

Использование популяционного биобанка для анализа геногеографической изменчивости в России и мире трех полиморфизмов, связанных с тяжелым течением COVID-19

Балановская Е. В.¹, Воронина М. М.¹, Пономарев Г. Ю.¹, Горин И. О.¹, Борисова А. Л.², Покровская М. С.², Кошель С. М.³, Почешхова Э. А.^{1,4}, Адамов Д. С.¹

¹ФГБНУ Медико-генетический научный центр им. акад. Н. П. Бочкова. Москва; ²ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ³ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова". Москва; ⁴ФГБОУ ВО "Кубанский государственный медицинский университет" Минздрава России. Краснодар, Россия

Цель. Изучить геногеографию SNP-маркеров, связанных с тяжелым течением COVID-19 (Corona Virus Disease 2019), и выявить закономерности их распределения в коренном народонаселении России и мира. Частота генетических полиморфизмов, ассоциированных с осложнениями при COVID-19, неодинакова в разных этнических группах.

Материал и методы. На основе коллекций Биобанка ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России и Биобанка Северной Евразии определены частоты аллелей и генотипов генов *NFKB1A*, *TLR3*, *TMPRSS2*, ассоциированных с осложнениями при COVID-19. В анализ включены собственные данные (4207 образцов 186 популяций 97 этносов из России и сопредельных стран) и данные из публикаций (3070 образцов из 227 популяций мира). Данные изучены биоинформационными, статистическими и картографическими методами.

Результаты. Выявлена высокая частота "рисковой" гомозиготы GG маркера *NFKB1A* (rs696) в популяциях России (0,55) с трендом ее роста с запада на восток в максимально широком диапазоне: от 0,08 у ижоры на северо-западе до 0,92 у эвенов Дальнего Востока. Для населения России характерны высокие значения частот альтернативных гомозигот полиморфизмов *TLR3* (rs3775291) и *TMPRSS2* (rs2070788), не связанных с риском осложнений при COVID-19. Коренное народонаселение Северной Евразии отличается наибольшим генетическим разнообразием среди всех регионов мира. При этом оно гармонично вписано в генофонд Евразийского континента, а Дальний Восток России является

переходной зоной к генофонду коренного населения Северной Америки.

Заключение. Исследование геногеографической изменчивости позволяет выявить регионы России и мира, для которых анализируемые ДНК-маркеры в наибольшей степени являются рисковыми при тяжелом течении COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, SNP, геногеография, Россия, мир, биобанк, коренное население.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 10/07/2025

Рецензия получена 20/07/2025

Принята к публикации 08/09/2025



Для цитирования: Балановская Е. В., Воронина М. М., Пономарев Г. Ю., Горин И. О., Борисова А. Л., Покровская М. С., Кошель С. М., Почешхова Э. А., Адамов Д. С. Использование популяционного биобанка для анализа геногеографической изменчивости в России и мире трех полиморфизмов, связанных с тяжелым течением COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(11):4503. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4503. EDN: DKSGXD

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: balanovska@mail.ru

[Балановская Е. В.* — д.б.н., профессор, зав. лабораторией популяционной генетики человека, ORCID: 0000-0002-3882-8300, Воронина М. М. — лаборант-исследователь, ORCID: 0009-0002-6840-7926, Пономарев Г. Ю. — н.с., ORCID: 0000-0002-0643-4374, Горин И. О. — н.с., ORCID: 0000-0001-9532-8954, Борисова А. Л. — н.с., руководитель лаборатории "Банк биологического материала" Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0001-6985-7131, Покровская М. С. — к.б.н., в.н.с. лаборатории "Банк биологического материала" Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0001-6985-7131, Кошель С. М. — к.г.н., в.н.с. географического факультета, ORCID: 0000-0002-4540-2922, Почешхова Э. А. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой биологии и медицинских технологий, ORCID: 0000-0002-8991-7194, Адамов Д. С. — к.ф.-м.н., с.н.с., ORCID: 0009-0009-3527-4195].

Адреса организаций авторов: ФГБНУ Медико-генетический научный центр им. акад. Н. П. Бочкова, Москворечье, д. 1, Москва, 115478, Россия; ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Петроверигский пер., 10, Москва, 101990, Россия; ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Ленинские горы, д. 1, Москва, 119991, Россия; ФГБОУ ВО "Кубанский государственный медицинский университет" Минздрава России, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, Краснодар, 350063, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Bochkov Medical Genetics Research Center, Moscow, 115478, Russia; National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Russian Ministry of Health, Petroverigsky Lane, 10, Moscow, 101990, Russia; Lomonosov Moscow State University, Leninskiye Gory, 1, Moscow, 119991, Russia; Kuban State Medical University, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

Using a population biobank to analyze genogeographic variability in Russia and globally for three polymorphisms associated with severe COVID-19

Balanovskaya E. V.¹, Voronina M. M.¹, Ponomarev G. Yu.¹, Gorin I. O.¹, Borisova A. L.², Pokrovskaya M. S.², Koshel S. M.³, Pocheshkhova E. A.^{1,4}, Adamov D. S.¹

¹Bochkov Medical Genetics Research Center. Moscow; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow;

³Lomonosov Moscow State University. Moscow; ⁴Kuban State Medical University. Krasnodar, Russia

Aim. To study the genogeography of SNP markers associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) and identify patterns of their distribution in indigenous populations of Russia and worldwide. The frequency of genetic polymorphisms associated with COVID-19 complications varies across ethnic groups.

Material and methods. Using collections from the Biobank of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine and the Biobank of Northern Eurasia, we determined the allele and genotype frequencies of the *NFKB1A*, *TLR3*, and *TMPRSS2* genes associated with COVID-19 complications. The analysis included our own data (4207 samples from 186 populations of 97 ethnic groups from Russia and neighboring countries) and published data (3070 samples from 227 populations worldwide). The data were analyzed using bioinformatics, statistical, and cartographic methods.

Results. A high frequency of the "risky" GG homozygote of the *NFKB1A* marker (rs696) was detected in Russian populations (0,55), with an increasing trend from west to east across the widest range as follows: from 0,08 among the Izhorians in the northwest to 0,92 among the Evens in the Far East. The Russian population is characterized by high frequencies of alternative homozygotes of the *TLR3* (rs3775291) and *TMPRSS2* (rs2070788) polymorphisms, which are not associated with the risk of COVID-19 complications. The indigenous populations of Northern Eurasia possess the greatest genetic diversity of any region in the world. At the same time, they are harmoniously integrated into the gene pool of the Eurasian continent, and the Russian Far East is a transition zone to the gene pool of the indigenous populations of North America.

Conclusion. A study of genogeographic variation makes it possible us to identify regions of Russia and the world for which the analyzed DNA markers pose the greatest risk for severe COVID-19.

Keywords: COVID-19, SNP, genogeography, Russia, world, biobank, indigenous population.

Relationships and Activities: none.

Balanovskaya E. V.* ORCID: 0000-0002-3882-8300, Voronina M. M. ORCID: 0009-0002-6840-7926, Ponomarev G. Yu. ORCID: 0000-0002-0643-4374, Gorin I. O. ORCID: 0000-0001-9532-8954, Borisova A. L. ORCID: 0000-0003-4020-6647, Pokrovskaya M. S. ORCID: 0000-0001-6985-7131, Koshel S. M. ORCID: 0000-0002-4540-2922, Pocheshkhova E. A. ORCID: 0000-0002-8991-7194, Adamov D. S. ORCID: 0009-0009-3527-4195.

*Corresponding author:
balanovska@mail.ru

Received: 10/07/2025

Revision Received: 20/07/2025

Accepted: 08/09/2025

For citation: Balanovskaya E. V., Voronina M. M., Ponomarev G. Yu., Gorin I. O., Borisova A. L., Pokrovskaya M. S., Koshel S. M., Pocheshkhova E. A., Adamov D. S. Using a population biobank to analyze genogeographic variability in Russia and globally for three polymorphisms associated with severe COVID-19. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(11):4503. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4503. EDN: DKSGXD

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, РНК — рибонуклеиновая кислота, мРНК — матричная РНК, COVID-19 — Corona Virus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019г), SNP — Single Nucleotide Polymorphism (одногенотидный полиморфизм).

Введение

Новая коронавирусная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus), привела к мировой эпидемии. Ее проявления варьируют от бессимптомного протекания до тяжелой формы острой респираторной вирусной инфекции¹. Генетический фактор играет важную роль в формировании риска осложнений заболевания: доказана связь ряда ДНК-маркеров с тяжестью симптоматики COVID-19 (Corona Virus Disease 2019) [1-9]. При этом частота генетических полиморфизмов, ассоциированных с тяжелым течением коронавирусной инфекции, в разных группах мирового народонаселения неоди-

накова: для разных этносов смертность от COVID-19 может различаться в 2-3 раза из-за разной частоты ДНК-маркеров, ассоциированных с тяжестью протекания болезни². Для оценки рисков и улучшения протоколов лечения пациентов, принадлежащих к разным народам, необходимо масштабное изучение распространения ДНК-маркеров, связанных с COVID-19. Оценки этнических частот этих генетических полиморфизмов особенно актуальны для таких полигенетических регионов, как Северная Евразия, включающая представителей разных рас и народов с очень разной генетической историей [10, 11]. Для выявления закономерностей пространственной изменчивости частот генетических маркеров, ассоциированных с тяжелым течением COVID-19, наиболее эффективны методы геногеографии [3, 12].

¹ WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.

² European centre for disease prevention and control. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19-pandemic>.

Ключевые моменты**Что известно о предмете исследования?**

- Доказана связь ДНК-маркеров с тяжестью заболевания COVID-19 (COrona VIrus Disease 2019). Их частоты различны у народов мира: смертность от COVID-19 может отличаться в два раза из-за разной частоты ДНК-маркеров.

Что добавляют результаты исследования?

- Геногеографические карты указывают регионы России и мира, для которых ДНК-маркеры генов *NFKBIA*, *TLR3* и *TMPRSS2* являются рисковыми при тяжелом течении COVID-19. Коренное народонаселение Северной Евразии отличается наибольшим генетическим разнообразием среди всех регионов мира. При этом оно гармонично вписано в Евразийский генофонд, а Дальний Восток России является переходной зоной к генофонду коренного населения Северной Америки.

