

Козлов А.И.^{1,2)}, Лавряшина М.Б.³⁾, Вершубская Г.Г.¹⁾, Балановская Е.В.⁴⁾

¹⁾ МГУ имени М.В. Ломоносова, НИИ и Музей антропологии,
ул. Моховая, д. 11, Москва, 125009, Россия;

²⁾ Международная лаборатория исследований социальной интеграции,
Национальный исследовательский университет Высшая школа экономики,
ул. Мясницкая, д. 11, каб. 529, