

КАРТОГРАФИЧЕСКИЙ АТЛАС РАСПРОСТРАНЕНИЯ 45 ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В НАРОДОНАСЕЛЕНИИ РОССИИ И СОПРЕДЕЛЬНЫХ СТРАН

Е. В. Балановская^{1,2}✉, В. С. Петрушенко^{1,3}, С. М. Кошель^{1,4}, Э. А. Почешхова^{1,5}, Д. К. Черневский¹, К. Б. Мирзаев⁶, Ш. П. Абдуллаев⁶, О. П. Балановский^{1,2,3}

¹ Медико-генетический научный центр имени Н. П. Бочкова, Москва, Россия

² Биобанк Северной Евразии, Москва, Россия

³ Институт общей генетики имени Н. И. Вавилова, Москва, Россия

⁴ Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

⁵ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

⁶ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Нехватка информации о распространенности в РФ фармакогенетических маркеров приводит к невозможности внедрения алгоритмов персонализации, разработанных для Западной Европы. Целью работы было систематическое изучение распространенности ряда значимых фармакогенетических маркеров по всей территории России. Из нескольких массивов популяционно-генетических данных отобраны 45 маркеров (ADME-генов; генов, кодирующих фармакодинамические мишени лекарственных средств; генов, кодирующих компоненты системы гемостаза), генотипированных суммарно для 2197 индивидов. Определены частоты этих маркеров в 50 популяциях, включающих информацию о 137 этнических и субэтнических группах. В результате создан фармакогенетический атлас — систематическое собрание геногеографических карт распространенности фармакогенетических ДНК маркеров по всей территории России и сопредельных стран. Атлас выявил три паттерна пространственной изменчивости. Паттерн клинальной изменчивости (градиентного изменения частот по оси «восток–запад») объединяет маркеры, следующие основной закономерности всего генофонда населения Северной Евразии (13% карт атласа). Паттерн равномерного распределения выделяет маркеры, средняя частота которых характерна для большинства регионов России (27% карт атласа). Паттерн «очаговой» изменчивости объединяет фармакогенетические маркеры, характерные только для определенной группы этносов и отсутствующие в других регионах (60% карт атласа). Атлас показывает, что средняя частота маркера и информация о его встречаемости в отдельных популяциях не могут служить указанием на тип его распределения в пространстве РФ — для выявления паттерна изменчивости необходима геногеографическая карта.

Ключевые слова: фармакогенетика, картографический атлас, популяции, этносы, генофонд, геногеография, Россия, Северная Евразия

Благодарности: авторы благодарят доноров образцов, принимавших участие в исследовании, Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова РАН за доступ к базе данных генотипов, Центр высокоточного редактирования и генетических технологий для биомедицины РНИМУ им. Н. И. Пирогова (Москва, Россия) за возможность использования молекулярно-генетических технологий.

Финансирование: исследование выполнено при финансовой поддержке Государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ для Медико-генетического научного центра имени акад. Н. П. Бочкова и Института общей генетики имени Н. И. Вавилова РАН.

Вклад авторов: Е. В. Балановская — анализ данных, написание текста статьи; О. П. Балановский — дизайн и руководство исследованием; В. С. Петрушенко — биоинформатический анализ; С. М. Кошель — картографический анализ, редактирование рукописи; Д. К. Черневский, Э. А. Почешхова — работа с табличными данными; К. Б. Мирзаев, Ш. П. Абдуллаев — описание фармакогенетических маркеров.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом Медико-генетического научного центра (протокол № 3/1 от 5 сентября 2018 г.), все обследуемые подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

✉ Для корреспонденции: Елена Владимировна Балановская
ул. Москворечье, д. 1, г. Москва, 115478; balanovska@mail.ru

Статья получена: 06.11.2020 Статья принята к печати: 22.11.2020 Опубликовано онлайн: 18.12.2020

DOI: 10.24075/vrgmu.2020.080

CARTOGRAPHIC ATLAS OF FREQUENCY VARIATION FOR 45 PHARMACOGENETIC MARKERS IN POPULATIONS OF RUSSIA AND ITS NEIGHBOR STATES

Balanovska EV^{1,2}✉, Petrushenko VS^{1,3}, Koshel SM^{1,4}, Pocheshkhova EA^{1,5}, Chernevskiy DK¹, Mirzaev KB⁶, Abdullaev SP⁶, Balanovsky OP^{1,2,3}

¹ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

² Biobank of North Eurasia, Moscow, Russia

³ Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

⁴ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

⁵ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

⁶ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

The lack of information about the frequency of pharmacogenetic markers in Russia impedes the adoption of personalized treatment algorithms originally developed for West European populations. The aim of this paper was to study the distribution of some clinically significant pharmacogenetic markers across Russia. A total of 45 pharmacogenetic markers were selected from a few population genetic datasets, including ADME, drug target and hemostasis-controlling genes. The total number of donors genotyped for these markers was 2,197. The frequencies of these markers were determined for 50 different populations, comprised of 137 ethnic and subethnic groups. A comprehensive pharmacogenetic atlas was created, i.e. a systematic collection of gene geographic maps of frequency variation for 45 pharmacogenetic DNA markers in Russia and its neighbor states. The maps revealed 3 patterns of geographic variation. Clinal variation (a gradient change in frequency along the East-West axis) is observed in the pharmacogenetic markers that follow the main pattern of variation for North Eurasia (13% of the maps). Uniform distribution singles out a group of markers that occur at average frequency in most Russian regions (27% of the maps). Focal variation is observed in the markers that are specific to a certain group of populations and are absent in other regions (60% of the maps). The atlas reveals that the average frequency of the marker and its frequency in individual populations do not indicate the type of its distribution in Russia: a gene geographic map is needed to uncover the pattern of its variation.

Keywords: pharmacogenetics, cartographic atlas, populations, ethnic groups, gene pool, gene geography, Russia, North Eurasia

Acknowledgement: the authors thank the donors for their participation, the Institute of General Genetics for the access to the database of genotypes, the Center for Precision Genome Editing and Genetic Technologies for Biomedicine of Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) for the opportunity to use molecular genetic technologies.

Funding: the study was carried out under the State Assignment of the Russian Ministry of Science and Higher Education for the Research Center for Medical Genetics and Vavilov Institute of General Genetics.

Author contribution: Balanovska EV — data analysis, manuscript draft; Balanovsky OP — study design and supervision; Petrushenko VS — bioinformatic analysis; Koshel SM — map analysis, manuscript editing; Chernevskiy DK, Pocheshkhova EA — tabular data analysis; Mirzaev KB, Abdullaev SP — description of pharmacogenetic markers.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Research Center for Medical Genetics (Protocol № 3/1 dated September 5, 2018) and carried out on the samples obtained during the population genetic study of the gene pools of ethnic groups from Russia and its neighbor states. The donors gave voluntary informed consent to participate.

✉ Correspondence should be addressed: Elena B. Balanovska
Moskvorechie, 1, Moscow, 115478; balanovska@mail.ru

Received: 06.11.2020 Accepted: 22.11.2020 Published online: 18.12.2020

DOI: 10.24075/brsmu.2020.080

Во многих фармакогенетических исследованиях выявлены ключевые ADME-гены (от англ. absorption, distribution, metabolism, elimination) лекарственных препаратов, число которых сравнительно невелико, но каждый имеет ряд функционально значимых полиморфных вариантов [1, 2]. Кроме того, выделены гены фармакодинамических мишеней и гены, кодирующие компоненты системы гемостаза. Разрабатываются тесты и протоколы по подбору препарата и дозы в зависимости от генотипа пациента [3–5], но основными ограничениями, препятствующими их широкому внедрению, являются межэтнические различия: доступные на рынке панели для оценки клинически значимых полиморфизмов системы ADME не учитывают особенности носительства популяционно-специфичных полиморфизмов и плохо адаптированы под мультиэтнические регионы.

В полиэтнических регионах мира продемонстрированы как количественные (частота аллелей), так и качественные (популяционно-специфичные аллели) различия между популяциями по ADME-генам и другим фармакогенетическим маркерам. Межэтнические различия были известны с самого зарождения фармакогенетики [6, 7], но и сейчас большинство исследований проводят только на пациентах европеоидной популяции. Такие результаты не могут быть экстраполированы на представителей других этносов. Для стран Африки и Латинской Америки показано, что стандартизированный алгоритм подбора дозы жизненно важного препарата нередко оказывался недостаточно эффективным, что создавало угрозу жизни пациента, а в ряде случаев приводило к летальному исходу или инвалидизации [8, 9].

Фармакогенетический анализ может быть проведен не только для индивида, но и для популяции в целом: в этом случае учитывают усредненный генотип, основанный на частотах аллелей в популяции. Разумеется, индивидуальные генотипы могут отличаться от средних показателей популяции. Тем не менее усредненный прогноз для популяции, учитывающий особенности ее генофонда, лучше подходит для ее членов, чем стандартные рекомендации по выбору препаратов и их дозировок.

В связи с этим многие исследователи изучают особенности населения с целью адаптировать для него фармакогенетические рекомендации. Примером могут служить выраженные различия в рекомендуемых средних дозировках варфарина для разных популяций Европы и стран Карибского бассейна [10, 11]. Ситуацию осложняет то, что многие популяции генетически отличаются от «стандартных» представителей их расы: популяции Африки генетически весьма отличны от афроамериканцев США, народы Сибири — от китайцев, популяции восточных славян и Кавказа — от белых американцев. Выявлены существенные различия в распространенности полиморфных вариантов генов ADME-системы между китайцами хань (98% населения Китая) и другими малыми народами, также относящимися к монголоидам: уйгурами, киргизами, казахами [12]. Аналогичные данные получены для негроидного населения Африки: генетическое разнообразие их популяций по генам изоферментов P450 оказалось намного большим, чем для европеоидов [9]. При этом ранее не описанные и более редкие аллельные варианты в генах системы ADME могут вносить существенный вклад в эффективность и безопасность терапии. Например, выявлен «новый» аллельный вариант, определяющий до 31% вариабельности требуемой дозы варфарина в афроамериканской популяции [8]. При

подборе дозы варфарина для латиноамериканцев Пуэрто-Рико были обнаружены редкие аллели, характерные для афроамериканцев [13]. Другой маркер — HLAB*15:02, ассоциированный с развитием тяжелых аллергических реакций на фоне терапии карбамазепином, встречается до 8% среди азиатской популяции и лишь в 1% среди европеоидной, а частота развития подобных реакций может различаться в 5–6 раз [14]. Эти результаты указывают на недопустимость прямой экстраполяции на российское население данных зарубежных исследований.

Россия является многонациональным государством, что приводит к существенным различиям в распространенности ADME-генов, генов фармакодинамических мишеней и генов, кодирующих компоненты системы гемостаза, и разному ответу на фармакотерапию в зависимости от того, каково этно-региональное происхождение пациента. В 2019 г. систематический обзор исследований распространенности ADME-генов на территории России [15] выявил явную неоднородность как представленности этнических групп, так и изученных полиморфных вариантов. Многочисленные исследования фокусировались на наиболее значимых полиморфных вариантах генов, кодирующих изоферменты цитохрома P450 и некоторых факторах ADME-системы [16–25]. Изученность разных регионов и народов страны также резко неравномерна.

В связи с этим целью работы было систематически изучить распространенность ряда значимых фармакогенетических вариантов по всей территории России и сопредельных стран и создать первый рабочий вариант фармакогенетического атласа. Особенностью такой постановки задачи является именно систематичность — широкий охват территории и ее равномерная изученность, что становится возможным при привлечении массивов данных, полученных в рамках популяционно-генетических исследований с использованием широкогеномных панелей SNP-маркеров.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Анализу подвергали 50 популяций, охватывающих все основные регионы Северной Евразии и сопредельных стран. Основой были популяционные образцы из Биобанка Северной Евразии, являющегося крупнейшим в мире репозиторием образцов коренного населения с территории России и сопредельных стран [26]. Образцы биобанка охватывают 40 популяций, число образцов $n = 2011$ (средний объем выборки, соответственно, $n = 50$). Ряд популяций для целей увеличения объема выборки объединяет родственные этносы, изученные по небольшой выборке. И напротив, русские, изученные по большой выборке, представлены тремя географическими популяциями. Эти образцы изучали по панели SNP-маркеров Omni-Exome (Illumina; США), включающей 4,5 млн SNP-маркеров.

Список изучаемых фармакогенетических маркеров был составлен из двух основных источников. Первым стал перечень фармакогенетических маркеров, играющих важную роль в прогнозировании фармакокинетики, фармакодинамики и, в конечном счете, ответа на лекарственный препарат — «Very Important Pharmacogene» (VIP) [27]. Вторым источником, частично перекрывающийся с первым, это список маркеров, включенных в популярную коммерчески доступную фармакогенетическую панель OpenArray™ PGx Express Panel (Thermo Fisher Scientific; США). Дополнительно были включены перспективные фармакогенетические маркеры, для которых характерны

расово-этнические особенности распределения (*CES1*, *PON1*, *IFNL3*, *ITGB3*). Комбинированный список включал 95 фармакогенетически значимых маркеров. Из них 55 маркеров входили в генотипированную нами панель Illumina [28].

Этот массив собственных данных дополнили данными о 10 популяциях сопредельных стран Европы и Китая, доступными из литературы [29–44]. Общее число образцов составило 186, средний объем выборки $n = 19$, генотипирование проводили по полногеномным панелям маркеров, включающим от 600 тыс. до 1 млн SNP-маркеров. Небольшое число образцов, представленное в этих статьях об этносах России, присоединено к соответствующим популяциям, изученным по образцам Биобанка. При анализе всего массива опубликованных данных мы выявили 53 SNP-маркера из нашего списка 95 фармакогенетически значимых маркеров.

Сопоставление этих двух массивов данных — Биобанка Северной Евразии и публикаций полногеномных панелей — выявило 45 общих фармакогенетически значимых SNP-маркеров, полиморфных в ареале Северной Евразии. Распространение именно этого набора из 45 маркеров изучали в данной работе. По этим маркерам имеются суммарно генотипы 2197 образцов, представляющих 50 популяций Северной Евразии. Характеристики обследованных популяций представлены в табл. 1, а изученных маркеров — в табл. 2.

Обработку широкогеномных данных, включая объединение массивов данных и расчет частот, проводили с помощью программного пакета PLINK 1.9 [45, 46]. В результате была получена матрица частот 45 фармакогенетических маркеров в 50 популяциях России и сопредельных стран, основанная на генотипах 2197 образцов со средней выборкой $n = 44$. На основе матрицы построены геногеографические карты частот встречаемости фармакогенетических маркеров в народонаселении Северной Евразии и сопредельных стран. Картографирование проводили в программе GeneGeo [47–49]. Карты (модели) распространения 45 фармакогенетических маркеров строили методом средневзвешенной интерполяции с радиусом влияния 2000 км и значением степени весовой функции, равным 3 [48]; области, находящиеся далее 2000 км от изученных популяций, на карте обозначали белым цветом. Согласно правилам популяционной генетики, на каждой территории изучают ее коренное население — и именно его этнический ареал представлен на геногеографических картах. Генофонд пришлого населения легко реконструируется по этим картам по информации об источниках миграций.

При визуализации картографических моделей использовали «универсальную» шкалу интервалов, разработанную для генетических маркеров с большим разбросом частот [50]. В основной части диапазона частот (от 5 до 60%) эта шкала строго равномерна (интервалы следуют через 5%), но интервал низких частот разбит на три, а в области высоких частот, наоборот, интервалы следуют через 10%. Такой подход позволяет ограничить число интервалов (более 17 цветов становятся трудно различимы), при этом контрастным серым цветом выделены частоты ниже 1% (т. е. ниже 1% уровня полиморфизма).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Геногеографические карты распространения 45 фармакогенетических маркеров в народонаселении Северной Евразии и сопредельных стран представлены на сайте

(см. приложение), а основные характеристики их изменчивости — в табл. 2. Хотя пространственная изменчивость каждого маркера уникальна (ни одна карта не повторяет другую), анализ карт позволил выделить три основных паттерна изменчивости: клинальной изменчивости, равномерного распределения и «очаговой» изменчивости (см. рис. 1–3). Не имея возможности в данной публикации описать все 45 карт, мы выбрали 12 из них, иллюстрирующих каждый из трех паттернов пространственной изменчивости (по 4 карты на каждый паттерн), характеристики этих 12 маркеров представлены в табл. 3.

Паттерн клинальной изменчивости

Паттерн градиентного изменения (клинальной изменчивости) частоты генетических маркеров по оси «восток-запад» является основным для генофонда Северной Евразии. Он был выявлен при анализе классических маркеров [49, 51] и подтвержден данными ДНК маркеров [49]. Более того, именно этот паттерн характерен и для культуры древнейшего населения Северной Евразии [49, 52]. Данный факт может служить указанием на то, что он сформировался на самых древних этапах истории населения и сохранился до современности. Поэтому закономерно, что паттерн клинальной изменчивости ярко проявился и на картах распределения целого ряда фармакогенетических маркеров (см. рис. 1).

На карте распределения частоты *VKORC1* rs9923231-T(A) (рис. 1A) паттерн проявляется очень четко: минимум на западе европейской части России и на Кавказе, плавное увеличение на восток Евразии. Показательно, что и значения, промежуточные между западным и восточным «полюсами», находятся не на Урале, а в Западной Сибири, как на первой компоненте генофонда Северной Евразии и на карте археологических признаков эпохи палеолита [49, 52]. Минимальный интервал частоты приходится на ареал восточных славян и народов Балтийского региона, где $0,3 \leq q < 0,4$ (здесь и далее q — частота). Этот ареал низких частот на восток простирается до Волги, включая в себя коренное население Мордовии. От области низких частот идет их плавное повышение на запад Европы и на юг. На востоке Северной Евразии область максимальных частот ($q > 0,80$) начинается с меридиана популяций тувинцев и монголов, достигая максимума (более 90%) на восточном побережье материка — у коренных народов Амура, эвенов, эвенков, а также в континентальных областях у бурят.

На карте распределения частоты *COMT* (rs4680-A) (рис. 1Б) мы видим тот же вариант клинальной изменчивости, но с меньшим диапазоном частоты (0,44 вместо 0,65; см. табл. 2): при прежнем максимуме (интервал $0,6 \leq q < 0,7$) на западе, частоты на востоке падают лишь до 20–30%, соответственно генетическое разнообразие намного меньше ($F_{ST} = 0,02$; см. табл. 2), чем на предыдущей карте ($F_{ST} = 0,07$; см. табл. 2). Область высоких частот этого маркера ($0,5 \leq q < 0,7$) расположена в европейской части материка, но расширяется на восток, захватывая популяции Волго-Уральского региона (марийцев, чувашей, удмуртов, татар). Область средних значений простирается дальше на восток, охватывая бассейн Енисея, но остальная область низких частот ($0,2 \leq q < 0,35$) в целом соответствует ареалу высоких частот предыдущей карты.

На карте распределения частоты *CES1* (rs2244613-C) (рис. 1В) паттерн клинальной изменчивости является

Таблица 1. Общая характеристика изученных популяций

Условное название популяции	Народы, представляющие популяцию	Размер выборки <i>n</i>	Координаты популяции	
			Широта (гр.)	Долгота (гр.)
Алтайцы	Алтайцы	40	52	87
Амур	Нанайцы, негидальцы, нивхи, орочи, удэгейцы, ульчи	52	51	139
Армяне	Армяне	102	40	45
Башкиры	Башкиры	47	54	57
Буряты	Буряты	47	53	110
Верхняя Волга	Марийцы, чуваш	58	56	47
Греция	Греки, македонцы	29	40	22
Дагестан северный	Аварцы, даргинцы, кубачинцы, кумыки, лакцы	52	43	47
Дагестан южный	Агульцы, лезгины, рутульцы, табасаранцы	34	42	48
Евреи ашкенази	Евреи ашкенази	18	48	16
Евреи других групп	Евреи Азербайджана, Грузии, сефарды Узбекистана	16	38	38
Закавказье	Азербайджанцы, грузины	40	42	46
Западная Сибирь	Манси, селькупы, ханты	45	63	72
Западный Кавказ 1	Абазины, абхазы, адыгейцы, шапсуги	51	44	41
Западный Кавказ 2	Балкарцы, кабардинцы, карачаевцы, черкесы	52	44	43
Италия	Итальянцы	17	42	13
Камчатка	Ительмены, коряки, чукчи	70	61	167
Каракалпакстан	Каракалпаки, туркмены	36	40	60
Карелия	Вепсы, воль, ижора, карелы	61	62	33
Киргизия	Киргизы	38	41	75
Китайцы	Китайцы (хань)	7	34	120
Коми	Коми, коми-пермяки	54	60	54
Молдавия	Болгары, гагаузы, молдаване	36	45	27
Монголия	Монголы	103	47	101
Мордовия	Мокша, шокуша, эрзя	43	54	43
Ногайцы	Караногайцы, ногайцы астраханские, кубанские, ставропольские	34	44	43
Осетия	Иронцы, дигорцы	41	43	44
Прибалтика	Латыши, литовцы, эстонцы	19	58	24
Русские северные	Русские Архангельской, Вологодской областей	67	61	40
Русские центральные	Русские Костромской, Новгородской, Псковской, Тверской, Ярославской областей	97	57	38
Русские южные	Русские Белгородской, Воронежской, Калужской, Курской, Нижегородской, Орловской, Рязанской, Смоленской, Тамбовской областей, кубанские казаки	94	53	35
Северная Сибирь	Нганасаны, ненцы, кеты	25	67	83
Северная Европа*	Немцы, поляки, шведы	19	54,54,59	13,18,18
Северный Китай	И, наси, орохоны, сибо, ту, туцзя, шэ	8	48	126
Славяне южные	Боснийцы, сербы, словенцы, хорваты	45	45	14
Средняя Азия	Казахи, узбеки, уйгуры	53	46	69
Таджикистан 1	Таджики	28	37	71
Таджикистан 2	Припамирские народы, пуштуны, ягнобцы	48	38	70
Татары Волго-Уральские	Казанские татары, кряшены, мишари	45	55	52
Татары сибирские	Сибирские татары	58	57	67
Тува	Тофалары, тувинцы	59	52	94
Удмуртия	Бесермяне, удмурты	31	57	53
Украина	Украинцы восточные, западные	77	49	29
Центральная Европа	Венгры, румыны, словаки	26	47	21
Центральный Кавказ	Ингуши, чеченцы	32	43	45
Эвенки	Эвенки	31	60	111
Эвены	Эвены	31	61	145
Юго-западная Европа	Баски, испанцы, французы	15	47	3
Южная Сибирь	Хакасы, шорцы	48	54	89
Якутия	Долганы, юкагиры, якуты	28	66	124
Суммарно 50	Суммарно 137			

