DOI: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-15-18

Полиморфизм гена лактазы C/T-13910 и антропометрические данные девочек, рожденных в городе Самаре

Н.В. Спиридонова, О.В. Сазонова, А.А. Безрукова

Аннотация

Цель — оценить распространенность полиморфизма C/T-13910 гена лактазы в популяции детей г. Самары и выявить взаимосвязь с ростом, массой тела и индексом массы тела.

Материал и методы. В исследование были включены 103 девочки в возрасте 3–6 лет. У них измеряли рост и массу тела, а также брали буккальные образцы для генотипирования активности лактазы (определения варианта C/T-13910).

Результаты. У девочек, рожденных и проживающих в г. Самаре, частота аллеля 13910-T составила 48,6%. Генотип CC выявлен у 51,4%, генотип CT — у 37,9% и генотип TT — у 10,7%. Не выявлено статистически значимой взаимосвязи между генотипом и массой тела и ростом, однако все дети с генотипом TT имели рост свыше 25 перцентиля, подавляющее большинство девочек с избыточной массой тела и ожирением (91%) имели генотип CC или генотип CT.

Ключевые слова: генотип лактазы, рост, вес, индекс массы тела.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Спиридонова Н.В., Сазонова О.В., Безрукова А.А. Полиморфизм гена лактазы C/T-13910 и антропометрические данные девочек, рожденных в городе Самаре. Наука и инновации в медицине. 2019;4(3):15-18.

doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-15-18

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Сведения об авторах

Спиридонова Н.В. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ИПО. ORCID: 0000-0003-3390-8034

Сазонова О.В. — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой гигиены питания с курсом гигиены детей и подростков. ORCID: 0000-0002-4130-492X

Безрукова А.А. — ассистент кафедры гигиены питания с курсом гигиены детей и подростков. ORCID: 0000-0002-3929-4187

Автор для переписки

Спиридонова Наталья Владимировна

Адрес: ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

E-mail: nvsipidonova@mail.ru

Тел.: + 7 (846) 207 19 68.

ИМТ — индекс массы тела.

Рукопись получена: 02.09.2019

Рецензия получена: 15.09.2019

Решение о публикации принято: 20.09.2019

Polymorphism of C/T-13910 lactase gene and anthropometric data of girls born in Samara

Natalia V. Spiridonova, Olga V. Sazonova, Alina A. Bezrukova

Abstract

Objectives — to assess the prevalence of C/T-13910 polymorphism of the lactase gene in the population of children in Samara and to identify the relationship with height, body weight and body mass index.

Material and methods. The study included 103 girls aged 3–6 years. Their height and body weight were measured, and buccal samples were taken to genotype lactase activity (determining the C/T-13910 variant).

Results. In girls born and living in Samara, the frequency of allele 13910-T was 48.6%. The CC genotype was detected in 51.4%, the CT genotype in 37.9% and the TT genotype in 10.7%. There was no statistically significant relationship between genotype and body weight and height, but all children with the TT genotype had a height of more than 25 percentiles, the vast majority of overweight and obese girls (91%) had the CC genotype or the CT genotype.

Keywords: lactase genotype, height, weight, body mass index.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Spiridonova NV, Sazonova OV, Bezrukova AA. Polymorphism of C/T-13910 lactase gene and anthropometric data of girls born in Samara. Science & Innovations in Medicine. 2019;4(3):15-18.

doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-15-18

Samara State Medical University (Samara, Russia)

Information about authors

Natalia V. Spiridonova — PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Institute of Postgraduate Education.

ORCID: 0000-0003-3390-8034

Olga V. Sazonova — PhD, Associate Professor, Head of the Department of food hygiene with the course of hygiene of children and adolescents.

ORCID: 0000-0002-4130-492X

Alina A. Bezrukova — assistant of the Department of food hygiene with the course of hygiene of children and adolescents. ORCID: 0000-0002-3929-4187

Corresponding Author

Natalia V. Spiridonova

Address: 89 Chapaevskaya st., Samara, Russia, 443099.

E-mail: nvsipidonova@mail.ru

Phone: +7 (846) 207 19 68.

Received: 02.09.2019

Revision Received: 15.09.2019

Accepted: 20.09.2019

■ ВВЕДЕНИЕ

В молоке млекопитающих содержится углевод «молочный сахар» — лактоза, которая способствует всасыванию в кишечнике кальция, минеральных веществ, размножению кисломолочных бактерий. В желудочно-кишечном тракте лактоза расщепляется до глюкозы и галактозы под воздействием фермента лактазы. Лактаза вырабатывается в тонком кишечнике и появляется уже в 12–14 недель внутриутробного развития, достигая максимума в сроке 39–40 недель беременности.

Дети с момента рождения, включая недоношенных, способны усваивать материнское молоко, и активность лактазы у них высокая до возраста 3–8 лет. Активность фермента лактазы зависит от ряда факторов: особенностей питания, от перенесенных заболеваний кишечника (инфекций, пищевой аллергии, целиакии, лямблиоза, болезни Крона и других), от расы, генетических особенностей [1, 2].

Активность лактазы уменьшается в какой-то момент после периода отлучения у большинства млекопитающих и снижена у 68% взрослых людей. Однако у некоторых людей, особенно в популяции с историческим преобладанием в рационе молочной продукции, лактаза активна во взрослом возрасте. Эта черта называется лактазной персистенцией, а у людей с европейской родословной она связана с аллельным вариантом (-13910*T) гена лактазы MCM6 [3].

Существует 3 генотипа: С/С — генотип, связанный с непереносимостью лактозы у взрослых (не способны усваивать лактозу); С/Т — генотип, связанный с переменным уровнем активности лактазы (риск развития вторичной лактазной недостаточности); Т/Т — генотип, связанный с хорошей переносимостью лактозы у взрослых (легко усваивают молочные продукты).

Селекция сыграла важную роль в сохранении способности переваривать лактозу в зрелом возрасте (лактазная персистенция) в разных популяциях, которые практикуют пасторализм [4]. Распространенность гиполактазии по типу взрослых (первичная мальабсорбция лактозы, непостоянство лактазы) значительно варьирует между различными расами и популяциями: 20% латиноамериканских, азиатских и негроидных детей до 4 лет имеют признаки дефицита лактазы и мальабсорбции лактозы, однако у детей северных европейцев симптомы непереносимости лактозы не развиваются до 5 лет [5, 6].

В диагностике гиполактазии используют несколько лабораторных методов. Ранее распространенность гиполактазии определяли с помощью теста на толерантность к лактозе или теста на толерантность к лактозе с этанолом. Наиболее точный метод — прямое определение активности лактазы в биоптате слизистой оболочки тонкого кишечника; однако инвазивность теста не позволяет использовать его в повседневной практике и скрининге.

На территории России проведено несколько исследований распространенности гиполактазии. Установлено, что распространенность генотипа СС варьирует от 13% до 57% среди русских и до 94% — среди северных

народов (ненцы). При проведении генотипирования распространенность гиполактазии среди русских, проживающих в центральной части, варьировала от 36% до 50% и зависела от района проживания [7, 8].

Распространенность ожирения быстро увеличивается во всем мире одновременно с историческим сдвигом образа жизни от традиционных здоровых моделей к нездоровым. Однако причинно-следственные связи между факторами образа жизни и ожирением еще предстоит полностью выяснить. Данные о взаимосвязи ожирения с потреблением молока и полиморфизмом генов разноречивы. Так, изучение более 180 000 взрослых из 25 когорт убедительно доказало, что высокое потребление молочных продуктов было причинно связано с более высоким индексом массы тела (ИМТ). Однако увеличение массы тела происходило за счет увеличения мышечной массы и уменьшения жировых отложений [9].

