



ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА ЧЕЛОВЕКА

© М. В. Соколова^{1,2}, Е. В. Васильев³,
А. И. Козлов^{1,4}, Д. В. Ребриков⁵,
С. С. Сенкеева⁶, Ж. М. Кожекбаева¹,
А. В. Люндуп⁷, Н. С. Свечникова⁷,
П. П. Огурцов⁷, Э. К. Хуснутдинова⁸,
Н. К. Янковский¹, С. А. Боринская¹

¹ Институт общей генетики
им. Н. И. Вавилова РАН, Москва;

² Московский государственный
университет им. М. В. Ломоносова,
биологический факультет, Москва;

³ Институт иммунологии, Москва;

⁴ Институт возрастной физиологии,
Москва;

⁵ ЗАО «НПФ ДНК-Технология»,
Москва;

⁶ Дуэзовский противотуберкулезный
диспансер, Алматы;

⁷ Российский университет дружбы
народов, Москва;

⁸ Институт биохимии и генетики
Уфимского научного центра РАН, Уфа

✿ **Ключевые слова:** первичная
гиполактазия, однонуклеотидный
полиморфизм, ДНК-диагностика,
популяции Евразии

ПОЛИМОРФИЗМ С/Т-13910 РЕГУЛЯТОРНОГО УЧАСТКА ГЕНА ЛАКТАЗЫ *LCT* И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГИПОЛАКТАЗИИ В ПОПУЛЯЦИЯХ ЕВРАЗИИ

✿ Генетически детерминированное отсутствие фермента лактазы у взрослых (первичная гиполактазия) является рецессивным признаком. Для некоторых популяций Европы показано, что первичная гиполактазия определяется носительством генотипа *CC* по полиморфизму *LCT**С/Т-13910. В данной работе установлены частоты аллелей и генотипов по полиморфизму *LCT**С/Т-13910 в 7 выборках (всего 346 индивидов), представляющих популяции Евразии (саамов, марийцев, русских Волго-Уральского региона, казахов, уйгуров, бурят, арабов). Для части данных и изученных ранее групп показано, что частоты генотипа *CC* близки к опубликованным клинико-эпидемиологическим данным по частотам гиполактазии в соответствующих группах либо в группах, ближайших к ним по географической локализации (у русских, украинцев, белорусов, кольских саамов, марийцев, коми-пермяков, удмуртов, горцев Памира и чукчей, иранцев и арабов). Для азиатских популяций полученные данные противоречивы и необходимы дополнительные исследования на выборках большего объема, чтобы уточнить генетическую детерминацию гиполактазии в этих популяциях. Полученные результаты в сочетании с установленной нами ранее в российской выборке ассоциацией генотипа *CC* с первичной гиполактазией указывают на то, что генотип *CC* по полиморфизму *LCT**С/Т-13910 является основным детерминантом развития первичной гиполактазии в популяциях европейской части России.

ВВЕДЕНИЕ

Первичная лактазная недостаточность (ОМIM 223100 — первичная гиполактазия или наследственная лактазная недостаточность) обусловлена генетически детерминированным снижением продукции фермента лактазы, которое проявляется в детском или юношеском возрасте. Ограниченная продукция лактазы проявляется в неспособности усваивать молочный сахар (лактозу). Первичная гиполактазия появляется в неспецифических абдоминальных симптомах (вздутии кишечника, расстройствах стула, тошноте), развивающихся после потребления продуктов, в значительных количествах содержащих лактозу [4]. На протяжении столетий основным таким продуктом являлось цельное молоко, но в современной пищевой промышленности лактоза в больших количествах добавляется в продукты быстрого приготовления, кондитерские и мясные изделия [10]. Выраженность симптомов гиполактазии зависит от индивидуальных физиологических особенностей человека, характера питания, а также состава микрофлоры кишечника. При исключении из диеты

цельного молока и переходе на продукты, не содержащие лактозу или характеризующиеся пониженным ее содержанием (таковы, например, кисломолочные продукты), у большинства пациентов симптомы гиполактазии исчезают [15].

У всех здоровых новорожденных лактаза вырабатывается в больших количествах, но уже к концу первого года жизни продукция фермента снижается в 2–4 раза [12]. Возрастная динамика этого процесса изучена недостаточно. Присущий данному индивиду уровень выработки фермента формируется между вторым и 20–21 годом жизни [42]. Насколько можно судить по немногочисленным публикациям, у народов Дальнего Востока переход к «взрослому» уровню выработки фермента происходит раньше (у японцев — на 5–6 году жизни [34]), у населения северо-западной Европы — позже (финны — в 20–21 год [38]). Частота первичной гиполактазии в различных регионах мира варьирует от 1–3 % у народов северо-запада Европы, до 90–100 % у коренного населения Африки, Азии и Латинской Америки [4, 5, 8, 22, 40, 44].

Согласно «культурно-генетической» гипотезе, с распространением молочного животноводства возникло давление отбора в пользу генотипов, обеспечивающих выработку фермента лактазы у взрослых [32]. На территории России частота лактазной недостаточности варьирует от 35 % в некоторых группах русских до 95 % у коренного населения Сибири и Дальнего Востока [4, 5].

Симптомы, характерные для ограниченной активности лактазы, проявляются и при вторичной гиполактазии, которая, в отличие от первичной, возникает вследствие имеющихся или перенесенных заболеваний и/или хирургических вмешательств [4]. Дифференциальная диагностика первичной и вторичной гиполактазии необходима у пациентов с рядом заболеваний желудочно-кишечного тракта для исключения часто назначаемой при этих заболеваниях «молочной диеты», которая может ухудшить состояние и затруднить диагностику и лечение основного заболевания. Диагностика гиполактазии важна и при обследовании и лечении детей младшего возраста с еще не полностью сформировавшимся лактазным фенотипом.