Примечание: * — популяция Северной Европы приведена на карте не одной, а тремя точками — отдельно для Германии, Польши, Швеции

Таблица 2. Характеристики изменчивости 45 фармакогенетических маркеров в пространстве Северной Евразии и сопредельных стран

Ген	Маркер	Частота маркера				F _{ST}	Паттерн изменчивости
		MEAN	MIN	MAX	MAX-MIN		
ABCB1	rs1045642-G	0,48	0,36	0,68	0,32	0,0123	Равномерная
	rs4148738-G	0,46	0,26	0,69	0,42	0,0122	Равномерная
APOE	rs429358-G	0,00	0,00	0,02	0,02	0,0080	Очаговая
CES1	rs2244613-C	0,37	0,10	0,73	0,63	0,0598	Клиальная
COMT	rs4680-A	0,46	0,21	0,66	0,44	0,0248	Клиальная
CYP1A2	rs12720461-A	0,01	0,00	0,03	0,03	0,0070	Очаговая
	rs2069526-C	0,06	0,00	0,21	0,21	0,0129	Равномерная
	rs762551-C	0,35	0,21	0,52	0,31	0,0100	Равномерная
CYP2B6	rs28399499-G	0,00	0,00	0,02	0,02	0,0069	Очаговая
CYP2C19	rs28399504-G	0,00	0,00	0,05	0,05	0,0140	Очаговая
	rs41291556-G	0,00	0,00	0,02	0,02	0,0068	Очаговая
	rs4244285-A	0,14	0,04	0,25	0,21	0,0098	Равномерная
	rs4986893-A	0,02	0,00	0,14	0,14	0,0249	Очаговая
	rs56337013-A	0,00	0,00	0,02	0,02	0,0060	Очаговая
	rs6413438-A	0,00	0,00	0,01	0,01	0,0056	Очаговая
CYP2C9	rs1057910-C	0,08	0,01	0,20	0,19	0,0138	Равномерная
	rs1799853-T	0,08	0,00	0,23	0,23	0,0270	Очаговая
	rs28371685-A	0,00	0,00	0,04	0,04	0,0087	Очаговая
	rs28371686-G	0,00	0,00	0,07	0,07	0,0341	Очаговая
	rs56165452-G	0,00	0,00	0,01	0,01	0,0054	Очаговая
CYP2D6	rs28371725-A	0,02	0,00	0,17	0,17	0,0326	Очаговая
	rs5030862-A	0,00	0,00	0,03	0,03	0,0098	Очаговая
	rs59421388-A	0,00	0,00	0,02	0,02	0,0072	Очаговая
CYP3A4	rs12721629-A	0,00	0,00	0,01	0,01	0,0052	Очаговая
	rs2242480-A	0,11	0,05	0,23	0,18	0,0088	Равномерная
	rs4986910-G	0,00	0,00	0,02	0,02	0,0054	Очаговая
	rs55785340-G	0,00	0,00	0,01	0,01	0,0036	Очаговая
	rs62471956-A	0,02	0,00	0,12	0,12	0,0192	Очаговая
CYP3A5	rs10264272-A	0,00	0,00	0,01	0,01	0,0047	Очаговая
	rs28365083-A	0,00	0,00	0,02	0,02	0,0050	Очаговая
	rs41303343-AA	0,00	0,00	0,03	0,03	0,0097	Очаговая
	rs776746-A	0,10	0,03	0,26	0,23	0,0131	Равномерная
CYP4F2	*3 rs2108622-A	0,30	0,18	0,49	0,31	0,0154	Равномерная
DPYD	*2A rs3918290-A	0,00	0,00	0,03	0,03	0,0094	Очаговая
Factor II	rs1799963-A	0,01	0,00	0,10	0,10	0,0176	Очаговая
Factor V Leiden	rs6025-A	0,02	0,00	0,13	0,13	0,0249	Очаговая
IFNL3	rs8099917-C	0,14	0,02	0,28	0,25	0,0165	Клиальная
ITGB3	rs5918-G	0,11	0,02	0,28	0,26	0,0178	Равномерная
MTFHR	rs1801131-C	0,31	0,16	0,49	0,32	0,0100	Клиальная
	rs1801133-A	0,27	0,03	0,51	0,48	0,0253	Равномерная
PON1	rs662-G	0,37	0,19	0,69	0,51	0,0264	Клиальная
SLCO1B1	rs4149056-G	0,15	0,06	0,27	0,21	0,0100	Равномерная
TPMT	rs1142345-G	0,01	0,00	0,05	0,05	0,0079	Очаговая
	rs1800460-A	0,01	0,00	0,04	0,04	0,0063	Очаговая
VKORC1	rs9923231-T	0,57	0,3	0,95	0,65	0,0699	Клиальная

почти полностью вторит паттерну *VKORC1* (rs9923231-T(A)) (см. рис. 1А): область максимумов ($0,55 \leq q < 0,8$) находится на востоке Северной Евразии, область средних частот ($0,40 \leq q < 0,50$) вновь находится в Западной Сибири. Область минимумов ($0,10 \leq q < 0,25$) охватывает Западную Европу, частоты в которой еще ниже, чем у популяций восточных славян.

На карте распределения частоты *IFNL3* (rs8099917-C) (рис. 1Г) паттерн клиальной изменчивости ослаблен узким диапазоном частот (0,25; см. табл. 2). Однако минимальные частоты, как и на картах рис. 1Б, сосредоточены на востоке Северной Евразии, а максимальные ($0,24 \leq q \leq 0,28$) в Европе (от Карелии до Италии) и на Кавказе, хотя и не охватывают основную часть Европы. При столь узком

Таблица 3. Характеристики и фармакогенетическая значимость 12 фармакогенетических маркеров, представленных на рис. 1–3

Ген	Маркер	Аллель	Хромосома	Позиция в сборке 37	Позиция в сборке 38	Функция и значимость
<i>ABCB1</i>	rs4148738	G	7	87138645	87509329	P-гликопротеин — АТФ-зависимый транспортер, осуществляющий проведение субстратов через мембрану. Его основная задача — ограничение проникновения различных веществ, в том числе ксенобиотиков, через биологические барьеры. Также функционирует как транспортер через гематоэнцефалический барьер. Носительство полиморфизма влияет на изменение равновесных плазменных концентраций прямых оральных антикоагулянтов, что может находить отражение в вариации профилей их эффективности и безопасности
<i>CES1</i>	rs2244613	C	16	55844609	55810697	Карбоксилэстеразы — ферменты, которые гидролизуют соединения, содержащие сложные эфиры карбоновых кислот, амидные и тиоэфирные функциональные группы. Играть важную роль в гидролизе лекарств до неактивных метаболитов (дабигатран, капецитабин и др.)
<i>COMT</i>	rs4680	A	22	19951271	19963748	Катехол-О-метилтрансфераза — фермент регуляции активности дофамина в области префронтальной коры ГМ. Участвует в формировании индивидуальной чувствительности к нейролептикам, развитии побочных эффектов. Носительство полиморфизма rs4680 гена <i>COMT</i> определяет эффективность фармакотерапии никотином, опиоидами, некоторыми антипсихотиками
<i>CYP2C19</i>	rs4986893	A	10	96540410	94780653	Ферменты комплекса ферментов цитохром P450. Участвуют в метаболизме лекарств и ксенобиотиков. Уменьшение активности этих ферментов может привести к изменению профилей эффективности и безопасности препаратов (ингибиторы протонной помпы, НПВС, клопидогрел и др.)
<i>CYP2C9</i>	rs1057910	C	10	96741053	94981296	
<i>Factor II</i>	rs1799963	A	11	46761055	46739505	Протромбин (2 фактор системы свертывания крови) — витамин К-зависимый гликопротеин, синтезируемый в печени в виде неактивного зимогена. Играть важную роль в гемостазе и тромбозе. Носители аллельного варианта могут иметь повышенный риск венозных тромбозов на фоне приема оральных контрацептивов
<i>Factor V Leiden</i>	rs6025	A	1	169519049	169549811	Проакцелерин (5 фактор системы свертывания крови) — растворимый белок β_2 -глобулин. Наличие лейденской мутации фактора V повышает риск первичных и рецидивирующих венозных тромбозов в 3–6 раз. Носительство данного полиморфизма важно учитывать при приеме оральных контрацептивов из-за возможного повышения риска венозных тромбозов
<i>IFNL3</i>	rs8099917	C	19	39743165	39252525	Интерферон лямбда 3. Носительство определяет снижение эффективности терапии интерферонами и рибавирином у пациентов с вирусными поражениями печени
<i>ITGB3</i>	rs5918	G	17	45360730	47283364	Интегрин бета 3. Компонент гликопротеина IIb/IIIa, обеспечивающего агрегацию тромбоцитов. Нарушения гена <i>ITGB3</i> приводят к тромбастении Гланзмана, одному из наиболее частых наследственных нарушений тромбоцитов. Проявляется в кровотоочности слизистой средней тяжести либо в тяжелой форме. Может определять эффективность антиагрегантной терапии клопидогрелом и НПВС
<i>MTFHR</i>	rs1801131	C	1	11854476	11794419	MTFHR — фермент, необходимый для метаболизма фолатов и метионина. Гомозиготы по мутантным аллелям — 30% уровня фермента MTHFR. Носительство маркера определяет изменчивость эффективности и безопасности терапии метотрексатом, капецитабином, флуороурилом и др.
<i>TPMT</i>	rs1800460	A	6	18139228	18138997	Фермент тиопурил метилтрансфераза. TPMT наиболее известен своей ролью в метаболизме препаратов тиопурина, таких как азатиоприн, 6-меркаптопурин и 6-тиогуанин. TPMT катализирует S-метилирование тиопуриновых лекарств. Дефекты в гене TPMT приводят к снижению метилирования и снижению инактивации 6-меркаптопурина, что ведет к увеличению токсичности
<i>VKORC1</i>	rs9923231	T (A)	16	31107689	31096368	Ген <i>VKORC1</i> кодирует фермент, субъединицу 1 комплекса эпиксид-редуктазы витамина K 1. Этот комплекс ферментных белков отвечает за восстановление 2,3-эпиксида витамина K до его активной формы, что важно для эффективного свертывания крови. Носители аллеля требуют назначения более низких доз варфарина. В литературе встречается обозначение этого аллельного перехода как C>T, так и G>A (по комплементарной цепи)

диапазоне невысоких частот ($0,02 \leq q \leq 0,28$) клинальная изменчивость становится менее четкой, поскольку возрастает роль ошибки выборки.

Паттерн равномерного распределения

Условно равномерное распределение частоты признака не означает, что во всех точках пространства он встречен с одинаковой частотой. Основные черты такого паттерна — встречаемость практически во всех

изученных популяциях, но отсутствие четкой клинальной изменчивости в масштабе всего изучаемого региона. При этом в отдельных частях картографируемого региона можно наблюдать закономерности. При выявлении резких подъемов или спадов частоты в отдельных областях важно — особенно при низких частотах признака — обращать внимание на число изученных популяций в этой области и размер выборки, поскольку эти особенности могут быть связаны с ошибкой выборки. Если же такие особенности характерны не для одной, а для нескольких соседних популяций, то это определенно указывает не на

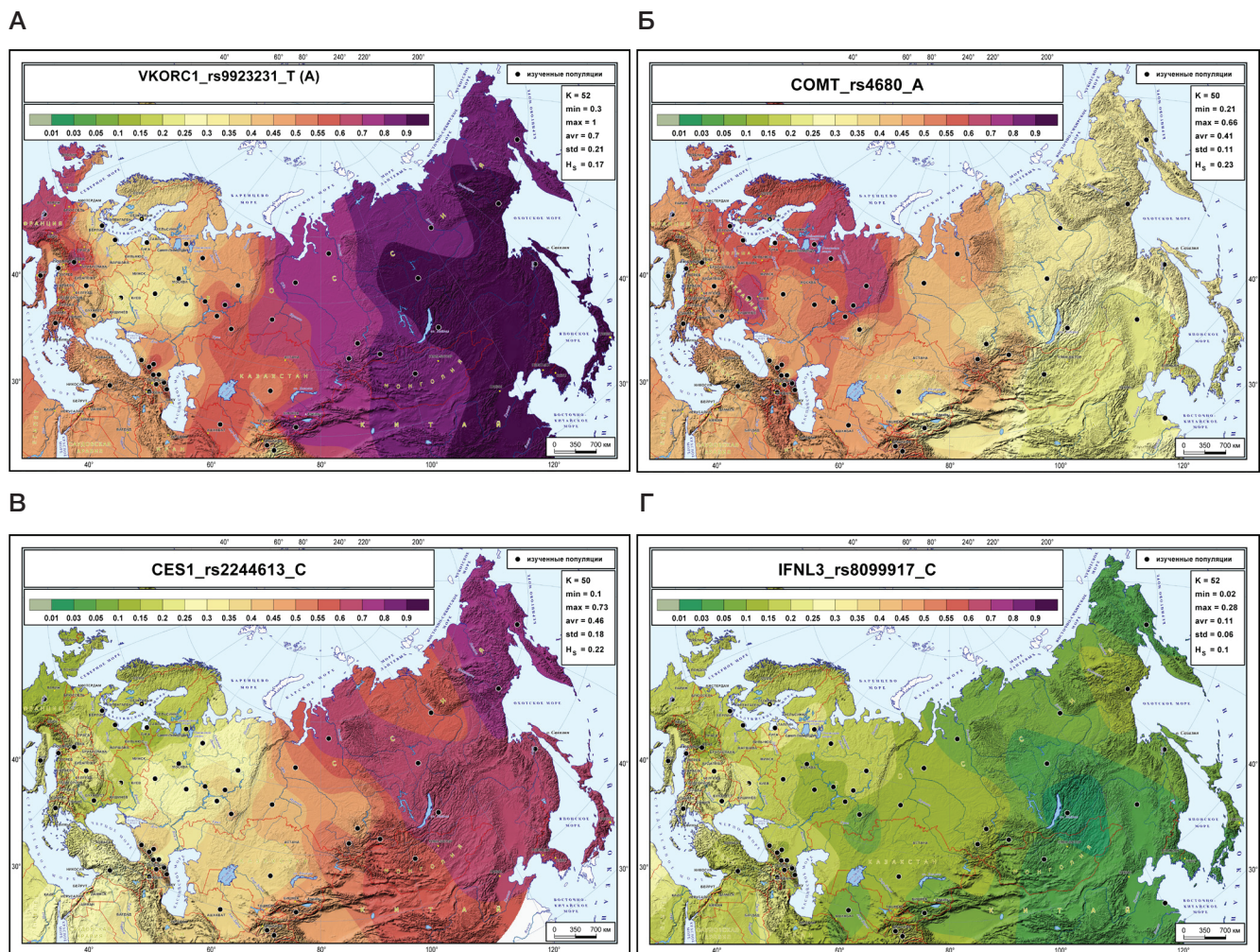


Рис. 1. Карты распределения частот фармакогенетических маркеров с паттерном клинальной пространственной изменчивости: *VKORC1* (rs9923231-T) (А); *COMT* (rs4680-A) (Б); *CES1* (rs2244613-C) (В); *IFNL3* (rs8099917-C) (Г)

случайную флуктуацию частоты, а на закономерность для данной группы популяций.

На карте распределения частоты *CYP2C9* (rs1057910-C) (рис. 2А) поражает равномерность пространственной изменчивости этого ДНК-маркера в Северной Евразии. Несмотря на низкую среднюю частоту ($q = 0,08$; см. табл. 2), едва превышающую 5%-й уровень полиморфизма, у большинства народов региона частота этого ДНК-маркера практически одинакова и варьирует в узких пределах $0,03 \leq q \leq 0,10$. Из закономерностей можно лишь отметить повышение частоты почти у всех народов Кавказа и Закавказья. Другие единичные всплески повышенной частоты (в Карелии, в Таджикистане и на Чукотке), как и единичные провалы частоты («серая зона» частоты ниже 1% в Якутии) не образуют закономерностей.

На карте распределения частоты *ITGB3* (rs5918-G) (рис. 2Б) мы вновь видим равномерность распределения при почти таком же узком диапазоне частоты ($0,02 \leq q \leq 0,28$) и столь же низкой средней частоте ($q = 0,11$). Однако нарушения равномерности уже закономерны: область более высоких частот тянется почти непрерывной полосой от Балтийского региона до устья Енисея. Второе увеличение частоты обнаружено на юге Северной Евразии — в Таджикистане и Южной Сибири.

На карте распределения частоты *MTFHR* (rs1801131-C) (рис. 2В), хотя средняя частота маркера ($q = 0,31$; см. табл. 2) в три раза выше, чем на предыдущих картах, мы

вновь видим равномерное распределение этого маркера на обширном пространстве. Область средних значений частоты ($0,25 \leq q < 0,35$) занимает практически всю территорию Северной Евразии, обнаруживая лишь два всплеска частоты в Якутии и Таджикистане.

На карте распределения частоты *ABCB1* (rs1045642-G) (рис. 2Г) средняя частота достигает $q = 0,48$ (см. табл. 2) при том же диапазоне частот, что и на предыдущей карте ($0,32$; см. табл. 2) и незначительно превышая диапазон частоты на рис. 2А ($0,19$) и рис. 2Б ($0,26$). Практически все пространство Северной Евразии и сопредельных территорий занято средними интервалами частоты маркера ($0,40 \leq q < 0,55$). Незначительное снижение частоты обнаружено на севере Средней Сибири в ядре, объединяющем популяции хантов, манси, кетов, ненцев и селькупов, а также в двух популяциях Европы — Карелии и Молдавии. Подъемы частоты так же разбросаны по региону — частоты $q > 0,6$ обнаружены на юго-западе Европы, у евреев-ашкенази, алтайцев, эвенов и народов Амура. Такие локальные небольшие подъемы и снижения частоты не нарушают общего равномерного распределения частоты маркера.

В целом, эта серия карт, как и предыдущая, демонстрирует, что паттерн изменчивости не зависит от частоты фармакогенетического маркера: и при низких, и при высоких частотах может проявиться паттерн изменчивости, отражающий равномерное распределение частоты маркера по обширной территории картографируемого региона.

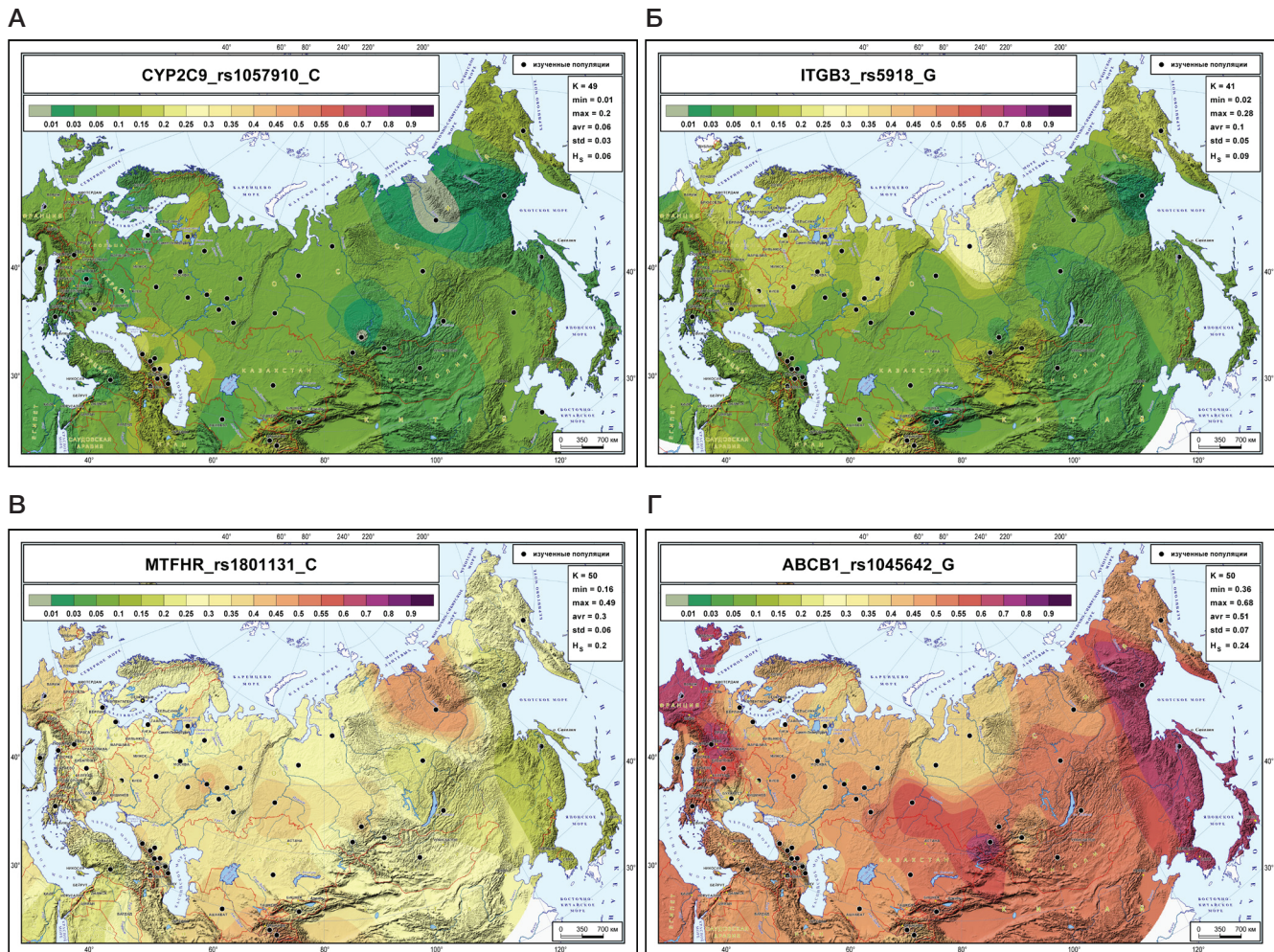


Рис. 2. Карты распределения частот фармакогенетических маркеров с паттерном равномерной пространственной изменчивости: *CYP2C9* (rs1057910-C) (А); *ITGB3* (rs5918-G) (Б); *MTFHR* (rs1801131-C) (В); *ABCB1* (rs1045642-G) (Г)

Паттерн «очаговой» изменчивости

Паттерны равномерного распределения и клинальной изменчивости характерны для фармакогенетических маркеров, встречающихся практически на всем пространстве Северной Евразии и сопредельных стран. Паттерн маркеров, которые встречаются лишь в одной, пусть даже большой, части этого региона, а в других областях не обнаружены, можно условно назвать «очаговой» изменчивостью, причем обычно частоты в «очаге» невелики. При чтении карты следует помнить, что серым фоном отмечены те популяции, в которых маркер либо отсутствует, либо ему не удалось преодолеть барьер 1% уровня полиморфизма.