Key messages**What is already known about the subject?**

- DNA markers have been shown to be associated with COVID-19 severity. Their frequencies vary among populations: mortality from COVID-19 can vary by up to twofold due to different frequencies of DNA markers.

What might this study add?

- Genogeographic maps indicate regions of Russia and the world for which DNA markers of the *NFKBIA*, *TLR3*, and *TMPRSS2* genes pose the greatest risk for severe COVID-19. The indigenous population of Northern Eurasia has the greatest genetic diversity of any region in the world. At the same time, it fits harmoniously into the Eurasian gene pool, and the Russian Far East is a transition zone to the gene pool of the indigenous population of North America.

Исследование геногеографической изменчивости однонуклеотидных замен (SNP (Single Nucleotide Polymorphism)-маркеров), связанных с осложнениями при COVID-19, и установление закономерностей их распределения в народонаселении России и мира позволяют выявлять регионы, для которых определенные генетические полиморфизмы в наибольшей степени являются "рисковыми". Провести такое масштабное исследование возможно только при использовании популяционных биобанков, позволяющих получить репрезентативную информацию о частотах ДНК-маркеров, связанных с тяжелым течением COVID-19, для максимально широкого круга популяций коренного народонаселения России и мира.

Среди генетических маркеров, связанных с тяжелым течением COVID-19, для исследования нами отобраны три SNP-маркера: *NFKBIA* (rs696), *TLR3* (rs3775291) и *TMPRSS2* (rs2070788). Отбор проведен по совокупности трех критериев: А) высокий риск осложнений при COVID-19; Б) наличие собственного массива геномных данных о популяциях коренного населения Северной Евразии (которая включает население России и сопредельных стран бывшего СССР); В) наличие аналогичной геномной информации о коренном народонаселении мира в базе данных "GG-base" Биобанка Северной Евразии³.

Ген *NFKBIA* регулирует активность ядерного фактора Каппа В (NF-кВ) –транскрипционного фактора, контролирующего экспрессию генов

иммунного ответа и других процессов [13]. SNP-вариант G *NFKBIA* (rs696), вызывая снижение стабильности матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) и ее ингибирующей активности, способствует распространению воспаления, увеличивает риск развития осложнений при COVID-19 и приводит к необходимости госпитализации пациента в отделение интенсивной терапии [3].

Ген *TLR3* кодирует белок из класса толл-подобных рецепторов, которые распознают молекулярные структуры патогенов и участвуют в активации иммунного ответа при инфекции. *TLR3* активирует цитокины при COVID-19 [14]. Замена нуклеотида С на Т в rs3775291 гена *TLR3* снижает активность распознавания вирусной РНК и приводит к ослаблению иммунного ответа [15, 16].

Ген *TMPRSS2* также участвует в иммунном ответе при вирусных инфекциях. Снижение экспрессии гена *TMPRSS2* снижает восприимчивость к SARS-CoV-2 и способствует более легкому течению заболевания [17]. Значительное повышение экспрессии при генотипе GG *TMPRSS2* (rs2070788) приводит к тяжелым формам течения заболевания COVID-19 [18].

В публикациях мирового научного сообщества представлены фрагментарные данные об изменчивости ДНК-маркеров, ассоциированных с COVID-19, в коренном населении мира: по *NFKBIA* (rs696) опубликованы данные для некоторых популяций Европы и Китая; по *TLR3* (rs3775291) для популяций Бразилии, Китая, США, Японии и ряда стран Европы; по *TMPRSS2* (rs2070788) для народов Америки, Европы, Египта, Индии, Ира-

³ GG-base <https://gg-base.org/>.

на [19-22]. В настоящем исследовании значительно расширена исследуемая выборка популяций мира и впервые включены многочисленные детально изученные популяции России. Таким образом, данное исследование впервые полностью охватывает популяции Северной Евразии и позволяет оценить их с учетом мировых паттернов геногеографической изменчивости.

Цель исследования — изучить пространственную изменчивость SNP-маркеров генов *NFKBIA*, *TLR3* и *TMPRSS2*: сформировать репрезентативные массивы данных, определить частоту встречаемости "рисковых" генотипов, провести геногеографический анализ их изменчивости в народонаселении России и рассмотреть выявленные паттерны в контексте коренного населения мира.

Материал и методы

Материал. В анализ включены 7277 образцов из 413 популяций. Массив собственных данных представлен 4207 образцами коллекций Биобанка ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России и Биобанка Северной Евразии [12] из 186 популяций 97 этносов коренного народонаселения России и сопредельных стран. Принцип выделения популяций и формирования выборок детально описан ранее [12]: в выборки включены образцы только тех неродственных представителей популяции, все предки которых на глубину не менее трех поколений относили себя к данному этносу и принадлежали к данной популяции. Коллекции ДНК сформированы по единой технологии в ходе многолетних экспедиционных обследований коренного населения России и сопредельных стран. Все обследования проведены на добровольной основе с письменным информированным согласием индивида, одобренным Этическим комитетом ФГБНУ "Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова" (МГНЦ); заключение от 29.06.2020. Массив литературных данных извлечен из созданной коллективом базы данных "GG-base": 3070 образцов из 227 популяций коренного народонаселения мира, изученных по широкогеномным панелям Illumina³. Популяции для народов мира определялись согласно авторскому описанию в публикациях.

Исследование выполнено при поддержке государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для МГНЦ (картографический анализ, интерпретация результатов) и Биобанка Северной Евразии (экспедиционное обследование).

Методы. Из всех известных ДНК-маркеров, связанных с тяжелым течением COVID-19, был отобран массив из 237 SNP-маркеров, информация о которых имеется и в геномных данных Биобанка ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России и Биобанка Северной Евразии, и в базе данных "GG-base" [12]. Затем из массива были исключены маркеры со средней частотой референсного аллеля в России $<0,2$ и с низким генетическим разнообразием в популяциях России (стандартные отклонения $<0,05$). Этим требованиям соответствовали три SNP-маркера, связанных с тяжелым течением COVID-19: *NFKBIA* (rs696), *TLR3* (rs3775291) и *TMPRSS2* (rs2070788). Расчет частот аллелей проведен с помощью Python 3

и PLINK 1.9 [23]; частоты генотипов рассчитаны согласно закону Харди-Вайнберга.

В таблице (см. Приложение) приведены частоты ДНК-маркеров для популяций разного иерархического уровня (популяция — метапопуляция — регион) в зависимости от размера выборки (размер выборки указан по наиболее изученному маркеру): приведены 93 исходные популяции с выборками ≥ 25 образцов; остальные 322 популяции объединены в 73 метапопуляции, распределенные по 22 регионам. Номера популяций (таблица Приложения) позволяют найти их на картах Северной Евразии; поскольку на картах мира номера популяций привести невозможно, для них в таблице Приложения указан индекс "GG" как ссылка на базу данных "GG-base". По данным таблицы Приложения с помощью программного обеспечения GeneGeo [24] созданы геногеографические карты частот аллелей и генотипов методом средневзвешенной интерполяции со значением степени весовой функции равным 2 и радиусом влияния 1660 км для карт Северной Евразии и радиусом влияния 5632 км для карт мирового народонаселения. На картах холодными (синеголубыми) оттенками обозначены низкие частоты, желтыми — средние частоты (0,3-0,6), оранжевыми и красными — высокие частоты. Исследованные популяции указаны на картах красными кружками: в зависимости от размера выборки им соответствует или ее исходная частота, или частота, присвоенная от более высокой единицы иерархии (метапопуляции или региона).

Результаты и обсуждение

1. Пространственная изменчивость *NFKBIA* (rs696) в коренном населении России и мира

Геногеография аллеля G. Аллель G *NFKBIA* (rs696), ассоциированный с повышенным риском осложнений COVID-19, в коренном населении Северной Евразии (рисунок 1 А, таблица Приложения) достигает очень высоких частот (средняя частота $q_{MEAN}=0,73$) с ярко выраженным трендом повышения частоты с запада ($q=0,40$ в Румынии) на восток ($q_{MAX}=0,96$ у охотских эвенов). В популяциях Восточно-Европейской равнины средняя частота составляет $q_{MEAN}=0,50$, но от популяций Западной Сибири частоты неуклонно растут в направлении к Южной Сибири и к Дальнему Востоку, достигая максимальных частот ($>0,90$) у якутов, нанайцев и эвенов.

В коренном народонаселении мира средняя частота аллеля G *NFKBIA* (rs696) достигает $q_{MEAN}=0,53$, но варьирует в очень широком диапазоне: от $q_{MIN}=0,13$ в коренном населении Америки до мирового максимума $q_{MAX}=0,96$ у эвенов Дальнего Востока России (рисунок 1 Б, таблица Приложения). Низкие частоты аллеля G *NFKBIA* (rs696) характерны для всех коренных народов Америки, и лишь в Мезоамерике они поднимаются до 0,41. Поскольку данные о популяциях Аляски отсутствуют, повышение частоты G на северо-западе Америки вызвано интерполяцией от популяций Дальнего Востока России, но, исходя из генетической истории обоих ре-

гионов, такая интерполяция полностью оправдана. В Евразии видим некоторое снижение частот G от популяций Северной Евразии в разных направлениях: и на юг до Индокитая (с $q_{\text{MIN}}=0,39$), и на запад в Европу (с $q_{\text{MIN}}=0,30$ у ирландцев). Коридор средних частот ($0,50 < q < 0,60$) не только пересекает всю Евразию, но захватывает и население Северной Африки. Южнее Сахары частоты растут до $q_{\text{MAX}}=0,77$ на юге Африки. Слишком малые выборки для популяций Австралии вынудили объединить их с другими популяциями Океании, поэтому на этой и последующих картах их генофонд отражает среднюю частоту для популяций севера Австралии и Океании (таблица Приложения).

Геногеография гомозиготы GG. Наибольший риск развития осложнений COVID-19 связан с носительством гомозиготы GG *NFKBIA* (rs696) (рисунок 1 В, 1 Г, таблица Приложения). Частоты гомозиготы GG в коренном народонаселении Северной Евразии ($q_{\text{MEAN}}=0,55$) растут с запада на восток в максимально широком диапазоне: от $q_{\text{MIN}}=0,08$ (у ижоры на северо-западе) до $q_{\text{MAX}}=0,92$ (у охотских эвенов на Дальнем Востоке). На западе Восточной Европы средняя частота гомозиготы составляет $q_{\text{MEAN}}=0,20$, постепенно повышаясь на восток и северо-восток. В Уральском регионе (при $q_{\text{MEAN}}=0,47$) частоты GG уже достигают 0,61 и дают всплески частоты до $q=0,80$ у хантов Западной Сибири. Для Южной Сибири характерны высокие частоты GG ($q_{\text{MAX}}=0,74$ у тувинцев) с дальнейшим нарастанием на востоке Сибири: у якутов $q=0,84$; нанайцев Амура $q=0,85$; на Камчатке $q=0,91$; у охотских эвенов $q=0,92$.

Геногеографическая карта коренного народонаселения мира (рисунок 1 Г) указывает, что наиболее контрастным регионом мира является Северная Евразия: в ней сосредоточены как максимальные частоты ($q_{\text{MAX}}=0,92$) "рискового" варианта GG *NFKBIA* (rs696), так и крайне низкие ($q_{\text{MIN}}=0,08$). Еще ниже частоты гомозиготы GG опускаются (до $q=0,02$) только в коренном населении Южной Америки, но в целом коренное население обеих Америк однородно по низким частотам GG ($q_{\text{MEAN}}=0,09$). Кроме Северной Евразии некоторое повышение частот "рискового" генотипа GG (но лишь до $q_{\text{MEAN}}=0,51$) обнаруживается только в Африке южнее Сахары. Ярко выражен коридор пониженных частот GG ($0,20 < q < 0,30$), тянувшийся от запада Европы и Северной Африки до народов Океании.

Геногеография гетерозиготы GA. Геногеографическая карта распространения в Северной Евразии гетерозиготы GA *NFKBIA* (rs696) (рисунок 1 Д) ожидаемо демонстрирует противоположный и ярко выраженный вектор снижения частот с запада на восток. Почти вся европейская часть занята максимальными частотами GA ($0,45 < q < 0,50$), снижающимися только на Русском Севере и Урале. Тер-

ритории Урала, Западной Сибири и Казахстана окрашены на карте в светло-оранжевые и желтые тона переходных значений частоты GA, продолжающихся в Центральной Азии. Но севернее светло-зеленая зона перехода к низким значениям гетерозиготы ($0,30 < q < 0,35$) сформирована популяциями бурят и эвенков Байкала. Исключение составляют обские угры (ханты и манси) Западной Сибири со снижением частоты GA у хантов до $q=0,19$. В популяциях Южной Сибири (алтайцы, тофалары, тувинцы, хакасы) и коренных народов Восточной Сибири и Дальнего Востока (ительмены, коряки, нанайцы, нивхи, ульчи, эвенки охотские, чукчи, якуты) сосредоточены мировые минимумы гетерозиготы GA ($0,10 < q < 0,20$) со снижением ее частоты у охотских эвенов до $q_{\text{MIN}}=0,08$.

В мировом народонаселении (рисунок 1 Е) снижение частот GA до зеленых тонов ($0,30 < q < 0,35$) обнаруживается только в коренном населении Южной Америки и отдельных племен Северной Америки (у оджибве $q=0,22$; у чипевайан $q=0,32$). Остальные популяции всех континентов относятся к зоне высоких частот ($0,40 < q < 0,50$) гетерозиготы GA *NFKBIA* (rs696).

В целом геногеографические ландшафты аллелей и генотипов *NFKBIA* (rs696) в контексте их связи с COVID-19 отражают сложную картину взаимодействия естественного отбора и генетического дрейфа. Высокая частота "рискового" аллеля G в популяциях Северной Евразии, особенно на Дальнем Востоке, может указывать на селективное преимущество в прошлом, связанное с устойчивостью к другим инфекционным заболеваниям или адаптацией к экстремальным условиям окружающей среды. Миграции и генетический обмен между популяциями играют значительную роль в распределении аллеля G *NFKBIA* (rs696) по всему миру [10, 11, 16]. Аллель G *NFKBIA* (rs696) ассоциируется с повышенным риском осложнений COVID-19, но возраст, сопутствующие заболевания и доступ к медицинской помощи также играют важную роль [19-22]. Изучение генетической истории популяций в контексте функциональных особенностей G *NFKBIA* (rs696) может пролить свет на механизмы адаптации и устойчивости к болезням [16].

2. Пространственная изменчивость *TLR3* (rs3775291) в коренном населении России и мира

Геногеография аллеля A. Геногеография варианта A *TLR3* (rs3775291), связанного с резким снижением иммунного ответа при COVID-19, выявляет иной характер пространственной изменчивости: в Северной Евразии отсутствует единый вектор динамики частот (рисунок 2 А); в народонаселении мира Северная Евразия является сосредоточием низких мировых частот, а все другие регионы мира — высоких частот "рискового" аллеля A (рисунок 2 Б).

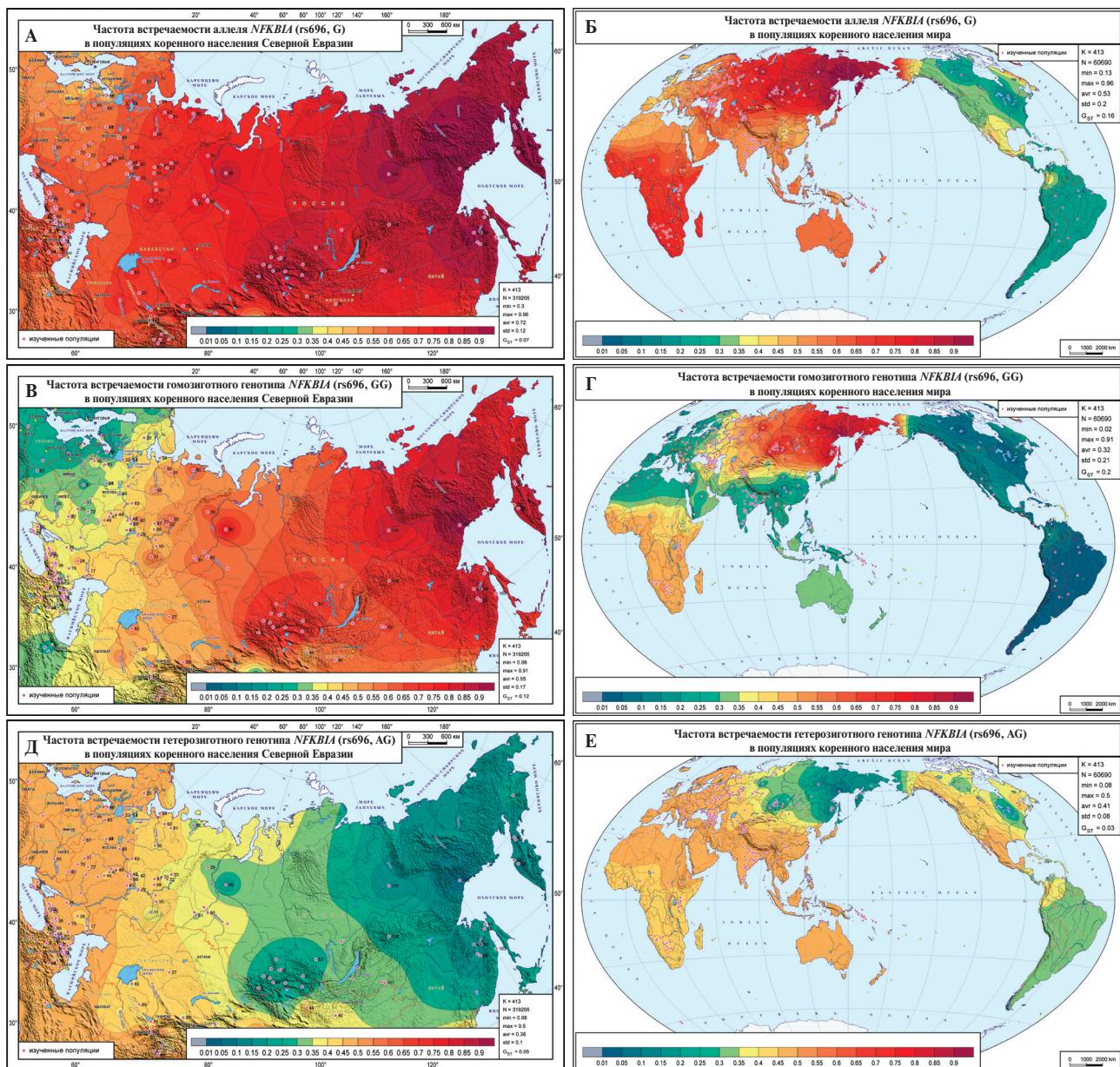


Рис. 1 Геногеография частот аллеля и генотипов *NFKB1A* (rs696), связанных с тяжелым течением COVID-19 в коренном народонаселении Северной Евразии и мира: А, Б — геногеография аллеля G; В, Г — геногеография гомозиготы GG; Д, Е — геногеография гетерозиготы AG. Примечание: на геногеографических картах низкие частоты обозначены холодными тонами, средние частоты (0,3-0,6) — желтыми тонами, высокие частоты — красными тонами. COVID-19 — COrona VIrus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция 2019 г.).

В Северной Евразии при средней частоте $q_{MEAN}=0,32$ пониженные значения варианта А ($0,20 < q < 0,30$) сосредоточены в южных регионах. Центры самых низких частот находятся и на Кавказе ($q_{MIN}=0,14$ у грузин), и в Южной Сибири ($q=0,18$ у тувинцев), и на юге Дальнего Востока ($q=0,20$ у нанайцев). Другая область пониженных частот находится на самом севере европейской части России, которая тянется до обских угров ($q=0,20$ у манси, $q=0,21$ у хантов). Области высоких частот, окрашенные на карте в желто-оранжевые тона ($0,40 < q < 0,50$), расположены по всей периферии

пониженных частот: на западе ($q=0,48$ у эстонцев), на северо-востоке ($q=0,52$ у ительменов и коряков) и на самых южных окраинах Северной Евразии (рисунок 2 А, таблица Приложения).