Прямая диагностика гиполактазии (анализ активности фермента в биоптатах стенки тонкой кишки) — инвазивный метод, мало применимый в клинике из-за травматичности и сложности. Наибольшее распространение получили косвенные методы: нагрузочные тесты лактозой, после которых определяется изменение содержания в крови или моче продуктов расщепления молочного сахара (глюкозы и галактозы) или изменения концентрации водорода в выдыхаемом воздухе; при этом необходимо учитывать и выраженность клинических симптомов (см. обзор [4]). Однако описанные методы недостаточно точны, а проведение нагрузочных проб

может ухудшить состояние пациента и не всегда применимо в педиатрической практике.

Разработка методов прямой ДНК-диагностики стала возможной после выявления ассоциированного с первичной гиполактазией однонуклеотидного полиморфизма С/Т-13910 в регуляторном участке гена лактазы *LCT*, который находится в локусе 2q21 [19]. При исследовании в Финляндии пациентов с первичной лактазной недостаточностью была обнаружена 100 % ассоциация генотипа СС по полиморфизму С/Т-13910 с проявлением данного фенотипа. У взрослых Т-аллель полиморфизма С/Т-13910 определяет в несколько раз более высокий уровень синтеза мРНК гена *LCT* чем С-аллель [31].

Однако способность к синтезу лактазы взрослыми — генетически гетерогенный признак [25, 33, 45]. Учитывая это, актуальной остается задача подтверждения ассоциации фенотипических проявлений гиполактазии с носительством аллелей, обнаруженных в финской выборке, у представителей других популяций. Установить или опровергнуть такую ассоциацию можно двумя способами либо непосредственным сопоставлением генотипов индивидов по полиморфизму *LCT**С/Т-13910, установленных молекулярными методами, и их фенотипов (наличие/отсутствие гиполактазии), установленных клинико-биохимическим анализом, либо в популяционном исследовании при сопоставлении частоты генотипа СС полиморфизма *LCT**С/Т-13910 и частоты гиполактазии в одних и тех же популяциях.

Ранее нами была показана ассоциация между результатами клинико-лабораторных анализов (нагрузочной пробы с измерением уровня глюкозы крови) и прямой ДНК-диагностикой гиполактазии в небольшой выборке взрослых добровольцев, представляющих жителей европейской части России [7]. Индивиды с клинически диагностированной гиполактазией имеют генотип СС по полиморфизму *LCT**С/Т-13910, тогда как лица с высокой активностью лактазы — генотипы СТ или ТТ. Нами также было показано, что частота носительства генотипа СС близка частоте клинически диагностированной гиполактазии в нескольких российских популяциях (русских, коми-пермяков, удмуртов) [1]. Чтобы расширить географический охват исследованных групп и установить распространенность аллеля Т полиморфизма *LCT**С/Т-13910 как детерминанта персистенции (стабильной продукции) лактазы, и тем самым установить, в каких группах применима ДНК-диагностика гиполактазии по указанному полиморфизму, в данной работе мы определили частоты аллелей и генотипов в выборках, представляющих популяции европейской части России, Сибири, Центральной Азии и Ближнего Востока и исследовали их соответствие частотам гиполактазии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе изучены следующие выборки: кольские саамы (Ловозеро, 64 чел.), марийцы горные (Горномарийский р-н Республики Мари Эл, 53 чел.), русские Волго-Уральского региона (Башкирия, 69 чел.), буряты (преимущественно жители Улан-Удэнского р-на Республики Бурятия, 78 чел.), казахи (34 чел.) и уйгуры (30 чел.) (Алма-Ата и Алма-Атинский р-н Казахстана) и небольшая выборка арабов (18 чел.) — студентов московских ВУЗов, уроженцев различных стран (Сирии, Ливана, Палестины, Иордании, Йемена, Израиля, Египта). Обследованные выборки представляют различные этнорегиональные группы, относящиеся к разным языковым семьям, расовым группам и адаптивным типам.

Образцы крови были собраны у неродственных индивидов с соблюдением процедуры «информированного согласия» и сбором данных о месте рождения. Национальная принадлежность обследованных во всех выборках (кроме бурят) устанавливалась по национальной принадлежности предков двух поколений. В исследуемые выборки включались только лица, имеющие предков соответствующей национальной принадлежности на основе данных опроса.

Для выделения геномной ДНК использовали образцы венозной крови объемом 10 мл. Выделение ДНК осуществляли методом фенольно-хлороформной экстракции [41].

Генотипирование полиморфизма *LCT**C/T-13910 в выборке марийцев проводили с помощью аллель-специфичной ПЦР «в реальном времени» [1, 6]. В выборках казахов, уйгуров, русских и арабов генотипирование проводили методом ПЦР-ПДРФ с использованием условий и праймеров описанных ранее [1]. Для генотипирования выборки бурят использовались оба метода, результаты генотипирования совпали.

Клинико-лабораторная диагностика гиполактазии проводилась непрямым нагрузочным методом [4]. Диагностическим критерием гиполактазии при определении по данной методике служит возрастание концентрации глюкозы крови после нагрузки лактозой (50 г лактозы

в 400 мл воды с добавлением 5 мл этанола) менее чем на 1,1 ммоль/л при наличии хотя бы минимальных клинических симптомов. При наличии выраженной клинической симптоматики в первые 2 часа после нагрузки (тошнота, появление болей в животе, расстройства стула) диагноз гиполактазии устанавливается и при более значительном возрастании концентрации глюкозы [4].