На карте распределения частоты *Factor II* (rs1799963-A) (рис. 3А) с диапазоном частот ($0 \leq q \leq 0,10$; см. табл. 2) единая область встречаемости этого маркера тянется сплошной полосой по южным областям изучаемой территории от Средиземноморья до Туркмении, охватывая все народы Кавказа (за исключением лишь ингушей и чеченцев) и достигая максимума в Закавказье. За пределами южного очага находятся только две популяции с ненулевой частотой маркера — народов Мордовии ($q = 0,05$) и сибирских татар ($q = 0,02$).

На карте распределения частоты *Factor V Leiden* (rs6025-A) (рис. 3Б) диапазон частот почти такой же ($0 \leq q \leq 0,13$; табл. 2), но область очага намного шире: она охватывает сверх ареала предыдущей карты еще и значительную часть населения Восточной Европы и Волго-

Уральского региона. Максимальные частоты встречены на юге Европы, на Кавказе и в Приуралье (удмурты, марийцы, чуваш). За пределами «очага» маркер обнаружен лишь на Алтае на пределе 1%-го уровня полиморфизма.

На карте распределения частоты *TPMT* (rs1800460-A) (рис. 3В), несмотря на чрезвычайно узкий диапазон частот ($0 \leq q \leq 0,04$), не преодолевший даже 5%-й барьер полиморфизма, область очага очень велика. Она охватывает всю Европу (за исключением самого юго-запада, но скорее всего это связано с малым размером выборки басков, испанцев и французов; $n = 29$), Урал, Западную Сибирь, Казахстан и доходит до Хакасии. Своеобразной особенностью маркера является его отсутствие в большинстве популяций Кавказа, за исключением Центрального Кавказа (ингуши, осетины, чеченцы) и северного Дагестана.

На карте распределения частоты *CYP2C19* (rs4986893-A) (рис. 3Г) площадь «очага» столь велика, что занимает почти всю азиатскую часть региона (за исключением Таджикистана и Туркмении), заходя отдельными языками и на европейскую часть: в Предкавказье (ногайцы), на Кавказ (осетины) и Поволжье (марийцы, татары, удмурты, чуваш). Максимальных частот маркер достигает на Дальнем Востоке у народов Амура ($q = 0,14$) и эвенков ($q = 0,10$), а также в Хакасии ($q = 0,10$). При этом диапазон частот узок ($0 \leq q \leq 0,14$; см. табл. 2), и сами частоты такого же порядка, что и у других маркеров, представленных на рис. 3, но занимающих намного меньший ареал. Карты рис. 3 свидетельствуют, что при низких частотах и малой

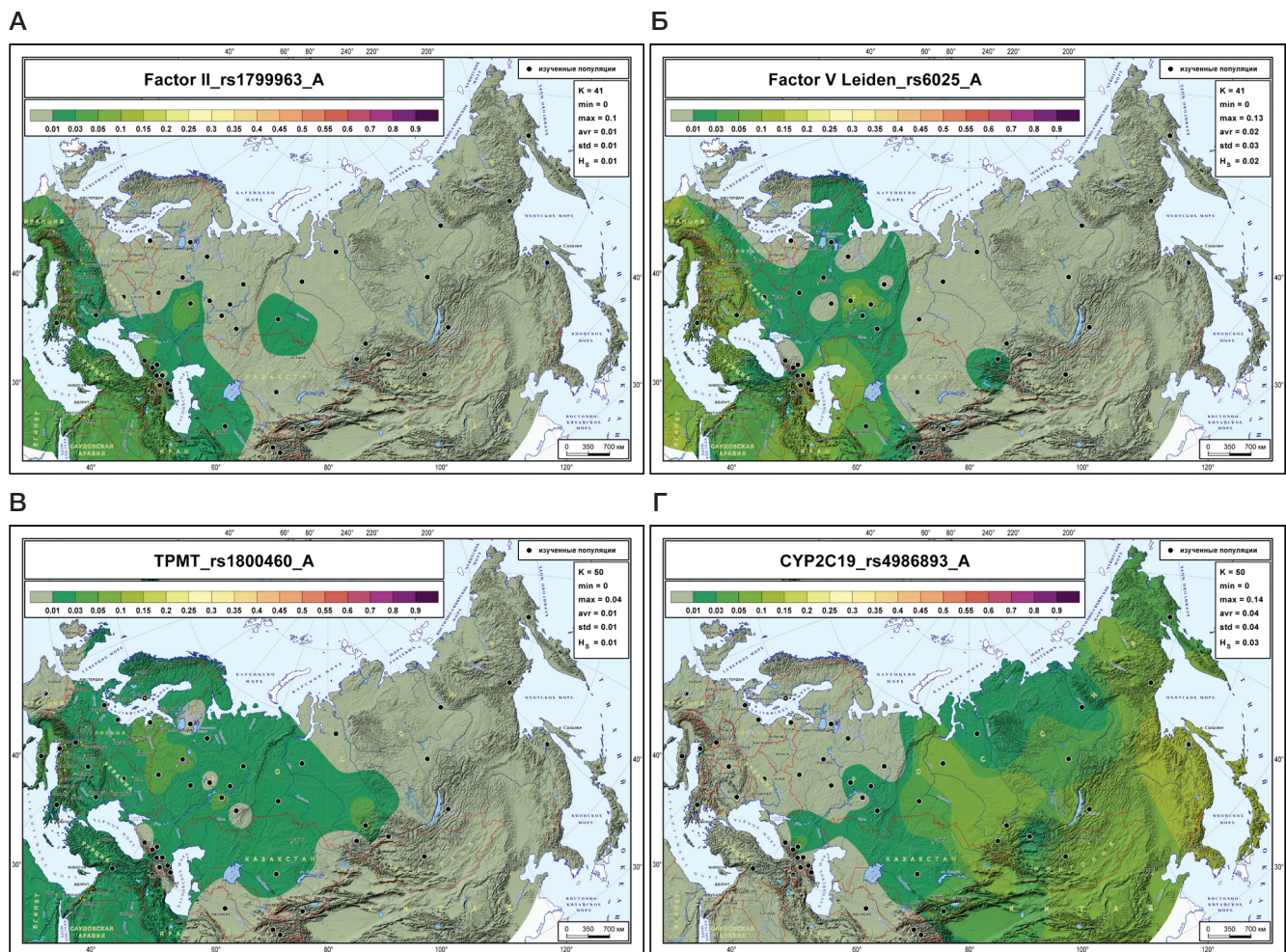


Рис. 3. Карты распределения частот фармакогенетических маркеров с паттерном «очаговой» пространственной изменчивости: *Factor II* (rs1799963-A) (А); *Factor V Leiden* (rs6025-A) (Б); *TPMT* (rs1800460-A) (В); *CYP2C19* (rs4986893-A) (Г)

изменчивости область распространения маркера может быть самой разной — от локального очага до очень обширной территории.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для фармакогенетики имеют значение два вида различий между популяциями: различия в спектре фармакогенетических маркеров и различия в их частотах. Различия в частотах означают различную (иногда контрастную) частоту встречаемости аллеля в разных популяциях, тогда как различия в спектре отражают существование аллелей, которые могут быть распространенными в одной популяции, но почти отсутствуют в другой, вплоть до маркеров, специфичных для отдельных региональных групп населения.

Из трех паттернов, выявленных в нашем исследовании, паттерны клинальной и равномерной изменчивости отражают «различия в частотах» у разных популяций региона, но при этом фармакогенетический маркер присутствует практически у всех популяций. Паттерн «очаговой» изменчивости выявляет «различия в спектре» фармакогенетических маркеров у разных популяций.

В случае клинальной изменчивости (см. рис. 1) существуют два диаметральных «полюса» частот, между которыми лежат территории с переходными значениями признака. Как было показано, чаще «полюса» характерны для маркеров с большим диапазоном частот, но это условие не обязательное: даже при небольшом диапазоне

частот можно наблюдать их четкий градиент. Клинальная изменчивость в масштабе Северной Евразии обнаружена у 6 из 45 маркеров (13% карт атласа; см. табл. 2).

В случае равномерной изменчивости (см. рис. 2) различия в частотах или невелики, или всплески и провалы разбросаны по ареалу без четкой закономерности в масштабе всего изучаемого региона. При этом рассмотрение отдельных областей позволяет указать на локальные закономерности, которые могут стать объектом отдельного исследования. Равномерная изменчивость в масштабе Северной Евразии обнаружена у 12 из 45 маркеров (27% карт атласа; см. табл. 2).

При паттерне «очаговой» изменчивости у одних популяций маркер удастся обнаружить, в других он отсутствует полностью или же не достигает 1%-го уровня полиморфизма в данной популяции. Ареал присутствия маркера может быть различным (см. рис. 3) — от небольших компактных «очагов» до обширных областей. При попытке выявить закономерности изменчивости маркера в ареале «очага» очень важно учитывать ошибку выборки, так как малые объемы выборок при низких частотах признака могут исказить картину. «Очаговая» изменчивость в масштабе Северной Евразии самая частая — она обнаружена у 27 из 45 маркеров (60% карт атласа; см. табл. 2).

Картографический атлас — это систематическое собрание взаимоувязанных и взаимодополняющих друг друга карт, выполненное как целостное произведение [53]. Созданный фармакогенетический атлас включает

карты 45 ADME-маркеров в 21 гене, но общее число маркеров, для которых доказана фармакогенетическая значимость, составляет несколько сотен [2, 54]. Это одна из причин, почему составленные карты, удовлетворяющие формальным требованиям к понятию картографического атласа [53], мы называем лишь «первой рабочей версией» такого атласа. Ведь в эту версию включены лишь те из важнейших фармакогенетических маркеров, которые вошли в одну из широкогеномных панелей Illumina, а ряд важных маркеров оказался пропущен. Вторая причина связана с подробностью популяционного изучения. Карты основаны хотя и на большом числе популяций ($K = 50$), но средний объем выборки невелик ($n = 44$), поэтому построенные версии карт выявляют лишь общие закономерности в распространении каждого изученного маркера, а погрешность в определении частоты отдельно взятого маркера в отдельно взятой популяции может быть существенной. Все это указывает на необходимость дальнейшего накопления данных, которое уже начато в целом ряде исследований [15].

Тем не менее уже созданная первая версия фармакогенетического картографического атласа позволяет сделать не только наблюдения об изменчивости каждого конкретного маркера, но и ряд общих выводов. Например, атлас показывает, что средняя частота маркера и отдельные факты о его встречаемости в тех или иных популяциях не могут служить указанием на тип его распределения в пространстве. Для выявления такого паттерна изменчивости нужны иные инструменты, и наиболее адекватным является геногеографическая карта. Анализ совокупности таких карт позволяет выявить локальные области, требующие отдельного специального анализа, поскольку в них проявляются собственные закономерности. К таким областям относят Западную Европу, Кавказ, Дальний Восток, север Сибири и ряд других. Можно прогнозировать, что при широком охвате этих регионов популяциями, изученными по фармакогенетическим маркерам, в них будут выявлены важные закономерности, которые, конечно же, не сводятся только к трем основным паттернам, описанным в данной работе.