Изучение аллельного полиморфизма гена лактазы в локусе -13910 в Португалии выявило частоту генотипов СС — 35,8%, СТ — 48,1% и ТТ — 16,1% и наличие существенных ассоциаций с антропометрическими переменными, связанными с ожирением, ИМТ, массой жира, а также с риском ожирения при полиморфизме лактазы С>Т [10]. При генотипировании испанцев также выявлено, что полиморфизм 13910 С > Т повышает восприимчивость к ожирению и патологиям, связанным с ожирением [11].

■ ЦЕЛЬ

Оценить распространенность аллельных вариантов гена лактазы С/Т-13910 в популяции девочек 3–6 лет, рожденных и проживающих в г. Самаре, и выявить взаимосвязь с ростом, массой тела и ИМТ детей.

Исследование проводилось на кафедре акушерства и гинекологии Института профессионального образования и на кафедре гигиены питания Самарского государственного медицинского университета (Самара, Россия) и ООО «ДНК-технология» (Москва, Россия).

Рисунок 1. Соотношение аллельных вариантов полиморфизма -13910 С/Т гена лактазы в популяции детей г. Самары.

Figure 1. Ratio of allele 13910-C/T polymorphism of the lactase gene in the population of children in Samara.

MCM6: -13910 C/T	Масса тела, центили													
	<3%		3–10%		10–25%		25–75%		75–90%		90–97%		>97%	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
CC	2	29	4	67	4	57	24	50	6	50	5	56	8	57
CT	4	57	2	33	2	29	17	35	6	50	3	33	5	36
TT	1	14	0	0	1	14	7	15	0	0	1	11	1	7

Таблица 1. Масса тела в зависимости от аллельных вариантов полиморфизма -13910 С/Т гена лактазы ($\chi^2 = 5,6$; $P = 0,935$)

Table 1. Body weight depending on allele 13910-C/T polymorphism of the lactase gene ($\chi^2 = 5.6$; $P = 0.935$)

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены девочки в возрасте от 3 до 6 лет, рожденные и проживающие в г. Самаре. Законные представители испытуемых дали письменное информированное согласие и заполнили анкету о своих личных данных, месте рождения детей. В исследование включены 103 девочки в возрасте 3–6 лет, обратившиеся к детскому гинекологу в рамках ежегодного медицинского осмотра. У всех девочек измеряли рост и массу тела и брали образцы буккальных клеток для генетического исследования.

Анализ генотипа

ДНК амплифицировали с помощью полимеразной цепной реакции. Используемый прямой праймер представлял собой 5' CCTCGTTAATACCCACTGACCTA-3', а обратный праймер представлял собой 5'-GTCACCTTTGATATGATGAGAGCA-3', который покрывал около 400 п.н. областей с обеих сторон варианта С/Т-13910.

Статистический анализ

Для проверки различий между группами генотипа использовался критерий хи-квадрат. Различия с уровнем достоверности $P < 0,05$ считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При изучении распространенности аллельных вариантов полиморфизма -13910 С/Т гена лактазы выявлено, что генотип ТТ имели 11 девочек (10,7%), генотип СТ – 39 девочек (37,9%) и генотип СС – 53 девочки (51,4%) (рисунк 1).

Рисунок 2. Рост в зависимости от аллельных вариантов полиморфизма -13910 С/Т гена лактазы ($\chi^2 = 10,7$; $P = 0,557$).

Figure 2. Height depending on allele 13910-C/T polymorphism of the lactase gene ($\chi^2 = 10.7$; $P = 0.557$).

Генотип	Ниже 25%		25% и выше, т.е. норма и выше	
	Абс.	%	Абс.	%
CC	7	50	46	52
CT	7	50	32	36
TT	0	0	11	12

Таблица 2. Рост в зависимости от аллельных вариантов полиморфизма -13910 С/Т гена лактазы ($\chi^2 = 2,4$; $P = 0,306$)

Table 2. Height depending on allele 13910-C/T polymorphism of the lactase gene ($\chi^2 = 2.4$; $P = 0.306$)

Поскольку рост и масса тела сильно зависят от возраста, анализировались только оценки по центильным коридорам. Центильные коридоры сформированы по массе тела в зависимости от возраста (таблица 1).