Статистические оценки проводили с помощью критерия χ^2 [36]. Корреляцию по Спирману рассчитывали с помощью статистического пакета SPSS 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Частоты аллелей С и Т полиморфизма C/T-13910 в гене *LCT* и генотипы по этому локусу были установлены в выборках, представляющих население различных регионов Евразии — кольских саамов, марийцев, русских Башкортостана, бурят, казахов, уйгуров и арабов (табл. 1). Распределения частот генотипов в исследованных группах соответствуют равновесному распределению Харди-Вайнберга.

Из 14 этнических групп, которые представлены популяциями, изученными нами в данной работе и ранее [1, 7], 6 (русские, удмурты, коми, саамы, иранцы, арабы) были исследованы также другими авторами. Сравнение полученных данных о частотах генотипа СС, ассоциированного с гиполактазией в европейских популяциях, приведено в таблице 2.

В четырех случаях (русские, арабы, иранцы, удмурты) из 6 различия между установленными нами частотами и опубликованными другими авторами для соответствующих групп не достигают статистической значимости. Для двух групп (коми и саамов) различия значимы. Для группы коми-пермяков нами ранее была установлена частота генотипа СС 0,42 (95 % CI 0,36–0,46) [7], тогда как в работе [20] для небольшой выборки коми указана частота данного генотипа 0,70 (95 % CI 0,59–0,86), при этом не указано какая именно группа коми была исследована. Согласно ранее опубликованным данным по фенотипам

Таблица 1

Частоты генотипов и аллелей локуса C/T-13910 гена *LCT* в исследованных популяциях

Популяции	N	Частота генотипов, % (N)			Частота аллелей и стат. ошибка (\pm sp)		χ^2 (d. f. = 1)
		CC	CT	TT	C	T	
Саамы	64	48,4 (31)	42,2 (27)	9,4 (6)	0,70 + 0,04	0,30 + 0,04	0,001
Марийцы	53	73,6 (39)	22,6 (12)	3,8 (2)	0,85 + 0,03	0,15 + 0,03	0,721
Русские (Башкортостан)	69	50,7 (35)	42,0 (29)	7,2 (5)	0,72 + 0,04	0,28 + 0,04	0,092
Казахи	34	79,4 (27)	11,3 (6)	1,9 (1)	0,88 + 0,04	0,12 + 0,04	0,765
Уйгуры	30	90,0 (27)	10,0 (3)	0	0,95 + 0,03	0,05 + 0,03	0,083
Буряты	78	70 (89,7)	8 (10,3)	0	0,095+0,02	0,05 + 0,02	0,257
Арабы	18	83,3 (15)	16,6 (3)	0	0,92+0,05	0,08 + 0,05	0,149

Таблица 2

Сопоставление установленных частот генотипа СС полиморфизма *LCT*С/Т-13910* с опубликованными данными по соответствующим группам

Данная работа			Опубликованные данные			
Популяции	N	Частота генотипа СС, %	Популяции	N	Частота генотипа СС, %	Лит. ссылка
Арабы (разные страны)	18	83	Арабы	51	82	20
			Арабы (Израиль)	136	95	25
			Арабы (Палестина)	19	95	25
			Арабы Саудовской Аравии	432	99,8	24
Иранцы	34	91	Иранцы	21	81	20
Коми-пермяки	69	42	Коми	10	70	20
Саамы (Кольский п-ов)	64	48	Саамы	30	67	20
Удмурты	94	55	Удмурты	30	40	20
Русские (Костромская обл.)	113	36	Русские (регион не указан)	25	58	14
Русские (Чукотка)	26	46				
Русские (Курск)	112	54				
Русские (Ростов)	114	54				

гиполактазии, различные подгруппы коми могут отличаться по частоте этого признака. Так, для коми-пермяков была установлена частота гиполактазии 50 %, а для коми-ижемцев — 63 % [27]. Поэтому указанные различия вполне объяснимы, если в нашей работе и в других работах [20] исследованы разные группы коми. Аналогичная ситуация с саамами. Согласно клинико-биохимическим данным, в различных подгруппах саамов частота гиполактазии варьирует, будучи самой высокой у саамов-сколтов (60 %) и самой низкой у инари-саамов (25 %) [27]. Различия в частотах гиполактазии могут объясняться разной интенсивностью притока генов от соседних популяций и разной частотой гиполактазии в популяциях — источниках генов (35–50 % у русских (табл. 3), 17 % у финнов [26], 1–7 % у шведов [39] и 4 % у норвежцев [21]).

Поэтому и в этом случае расхождения частот генотипа СС объяснимы, если в работе [21] исследованная группа отличается от изученной в данной работе группы кольских саамов.

Частота ассоциированного в европейских популяциях с гиполактазией генотипа СС в изученных нами выборках, а также в других популяциях, для которых частоты генотипов были опубликованы ранее [1, 7, 20, 25], сопоставлены с частотой гиполактазии, опубликованной ранее для тех же популяций. В случае отсутствия информации для тех же популяций использованы данные для их ближайших географических соседей (см. сводку данных и ссылки на первоисточники в [4]) (табл. 3).

Установленные нами частоты генотипа СС для большинства групп весьма близки к частотам гиполактазии, установленным разными авторами на основе данных

клинико-лабораторного анализа как для изученных нами групп, так и для соседствующих с ними групп иной этнической принадлежности.

Для русских частота генотипа СС в среднем составляет 49 % (95 % CI 47–51), что близко к средней частоте установленной ранее гиполактазии 42 % (95 % CI 40–44). Частота генотипа СС варьирует в изученных нами группах русских от 36 % (Кострома) [7] до 54 % (Курск и Ростов) [7], а частота гиполактазии — от 37 % (Московская обл.) до 49 % (русские Западной Сибири) [4]. Более высокая частота генотипа СС в южных выборках русских соответствует общему градиенту частот гиполактазии в Евразии [5].