Что касается возможного применения созданного атласа в практике фармакогенетических исследований, то карты предоставляют большой объем полезных данных: указывают частоты каждого из 45 фармакогенетических маркеров для групп населения по всей территории России и сопредельных стран. Однако применение частот, указанных на картах, необходимо производить с учетом трех ограничений: ошибки выборки, привязки к коренному населению и популяционного (а не индивидуального) характера этих данных.

Первое ограничение обусловлено тем, что средний объем выборки в нашем исследовании составляет 44 индивидуума (88 хромосом), поэтому при частоте, допустим, 25%, доверительный интервал включает погрешность $\pm 6\%$. Этот доверительный интервал намного уже на территории России (где выборки большие) и шире на многих сопредельных территориях (выборки в опубликованных данных невелики). Для учета флуктуации доверительного интервала в атласе карты частоты признака могут сопровождаться картами надежности [55].

Второе ограничение связано с тем, что на каждой территории карты представляют генофонд ее коренного населения. Поэтому для оценки встречаемости фармакогенетического маркера, например, в русском населении Сибири следует использовать значения,

указанные на картах не для Сибири, а для источника миграции, например Центральной России. Таким образом, зная генеалогию пациента, с помощью картографического атласа можно сконструировать его «фармакогенетический портрет», если нет возможности тестировать индивидуальный генотип пациента.

Третье ограничение присуще всем популяционным фармакогенетическим работам: генотип каждого отдельного пациента не обязательно воспроизводит средние характеристики генофонда его популяции, но эти популяционные характеристики являются наилучшей возможной аппроксимацией индивидуального генотипа. Это позволяет использовать общепринятые фармакогенетические протоколы, но вместо индивидуального генотипа учитывать усредненный генотип, основанный на частотах аллелей в данной популяции. При очевидных ограничениях такого подхода в мировой литературе сформировалось мнение, что он оптимален в тех случаях, когда индивидуальный генотип пациента неизвестен или его сложно получить в конкретных социально-экономических условиях. В последующих работах нами планируется провести фармакоэкономический анализ значимости популяционных частот, основанный на экономической оценке стоимости корректировки последствий не оптимально подобранных доз.

ВЫВОДЫ

По данным о 50 популяциях России и сопредельных стран создан картографический атлас распространения 45 фармакогенетических маркеров. Геногеографический атлас содержит 45 карт, демонстрирующих частоту встречаемости фармакогенетических маркеров в широком круге популяций России в виде, доступном для специалистов разного профиля и различного уровня специальной подготовки.

Фармакогенетический атлас населения России и сопредельных стран выявил три основных паттерна пространственной изменчивости ADME-генов, генов, кодирующих фармакодинамические мишени лекарственных средств, и генов, кодирующих компоненты системы гемостаза. Паттерн клинальной изменчивости (градиентного изменения частот фармакогенетических маркеров по оси «восток-запад») объединяет маркеры, следующие основной закономерности изменчивости всего генофонда народонаселения Северной Евразии. Паттерн равномерного распределения выделяет группу маркеров, средняя частота которых характерна для большинства регионов России. Паттерн «очаговой» изменчивости объединяет маркеры, характерные только для определенной группы этносов и отсутствующие в других регионах.

Нехватка информации о распространенности фармакогенетических маркеров среди этнических групп России приводит к невозможности внедрения алгоритмов персонализации, разработанных для популяций Западной Европы: имеются многочисленные примеры, когда стандартизированный алгоритм подбора дозы жизненно важного препарата оказывался недостаточно эффективен в других регионах. Для адаптации фармакогенетических алгоритмов к населению РФ необходимы данные о распространенности клинически значимых маркеров в российских популяциях. Данная работа представляет большой объем новых данных в систематическом виде и тем самым вносит некоторый вклад в разработку этого важного направления, требующего специального планирования и дополнительных масштабных исследований.

Литература

1. Core ADME Gene List [internet]. www.pharmaadme.org. ©2020 — [cited 2020 Nov 4]. Available from: http://pharmaadme.org/joomla/index.php?option=com_content&task=view&id=12&Itemid=27.
2. pharmgkb.org [internet]. ©2001–2020 PharmGKB [cited 2020 Nov 4]. Available from: <https://www.pharmgkb.org>.
3. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, Hulot JS, Mega JL, Roden DM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2013; 94 (3): 317–23. DOI: 10.1038/clpt.2013.105.
4. Lima JJ, Thomas CD, Barbarino J, Desta Z, Van Driest SL, El Rouby N, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C19 and Proton Pump Inhibitor Dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2020. DOI: 10.1002/cpt.2015. Epub ahead of print.
5. Johnson JA, Caudle KE, Gong L, Whirl-Carrillo M, Stein CM, Scott SA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2017; 102 (3): 397–404. DOI: 10.1002/cpt.668.
6. Beutler E. G6PD: population genetics and clinical manifestations. *Blood Rev.* 1996; 10 (1): 45–52. DOI: 10.1016/s0268-960x(96)90019-3.
7. Urban TJ. Race, ethnicity, ancestry, and pharmacogenetics. *Mt Sinai J Med.* 2010; 77 (2): 133–9. DOI:10.1002/msj.20168.
8. Hernandez W, Gamazon ER, Aquino-Michaels K, Smithberger E, O'Brien TJ, Harralson AF, et al. Integrated analysis of genetic variation and gene expression reveals novel variant for increased warfarin dose requirement in African Americans. *J Thromb Haemost.* 2017; 15 (4): 735–43. DOI: 10.1111/jth.13639.
9. Rajman I, Knapp L, Morgan T, Masimirembwa C. African Genetic Diversity: Implications for Cytochrome P450-mediated Drug Metabolism and Drug Development. *EBioMedicine.* 2017; 17: 67–74. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.02.017.
10. Duconge J, Ramos AS, Claudio-Campos K, Rivera-Miranda G, Bermúdez-Bosch L, Renta JY, et al. A Novel Admixture-Based Pharmacogenetic Approach to Refine Warfarin Dosing in Caribbean Hispanics. *PLoS One.* 2016; 11 (1): e0145480. DOI: 10.1371/journal.pone.0145480.
11. Mizzi C, Dalabira E, Kumuthini J, Dzimir N, Balogh I, Başak N, et al. A European Spectrum of Pharmacogenomic Biomarkers: Implications for Clinical Pharmacogenomics. *PLoS One.* 2016; 11 (9): e0162866. DOI: 10.1371/journal.pone.0162866.
12. Li J, Lou H, Yang X, Lu D, Li S, Jin L, et al. Genetic architectures of ADME genes in five Eurasian admixed populations and implications for drug safety and efficacy. *J Med Genet.* 2014; 51 (9): 614–22. DOI: 10.1136/jmedgenet-2014-102530.
13. Duconge J, Ruaño G. Admixture and ethno-specific alleles: missing links for global pharmacogenomics. *Pharmacogenomics.* 2016; 17 (14): 1479–82. DOI: 10.2217/pgs-2016-0115.
14. Lonjou C, Thomas L, Borot N, Ledger N, de Toma C, LeLouet H, et al. A marker for Stevens-Johnson syndrome ...: ethnicity matters. *Pharmacogenomics J.* 2006; 6 (4): 265–8. DOI: 10.1038/sj.tpj.6500356.
15. Mirzaev KB, Fedorinov DS, Ivashchenko DV, Sychev DA. ADME pharmacogenetics: future outlook for Russia. *Pharmacogenomics.* 2019; 20 (11): 847–65. DOI: 10.2217/pgs-2019-0013.
16. Мустафина О. Е., Туктарова И. А., Каримов Д. Д., Сомова Р. Ш., Насибуллин Т. Р. Полиморфизм генов CYP2D6, CYP3A5, и CYP3A4 в популяциях русских, татар и башкир. *Генетика.* 2015; 51 (1): 109–19. DOI: 10.7868/S0016675815010087.
17. Korytina G, Kochetova O, Akhmadishina L, Viktorova E, Victorova T. Polymorphisms of cytochrome p450 genes in three ethnic groups from Russia. *Balkan Med J.* 2012; 29 (3): 252–60. DOI:10.5152/balkanmedj.2012.039.
18. Кочетова О. В., Корытина Г. Ф., Ахмадишина Л. З., Исхакова Г. М., Викторова Т. В. Анализ полиморфизма гена цитохрома P450 1A1 (CYP1A1) в этнических группах республики Башкортостан. *Генетика.* 2008; 44 (12): 1677–83.
19. Корытина Г. Ф., Целуосова О. С., Ахмадишина Л. З., Кочетова О. В., Бабенкова Л. И., Викторова Т. В. Анализ ассоциации полиморфных маркеров генов медиаторов воспаления (IL1B, tnfA, LTA, IL8, IL6, IL1RN, IL10, TGFb, TLR4, DBP) с развитием хронических заболеваний респираторной системы у детей. *Медицинская генетика.* 2008; 7 (2): 17–25.
20. Корытина 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.
21. Ахмадишина Л. З., Корытина Г. Ф., Мингазова С. Р., Янбаева Д. Г., Бакиров А. Б., Викторова Т. В. Роль полиморфизма генов CYP1A1, EPHX1, GSTM1, GSTT1 и GSTP1 в развитии хронических бронхитов профессионального генеза. *Экологическая генетика.* 2005; (1): 11–7.
22. Федорова Ю. Ю., Карунас А. С., Нурғалиева А. Х., Гра О. А., Гималова Г. Ф., Рамазанова Н. Н. и др. Роль полиморфных вариантов генов системы биотрансформации в развитии аллергических заболеваний у татар. *Медицинская генетика.* 2010; 9 (6): 28–35.
23. Polonikov A, Kharchenko A, Bykanova M, Sirotina S, Ponomarenko I, Bocharova A, et al. Polymorphisms of CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19 and risk of coronary heart disease in Russian population. *Gene.* 2017; 627: 451–9. DOI: 10.1016/j.gene.2017.07.004.
24. Gaikovitch EA, Cascorbi I, Mrozikiewicz PM, Brockmöller J, Frötschl R, Köpke K, et al. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003; 59 (4): 303–12. DOI: 10.1007/s00228-003-0606-2.
25. Gra O, Mityaeva O, Berdichevets I, Kozhebaeva Z, Fesenko D, Kurbatova O, et al. Microarray-based detection of CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, GSTT1, GSTM1, MTHFR, MTRR, NQO1, NAT2, HLA-DQA1, and ABO allele frequencies in native Russians. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2010; 14 (3): 329–42. DOI: 10.1089/gtmb.2009.0158.
26. Балановская Е. В., Жабагин М. К., Агджоян А. Т., Чухряева М. И., Маркина Н. В., Балаганская О. А. и др. Популяционные биобанки: принципы организации и перспективы применения в геногеографии и персонализированной медицине. *Генетика.* 2016; 52 (12): 1371–87. DOI: 10.7868/S001667581612002X.
27. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, et al. Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2012; 92 (4): 414–17. pharmgkb.org [internet]. ©2001–2020 «Very Important Pharmacogene» (VIP) [cited 2020 Nov 4]. Available from: <https://www.pharmgkb.org/vips/>.
28. Балановский О. П., Горин И. О., Записецкая Ю. С., Голубева А. А., Кострюкова Е. С., Балановская Е. В. Взаимодействие генофондов русского и финноязычного населения Тверской области: анализ 4 млн SNP-маркеров. *Вестник РГМУ.* 2020; 6 (в печати).
29. Behar DM, Yunusbayev B, Metspalu M, Metspalu E, Rosset S, Parik J, et al. The genome-wide structure of the Jewish people. *Nature.* 2010; 466 (7303): 238–42. DOI: 10.1038/nature09103.
30. Behar DM, Metspalu M, Baran Y, Kopelman NM, Yunusbayev B, Gladstein A, et al. No evidence from genome-wide data of a Khazar origin for the Ashkenazi Jews. *Hum Biol.* 2013; 85 (6): 859–900. DOI: 10.3378/027.085.0604.
31. Chaubey G, Metspalu M, Choi Y, Mägi R, Romero IG, Soares P, et al. Population genetic structure in Indian Austroasiatic speakers: the role of landscape barriers and sex-specific admixture. *Mol Biol Evol.* 2011; 28 (2): 1013–24. DOI: 10.1093/molbev/msq288.
32. Di Cristofaro J, Pennarun E, Mazières S, Myres NM, Lin AA, Temori SA, et al. Afghan Hindu Kush: where Eurasian sub-continent gene flows converge. *PLoS One.* 2013; 8 (10): e76748. DOI: 10.1371/journal.pone.0076748.
33. Fedorova SA, Reidla M, Metspalu E, Metspalu M, Rootsi S, Tambets K, et al. Autosomal and uniparental portraits of the native populations of Sakha (Yakutia): implications for the peopling of Northeast Eurasia. *BMC Evol Biol.* 2013; 13: 127. DOI: 10.1186/1471-2148-13-127.