Эта особенность распространения варианта А *TLR3* (rs3775291) находит объяснение в генетическом ландшафте мирового народонаселения (рисунок 2 Б): все мировые минимумы (зеленые тона) сосредоточены только в Северной Евразии, а от нее во всех направлениях частоты растут, доходя до мирового максимума в Африке южнее Сахары ($q_{MAX}=1,0$). Области наиболее высоких частот также сосредото-

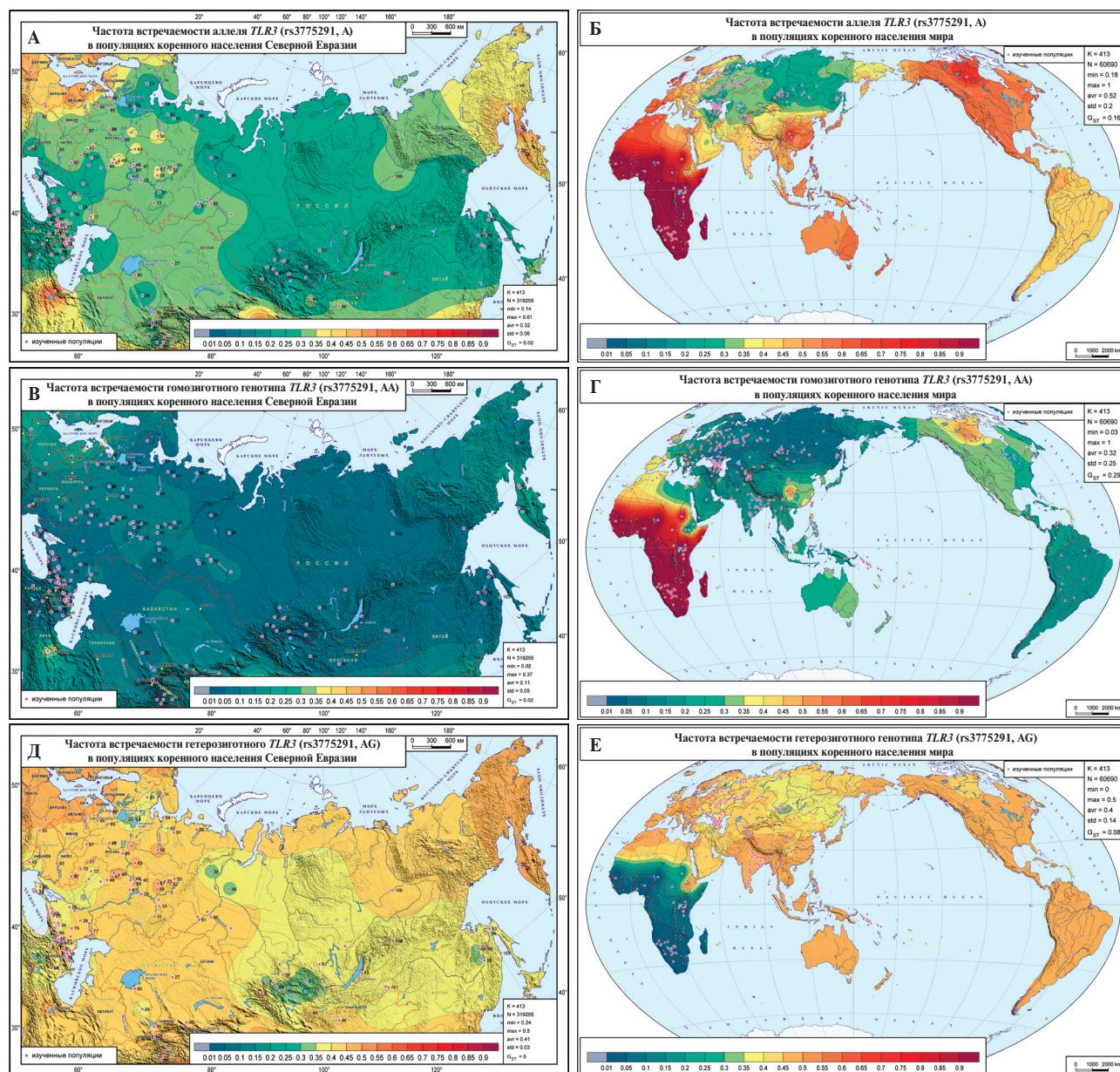


Рис. 2 Геногеография частот аллеля и генотипов *TLR3* (rs3775291), связанных с тяжелым течением COVID-19 в коренном народонаселении Северной Евразии и мира: А, Б — геногеография аллеля А; В, Г — геногеография гомозиготы АА; Д, Е — геногеография гетерозиготы AG. Примечание: на геногеографических картах низкие частоты обозначены холодными тонами, средние частоты (0,3-0,6) — желтыми тонами, высокие частоты — красными тонами. COVID-19 — СOrona VIrus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция 2019 г.).

чены на юго-западе Европы, в Южной Азии и в Северной Америке ($q_{\text{MAX}}=0,73$ у индейцев чипевайан).

Геногеография гомозиготы AA. Наибольший риск резкого снижения иммунного ответа при COVID-19 связан с гомозиготным генотипом AA маркера rs3775291 (рисунок 2 В). Практически на всей территории Северной Евразии частоты гомозиготы очень низки ($q_{\text{MEAN}}=0,12$), несколько повышаясь лишь у коряков и ительменов Камчатки ($q_{\text{MAX}}=0,27$).

В мировом народонаселении (рисунок 2 Г) только коренное население Африки южнее Сахары находится в области повышенного риска

($q_{\text{MAX}}=1,0$). В остальных регионах наблюдаются лишь локальные повышения частот гомозиготы AA до $q=0,50$ в отдельных популяциях Восточной Азии и Северной Америки.

Геногеография гетерозиготы GA. Генетический ландшафт гетерозиготы GA *TLR3* (rs3775291) в Северной Евразии в основном повторяет закономерности, описанные для карты рисунка 2 А, варьируя около среднего показателя $q_{\text{MEAN}}=0,42$ с вполне ожидаемым максимумом частот $q_{\text{MAX}}=0,50$ у коряков и ительменов Камчатки и снижением частот у обских угров, в Южной Сибири и в некото-

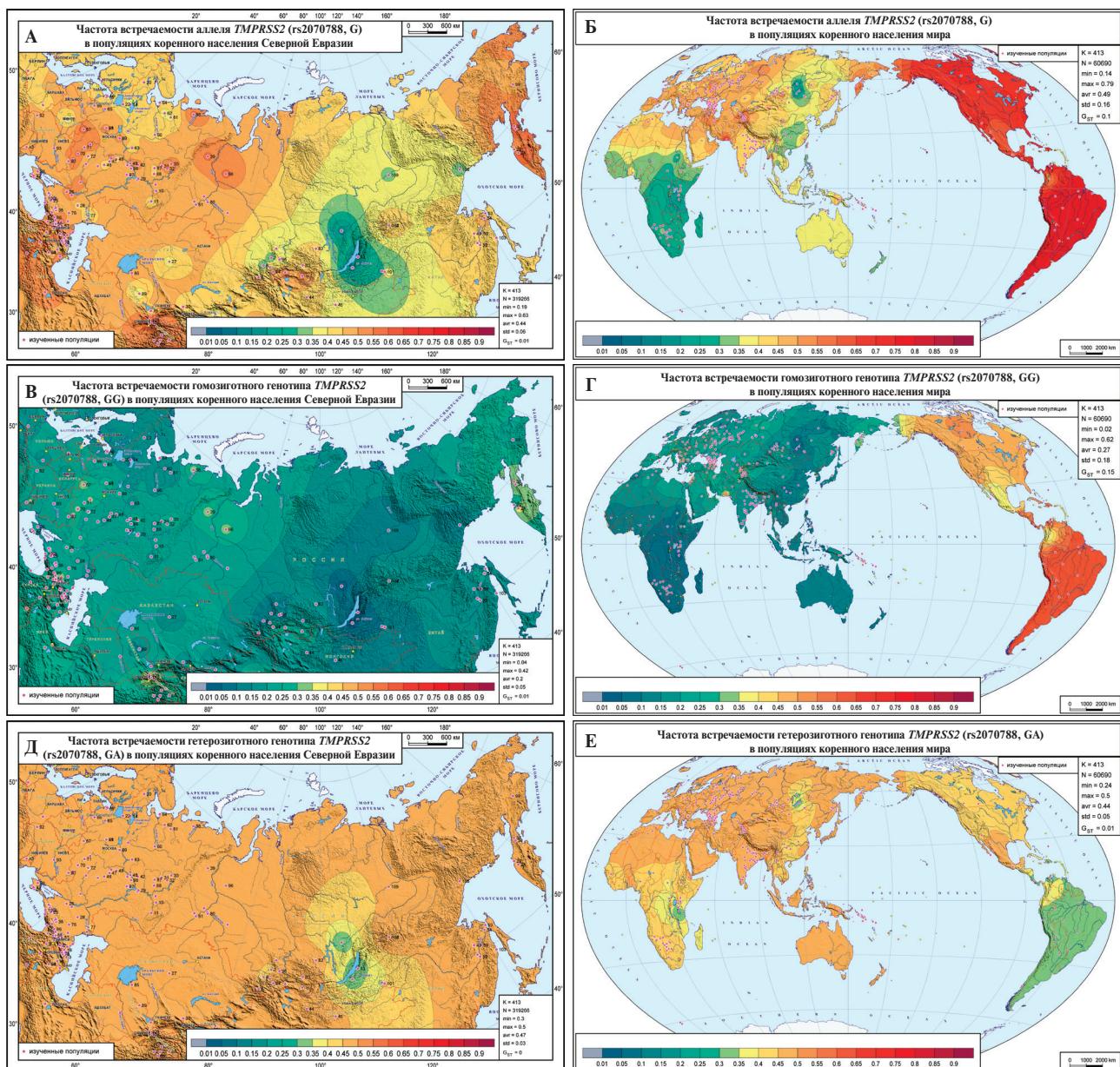


Рис. 3 Геногеография частот аллеля и генотипов *TMPRSS2* (rs2070788), связанных с тяжелым течением COVID-19 в коренном народонаселении Северной Евразии и мира: А, Б — геногеография аллеля G; В, Г — геногеография гомозиготы GG; Д, Е — геногеография гетерозиготы GA.