В популяциях марийцев ранее была установлена очень высокая доля индивидов, имеющих фенотип гиполактазии: 83 % среди луговых и 79 % — среди горных мари [8]. По распространенности гиполактазии марийцы резко отличаются от представителей других восточно-финских групп, населяющих центральное Поволжье и Приуралье — мордвы, удмуртов и коми-пермяков (табл. 3). Полученные нами генетические данные о высокой частоте генотипа СС у марийцев (73,6 %) полностью соответствуют результатам ранних клинико-лабораторных исследований.

Частота генотипа СС у горцев Памира (88 %) близка к частоте гиполактазии в соседствующей с ними группе таджиков Афганистана (82 %) [35]. Для проанализированной нами выборки казахов Казахстана частота генотипа СС составила 79 %, что соответствует опубликованным данным по частоте гиполактазии у казахов Китая [46] (76 %). Для чукчей частота гиполактазии не известна. Наиболее близкой к ним группой как по географиче-

Таблица 3

Частоты генотипа СС в популяциях Евразии в сопоставлении с опубликованными клинико-эпидемиологическими данными о частотах гиполактазии

Генотипы			Фенотипы		
Популяции	N	Частота генотипа СС (95% CI)	Популяции	N	Частота гиполактазии (95% CI)
Ирландцы [33]	47	2 (1–3)	Ирландцы [40]	50	4 (2–6)
Финны [19]	938	18 (17–19)	Финны [26]	315	17 (16–18)
Шведы (Финляндия) [30]	1673	7,6 (7,2–8,0)	Шведы (Финляндия) [40]	–	7,7
Шведы [11]	392	5,1 (4,3–5,9)	Шведы [40]	–	1–7
Саамы (Кольский п-ов) [данная работа]	64	48 (44–52)	Саамы (Кольский п-ов) [28, 29]	50	48 (43–53)
Саамы (подгруппа не указана) [20]	30	67 (58–76)	Сколты [39]	176	60 (57–63)
			Горные (Инари) [39]	75	37 (33–41)
			Горные (Утсьоки) [39]	158	34 (31–37)
			Инари («рыбаки») [39]	110	25 (22–28)
Поляки [30]	296	33 (31–35)	Поляки [42]	–	37
Немцы (Берлин) [16]	187	21 (19–23)	Немцы [22]	1805	15 (от 6 % в юго-западных р-нах до 22 % в восточных)
Французы [20]	17	35 (27–43)	Французы [41]	–	37
Французы [14]	29	32 (26–38)	Французы северные [40]	–	23
Французы (Коллекция СЕРН) [25]	24	29 (22–36)			
Итальянцы северные [14]	14	41 (32–50)	Итальянцы северные [17]	208	51 (49–53)
Украинцы (Вост. Украина) [7]	115	42 (39–45)	Украинцы (Киев) [2]	142	35–40
Русские (Кострома) [7]	102	36 (33–39)	Русские (Московская обл.) [4]	136	37 (34–40)
Русские (Башкортостан) [данная работа]	69	51 (47–55)	Русские (Удмуртия) * [4]	30	40 (34–46)
Русские (Курск) [1]	112	54 (51–57)	Русские (Пермская обл.) * [4]	47	49 (44–54)
Русские (Ростовская обл.) [1]	114	54 (51–57)	Русские Западной Сибири * [4]	47	49 (44–54)
Русские Чукотки [1]	26	46 (39–53)			
Русские (регион не указан) [14]	25	58 (51–65)			
Русские (суммарно)	448	49 (47–51)	Русские (суммарно)	260	42 (40–44)
Мордва мокша [20]	30	43 (34–62)	Мордва мокша [4]	27	52 (45–59)
Мордва эрзя [20]	30	57 (48–66)	Мордва эрзя [4]	46	52 (47–57)
Марийцы горные [данная работа]	53	74 (70–78)	Марийцы горные [8]	111	79 (76–82)

Примечание:

* — региональные группы русских приводятся не для прямого сравнения, а для оценки вариабельности в различных группах.

Таблица 3 (продолжение)

Частоты генотипа СС в популяциях Евразии в сопоставлении с опубликованными клинико-эпидемиологическими данными о частотах гиполактазии

Генотипы			Фенотипы		
Популяции	N	Частота генотипа СС (95% CI)	Популяции	N	Частота гиполактазии (95% CI)
Удмурты [20]	30	40 (31–49)	Удмурты [4]	75	59 (55–63)
Удмурты [1]	94	55 (51–59)			
Коми-пермяки [1]	69	42 (38–46)	Коми-пермяки [Козлов, 1991]	112	50 (47–53)
Ханты и манси [20]	62	94 (91–97)	Ханты ваховские [43]	80	94 (92–96)
			Ханты северные [4]	115	71 (68–74)
			Манси сосьвинские [4]	81	72 (88–76)
Буряты [данная работа]	70	89 (86–92)	Буряты [3]	19	47 (29–55)
Казахи (Казахстан) [данная работа]	34	79 (74–84)	Казахи (Китай) [46]	195	76 (74–78)
Уйгуры (Казахстан) [данная работа]	30	90 (86–94)	Уйгуры (Китай) [47]	–	43
Горцы Памира [1]	34	88 (84–92)	Таджики (Афганистан) [35]	79	82 (79–85)
Иранцы [7]	30	91 (87–95)	Иранцы [37]	105	86 (84–88)
Иранцы [20]	21	81 (72–90)			
Чукчи [1]	35	89 (85–93)	Эскимосы Гренландии [23]	170	81 (79–83)
Корейцы южные [20]	23	100	Корейцы южные [13]	300	75 (73–77)
Китайцы хань [20]	100	100	Китайцы хань [46]	229	92 (91–93)
Японцы [14]	31	100	Японцы [42]	–	100

ческой локализации, так и по образу жизни, для которой доступны данные о частоте гиполактазии, являются эскимосы. Эта частота (81 %) [23] близка к установленной нами частоте генотипа СС у чукчей (89 %).

