsbmb.2022.106063
 9. Dzhaubermezov MA, Mingazheva ET, Axberg DS et al. Polymorphism of the cytochrome P450 CYP1A1 (Ile462Val) gene in the populations of Balkars and Karachays. *Ecological Genetics*. 2021. 19(3). 273–279. doi: 10.17816/ecogen71456 (In Russian)
 10. Dzhaubermezov M, Ekomasova N, Mustafin RN et al. Genetic Polymorphisms of Cytochromes P450 in Finno-Permic Populations of Russia. *Genes*. 2022. 13(12). 2353. doi: 10.3390/genes13122353
 11. Gromova OA, Torshin IYu, Chuchalin AG. Molecular synergists of vitamin D: The role of cytochrome P450 and regulation of the inflammatory response via the NF-κB signaling pathway. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2023. 95(4). 312–320. doi: 10.26442/00403660.2023.04.202145. (In Russian)
 12. Hribar M., Hristov H., Gregorič M., Blaznik U., Zaletel K., Oblak A., Osredkar J., Kušar A., Žmitek K., Rogelj I. Nutrihealth Study: Seasonal Variation in Vitamin D Status Among the Slovenian Adult and Elderly Population. *Nutrients*. 2020. 12(6). 1838. doi: 10.3390/nu12061838.
 13. Karrow NA, Leuschner SE, Shandilya UK et al. Genetic Variants Influencing Individual Vitamin D Status. *Nutrients*. 2024. 16(4). 1112. doi: 10.3390/nu16041112
 14. Kochetova OV, Korytina GF, Akhmadishina LZ et al. Analysis of the cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) gene polymorphism in the ethnic groups of the republic of Bashkortostan. *Russ J Genet*. 2008. 44. 1454–1460. doi: 10.1134/S1022795408120107
 15. Korytina GF, Akhmadishina LZ, Victorova TV. Frequencies of CYP1B1 and CYP2F1 polymorphic variants in three ethnic groups of Bashkortostan and in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Molecular Biology*. 2010. 44(1). 33–41. doi: 10.1134/S002689331001005X (In Russian)
 16. Marusin AV, Stepanov VA, Spiridonova MG. Polymorphism of genes of ethanol-metabolizing enzymes ADH1B, ADH7, and CYP2E1 in the Russian population of the West Siberian region. *Medical Genetics*. 2006. 5(7). 51–56. (In Russian)
 17. Ostaptseva AV, Shabaldin AV, Zorkoltseva IV. Genetic polymorphism of the CYP1A2 gene in Teleuts and Shors of the Kemerovo Region. *Medicine in Kuzbass*. 2006. 5(1). 10–12. (In Russian)
 18. Popova SN, Spiridonova MG, Stepanov VA. Analysis of variability in genes involved in nutrient and vitamin metabolism in Siberian populations in the context of ecological adaptation. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektii*. 2024. 28(2). 184–192. doi: 10.18699/VJ24.021 (In Russian)
 19. Raczyk M., Carlberg C. From Sunlight to Signaling: Evolutionary Integration of Vitamin D and

- Sterol Metabolism. *Metabolites*. 2024. 14(1). 42. doi: 10.3390/metabo14010042
20. Rahimkulova AA, Akhmetova VL, Malievsky OA et al. Congenital Adrenal Hyperplasia: Clinical and Genetic Aspects. *Medical Genetics*. 2013. 12(6). 3–14. (In Russian)
21. Revez J, Lin T, Qiao Z et al. Genome-wide association study highlights CYP24A1 mechanisms and vitamin D concentrations. *Nature Communications*. 2020. 11(1). 1432. doi: 10.1038/s41467-020-15112-3
22. Sanchez-Podme E, Flores-Alvarado D. Polymorphisms CYP2R1 rs10766197 and CYP27B1 rs10877012 in Multiple Sclerosis: A Case-Control Study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2021. 56. 103254. doi: 10.1016/j.msard.2021.103254
23. Viktorova TV, Korytina GF, Makarova OV et al. Polymorphism of the Arylamine N-Acetyltransferase 2 Gene in Ethnic Populations of the Volga–Ural Region. *Molecular Biology*. 2003. 37(6). 827–829. doi: 10.1023/B:MBIL.0000008349.44814.20 (In Russian)
24. Zhou A, Hyppönen E. Long-term vitamin D status and inflammatory biomarkers: A Mendelian randomization study highlighting NF-κB signaling modification. *International Journal of Epidemiology*. 2023. 52(2). 523–534. doi: 10.1093/ije/dyac164

Приложение

Таблица S1. Сравнительный анализ частот аллелей исследованных генов системы цитохрома P450 во внешних референсных суперпопуляциях – Российской Федерации (RUS-RF), выборках Европы (EUR) и Восточной Азии (EAS)

Table S1. Comparative analysis of allele frequencies of the studied cytochrome P450 system genes in external reference superpopulations: the Russian Federation (RUS-RF), European (EUR), and East Asian (EAS) samples