Примечание: на геногеографических картах низкие частоты обозначены холодными тонами, средние частоты (0,3-0,6) — желтыми тонами, высокие частоты — красными тонами. COVID-19 — COrona VIrus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция 2019 г.).

рых популяциях Кавказа (у грузинских популяций $q_{\min}=0,24$).

В мировом народонаселении основная часть популяций находится в узком диапазоне частот гетерозиготы GA ($0,40 < q < 0,50$), падая до $q=0$ у народов Африки южнее Сахары.

В целом геногеографические ландшафты аллелей и генотипов *TLR3* (rs3775291) указывают на сложную историю адаптации человеческих популяций к различным патогенам и экологическим условиям. В Африке южнее Сахары, где наблюдаются максимальные частоты "рискового" аллеля A *TLR3*,

они могут обеспечивать определенные преимущества в борьбе с инфекциями, распространенными в этом регионе. Дальнейшие исследования генетического ландшафта иммунных генов, таких как *TLR3*, в различных популяциях мира помогут лучше понять сложные механизмы адаптации человека к окружающей среде и болезням [19-22].

3. Пространственная изменчивость *TMPRSS2* (rs2070788) в коренном населении России и мира

Геногеография аллеля G. Пространственная изменчивость аллеля G *TMPRSS2* (rs2070788), связанного со снижением иммунного ответа, отлича-

ется волнообразной сменой повышения частот G до 0,8 и их снижения до 0,2 в Северной Евразии (рисунок 3 А). Но основная часть этого региона принадлежит области средних частот ($0,4 < q < 0,5$). Одна волна высоких частот ($0,50 < q < 0,60$) достигает максимума на Камчатке (варьируя $\sim q=0,60$ утельменов и коряков). Но другая волна охватывает значительную область от севера Западной Сибири до Кавказа, включая обских угрев, сибирских татар, европейских ненцев, часть народов Приуралья, центральные и юго-западные русские популяции, народы Кавказа. Всплески высоких частот выявлены у манси и луговых марийцев ($q_{MAX}=0,80$), эрзян Мордовии ($q=0,67$), крымских татар ($q=0,59$), русских популяций центральной России ($0,59 < q < 0,62$) и юго-западных областей РФ ($q=0,58$), в Осетии ($q=0,56$), в Дагестане ($q=0,56$). Повышенные частоты фиксируются на юге Северной Евразии (рисунок 3 А) не только на Кавказе, но и в Средней Азии ($q=0,61$ у янгобцев и таджиков Таджикистана).

Особое внимание привлекает область снижения частот G в Восточной Сибири с региональным минимумом у бурят ($q_{MIN}=0,19$) и низкими частотами у якутов ($q=0,35$) и эвенов ($q=0,34$). Важно подчеркнуть и резкие различия по частотам G в Южной Сибири: снижение частот наблюдается у северных алтайцев и шорцев ($q=0,31$), а также у хакасов ($q=0,36$), и дальше продолжается на юг к монголам-халха ($q=0,37$); однако у тувинцев частоты G выше средней ($q=0,55$).

Генетический ландшафт аллеля G *TMPRSS2* (rs2070788) (рисунок 3 Б) в коренном населении мира указывает, что область снижения частот в Восточной Сибири продолжается вдоль Восточной Азии до Юго-Восточной Азии и Океании ($q=0,34$). Основная область минимальных значений сосредоточена в населении Африки южнее Сахары, при этом мировой минимум ($q_{MIN}=0,14$ у пигмеев хадза) близок к минимуму Северной Евразии ($q_{MIN}=0,19$ у бурят). Область мировых максимумов (до $q_{MAX}=0,79$) сосредоточена в коренном населении обеих Америк, что объясняет повышение частот G у народов Дальнего Востока России.

Геногеография гомозиготы GG. Геногеографическая карта встречаемости гомозиготного генотипа GG rs2070788 *TMPRSS2* (рисунок 3 В), ассоциированного с тяжелыми формами течения заболевания COVID-19 [17], демонстрирует невысокие частоты по всей территории Северной Евразии ($q_{MEAN}=0,20$; $0,04 < q < 0,42$), а области снижения и повышения частот соответствуют ландшафту аллеля G (рисунок 3 А).

Распространение гомозиготного генотипа GG в коренном народонаселении мира (рисунок 3 Г) также вторит геногеографии аллеля G (рисунок 3 Б). Высокие частоты генотипа GG характерны для коренного населения обеих Америк: при средней для

Америки частоте $q_{MEAN}=0,50$ значения варьируют от $q=0,36$ в Гренландии до $q=0,62$ в Южной Америке. Практически вся территория Евразии, Африки, Океании и Австралии окрашена в цвета низких частот, варьируя от $q=0,02$ в Гренландии до неожиданного всплеска $q=0,53$ в Пакистане (рисунок 3 Г).

Геногеография гетерозиготы GA. Карта распространения гетерозиготы GA в Северной Евразии (рисунок 3 Д) при сравнении с картой гомозиготы (рисунок 3 В) показывает, что "рисковый" аллель в основном связан именно с гетерозиготным состоянием. При средней частоте $q_{MEAN}=0,47$ практически весь ареал Северной Евразии занят именно средними частотами GA, причем настолько, что максимальное значение ($q_{MAX}=0,50$) практически не отличается от среднерегионального. Пониженные частоты обнаруживаются только в Восточной Сибири у бурят ($q_{MIN}=0,30$), а также локальные минимумы возникают у астраханских татар ($q=0,41$) и вепсов ($q=0,45$).

В коренном народонаселении мира видим аналогичную картину (рисунок 3 Е) — на карте преобладают желто-оранжевые тона в интервале $0,40 < q < 0,50$. Понижение частот гетерозиготы GA характерно для коренного населения Южной Америки (до $q=0,33$), бурят Восточной Сибири ($q=0,30$) и достигает мирового минимума у пигмеев хадза (охотников-собирателей) в центральных районах Танзании ($q_{MIN}=0,24$).

В целом геногеографические ландшафты аллелей и генотипов *TMPRSS2* (rs2070788) выявляют сложную картину взаимодействия локальных адаптивных процессов и генетического дрейфа. Контраст в распределении генотипа GG rs2070788 *TMPRSS2* поднимает ряд важных вопросов. Высокая частота GG гомозиготы в коренном населении Америки может указывать на то, что данный генетический вариант давал определенное преимущество в прошлом, возможно, связанное с устойчивостью к инфекциям или способностью адаптироваться к местным условиям. Однако, учитывая связь с повышенным риском при COVID-19, он может отражать ситуацию, когда ранее выгодный вариант становится вредным в новых условиях [19-22]. Неожиданный всплеск частоты GG у народа макрани в Пакистане подчеркивает важность учета генетической истории и миграционных потоков для отдельных популяций.

Заключение

Биоинформационическими, статистическими и картографическими методами проведен анализ информации о коренном населении России и мира, полученной благодаря применению популяционных биобанков.

Рассмотренные геногеографические ландшафты коренного народонаселения Северной Евразии и мира (суммарно представлены >7000 индивидов)

трех генетических ДНК-маркеров, связанных с тяжелым течением COVID-19, прежде всего, указывают на наличие региональных закономерностей, которые важно учитывать при прогнозировании характера течения заболевания COVID-19 у пациентов и риска возникновения осложнений.

Геногеографические карты благодаря цветовой шкале позволяют сразу указать регионы, для коренных народов которых тот или иной маркер не создает ситуации серьезного риска тяжелого течения COVID-19, поскольку редко встречается в данном регионе (сине-голубые тона на карте), и четко выявить регионы с высоким риском (красные и оранжевые тона) тяжелого течения COVID-19. Следующий шаг после выявления общих региональных тенденций — обращение к таблице (Приложение), которая дает уже конкретную информацию о частотах аллелей и генотипов у каждого из изученных народов. Эта информация впервые извлечена биоинформационными методами из разнообразных источников о генофондах коренного народонаселения мира. Наиболее полно на картах и в таблице представлены коренные народы России и сопредельных стран, благодаря огромному массиву собственных данных (>4000 индивидов), также представленных впервые [16-18, 23, 24].

Геногеографическая изменчивость частоты аллелей и генотипов трех ДНК-маркеров, ассоциированных с тяжелым течением заболевания COVID-19 — *NFKBIA* (rs696), *TLR3* (rs3775291) и *TMPRSS2* (rs2070788), — в коренном народонаселении Северной Евразии (к которой по сложившейся традиции относят население России и сопредельных стран бывшего СССР) отличается наибольшим генетическим разнообразием среди всех регионов мира. Но при этом Северная Евразия органически вписана в закономерности, наблюдаемые на всем евразийском континенте — от Западной и Южной Европы до Южной и Восточной Азии. Эти зако-

номерности находят свое продолжение на других континентах — и на севере Африки, и в Северной Америке, где Дальний Восток России, включая Камчатку, создает переходную зону между коренным населением Евразии и Америки. Особое место из всех региональных генофондов мира занимает коренное население Африки южнее Сахары: как правило, оно гомогенно по исследованным маркерам и отличается от евразийских закономерностей.

Частоты "рисковой" гомозиготы GG маркера *NFKBIA* (rs696) в коренном населении Северной Евразии в среднем высоки ($q_{MEAN}=0,55$) и растут с запада на восток в максимально широком диапазоне: от $q_{MIN}=0,08$ (у ижоры на северо-западе России) до $q_{MAX}=0,92$ (у охотских эвенов на Дальнем Востоке). Для двух других маркеров *TLR3* (rs3775291) и *TMPRSS2* (rs2070788) в популяциях Северной Евразии выявлены высокие значения частот гомозигот, не связанных с повышением риска осложнений COVID-19. Локальные всплески и падения частоты исследованных ДНК-маркеров на в коренном народонаселении Северной Евразии чаще всего наблюдаются у относительно изолированных и малочисленных популяций, что может быть следствием случайного дрейфа генов.