Исключение представляют выборки бурят и уйгуров. Для бурят установленная нами частота генотипа СС 0,89 (95 % CI 0,84–0,92) значительно отличается от частоты гиполактазии 0,47 (95 % CI 0,36–0,60), определенной в 1988 году на основе клинико-биохимических данных для небольшой выборки бурят [3]. Причиной расхождения может быть небольшой размер выборки бурят (19 человек [3]) и/или применение при клинико-лабораторном обследовании иного метода исследования (при обследовании бурят проводилась ортотолуидиновая проба спустя 2–3 часа после забора крови, тогда как все другие выборки обследовались описанным экспресс-методом). Это могло привести к занижению оценки частоты гиполактазии у бурят, на что указывалось ранее [4]. В пользу последнего свидетельствует и отклонение оценки частоты гиполактазии 47 % у бурят от общего географического градиента, и тот факт, что у соседних с

бурятами монголов частота гиполактазии составляет 88 % [46].

Тем не менее, в силу возможной генетической гетерогенности признака персистенции лактазы, нельзя исключить наличие в популяции бурят иных, кроме полиморфизма *LCT* *C/T-13910, генетических вариантов, определяющих синтез лактазы у взрослых. Это предположение должно приниматься во внимание в свете недавно полученных данных о распространении в африканских и ближневосточных популяциях независимо появившихся мутаций в регуляторном участке гена лактазы, детерминирующих фенотип персистенции лактазы [25, 45]. Если персистенция лактазы в популяции бурят обусловлена наличием иных мутаций, можно ожидать, что различие между частотами персистенции лактазы (53 %) и частотой носительства аллеля Т (11 %) объясняется наличием этих мутаций. Это означает, что часть (половина или чуть меньше) индивидов с генотипом СС по полиморфизму *LCT* *C/T-13910 будет способна к расщеплению лактозы из-за присутствия других аллелей. Чтобы проверить эту гипотезу мы провели биохимическую диа-

гностику гиполактазии у индивидов с генотипом СС из бурятской выборки (8 человек, согласившихся на проведение обследования), по стандартизированной методике [4]. На основании того, что после нагрузки лактозой изменение уровня глюкозы крови не превышает 1,1 ммоль/л (пороговое значение, установленное для гиполактазии), а также наличия симптомов у большинства обследованных, у всех 8 индивидов была диагностирована гиполактазия (табл. 4). Хотя объем исследованной выборки недостаточен для статистически достоверного заключения об отсутствии иных, кроме *LCT**С/Т-13910, полиморфизмов, детерминирующих персистенцию лактазы у бурят, полученные данные свидетельствуют в пользу этой гипотезы.

Для уйгуров Казахстана установленная нами частота генотипа СС составляет 0,90 (95% СІ 0,85–0,96), что отличается от опубликованной для уйгуров Китая частоты гиполактазии 0,43 [47]. Различия, так же как и в случае с бурятами, могут объясняться небольшими объемами изученных выборок, возможными различиями между разными этнорегиональными группами уйгуров, или генетической гетерогенностью гиполактазии.

Для двух исследованных небольших выборок иранцев и арабов, представляющих группы Ближнего Востока, частота генотипа СС составила 91% (95% СІ 87–96%) и 83% (95% СІ 87–97%), соответственно. Для иранцев частота близка к опубликованным данным по гиполактазии. Однако один из индивидов в обследованной нами выборке, имеющий генотип СС, любит молоко и потребляет его в больших количествах, что не характерно для носителей фенотипа первичной гиполактазии.

Для арабов частоты гиполактазии сильно различаются для разных групп. Для большинства групп арабов частота гиполактазии составляет 73–80% (в среднем — 76%), тогда как для арабов Саудовской Аравии составляет 17%, что предположительно связано

со значимостью для них верблюжьего молока как источника пищи и жидкости [18]. Следует отметить, что частота генотипа СС и в исследованной нами группе арабов, и в группах, исследованных другими авторами, превышает 80% [20, 25], в том числе и у арабов Саудовской Аравии [24]. В Саудовской Аравии распространен другой аллель, Т/Г-13915, также ассоциированный с гиполактазией и возникший независимо от аллеля *LCT**Т-13910. При этом частота носителей производного аллеля Г-13915 соответствует установленной ранее частоте персистенции лактазы в выборках жителей Саудовской Аравии [24]. С учетом изложенного можно ожидать, что аллель *LCT**Г-13915 может быть представлен как в арабских, так и в иранских популяциях, и представляет интерес исследование этого вопроса в дальнейшем.

В целом в выборке 25 популяций Евразии, для которых доступны данные и по частоте генотипа СС, и по частоте гиполактазии, наблюдается совпадение этих частот (табл. 3 и рис.). Коэффициент корреляции по выборке в целом составляет $R = 0,865$, $p < 0,001$. Для 15 европейских популяций, вошедших в выборку, корреляция составляет $R = 0,919$, $p < 0,001$. Для 10 азиатских популяций корреляция недостоверна ($R = 0,363$, $p = 0,302$). Для заключения о генетической гомогенности или гетерогенности детерминации гиполактазии в населении Азии необходимо провести дополнительные популяционно-эпидемиологические исследования для уточнения частот гиполактазии и молекулярно-генетический анализ регуляторного участка гена лактазы у представителей тех выборок, в которых частота генотипа СС превышает частоту гиполактазии.