Полиморфный вариант	RUS-RF			EUR			EAS		
	N	G	A	N	G	A	N	G	A
CYP2R1*rs10766197	241362	0.640	0.360	304322	0.534	0.466	4098	0.614	0.386
CYP2R1*rs12794714	241402	0.645	0.355	330374	0.588	0.412	1640	0.601	0.399
CYP27A1*rs4674345	241362	0.548	0.452	244392	0.502	0.498	676	0.852	0.148
CYP27B1*rs10877012	241464	0.722	0.278	368582	0.697	0.303	6138	0.295	0.705
CYP27B1*rs4646536	241428	0.677	0.323	72996	0.677	0.323	350	0.374	0.626
CYP24A1*rs2209314	241424	0.791	0.209	196664	0.760	0.240	7090	0.620	0.380
CYP24A1*rs2296239	241414	0.770	0.230	421952	0.756	0.244	4162	0.385	0.615
CYP24A1*rs2296241	241360	0.491	0.509	644546	0.475	0.525	13160	0.578	0.422

Примечание. Здесь и в таблицах 2S и 3S Приложения: БДПЧ – База данных популяционных частот генетических вариантов населения Российской Федерации. ФМБАРоссии, <https://gdbpop.nir.cspfmba.ru>; ALFA – ALFAdataset, <https://ncbi.nlm.nih.gov/snp/docs/gsr/alfa>; полужирным шрифтом отмечены статистически значимые отличия при сравнении с группой RUS-KEM

Таблица S2. Распределение частот генотипов по восьми исследованным локусам цитохромов в группах сравнения RUS-RF, EUR и EAS

Table S2. Distribution of genotype frequencies across eight studied cytochrome loci in the RUS-RF, EUR, and EAS comparison groups

Полиморфный вариант		RUS-RF		EUR		EAS	
		%	n	%	n	%	n
CYP2R1*rs10766197	G/G	40.96	98 862	28.01	83 532	37.70	1 545
	G/A	46.08	111 220	49.82	148 572	47.40	1 942
	A/A	12.96	31 281	22.17	66 064	14.90	611
CYP2R1*rs12794714	G/G	41.61	100 429	34.58	114 225	36.12	592
	G/A	45.79	110 550	48.45	160 070	47.96	787

	A/A	12.60	30 423	16.97	56 079	15.92	261
<i>CYP27A1</i> *rs4674345	A/A	30.03	72 482	25.20	61 588	72.59	491
	A/G	49.54	119 569	50.00	122 194	25.22	170
	G/G	20.43	49 311	24.80	60 610	2.19	15
<i>CYP27B1</i> *rs10877012	G/G	52.13	125 871	48.58	179 060	8.71	534
	G/T	40.14	96 931	42.24	155 682	41.59	2 553
	T/T	7.73	18 661	9.18	33 839	49.70	3 051
<i>CYP27B1</i> *rs4646536	A/A	45.84	110 653	45.84	33 456	13.99	49
	A/G	43.73	105 587	43.73	31 924	46.82	164
	G/G	10.43	25 188	10.43	7 616	39.19	137
<i>CYP24A1</i> *rs2209314	T/T	62.57	151 054	57.76	113 593	38.44	2 725
	T/C	33.06	79 824	36.48	71 743	47.12	3 341
	C/C	4.37	10 546	5.76	11 328	14.44	1 024
<i>CYP24A1</i> *rs2296239	C/C	59.29	143 134	57.15	241 161	14.82	617
	C/T	35.42	85 509	36.89	155 670	47.36	1 971
	T/T	5.29	12 771	5.96	25 121	37.82	1 574
<i>CYP24A1</i> *rs2296241	G/G	24.11	58 187	22.56	145 426	33.41	4 397
	G/A	49.98	120 641	49.88	321 467	48.78	6 420
	A/A	25.91	62 532	27.56	177 653	17.81	2 344

Таблица S3. Спектр и частотные характеристики восьмилочусных гаплотипов в группе RUS-KEM (частота > 1%)

Table S3. Spectrum and frequency characteristics of eight-locus haplotypes in the RUS-KEM group (frequency > 1%)