34. Flegontov P, Changmai P, Zidkova A, Logacheva MD, Altınışık NE, Flegontova O, et al. Genomic study of the Ket: a Paleo-Eskimo-related ethnic group with significant ancient North Eurasian ancestry. *Sci Rep*. 2016; 6: 20768. DOI: 10.1038/srep20768.
35. Haber M, Mezzavilla M, Xue Y, Comas D, Gasparini P, Zalloua P, et al. Genetic evidence for an origin of the Armenians from Bronze Age mixing of multiple populations. *Eur J Hum Genet*. 2016; 24 (6): 931–6. DOI: 10.1038/ejhg.2015.206.
36. Kovacevic L, Tambets K, Ilumäe AM, Kushniarevich A, Yunusbayev B, Solnik A, et al. Standing at the gateway to Europe—the genetic structure of Western Balkan populations based on autosomal and haploid markers. *PLoS One*. 2014; 9 (8): e105090. DOI: 10.1371/journal.pone.0105090.
37. Kushniarevich A, Utevska O, Chuhryaeva M, Agdzhoyan A, Dibirova K, Uktvertye I, et al. Genetic heritage of the Balto-Slavic speaking populations: a synthesis of autosomal, mitochondrial and Y-chromosomal data. *PLoS One*. 2015; 10 (9): e0135820. DOI: 10.1371/journal.pone.0135820.
38. Li JZ, Absher DM, Tang H, Southwick AM, Casto AM, Ramachandran S, et al. Worldwide human relationships inferred from genome-wide patterns of variation. *Science*. 2008; 319 (5866): 1100–4. DOI: 10.1126/science.1153717.
39. Raghavan M, Skoglund P, Graf KE, Metspalu M, Albrechtsen A, Moltke I, et al. Upper Palaeolithic Siberian genome reveals dual ancestry of Native Americans. *Nature*. 2014; 505 (7481): 87–91. DOI: 10.1038/nature12736.
40. Raghavan M, DeGiorgio M, Albrechtsen A, Moltke I, Skoglund P, Korneliussen TS, et al. The genetic prehistory of the New World Arctic. *Science*. 2014; 345 (6200): 1255832. DOI: 10.1126/science.1255832.
41. Raghavan M, Steinrücken M, Harris K, Schiffels S, Rasmussen S, DeGiorgio M, et al. POPULATION GENETICS. Genomic evidence for the Pleistocene and recent population history of Native Americans. *Science*. 2015; 349 (6250): aab3884. DOI: 10.1126/science.aab3884.
42. Rasmussen M, Li Y, Lindgreen S, Pedersen JS, Albrechtsen A, Moltke I, et al. Ancient human genome sequence of an extinct Palaeo-Eskimo. *Nature*. 2010; 463 (7282): 757–62. DOI: 10.1038/nature08835.
43. Yunusbayev B, Metspalu M, Järve M, Kutuev I, Rootsi S, Metspalu E, et al. The Caucasus as an asymmetric semipermeable barrier to ancient human migrations. *Mol Biol Evol*. 2012; 29 (1): 359–65. DOI: 10.1093/molbev/msr221.
44. Yunusbayev B, Metspalu M, Metspalu E, Valeev A, Litvinov S, Valiev R, et al. The genetic legacy of the expansion of Turkic-speaking nomads across Eurasia. *PLoS Genet*. 2015; 11 (4): e1005068. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005068.
45. Chang CC, Chow CC, Tellier LC, Vattikuti S, Purcell SM, Lee JJ. Second-generation PLINK: rising to the challenge of larger and richer datasets. *GigaScience*. 2015; 4 (1): 7. DOI: 10.1186/s13742-015-0047-8.
46. Purcell S, Chang C. PLINK: Whole genome association analysis toolset. Version 1.9 [software]. [cited 2020 Nov 4]. Available from: www.cog-genomics.org/plink/1.9/.
47. Balanovsky O, Dibirova K, Dybo A, Mudrak O, Frolova S, Pocheshkhova E, et al. Parallel Evolution of Genes and Languages in the Caucasus Region. *Mol Biol Evol*. 2011; 28 (10): 2905–20. DOI: 10.1093/molbev/msr126.
48. Кошель С. М. Геоинформационные технологии в геногеографии. В сборнике: Лурье И. К., Кравцова В. И., редакторы. Современная географическая картография. М.: Дата+, 2012; с. 158–66.
49. Балановская Е. В., Балановский О. П. Русский генофонд на Русской равнине. М.: Луч, 2007; 416 с.
50. Balanovsky O, Zhabagin M, Agdzhoyan A, Chukhryaeva M, Zaporozhchenko V, Utevska O, et al. Deep phylogenetic analysis of haplogroup G1 provides estimates of SNP and STR mutation rates on the human Y-chromosome and reveals migrations of Iranian speakers. *PLoS One*. 2015; 10 (4): e0122968. DOI: 10.1371/journal.pone.0122968.
51. Рычков Ю. Г., Балановская Е. В. Генофонд и геногеография населения СССР. *Генетика*. 1992; (28): 52–75.
52. Балановская Е. В., Грехова Л. В., Рычков Ю. Г. Компьютерная геногеография и археология: методы картографического моделирования распространения материальной культуры. В сборнике: Горизонты антропологии. М.: Русский мир, 1997; с. 54–62.
53. Берлянт А. М. Картография: Учебник для вузов. М.: Аспект Пресс, 2002; 336 с.
54. Genes-Drugs [internet]. CPIC. 2020 [cited 2020 Nov 4]. Available from: <https://cpicpgx.org/genes-drugs>.
55. Нурбаев С. Д., Балановская Е. В. Геногеография и генофонд. Оценивание надежности карты. В сборнике: Новые методы — новые подходы в современной антропологии. М.: Старый сад, 1997; с. 116–32.

References

1. Core ADME Gene List [internet]. www.pharmaadme.org. ©2020 — [cited 2020 Nov 4]. Available from: http://www.pharmaadme.org/joomla/index.php?option=com_content&task=view&id=12&Itemid=27.
2. pharmgkb.org [internet]. ©2001-2020 PharmGKB [cited 2020 Nov 4]. Available from: <https://www.pharmgkb.org>.
3. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, Hult JS, Mega JL, Roden DM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2013; 94 (3): 317–23. DOI: 10.1038/clpt.2013.105.
4. Lima JJ, Thomas CD, Barbarino J, Desta Z, Van Driest SL, El Rouby N, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C19 and Proton Pump Inhibitor Dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2020. DOI: 10.1002/cpt.2015. Epub ahead of print.
5. Johnson JA, Caudle KE, Gong L, Whirl-Carrillo M, Stein CM, Scott SA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2017; 102 (3): 397–404. DOI: 10.1002/cpt.668.
6. Beutler E. G6PD: population genetics and clinical manifestations. *Blood Rev*. 1996; 10 (1): 45–52. DOI: 10.1016/s0268-960x(96)90019-3.
7. Urban TJ. Race, ethnicity, ancestry, and pharmacogenetics. *Mt Sinai J Med*. 2010; 77 (2): 133–9. DOI: 10.1002/msj.20168.
8. Hernandez W, Gamazon ER, Aquino-Michaels K, Smithberger E, O'Brien TJ, Harralson AF, et al. Integrated analysis of genetic variation and gene expression reveals novel variant for increased warfarin dose requirement in African Americans. *J Thromb Haemost*. 2017; 15 (4): 735–43. DOI: 10.1111/jth.13639.
9. Rajman I, Knapp L, Morgan T, Masimirembwa C. African Genetic Diversity: Implications for Cytochrome P450-mediated Drug Metabolism and Drug Development. *EBioMedicine*. 2017; 17: 67–74. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.02.017.
10. Duconge J, Ramos AS, Claudio-Campos K, Rivera-Miranda G, Bermúdez-Bosch L, Renta JY, et al. A Novel Admixture-Based Pharmacogenetic Approach to Refine Warfarin Dosing in Caribbean Hispanics. *PLoS One*. 2016; 11 (1): e0145480. DOI: 10.1371/journal.pone.0145480.
11. Mizzi C, Dalabira E, Kumuthini J, Dzimiri N, Balogh I, Başak N, et al. A European Spectrum of Pharmacogenomic Biomarkers: Implications for Clinical Pharmacogenomics. *PLoS One*. 2016; 11 (9): e0162866. DOI: 10.1371/journal.pone.0162866.
12. Li J, Lou H, Yang X, Lu D, Jin L, et al. Genetic architectures of ADME genes in five Eurasian admixed populations and implications for drug safety and efficacy. *J Med Genet*. 2014; 51 (9): 614–22. DOI: 10.1136/jmedgenet-2014-102530.
13. Duconge J, Ruaño G. Admixture and ethno-specific alleles: missing links for global pharmacogenomics. *Pharmacogenomics*. 2016; 17 (14): 1479–82. DOI: 10.2217/pgs-2016-0115.
14. Lonjou C, Thomas L, Borot N, Ledger N, de Toma C, LeLouet H, et al. A marker for Stevens-Johnson syndrome ...: ethnicity