Ранее при исследовании выборок финнов и немцев было показано, что генотип СС по полиморфизму *LCT**С/Т-13910 является детерминантом гиполактазии [15, 19]. Аналогичные результаты получены нами при сопос-

Таблица 4

Результаты определения фенотипа гиполактазии в выборке бурят, имеющих генотип СС по полиморфизму *LCTС/Т-13910**

№	Возраст	Национальность	Генотип	Уровень глюкозы (ммоль/л)			Наличие симптомов	Гиполактазия
				натощак	после нагрузки лактозой	изменение		
1	21	бурят	СС	4,4	5,2	0,8	да	+
2	23	бурят	СС	4,4	5,1	0,7	да	+
3	21	бурят	СС	4,2	5,2	1,0	да	+
4	28	бурят	СС	4,9	4,5	–0,4	да	+
5	30	бурят	СС	4,7	5,3	0,6	да	+
6	26	бурят	СС	4,4	4,8	0,4	нет	+
7	24	бурят	СС	4,4	5,1	0,7	да	+
8	24	бурят	СС	4,0	4,5	0,5	да	+

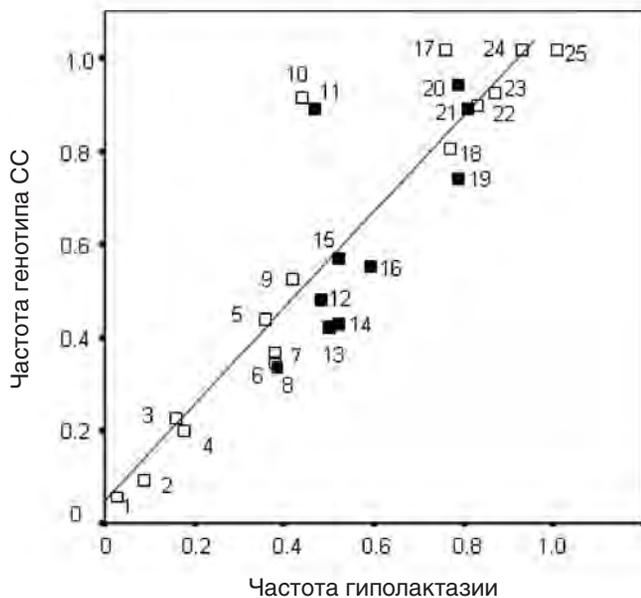


Рис. Соответствие частот генотипа СС и гиполактазии в популяциях Евразии. Вертикальная ось — частота генотипа СС, горизонтальная ось — частота гиполактазии. Маркированы штриховкой популяции России.

1 — ирландцы, 2 — шведы, 3 — немцы, 4 — финны, 5 — украинцы, 6 — поляки, 7 — французы, 8 — русские (Кострома/Московская обл.), 9 — итальянцы северные, 10 — уйгуры, 11 — буряты, 12 — кольские саамы, 13 — коми-пермяки, 14 — мордва мокша, 15 — мордва эрзя, 16 — удмурты, 17 — корейцы, 18 — казахи, 19 — марийцы, 20 — ханты и манси, 21 — чукчи, 22 — горцы Памира/таджики Афганистана, 23 — иранцы, 24 — китайцы, 25 — японцы.

Лит. источники даны в таблице 3

тавлении фенотипов и генотипов в выборке уроженцев европейской части России [7]. Установленная в данной работе корреляция частот генотипа СС и гиполактазии в популяциях европейской части России указывает, что генотип СС по полиморфизму $LCT^*C/T-13910$ является в них основным, а возможно, единственным детерминантом гиполактазии. В этих популяциях определение генотипа СС по полиморфизму $LCT^*C/T-13910$ может использоваться как ДНК-диагностика первичной гиполактазии. Для заключения о генетической гомогенности или гетерогенности детерминации гиполактазии в населении Азии необходимы дополнительные исследования.

Данная работа выполнена при поддержке программы Президиума РАН «Биоразнообразие и динамика генофондов» (Н. К. Я.) и грантов ФР6 #037212, Роснауки №02.522.12.2001 (Д. В. Р.) и РФФИ (проект 05-06-80427, А. И. К.).

Литература

1. Боринская С. А. Молекулярная диагностика и распространенность первичной гиполактазии в популяциях России и сопредельных стран / Боринская С. А., Ребриков Д. В., Нефедова В. В. и др. // Молекулярная биология. — 2006. — Т. 40, № 6. — С. 1031–1036.
2. Громашевская Л. Л. Диферментозы у здоровых лиц и больных острыми кишечными инфекциями / Громашевская Л. Л., Гебеш В. В., Богачик Н. А. // В сб. Hypolactasia: Clinical and diagnostic aspects. — Tartu: 1991. — Р. 66.
3. Жвавый Н. Ф. Лактазная недостаточность у представителей некоторых народностей Сибири / Жвавый Н. Ф., Козлов А. И., Кондик В. М. // Вопросы питания. — 1991. — № 5. — С. 32–35.
4. Козлов А. И. Гиполактазия: распространенность, диагностика, врачебная тактика / Козлов А. И. — М.: АрктАн-С, 1996. — 70 с.
5. Козлов А. И. Геногеография первичной гиполактазии в популяциях Старого Света / Козлов А. И., Балановская Е. В., Нурбаев С. Д., Балановский О. П. // Генетика. — 1998. — Т. 34, № 4. — С. 551–561.
6. Кофиади И. А. Методы детекции однонуклеотидных полиморфизмов: аллель-специфичная ПЦР и гибридизация с олигонуклеотидной пробой / Кофиади И. А., Ребриков Д. В. // Генетика. — 2006. Т. 42, № 1. — С. 22–32.
7. Полиморфизм ассоциированного с гиполактазией локуса $C/T-13910$ гена лактазы LCT у восточных славян и иранцев / Соколова М. В., Бородин Т. А., Гасемианродсари Ф. [и др.] // Мед. генетика. — 2005. — № 11. — С. 523–527.
8. Тамм А. О. Непереносимость молочного сахара среди коренного населения Марийской АССР / Тамм А. О., Лембер М. Э., Сийгур У. Х., Вия М. П. // В сб.: А. Р. Златкина (ред.). Хр. болезни кишечника. — М., МОНИКИ, 1987. — С. 125–129.
9. Тамулевичуте Д. И. О селективной мальабсорбции лактозы / Тамулевичуте Д. И., Калибатене Д. Ю. // Клинич. медицина. — 1987. Т. 65, № 8. — С. 73–75.
10. Шлейп Т. Осторожно: лактоза! / Шлейп Т. — СПб.: ИГ «Весь», 2004. — 96 с.
11. Almon R. Prevalence and trends in adult-type hypolactasia in different age cohorts in Central Sweden diagnosed by genotyping for the adult-type hypolactasia-linked $LCT-13910C > T$ mutation / Almon R., Engfeldt P., Tysk C. [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 42. — P. 165–170.
12. Auricchio S. Intestinal glycosidase activities in the human embryo, fetus and newborn / Auricchio S., Rubino A., Murset G. // Pediatrics. — 1965. — Vol. 35. — P. 944–948.