Комбинация	Локусы	<i>n</i>	Частота, %
AGGGATTA	<i>CYP2R1</i> *rs10766197, <i>CYP2R1</i> *rs12794714, <i>CYP27A1</i> *rs4674345, <i>CYP27B1</i> *rs10877012, <i>CYP27B1</i> *rs4646536, <i>CYP24A1</i> *rs2209314, <i>CYP24A1</i> *rs2296239, <i>CYP24A1</i> *rs2296241	3	1,18
AGGGATCA	<i>CYP2R1</i> *rs10766197, <i>CYP2R1</i> *rs12794714, <i>CYP27A1</i> *rs4674345, <i>CYP27B1</i> *rs10877012, <i>CYP27B1</i> *rs4646536, <i>CYP24A1</i> *rs2209314, <i>CYP24A1</i> *rs2296239, <i>CYP24A1</i> *rs2296241	3	1,18
AGGGATCG	<i>CYP2R1</i> *rs10766197, <i>CYP2R1</i> *rs12794714, <i>CYP27A1</i> *rs4674345, <i>CYP27B1</i> *rs10877012, <i>CYP27B1</i> *rs4646536, <i>CYP24A1</i> *rs2209314, <i>CYP24A1</i> *rs2296239, <i>CYP24A1</i> *rs2296241	3	1,18
GGGGGTCG	<i>CYP2R1</i> *rs10766197, <i>CYP2R1</i> *rs12794714, <i>CYP27A1</i> *rs4674345, <i>CYP27B1</i> *rs10877012, <i>CYP27B1</i> *rs4646536, <i>CYP24A1</i> *rs2209314, <i>CYP24A1</i> *rs2296239, <i>CYP24A1</i> *rs2296241	3	1,18
GGGGATTG	<i>CYP2R1</i> *rs10766197, <i>CYP2R1</i> *rs12794714, <i>CYP27A1</i> *rs4674345, <i>CYP27B1</i> *rs10877012, <i>CYP27B1</i> *rs4646536, <i>CYP24A1</i> *rs2209314, <i>CYP24A1</i> *rs2296239, <i>CYP24A1</i> *rs2296241	3	1,18
GGGGGTTG	<i>CYP2R1</i> *rs10766197, <i>CYP2R1</i> *rs12794714, <i>CYP27A1</i> *rs4674345, <i>CYP27B1</i> *rs10877012, <i>CYP27B1</i> *rs4646536, <i>CYP24A1</i> *rs2209314, <i>CYP24A1</i> *rs2296239, <i>CYP24A1</i> *rs2296241	3	1,18
AGGGGTCG	<i>CYP2R1</i> *rs10766197, <i>CYP2R1</i> *rs12794714, <i>CYP27A1</i> *rs4674345, <i>CYP27B1</i> *rs10877012, <i>CYP27B1</i> *rs4646536, <i>CYP24A1</i> *rs2209314, <i>CYP24A1</i> *rs2296239, <i>CYP24A1</i> *rs2296241	3	1,18
AGGGATTG	<i>CYP2R1</i> *rs10766197, <i>CYP2R1</i> *rs12794714,	3	1,18

	<i>CYP27A1</i> *rs4674345, <i>CYP27B1</i> *rs10877012, <i>CYP27B1</i> *rs4646536, <i>CYP24A1</i> *rs2209314, <i>CYP24A1</i> *rs2296239, <i>CYP24A1</i> *rs2296241		
AGGGGTTG	<i>CYP2R1</i> *rs10766197, <i>CYP2R1</i> *rs12794714, <i>CYP27A1</i> *rs4674345, <i>CYP27B1</i> *rs10877012, <i>CYP27B1</i> *rs4646536, <i>CYP24A1</i> *rs2209314, <i>CYP24A1</i> *rs2296239, <i>CYP24A1</i> *rs2296241	3	1,18
GGGGATCG	<i>CYP2R1</i> *rs10766197, <i>CYP2R1</i> *rs12794714, <i>CYP27A1</i> *rs4674345, <i>CYP27B1</i> *rs10877012, <i>CYP27B1</i> *rs4646536, <i>CYP24A1</i> *rs2209314, <i>CYP24A1</i> *rs2296239, <i>CYP24A1</i> *rs2296241	3	1,18
всего 208, в том числе, с частотой более 1 % -16			11,80%

Таблица S4. Характеристики ключевых высокочастотных многолокусных комбинаций генов системы гидроксилирования витамина D в группе RUS-KEM (n = 254)

Table S4. Characteristics of key high-frequency multi-locus gene combinations of the vitamin D hydroxylation system in the RUS-KEM group (n = 254)

Анализируемая система локусов (порядок rs-номеров)	Комбинация	n	Частота		Индекс О/Е
			Набл.	Ожид.	
3-локусные системы:					
CYP27B1(rs10877012) –	TGG	31	0.122	0.082	1.48
CYP27B1(rs4646536) –	TGA	31	0.122	0.098	1.25
CYP24A1(rs2296241)					
CYP27A1(rs4674345) –	GTG	32	0.126	0.094	1.34
CYP27B1(rs10877012) –	ATG	23	0.091	0.082	1.11
CYP27B1(rs4646536)					
CYP24A1(rs2209314) –	CCA	16	0.063	0.055	1.15
CYP24A1(rs2296239) –					
CYP24A1(rs2296241)					
4-локусные системы:					
CYP27A1(rs4674345) –	ATTC	15	0.059	0.041	1.44
CYP27B1(rs10877012) –	ATTT	15	0.059	0.046	1.28
CYP24A1(rs2209314) –	TTTA	11	0.043	0.035	1.22
CYP24A1(rs2296239)	GTTC	11	0.043	0.028	1.55
	GTTT	11	0.043	0.031	1.39

Примечание. Теоретически ожидаемая частота рассчитана на основе мультипликативной модели при допущении независимого комбинирования индивидуальных признаков; индекс О/Е (Observed/Expected) отражает величину накопления комбинации относительно случайного распределения.