В целом, анализ генетической изменчивости *NFKBIA* (rs696), *TLR3* (rs3775291) и *TMPRSS2* (rs2070788) демонстрирует сложное взаимодействие генетических факторов, географических факторов и исторических событий, которые формируют генетический ландшафт человечества. Понимание этих сложных взаимодействий позволит разработать более эффективные стратегии профилактики и лечения COVID-19, учитывая генетические особенности различных популяций.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Yildirim Z, Sahin OS, Yazar S, et al. Genetic and epigenetic factors associated with increased severity of Covid-19. *Cell Biol Int.* 2021;45(6):1158-74. doi:10.1002/cbin.11572.
- Ishak A, Mehendale M, AlRawashdeh MM, et al. The association of COVID-19 severity and susceptibility and genetic risk factors: A systematic review of the literature. *Gene.* 2022;836:146674. doi:10.1016/j.gene.2022.146674.
- Camblor DG, Miranda D, Albaiceta GM, et al. Genetic variants in the NF-κB signaling pathway (NFKB1, NFKBIA, NFKBIZ) and risk of critical outcome among COVID-19 patients. *Human Immunol.* 2022;83(8-9):613-7. doi:10.1016/j.humimm.2022.06.002.
- Tanha HM, Sathyaranayanan A, Mehta D, et al. Shared genetic influences between blood analyte levels and risk of severe COVID-19. *Cell Rep.* 2022;41(8):111708. doi:10.1016/j.celrep.2022.111708.
- Velavan TP, Pallerla SR, Rüter J, et al. Host genetic factors determining COVID-19 susceptibility and severity. *eBioMedicine.* 2021;72:103629. doi:10.1016/j.ebiom.2021.103629.
- Gupta K, Kaur G, Pathak T, et al. Systematic review and meta-analysis of human genetic variants contributing to COVID-19 susceptibility and severity. *Gene.* 2022;844:146790. doi:10.1016/j.gene.2022.146790.
- Cappadona C, Rimoldi V, Paraboschi EM, et al. Genetic susceptibility to severe COVID-19. *Infect Genet Evol.* 2023;110:105426. doi:10.1016/j.meegid.2023.105426.
- Srivastava S, Kumari B, Garg I, et al. Gene variants in pro-coagulant and anti-coagulant genes could be prognostic genetic markers of COVID-19 susceptibility. *Heliyon.* 2022;8(11):e11536. doi:10.1016/j.heliyon.2022.e11536.
- Wu P, Ding L, Li X, et al. Trans-ethnic genome-wide association study of severe COVID-19. *Commun Biol.* 2020;4(1):1034. doi:10.1038/s42003-021-02549-5.
- Balanovsky O, Petrushenko V, Mirzaev K, et al. Variation of Genomic Sites Associated with Severe Covid-19 Across Populations: Global and National Patterns. *Pharmgenomics Pers Med.* 2021;14:1391-402. doi:10.2147/PGPM.S320609.

11. Balanovska EV, Gorin IO, Petrushenko VS, et al. Geographic distribution of the LZTFL1 SNP markers associated with severe COVID-19 in Russia and worldwide. *Bulletin of RSMU*. 2022;5:31-40. (In Russ.) Балановская Е. В., Горин И. О., Петрушенко В. С. и др. Геногеография в России и мире SNP-маркеров гена LZTFL1, ассоциированных с тяжелым течением COVID-19. *Вестник РГМУ*. 2022;5:31-40. doi:10.24075/vrgmu.2022.047.
12. Balanovska EV, Zhabagin MK, Agdzhoyan AT, 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.
13. Courtois G. The NF-κB signaling pathway in human genetic diseases. *Cell Mol Life Sci*. 2005;62(15):1682-91. doi:10.1007/s00018-005-5031-5.
14. Dhangadamajhi G, Rout R. Association of TLR3 functional variant (rs3775291) with COVID-19 susceptibility and death: a population-scale study. *Human Cell*. 2021;34(3):1025-7. doi:10.1007/s13577-021-00510-6.
15. Abrahão SMJ, Silva VMC, Brito SA, et al. Analysis of associations between the TLR3 SNPs rs3775291 and rs3775290 and COVID-19 in a cohort of professionals of Belém-PA, Brazil. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1320701. doi:10.3389/fcimb.2023.1320701.
16. Teimouri H, Maali A. Single-Nucleotide Polymorphisms in Host Pattern-Recognition Receptors Show Association with Antiviral Responses against SARS-CoV-2, in-silico Trial. *J Med Microbiol Infect Dis*. 2020;8(2):65-70. doi:10.29252/JoMMID.8.2.65.
17. Wulandari L, Hamidah B, Pakpahan C, et al. Initial study on TMPRSS2 p.Val160Met genetic variant in COVID-19 patients. *Hum Genomics*. 2021;15(1):29. doi:10.1186/s40246-021-00330-7.
18. Pandey RK, Srivastava A, Singh PP, et al. Genetic association of TMPRSS2 rs2070788 polymorphism with COVID-19 case fatality rate among Indian populations. *Infect Genet Evol*. 2022;98:105206. doi:10.1016/j.meegid.2022.105206.
19. Pati A, Padhi S, Chaudhury S, et al. TLR3 (rs3775291) variant is not associated with SARS-CoV-2 infection and related mortality: a population-based correlation analysis. *Human Cell*. 2021;34(4):1274-7. doi:10.1007/s13577-021-00530-2.
20. Faridzadeh A, Mahmoudi M, Rahimlou B, et al. Association between TMPRSS2 rs2070788 polymorphism and COVID-19 severity: a case-control study in multiple cities of Iran. *Front Med*. 2024;11:1425916. doi:10.3389/fmed.2024.1425916.
21. Samy W, Gaber OA, Amer RM, et al. Role of ACE2 and TMPRSS2 polymorphisms in clinical severity and outcomes of COVID-19 in Egypt. *Afr J Lab Med*. 2024;13(1):2375. doi:10.4102/ajlm.v13i1.2375.
22. Zhao X, He J, Xie G, et al. Genetic variations in inflammation-related genes and their influence on the susceptibility of pediatric acute lung injury in a Chinese population. *Gene*. 2019;687:16-22. doi:10.1016/j.gene.2018.11.009.
23. Chang CC, Chow CC, Tellier LCAM, et al. Second-generation PLINK: rising to the challenge of larger and richer datasets. *GigaScience*. 2015;4:7. doi:10.1186/s13742-015-0047-8.
24. Koshel SM. Geoinformation technologies in gene geography. *Modern Geographical Cartography*. Moscow: "Data+". 2012;158-66. (In Russ.) Кошель С. М. Геоинформационные технологии в геногеографии. В кн: Современная географическая картография. М: Дата+. 2012;158-66.

Приложение

Группа коренного населения	Уровень иерархии	Метапопуляция	Максимальный размер выборки	Номер на карте	Генотипы	Частоты аллелей и генотипов
				NFKB1A rs696	TLRR3 rs3775291	TMPRSS2 rs2070788
РОССИЯ И СОПРЕДЕЛЬНЫЕ СТРАНЫ						
Европейская часть северной Евразии						
Северо-Запад России	регион	216	0,57	0,33	0,49	0,27
Волынь, ижора, вепсы	метапопуляция	Волынь, ижора, вепсы	79	15	0,50	0,25
Ижора	метапопуляция	Прибалтийско-финские народы	137	20	0,62	0,39
Вепсы	метапопуляция	Волынь, ижора, вепсы	32	14	0,69	0,47
Карелы Тверские	метапопуляция	Волынь, ижора, вепсы	39	16	0,28	0,08
Карелы южные	метапопуляция	Прибалтийско-финские народы	37	21	-	-
Финны ингерманландцы	метапопуляция	Прибалтийско-финские народы	58	22	0,64	0,41
Эстонцы	метапопуляция	—	31	GG	0,48	0,23
Север Европейской части России	регион	345	0,64	0,41	0,46	0,31
Русские северные (Архангельская область)	метапопуляция	Русские северные (Архангельская область)	135	61	0,72	0,51
Поморы	популяция	—	161	64	0,60	0,36
Русские северные (Архангельская область, Красноборский район)	популяция	Русские северные (Архангельская область)	48	60	0,73	0,54
Русские северные (Архангельская область, Пинежский район)	популяция	Русские северные (Архангельская область)	86	62	0,72	0,52

Группа коренного населения	Уровень иерархии	Метапопуляция	Максимальный размер выборки	Номер на карте	NFKB1A rs696	Частоты аллелей и генотипов
Русские популяции центральной и южной России	регион	320	0,58	0,34	0,49	TLRR3 rs3775291
Казаки (донские, кубанские, некрасовские, терские)	метапопуляция	Казаки (донские, кубанские, некрасовские, терские)	55	25	0,63	0,40
Русские (Белгородская, Калужская, Курская, Орловская области)	метапопуляция	Русские (Белгородская, Калужская, Курская, Орловская области)	44	70	0,59	0,35
Русские (Брянская, Смоленская, Тверская области)	метапопуляция	Русские (Брянская, Смоленская, Тверская области)	51	67	0,50	0,25
Русские (Воронежская, Рязанская, Тамбовская области)	метапопуляция	Русские (Воронежская, Рязанская, Тамбовская области)	45	72	0,56	0,31
Русские (Новгородская, Псковская области)	метапопуляция	Русские (Новгородская, Псковская области)	49	65	0,61	0,37
Казаки (некрасовские)	популяция	Казаки (донские, кубанские, некрасовские, терские)	27	26	—	—
Русские (Нижегородская область)	популяция	—	26	71	—	—
Русские (Псковская область)	популяция	Русские (Новгородская, Псковская область)	30	66	0,63	0,40
Русские (Тверская область)	популяция	Русские (Брянская, Смоленская, Тверская область)	38	68	0,56	0,31
Русские (Ярославская область)	популяция	—	50	69	—	—
Степь европейской части России	регион	141	0,70	0,49	0,42	0,30
Европейская степь	метапопуляция	Европейская степь	142	78	0,66	0,44
Ногайцы ставропольские	популяция	Европейская степь	36	76	0,60	0,36
Калмыки	популяция	—	66	28	0,73	0,53
Татары астраханские	популяция	Европейская степь	26	77	—	—