13. *Bahk Y. W.* Lactose intolerance in the Koreans / Bahk Y. W., Ahw G. S. // *Mod. Med. Asia*. — 1977. — Vol. 13. — P. 7–8.
14. *Bersaglieri T.* Genetic signatures of strong recent positive selection at the lactase gene / Bersaglieri T., Sabeti P. C., Patterson N. // *Am. J. Hum. Genet.* — 2004. — Vol. 74, N 6. — P. 111–120.
15. *Buning C.* Introducing genetic testing for adult-type hypolactasia / Buning C., Genschel J., Jurga J., Fiedler T., Voderholzer W., Fiedler E. M., Worm M. // *Digestion*. — 2005. — Vol. 71, N 4. — P. 245–250.
16. *Buning C.* The C/C(-13910) and G/G(-22018) genotypes for adult-type hypolactasia are not associated with inflammatory bowel disease / Buning C., Ockenga J., Kruger S., Jurga J., Baier P., Dignass A., Vogel A., Strassburg C. // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 38, N 5. — P. 538–542.
17. *Burgio G. R.* Prevalence of primary adult lactose malabsorption and awareness of milk intolerance in Italy / Burgio G. R., Flatz G., Barbera C. [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1984, Vol. 39. — N 1. — P. 100–104.
18. *Cook G. C.* High intestinal lactase concentrations in adult Arabs in Saudi Arabia / Cook G. C., al-Torki M. T. // *Br. Med. J.* — 1975. — Vol. 19, N 3. — P. 135–136.
19. *Enattah N. S.* Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia / Enattah N. S., Sahi T., Savilahti E. // *Nat. Genet.* — 2002. — Vol. 30, N 2. — P. 233–237.
20. *Enattah N. S.* Evidence of still-ongoing convergence evolution of the lactase persistence T-13910 alleles in humans / Enattah N. S., Trudeau A., Pimenoff V. // *Am. J. Hum. Genet.* — 2007. — Vol. 81, N 3. — P. 615–625.
21. *Farup P. G.* Lactose malabsorption in a population with irritable bowel syndrome: prevalence and symptoms. A case-control study / Farup P. G., Monsbakken K. W., Vandvik P. O. // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 39. — P. 645–649.
22. *Flatz G.* Distribution of physiological adult lactase phenotypes, lactose absorber and malabsorber, in Germany / Flatz G., Howell J. N., Doench J., Flatz S. D. // *Hum. Genet.* — 1982. — Vol. 62, N 2. — P. 152–157.
23. *Gudmand-Hoyer E.* Lactose malabsorption in Greenland Eskimos / Gudmand-Hoyer E., Jarnum S. // *Acta med. Scand.* — 1969. — Vol. 186. — P. 235–237.
24. *Imtiaz F.* The T/G-13915 variant upstream of the lactase is the founder allele of lactase (*LCT*) gene persistence in an urban Saudi population / Imtiaz F., Savilahti E., Sarnesto A., Trabzuni // *J. Med. Genet.* — 2007. — Vol. 44. — P. e89.
25. *Ingram C. J.* A novel polymorphism associated with lactose tolerance in Africa: multiple causes for lactase persistence? / Ingram C. J., Elamin M. F., Mulcare C. A. // *Hum. Genet.* — 2007. — Vol. 120, N 6. — P. 779–788.
26. *Jussila J.* Prevalence of lactose malabsorption in a Finnish rural population / Jussila J., Isokoski M., Launiala K. // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1970. — Vol. 5. — P. 49–56.
27. *Kozlov A.* The phenocline of primary hypolactasia in Finno-Ugrian populations / Kozlov A. // *Papers on Anthropology VI. Univ. of Tartu, Centre of Physical Anthropology*. — Tartu: 1995. — P. 111–115.
28. *Kozlov A.* Primary hypolactasia in the indigenous populations of Northern Russia / Kozlov A. // *Intern. J. Circumpol. Health*. — 1998. — Vol. 57. — P. 2–5.
29. *Kozlov A.* “The Milk habit” (hypolactasia) in Finno-Ugrian peoples: A crossroad of physical anthropology, ethnology and linguistics / Kozlov A., Lisitsyn D. // *Finnisch-Ugrische Mitteil.* — 1996. — N 18/19. — P. 67–81.
30. *Kuokkanen M.* Lactase persistence and ovarian carcinoma risk in Finland, Poland and Sweden / Kuokkanen M., Butzow R., Rasinpera H. // *Int. J. Cancer*. — 2005. — Vol. 117. — P. 90–94.
31. *Kuokkanen M.* Transcriptional regulation of the lactase-phlorizin hydrolase gene by polymorphisms associated with adult-type hypolactasia / Kuokkanen M., Enattah N. S., Oksanen A. // *Gut*. — 2003. — Vol. 52, N 5. — P. 647–652.
32. *McCreacken R.* Lactase deficiency: An example of dietary evolution / McCreacken R. // *Curr. Anthropol.* — 1971. — Vol. 12. — P. 479–517.
33. *Mulcare C. A.* The T allele of a single-nucleotide polymorphism 13.9 kb upstream of the lactase gene (*LAC*)(C513.9kbT) does not predict or cause the lactase-persistence phenotype in Africans / Mulcare C. A., Weale M. E., Jones A. L. // *Am. J. Hum. Genet.* — 2004. — Vol. 74. — P. 1102–1110.
34. *Nose O.* Breath hydrogen test for detecting lactose malabsorption in infants and children. Prevalence of lactose malabsorption in Japanese children and adults / Nose O., Iida Y., Kai H. [et al.] // *Arch. Dis. Child.* — 1979. — Vol. 54, N 6. — P. 436–440.
35. *Rahimi A. G.* Persistence of high intestinal lactase activity (lactose tolerance) in Afghanistan / Rahimi A. G., Delbruck H., Haeckel R. [et al.] // *Hum. Genet.* — 1976. — Vol. 34. — P. 57–62.
36. *Roff D. A.* The statistical analysis of mitochondrial DNA: χ^2 and problem of small samples / Roff D. A., Bentzen P. // *Mol. Biol. Evol.* — 1989. — Vol. 6. — P. 539–545.
37. *Sadre M.* Lactose intolerance in Iran / Sadre M., Karbasi K. // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1979. — Vol. 32, N 9. — P. 1948–1954.
38. *Sahi T.* Hypolactasia in a fixed cohort of young Finnish adults. A follow-up study / Sahi T., Launiala K., Laitinen H. // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1983. — Vol. 18, N. 7. — P. 865–870.