- matters. *Pharmacogenomics J.* 2006; 6 (4): 265–8. DOI: 10.1038/sj.tpj.6500356.
15. Mirzaev KB, Fedorinov DS, Ivashchenko DV, Sychev DA. ADME pharmacogenetics: future outlook for Russia. *Pharmacogenomics.* 2019; 20 (11): 847–65. DOI: 10.2217/pgs-2019-0013.
 16. Mustafina OE, Tuktarova IA, Karimov DD, Somova Rs, Nasibullin TR. CYP2D6, CYP3A5, and CYP3A4 gene polymorphisms in Russian, Tatar, and Bashkir populations. *Russ J Genet.* 2015; 51 (1): 98–107. DOI: 10.1134/S1022795415010081.
 17. Korytina G, Kochetova O, Akhmadishina L, Viktorova E, Victorova T. Polymorphisms of cytochrome p450 genes in three ethnic groups from Russia. *Balkan Med J.* 2012; 29 (3): 252–60. DOI: 10.5152/balkanmedj.2012.039.
 18. Kochetova OV, Korytina GF, Akhmadishina LZ, Victorova TV, Iskhakova GM. Analysis of the cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) gene polymorphism in the ethnic groups of the republic of Bashkortostan. *Russ J Genet.* 2008; 44 (12): 1454–60. DOI: 10.1134/S1022795408120107.
 19. Korytina GF, Celousova OS, Akhmadishina LZ, Kochetova OV, Babenkova LI, Victorova TV. Association of polymorphism of inflammatory mediators (IL1B, TNFA, LTA, IL8, IL6, ILRN, ILR4, TGFβ, TLR4, DBF) genes with chronic lung disease in children. *Meditsinskaya genetika.* 2008; 7 (2): 17–25. Russian.
 20. 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. *Mol Biol.* 2010; 44 (1): 28–36. DOI: 10.1134/S002689331001005X.
 21. Akhmadishina LZ, Korytina GF, Mingazova SR, Yanbaeva DG, Bakirov AB, Victorova TV. Rol' polimorfizma genov CYP1A1, EPHX1, GSTM1, GSTT1 i GSTP1 v razviti khronicheskikh bronkhитov professional'nogo geneza. *Ekologicheskaya genetika.* 2005; (1): 11–7. Russian.
 22. Fedorova YY, Karunas AS, Nurgalieva AKh, Gra OA, Gimalova GF, Ramazanov NN, et al. Role of xenobiotic-metabolizing gene polymorphisms in allergic diseases susceptibility in Tatars. *Meditsinskaya genetika.* 2010; 9 (6): 28–35. Russian.
 23. Polonikov A, Kharchenko A, Bykanova M, Sirotnina S, Ponomarenko I, Bocharova A, et al. Polymorphisms of CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19 and risk of coronary heart disease in Russian population. *Gene.* 2017; 627: 451–9. DOI: 10.1016/j.gene.2017.07.004.
 24. Gaikovitch EA, Cascorbi I, Mrozikiewicz PM, Brockmöller J, Frötschl R, Köpke K, et al. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003; 59 (4): 303–12. DOI: 10.1007/s00228-003-0606-2.
 25. Gra O, Mityaeva O, Berdichevets I, Kozhekbaeva Z, Fesenko D, Kurbatova O, et al. Microarray-based detection of CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, GSTT1, GSTM1, MTHFR, MTRR, NQO1, NAT2, HLA-DQA1, and AB0 allele frequencies in native Russians. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2010; 14 (3): 329–42. DOI: 10.1089/gtmb.2009.0158.
 26. Balanovska EV, Zhabagin MK, Agdzhoian AT, Chukhryaeva MI, Markina NV, Balaganskaya OA, et al. Population biobanks: Organizational models and prospects of application in gene geography and personalized medicine. *Russ J Genet.* 2016; 52 (12): 1227–43. DOI: 10.1134/S1022795416120024.
 27. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, et al. Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2012; 92 (4): 414–17. pharmgkb.org [internet]. ©2001–2020 «Very Important Pharmacogene» (VIP) [cited 2020 Nov 4]. Available from: <https://www.pharmgkb.org/vips/>.
 28. Balanovsky OP, Gorin IO, Zapisetskaya YuS, Golubeva AA, Kostyukova ES, Balanovska EV. Interactions between gene pools of Russian and Finnish-speaking populations from Tver region: analysis of 4 million SNP markers *Bulletin of RSMU.* 2020; 6 (in print).
 29. Behar DM, Yunusbayev B, Metspalu M, Metspalu E, Rosset S, Parik J, et al. The genome-wide structure of the Jewish people. *Nature.* 2010; 466 (7303): 238–42. DOI: 10.1038/nature09103.
 30. Behar DM, Metspalu M, Baran Y, Kopelman NM, Yunusbayev B, Gladstein A, et al. No evidence from genome-wide data of a Khazar origin for the Ashkenazi Jews. *Hum Biol.* 2013; 85 (6): 859–900. DOI: 10.3378/027.085.0604.
 31. Chaubey G, Metspalu M, Choi Y, Mägi R, Romero IG, Soares P, et al. Population genetic structure in Indian Austroasiatic speakers: the role of landscape barriers and sex-specific admixture. *Mol Biol Evol.* 2011; 28 (2): 1013–24. DOI: 10.1093/molbev/msq288.
 32. Di Cristofaro J, Pennarun E, Mazières S, Myres NM, Lin AA, Temori SA, et al. Afghan Hindu Kush: where Eurasian sub-continent gene flows converge. *PLoS One.* 2013; 8 (10): e76748. DOI: 10.1371/journal.pone.0076748.
 33. Fedorova SA, Reidla M, Metspalu E, Metspalu M, Rootsi S, Tambets K, et al. Autosomal and uniparental portraits of the native populations of Sakha (Yakutia): implications for the peopling of Northeast Eurasia. *BMC Evol Biol.* 2013; 13: 127. DOI: 10.1186/1471-2148-13-127.
 34. Flegontov P, Changmai P, Zidkova A, Logacheva MD, Altınışık NE, Flegontova O, et al. Genomic study of the Ket: a Paleo-Eskimo-related ethnic group with significant ancient North Eurasian ancestry. *Sci Rep.* 2016; 6: 20768. DOI: 10.1038/srep20768.
 35. Haber M, Mezzavilla M, Xue Y, Comas D, Gasparini P, Zalloua P, et al. Genetic evidence for an origin of the Armenians from Bronze Age mixing of multiple populations. *Eur J Hum Genet.* 2016; 24 (6): 931–6. DOI: 10.1038/ejhg.2015.206.
 36. Kovacevic L, Tambets K, Ilumäe AM, Kushniarevich A, Yunusbayev B, Solnik A, et al. Standing at the gateway to Europe—the genetic structure of Western balkan populations based on autosomal and haploid markers. *PLoS One.* 2014; 9 (8): e105090. DOI: 10.1371/journal.pone.0105090.
 37. Kushniarevich A, Utevska O, Chuhryaeva M, Agdzhoian A, Dibirova K, Uktveryte I, et al. Genetic heritage of the Balto-Slavic speaking populations: a synthesis of autosomal, mitochondrial and Y-chromosomal data. *PLoS One.* 2015; 10 (9): e0135820. DOI: 10.1371/journal.pone.0135820.
 38. Li JZ, Absher DM, Tang H, Southwick AM, Casto AM, Ramachandran S, et al. Worldwide human relationships inferred from genome-wide patterns of variation. *Science.* 2008; 319 (5866): 1100–4. DOI: 10.1126/science.1153717.
 39. Raghavan M, Skoglund P, Graf KE, Metspalu M, Albrechtsen A, Moltke I, et al. Upper Palaeolithic Siberian genome reveals dual ancestry of Native Americans. *Nature.* 2014; 505 (7481): 87–91. DOI: 10.1038/nature12736.
 40. Raghavan M, DeGiorgio M, Albrechtsen A, Moltke I, Skoglund P, Korneliusen TS, et al. The genetic prehistory of the New World Arctic. *Science.* 2014; 345 (6200): 1255832. DOI: 10.1126/science.1255832.
 41. Raghavan M, Steinrücken M, Harris K, Schiffels S, Rasmussen S, DeGiorgio M, et al. POPULATION GENETICS. Genomic evidence for the Pleistocene and recent population history of Native Americans. *Science.* 2015; 349 (6250): aab3884. DOI: 10.1126/science.aab3884.
 42. Rasmussen M, Li Y, Lindgreen S, Pedersen JS, Albrechtsen A, Moltke I, et al. Ancient human genome sequence of an extinct Palaeo-Eskimo. *Nature.* 2010; 463 (7282): 757–62. DOI: 10.1038/nature08835.
 43. Yunusbayev B, Metspalu M, Järve M, Kutuev I, Rootsi S, Metspalu E, et al. The Caucasus as an asymmetric semipermeable barrier to ancient human migrations. *Mol Biol Evol.* 2012; 29 (1): 359–65. DOI: 10.1093/molbev/msr221.
 44. Yunusbayev B, Metspalu M, Metspalu E, Valeev A, Litvinov S, Valiev R, et al. The genetic legacy of the expansion of Turkic-speaking nomads across Eurasia. *PLoS Genet.* 2015; 11 (4): e1005068. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005068.
 45. Chang CC, Chow CC, Tellier LC, Vattikuti S, Purcell SM, Lee JJ. Second-generation PLINK: rising to the challenge of larger and richer datasets. *GigaScience.* 2015; 4 (1): 7. DOI: 10.1186/s13742-015-0047-8.
 46. Purcell S, Chang C. PLINK: Whole genome association analysis toolset. Version 1.9 [software]. [cited 2020 Nov 4]. Available from: www.cog-genomics.org/plink/1.9/.
 47. Balanovsky O, Dibirova K, Dybo A, Mudrak O, Frolova S, Pocheshkhova E, et al. Parallel Evolution of Genes and Languages in the Caucasus Region. *Mol Biol Evol.* 2011; 28 (10): 2905–20. DOI: 10.1093/molbev/msr126.

48. Koshel SM. Geoinformatsionnye tekhnologii v genogeografii. V sbornike: Lur'e I. K., Kravtsova V. I., redaktory. Sovremennaya geograficheskaya kartografiya. M: Data+, 2012; p. 158–66. Russian.
49. Balanovska EV, Balanovsky OP. Russkiy genofond na Russkoy ravnine. M.: Luch, 2007; 416 p. Russian.
50. Balanovsky O, Zhabagin M, Agdzhoyan A, Chukhryaeva M, Zaporozhchenko V, Utevska O, et al. Deep phylogenetic analysis of haplogroup G1 provides estimates of SNP and STR mutation rates on the human Y-chromosome and reveals migrations of Iranic speakers. PLoS One. 2015; 10 (4): e0122968. DOI: 10.1371/journal.pone.0122968.
51. Rychkov YuG, Balanovska EV. Genofond i genogeografiya naseleniya SSSR. Genetika. 1992; (28): 52–75. Russian.
52. Balanovska EV, Grekhova LV, Rychkov YuG. Komp'yuternaya genogeografiya i arkheologiya: metody kartograficheskogo modelirovaniya rasprostraneniya material'noy kul'tury. V sbornike: Gorizonty antropologii. M.: Russkiy mir, 1997; p. 54–62. Russian.
53. Berlyant AM. Kartografiya: Uchebnyk dlya vuzov. M.: Aspekt Press, 2002; 336 p. Russian.
54. Genes-Drugs [internet]. CPIC. 2020 [cited 2020 Nov 4]. Available from: <https://cpicpgx.org/genes-drugs>.
55. Nurbaev SD, Balanovska EV. Genogeografiya i genofond. Otsenivanie nadezhnosti karty. V sbornike: Novye metody — novye podkhody v sovremennoy antropologii. M.: Staryy sad, 1997; p. 116–32. Russian.