Центильные коридоры сформированы по росту в зависимости от возраста (рисунк 2).

Статистической значимости различий в росте девочек с различными полиморфизмами гена лактазы не выявлено, но можно заметить, что редкий полиморфизм ТТ гена лактазы МСМ6 представлен только у девочек с нормальным и повышенным относительно возраста ростом (от 25-го перцентиля и выше). При укрупнении градации роста ниже 25-го и выше 25-го перцентиля статистической значимости также выявлено не было (таблица 2).

Центильные коридоры сформированы по массе тела в зависимости от роста (рисунк 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Была определена фактическая распространенность генетического варианта, связанного с гиполактазией взрослого типа, одноосновный полиморфизм С/Т-13910 (rs 4988234) перед геном, кодирующим лактазу на хромосоме 2 в популяции девочек 3–6 лет, рожденных и проживающих в г. Самаре, и выявлено, что преобладают носители СС-генотипа – 51,4%.

Распространенность взрослого типа гиполактазии среди россиян, согласно предыдущим исследованиям, варьирует от 13% до 50–57% [7, 8]. Однако эти исследования изучали частоту персистентного/непостоянного

Рисунок 3. Соотношение массы тела и роста в зависимости от аллельных вариантов полиморфизма -13910 С/Т гена лактазы ($\chi^2 = 12,8$; $P = 0,387$).

Figure 3. Ratio of body weight and height depending on allele 13910-C/T polymorphism of the lactase gene ($\chi^2 = 12.8$; $P = 0.387$).

генотипа лактазы и не оценивали взаимосвязь с ростом, массой тела и ИМТ.

Выявлено, что все девочки с генотипом ТТ имели рост выше 25-го перцентиля, что, вероятно, связано не только с хорошей переносимостью молочных продуктов, но и усиленной абсорбцией кальция. Данное предположение основано на результатах исследований, в которых показано, что у лиц с генотипом ТТ имелась более высокая плотность трабекулы костей по сравнению с генотипами СС и СТ [12]. В исследовании R.I. Almon установлено, что потребление молока у 597 шведских детей положительно связано с ростом тела у подростков [13]. В нашем исследовании статистической значимости отличий по росту получено не было, что, возможно, связано с недостаточным размером выборки.

Подавляющее большинство детей (91%) из 22 девочек с избыточной массой тела и ожирением (ИМТ выше 90-го перцентиля) имели генотип СС (13 девочек) или генотип СТ (7 девочек). Наши данные согласуются с результатами зарубежных исследований. Так, в работе R.I. Almon при генотипировании 551 испанца, проживающего на Канарских островах, установлено, что полиморфизм 13910 С>Т повышает восприимчивость к ожирению и патологиям, связанным с ожирением [11]. Аналогичные данные получены в исследовании

580 португальских детей 6–12 лет: генотип С>Т может предрасполагать к абдоминальному ожирению [14]. Однако при изучении взаимосвязи потребления молока, генотипа и массы тела у 298 испанских детей (средний возраст 9,6 года) и 386 подростков (средний возраст 15,6 года) выявлено, что генотип СТ и ТТ связан с увеличением потребления молока, но не связан с более высокой массой тела [15].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У девочек в возрасте от 3 до 6 лет, рожденных и проживающих в г. Самаре, частота аллеля гена лактазы 13910-Т составила 48,6%. Генотип СС выявлен у 51,4% девочек, генотип СТ — у 37,9% и генотип ТТ — у 10,7%.