39. *Sahi T.* Epidemiology of hypolactasia in Europe / *Sahi T.* // In: Hypolactasia: Clinical and diagnostic aspects. Tartu. — 1991. — P. 9–14.
40. *Sahi T.* genetics and epidemiology of adult type hypolactasia. / *Sahi T.* // Scand J. gastroenterol. — 1994. — Vol. 29. — P. 202.
41. *Sambrook J.* Molecular Cloning: A Laboratory manual / *Sambrook J., Fritsch E. F., Maniatis T.* — Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor Lab. Press, 1989. — 479 p.
42. *Scrimshaw N. S.* The acceptability of milk and milk products in populations with a high prevalence of lactose intolerance / *Scrimshaw N. S., Murray E. B.* // Am. J. Clin. Nutr. — 1988. — Vol. 48 (4 suppl.). — P. 1079–1159.
43. *Socha J.* Prevalence of primary adult lactose malabsorption in Poland / *Socha J., Ksiazek J., Flatz G., Flatz S. D.* // Ann. Hum. Biol. — 1984. — Vol. 11, N 4. — P. 311–316.
44. *Tamm A.* Hypolactasia in finno-ugric and neighbouring nations. / *Tamm A.* // In: Hypolactasia: Clinical and Diagnostic Aspects (Abstr. of Symp.). — Tartu: 1991. — P. 15–18.
45. *Tishkoff S. A.* Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. / *Tishkoff S. A., Reed F. A., Ranciaro A. [et al.]* // Nat Genet. — 2007. — Vol. 39, N 1. — P. 31–40.
46. *Wang Y.* Prevalence of primary adult lactose malabsorption in three populations of northern China / *Wang Y., Yan Y., Xu J., Du R. [et al.]* // Hum. Genet. — 1984. — Vol. 67. — P. 103–106.
47. *Zheng J.* Lactose malabsorption and its ethnic differences in Hans and Uygurs / *Zheng J., Gong Z., Xue L. [et al.]* // Chin. Med. J. — 1988. — Vol. 101. — P. 284–286.
- Polymorphism C/T-13910 of the *LCT* gene regulatory region and lactase deficiency in Eurasian populations**
- Sokolova M. V., Vasilyev E., Kozlov A. I., Rebrikov D. V., Senkeeva S. S., Kozhekbaeva Zh. M., Lundup A. V., Svechnikova N. S., Ogurtsov P. P., Khusnutdinova E. K., Yankovsky N. K., Borinskaya S. A.*
- ✿ **SUMMARY:** Genetically determined deficiency of the lactase enzyme in adults (primary hypolactasia) is a recessive trait. As shown earlier, in some European populations primary hypolactasia is determined by carrying the CC genotype at the single-nucleotide polymorphism (SNP) *LCT**C/T-13910. In this work allele and genotype frequencies were estimated for the single-nucleotide polymorphism (SNP) *LCT**C/T-13910 in 7 samples (346 individuals in total), representing Eurasian populations (Saami, Mari, Russians from the Volga-Ural Area, Kazakhs, Uyghurs, Buriats, Arabs). For part of these groups and for some of the earlier studied groups the frequencies of the CC genotype are similar to the epidemiological-clinical data on hypolactasia frequency reported for respective or closely located populations (in Russians, Ukrainians, Byelorussians, Kola Saami, Mari, Komi-Permyaks, Udmurts, Pamir Mountain dwellers, and in Chukchi, Iranians and Arabs). For the Asian populations, the data are contradictory, and evaluation of genetic determination of hypolactasia in these populations requires further studies of larger samples. Considering association of primary hypolactasia with CC genotype in the Russian sample found by us earlier, the obtained results point that the CC genotype at SNP *LCT**C/T-13910 is the main genetic determinant of primary hypolactasia for populations of the European part of Russia.
- ✿ **KEY WORDS:** primary hypolactasia, single-nucleotide polymorphism, DNA diagnostics, Eurasian populations