Группа коренного населения	Уровень иерархии	Метапопуляция	Максимальный размер выборки	Номер на карте	<i>NFKB1A</i> rs696	Частоты аллелей и генотипов	<i>TLRR3</i> rs2070788
Европа Восточная					гетерозигота AG	аллель G	гетерозигота AA
Украинцы восточные (левобережье Днепра)	метапопуляция	Украинцы восточные (левобережье Днепра)	61	90	0,61	0,37	0,48
Украинцы западные (правобережье Днепра)	метапопуляция	Украинцы западные (правобережье Днепра)	51	93	0,54	0,29	0,50
Белорусы	популяция	—	50	12	0,55	0,30	0,50
Украинцы западные (Ивано-Франковская, Львовская, Ровенская, Тернопольская, Хмельницкая области)	популяция	Украинцы западные (правобережье Днепра)	31	92	0,53	0,28	0,50
Украинцы северо-восточные (Полтава, Сумы, Чернигов)	популяция	Украинцы восточные (левобережье Днепра)	45	91	—	—	0,32
Кавказ и Край Общности							
Кавказ Восточный и Центральный регион					0,62	0,38	0,47
Аваро-андо-цезы (аварцы, дидойцы, гинуухы)	метапопуляция	Аваро-андо-цезы (аварцы, дидойцы, гинуухы)	50	1	0,55	0,30	0,49
Восточно-лезгинская группа (агульцы, табасараны, лезгины)	метапопуляция	Восточно-лезгинская группа (агульцы, табасараны, лезгины)	35	2	0,67	0,45	0,44
Даргинская и лакская группы (даргинцы, кайтагцы, кубачинцы, лакцы)	метапопуляция	Даргинская и лакская группы (даргинцы, кайтагцы, кубачинцы, лакцы)	36	18	0,60	0,36	0,48
Западно-лезгинская группа (рутульцы, цахуры)	метапопуляция	Западно-лезгинская группа (рутульцы, цахуры)	43	73	—	—	0,21
Нахские народы (ингуши, чечены)	метапопуляция	Нахские народы (ингуши, чечены)	44	57	0,59	0,35	0,48
Осетины	метапопуляция	Осетины	39	59	0,65	0,43	0,45
Фарсиязычные популяции	метапопуляция	Фарсиязычные популяции	41	94	0,61	0,37	0,48
Азербайджанцы	популяция	—	70	5	0,54	0,29	0,50

Группа коренного населения	Уровень иерархии	Метапопуляция	Максимальный размер выборки	Номер на карте	Частоты аллелей и генотипов	
				<i>NFKB1A</i> rs696	<i>TLRR3</i> rs3775291	<i>TMRSS2</i> rs2070788
Лезгины	популяция	Восточно-лезгинская группа (агулыны, табасараны, лезгины)	26	3	аллель G гомозигота GG	аллель A гетерозигота AG
Западный Кавказ, Закавказье, Крым	регион	274	0,64	0,40	0,46	-
Адыгейцы	метапопуляция	Адыгейцы	45	4	-	-
Армяне	метапопуляция	Армяне	36	9	0,65	0,43
Грузия	метапопуляция	Грузия	25	17	0,70	0,49
Крым	метапопуляция	Крым	67	36	0,59	0,35
Народы Каракаевско-Черкесской Республики (абазинцы, абхазы, кабардинцы, черкесы)	метапопуляция	Народы Каракаевско-Черкесской Республики (абазинцы, абхазы, кабардинцы, черкесы, абазины, абхазы)	54	38	0,61	0,37
Тюрки Кавказа	метапопуляция	Тюрки Кавказа	40	86	0,68	0,46
Шапсуги, убыхи	метапопуляция	Шапсуги, убыхи	34	100	-	-
Тагары крымские (горные, южнобережные)	популяция	Крым	39	37	0,55	0,30
Урал	Общность					
Приуралье	регион	465	0,67	0,45	0,44	0,33
Коми-пермяки	метапопуляция	Коми-пермяки	99	31	0,77	0,59
Марийцы	метапопуляция	Марийцы	96	41	0,67	0,45
Мордовия	метапопуляция	Мордовия	113	47	0,69	0,47
Удмурты и башкиры	метапопуляция	Удмурты и башкиры	63	87	0,66	0,43
Чуваши	метапопуляция	Чуваши	94	97	0,57	0,32

Группа коренного населения	Уровень иерархии	Метапопуляция	Максимальный размер выборки	Номер на карте	Частоты аллелей и генотипов														
					<i>NFKB1A</i> rs696	аллель G	гетерозигота GG	аллель A	гетерозигота AG	аллель G	гетерозигота AA	гомозигота GG	гетерозигота GA						
Коми-пермяки северные	популяция	Коми-пермяки	27	32	-	-	-	0,37	0,14	0,47	-	-	-						
Коми-пермяки южные	популяция	Коми-пермяки	53	33	-	-	-	0,32	0,10	0,44	-	-	-						
Марийцы горные	популяция	Марийцы	33	40	-	-	-	0,41	0,17	0,48	-	-	-						
Марийцы луговые	популяция	Марийцы	61	42	-	-	-	0,30	0,09	0,42	0,80	0,63	0,32						
Мордва-мокша	популяция	Мордовия	31	46	-	-	-	0,31	0,09	0,43	-	-	-						
Мордва-эрзя	популяция	Мордовия	66	48	-	-	-	0,43	0,19	0,49	0,67	0,45	0,44						
Удмурты	популяция	Удмурты и бессермяне	53	88	0,65	0,42	0,45	0,37	0,14	0,47	0,43	0,18	0,49						
Чуваши средненизовые (анатоги)	популяция	Чуваши	53	98	0,56	0,31	0,49	0,25	0,06	0,38	-	-	-						
Южный Урал										регион	165	0,70	0,49	0,42	0,31	0,09	0,45	0,21	0,50
Татары пололжские (казанские, кришены, мишари, татары Башкирии)	метапопуляция	Татары пололжские (казанские, кришены, мишари, татары Башкирии)	55	79	0,67	0,45	0,44	0,34	0,11	0,45	0,50	0,25	0,25	0,50	0,50	0,50	0,25	0,50	
Башкиры северные	популяция	-	35	10	-	-	-	0,27	0,07	0,40	-	-	-	-	-	-	-	-	
Башкиры южные	популяция	-	75	11	0,78	0,61	0,34	0,30	0,09	0,42	0,42	0,18	0,49	-	-	-	-	-	
Сибирь										Общность									
Западная Сибирь	популяция	212	0,79	0,62	0,33	0,29	0,08	0,41	0,56	0,31	0,49								
Татары сибирские	метапопуляция	Татары сибирские	95	80	0,75	0,56	0,38	0,33	0,11	0,44	0,49	0,24	0,50						
Манси	популяция	-	40	39	-	-	-	0,20	0,04	0,32	0,80	0,63	0,32						
Татары сибирские ялуторовские	популяция	Татары сибирские	29	81	-	-	-	0,26	0,07	0,38	0,79	0,63	0,33						
Ханты	популяция	-	56	96	0,89	0,80	0,19	0,21	0,04	0,33	-	-	-						
Южная Сибирь	популяция	252	0,83	0,69	0,28	0,24	0,06	0,36	0,41	0,17	0,48								
Алтайцы северные и южные	метапопуляция	Алтайцы северные и южные	58	7	0,84	0,70	0,27	0,24	0,06	0,37	0,31	0,10	0,43						
Тувинцы	метапопуляция	Тувинцы	40	84	0,86	0,74	0,24	0,18	0,03	0,29	0,55	0,30	0,50						
Хакасы	метапопуляция	Хакасы	32	95	0,83	0,69	0,28	0,25	0,06	0,38	0,36	0,13	0,46						
Алтайцы северные	популяция	Алтайцы северные и южные	43	6	-	-	-	0,21	0,04	0,33	-	-	-						
Алтайцы южные	популяция	-	49	8	-	-	-	0,30	0,09	0,42	-	-	-						

Группа коренного населения	Уровень иерархии	Метапопуляция	Максимальный размер выборки	Номер на карте	Частоты аллелей и генотипов			
					<i>NFKB1A</i> rs696	<i>TLRR3</i> rs3775291	<i>TLRR3</i> rs2070788	<i>TMRSS2</i>
Тофаллары	популяция —	29	83	—	аллель G	гетерозигота AG	аллель A	гомозигота AA
Тувинцы-толжинцы	популяция —	44	82	—	—	—	0,28	0,08
Дальний Восток, Восточная Сибирь								
Восточная Сибирь			регион	133	0,84	0,71	0,27	0,08
Буряты	метапопуляция	Буряты	41	13	0,78	0,61	0,34	0,27
Эвенки Байкала и хамнигане	метапопуляция	Эвенки Байкала и хамнигане	51	101	0,82	0,67	0,30	0,25
Эвенки Забайкалья	популяция	Эвенки Байкала и хамнигане	41	102	—	—	0,26	0,07
Якуты	популяция —	—	41	109	0,91	0,84	0,16	0,32
Дальний Восток			регион	532	0,90	0,81	0,18	0,33
Коряки	метапопуляция	Коряки	82	35	0,91	0,83	0,16	0,51
Нанайцы	метапопуляция	Нанайцы	119	49	0,92	0,85	0,15	0,20
Народы Амура	метапопуляция	Народы Амура	57	52	0,86	0,74	0,24	0,26
Эвенки Дальнего Востока, орохи	метапопуляция	Эвенки Дальнего Востока, орохи	69	103	0,83	0,69	0,28	0,25
Ительмены	популяция —	—	29	24	0,93	0,87	0,13	0,52
Коряки	популяция	Коряки	58	34	0,90	0,80	0,19	0,52
Нанайцы (Нижний Амур)	популяция	Нанайцы	26	50	—	—	0,33	0,11
Нанайцы (Верхний, Средний Амур)	популяция	Нанайцы	60	51	0,93	0,86	0,14	0,20
Нивхи	популяция	Народы Амура	27	53	0,83	0,69	0,28	0,08
Ульчи	популяция	Народы Амура	25	54	0,86	0,74	0,24	0,24
Чукчи	популяция —	—	60	99	0,88	0,78	0,21	0,35
Эвенки Амура	популяция	Эвенки Дальнего Востока, орохи	55	104	0,83	0,68	0,29	0,08
Эвенки Камчатки	популяция —	—	31	105	0,95	0,91	0,09	0,23
Эвенки охотские	популяция —	—	57	106	0,96	0,92	0,08	0,35