Не выявлено достоверной взаимосвязи между генотипом и массой тела и ростом у девочек, однако все дети с генотипом ТТ имели рост выше 25-го перцентиля, подавляющее большинство девочек (91% из 22 девочек) с избыточной массой тела и ожирением (ИМТ выше 90-го перцентиля) имели генотип СС (13 девочек) или генотип СТ (7 девочек). ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Buzás G, Fodor F, Csókay B. Accuracy of lactase gene C/T-13910 polymorphism and hydrogen breath test in a gastroenterology outpatient clinic: a retrospective study. *Orv Hetil.* 2016;157(25):1007–12. (In Hungarian). doi: 10.1556/650.2016.30462
2. Enko D, Rezanka E, Stolba R, Halwachs-Baumann G. Lactose malabsorption testing in daily clinical practice: a critical retrospective analysis and comparison of the hydrogen/methane breath test and genetic test (c/t-13910 polymorphism) results. *Gastroenterol Res Pract.* 2014;2014:464382. doi: 10.1155/2014/464382
3. Gerbault P. The onset of lactase persistence in Europe. *Hum Hered.* 2013;76(3-4):154–61. doi: 10.1159/000360136
4. Ranciaro A, Campbell MC, Hirbo JB, et al. Genetic origins of lactase persistence and the spread of pastoralism in Africa. *The American Journal of Human Genetics.* doi: 10.1016/j.ajhg.2014.02.009
5. Fang L, Ahn JK, Wodziak D, Sibley E. The human lactase persistence-associated SNP -13910*T enables in vivo functional persistence of lactase promoter-reporter transgene expression. *Hum Genet.* 2012;131(7):1153–9. doi: 10.1007/s00439-012-1140-z
6. Smith GD, Lawlor DA, Timpson NJ. Lactase persistence-related genetic variant: population substructure and health outcomes. *Eur J Hum Genet.* 2009;17(3):357–67. doi: 10.1038/ejhg.2008.156
7. Khabarova Y, Grigoryeva V, Tuomisto S, et al. High prevalence of lactase non-persistence among indigenous nomadic Nenets, north-west Russia. *Int J Circumpolar Health.* 2012;71:1–6. doi: 10.3402/ijch.v71i0.17898
8. Khabarova Y, Torniainen S, Nurmi H, et al. Prevalence of lactase persistent/non-persistent genotypes and milk consumption in a young population in north-west Russia. *World J Gastroenterol.* 2009;15(15):1849–53. doi: 10.3748/wjg.15.1849
9. Mendelian randomization of dairy consumption working group. Dairy consumption and body mass index among adults: mendelian randomization analysis of 184802 individuals from 25 studies. *Clin Chem.* 2018;64(1):183–191. doi: 10.1373/clinchem.2017.280701
10. Manco L, Dias H, Muc M, Padez C. The lactase -13910C>T polymorphism (rs4988235) is associated with overweight/obesity and obesity-related variables in a population sample of Portuguese young adults. *Eur J Clin Nutr.* 2017;71(1):21–24. doi: 10.1038/ejcn.2016.164
11. Almon R, Álvarez-León EE, Serra-Majem L. Association of the European lactase persistence variant (LCT-13910 C>T polymorphism) with obesity in the Canary Islands. *PLoS One.* 2012;7(8):e43978. doi: 10.1371/journal.pone.0043978
12. Tolonen S1, Laaksonen M, Mikkilä V, et al. Cardiovascular risk in young finns study group. Lactase gene c/t(-13910) polymorphism, calcium intake, and pQCT bone traits in Finnish adults. *Calcif Tissue Int.* 2011 Feb;88(2):153–61. doi: 10.1007/s00223-010-9440-6
13. Almon R, Nilsson TK, Sjöström M, Engfeldt P. Lactase persistence and milk consumption are associated with body height in Swedish preadolescents and adolescents. *Food Nutr Res.* 2011;55. doi: 10.3402/fnr.v55i0.7253
14. Albuquerque D, Nóbrega C, Manco L. The lactase persistence -13910C>T polymorphism shows indication of association with abdominal obesity among Portuguese children. *Acta Paediatr.* 2013;102(4):e153–7. doi: 10.1111/apa.12134
15. Almon R, Patterson E, Nilsson TK, Engfeldt P, Sjöström M. Body fat and dairy product intake in lactase persistent and non-persistent children and adolescents. *Food Nutr Res.* 2010;54. doi: 10.3402/fnr.v54i0.5141