Группа коренного населения	Уровень иерархии	Метапопуляция	Максимальный размер выборки	Номер на карте	<i>NFKB1A</i> rs696	Частоты аллелей и генотипов	<i>TMPRSS2</i> rs2070788				
ЦентRALная Азия	Общность				аллель G	гетерозигота AG	<i>TLRR3</i> rs3775291				
Центральная Азия	регион	415	0,72	0,52	0,40	0,32	0,10	0,44	0,38	0,15	0,47
Дунгане, уйгуры	метапопуляция	34	19	0,73	0,53	0,39	0,32	0,10	0,44	-	-
Народы Памира северные	метапопуляция	44	55	-	-	0,34	0,12	0,45	-	-	-
Таджики, ятнобы	метапопуляция	41	108	0,59	0,35	0,48	0,31	0,09	0,43	0,61	0,37
Таджикистан	метапопуляция	Таджикистан	118	-	0,68	0,46	0,44	0,30	0,09	0,42	0,52
Туркмены, каракалпаки	метапопуляция	Туркмены, каракалпаки	30	85	0,74	0,55	0,38	0,32	0,10	0,43	-
Казахи	популяция	-	55	27	-	-	0,33	0,11	0,44	-	-
Киргизы	популяция	-	51	30	0,73	0,54	0,39	0,34	0,12	0,45	0,41
Монголы (не халх)	популяция	-	102	44	0,69	0,47	0,43	0,31	0,10	0,43	0,45
Монголы (халх)	популяция	-	55	45	0,74	0,55	0,38	0,31	0,10	0,43	0,37
Народы Памира южные	популяция	-	28	56	-	-	0,27	0,07	0,39	-	-
Таджики	популяция	Таджики, ятнобы	30	107	-	-	0,25	0,06	0,38	0,58	0,34
Узбеки	популяция	-	40	89	0,67	0,45	0,44	0,24	0,06	0,36	0,13
РЕГИОНЫ МИРА											
Европа	Общность										
Европа	регион	933	0,42	0,18	0,49	0,55	0,30	0,49	0,46	0,21	0,50
Европа Запад и ЮГ	метапопуляция	Европа Запад и ЮГ	151	GG	0,64	0,41	0,46	0,24	0,06	0,36	0,47
Популяции Северных Балкан	метапопуляция	Популяции Северных Балкан	75	GG	0,42	0,17	0,49	0,49	0,24	0,50	0,45
Популяции Северной Европы	метапопуляция	Популяции Северной Европы	37	GG	-	-	0,53	0,28	0,50	0,43	0,19
Популяции Центральных Балкан	метапопуляция	Центральных Балкан	80	GG	0,52	0,27	0,50	0,33	0,11	0,44	0,47
Популяции Центральной Европы	метапопуляция	Центральной Европы	97	GG	0,50	0,25	0,50	0,47	0,22	0,50	0,43
Популяции Южных Балкан	метапопуляция	Популяции Южных Балкан	97	GG	0,47	0,22	0,50	0,51	0,26	0,50	0,47
Славяне Балкан	метапопуляция	Славяне Балкан	70	74	-	-	0,29	0,09	0,41	-	-

Группа коренного населения	Уровень иерархии	Метапопуляция	Максимальный размер выборки	Номер на карте	Частоты аллелей и генотипов
				<i>NFKBIA</i> rs696	<i>TLRR3</i> rs3775291
Французы, испанцы, баски	метапопуляция	Французы, испанцы, баски	160	GG	0,41
Юго-восточная Европа	метапопуляция	Юго-восточная Европа	177	GG	0,48
Баски	популяция	Французы, испанцы, баски	25	GG	-
Венгры	популяция	Популяции Северных Балкан	34	GG	0,41
Греки	популяция	Популяции Южных Балкан	58	GG	0,47
Ирландцы	популяция	-	30	GG	0,30
Испанцы	популяция	Французы, испанцы, баски	68	GG	0,37
Итальянцы	популяция	-	62	GG	0,39
Македонцы	популяция	Славяне Балкан	60	GG	-
Поляки	популяция	Популяции Центральной Европы	40	GG	-
Румыны	популяция	Популяции Северных Балкан	26	GG	0,40
Сардинцы	популяция	-	28	GG	-
Французы	популяция	Французы, испанцы, баски	65	GG	0,41
Шотландцы	популяция	-	43	GG	0,33
Азия					
Общность					
Восточная Азия	регион	238	0,49	0,24	0,50
Популяции Северного Китая	метапопуляция	Популяции Северного Китая	47	GG	-
Популяции Юго-Восточной Азии	метапопуляция	Популяции Юго-Восточной Азии	71	GG	0,55
Популяции Южного Китая	метапопуляция	Популяции Южного Китая	40	GG	0,39
Китайцы (хань)	популяция	-	45	GG	0,48
Японцы	популяция	-	29	GG	0,46
Южная Азия	регион	455	0,52	0,27	0,50
Индийцы	метапопуляция	Индийцы	285	GG	0,52

Группа коренного населения	Уровень иерархии	Метапопуляция	Максимальный размер выборки	Номер на карте	Частоты аллелей и генотипов								
					<i>NFKB1A</i> rs696	аллель G	гомозигота GG	аллель A	гетерозигота AG	аллель G	гомозигота GG	гетерозигота GA	
Пакистанцы	метапопуляция	Пакистанцы	170	GG	0,51	0,26	0,50	0,46	0,21	0,50	0,49	0,24	0,50
Брагуи	популяция	Пакистанцы	25	GG	—	—	—	—	—	—	0,38	0,14	0,47
Буруно	популяция	Пакистанцы	25	GG	—	—	—	—	—	—	0,54	0,29	0,50
Макрани	популяция	Пакистанцы	25	GG	—	—	—	—	—	—	0,72	0,52	0,40
Средний Восток				398	0,47	0,22	0,50	0,55	0,31	0,49	0,47	0,22	0,50
Арабы	метапопуляция	Арабы	49	GG	0,47	0,22	0,50	0,34	0,11	0,45	0,42	0,18	0,49
Иранцы	метапопуляция	Иранцы	66	GG	0,52	0,28	0,50	0,61	0,37	0,48	0,51	0,26	0,50
Популяции Анатолии и Леванта	метапопуляция	Популяции Анатолии и Леванта	147	GG	0,45	0,20	0,50	0,60	0,36	0,48	0,49	0,24	0,50
Белудинцы	популяция	—	46	GG	—	—	—	—	—	—	0,43	0,19	0,49
Друзы	популяция	—	44	GG	—	—	—	—	—	—	0,44	0,20	0,49
Ливанцы	популяция	Популяции Анатолии и Леванта	28	GG	—	—	—	—	—	—	0,50	0,25	0,50
Палестинцы	популяция	—	46	GG	—	—	—	—	—	—	0,47	0,22	0,50
Турки	популяция	Популяции Анатолии и Леванта	83	GG	0,42	0,17	0,49	0,61	0,37	0,48	0,51	0,26	0,50
Америка				Общность	0,29	0,09	0,41	0,51	0,26	0,50	0,71	0,50	0,41
Америка	регион	—	351	GG	0,32	0,10	0,44	0,57	0,32	0,49	0,69	0,47	0,43
Индийцы Канады и США	метапопуляция	Индийцы Канады и США	107	GG	0,41	0,17	0,48	0,56	0,31	0,49	0,61	0,38	0,47
Индийцы Мексики	метапопуляция	Индийцы Мексики	79	GG	0,20	0,04	0,32	0,44	0,19	0,49	0,79	0,62	0,33
Индийцы Южной Америки	метапопуляция	Индийцы Южной Америки	126	GG	0,79	0,63	0,33	0,35	0,12	0,45	0,60	0,36	0,48
Гренландцы	популяция	—	39	GG	0,13	0,02	0,22	0,54	0,29	0,50	0,70	0,50	0,42
Одживва	популяция	Индийцы Канады и США	33	GG	0,20	0,04	0,32	0,73	0,53	0,40	0,73	0,53	0,40

Группа коренного населения	Уровень иерархии	Метапопуляция	Максимальный размер выборки	Номер на карте	Частоты аллелей и генотипов
Океания и Австралия					<i>NFKB1A</i> rs696
Океания и Австралия	Общность	212	GG	0,56	0,32
Папуа - Новая Гвинея	метапопуляция	Папуа - Новая Гвинея	51	GG	0,49
Соломоновы острова	метапопуляция	Соломоновы острова	93	GG	0,60
Папуасы	популяция	Папуа - Новая Гвинея	30	GG	-
Африка	Общность	91	GG	0,52	0,27
Северная Африка	регион			0,50	0,63
Популяции Северной Африки	метапопуляция	Популяции Северной Африки	36	GG	0,48
Египтяне	популяция	Популяции Северной Африки	26	GG	-
Марокканцы	популяция	Популяции Северной Африки	27	GG	-
Мозабиты (берберы)	популяция	Популяции Северной Африки	29	GG	-
Африка южнее Сахары	регион			0,41	0,98
Популяции Африки южнее Сахары	метапопуляция	Популяции Африки южнее Сахары	348	GG	0,70
Популяции Западной Африки	метапопуляция	Популяции Западной Африки	152	GG	0,69
Эфиопия	метапопуляция	Эфиопия	29	GG	0,62
Жубван	популяция	Популяции Африки южнее Сахары	33	GG	0,77
Йоруба	популяция	Популяции Западной Африки южнее Сахары	108	GG	0,71
Сандае	популяция	Популяции Африки южнее Сахары	28	GG	0,37
Таа	популяция	Популяции Африки южнее Сахары	36	GG	0,71
Хадза	популяция	Популяции Африки южнее Сахары	29	GG	0,67
					<i>TLRR3</i> rs3775291
					<i>TMRSS2</i> rs2070788
					<i>gomezin-gota GG</i>
					<i>gomezin-gota AG</i>
					<i>gomezin-gota AA</i>
					<i>gomezin-gota AG</i>
					<i>gomezin-gota GA</i>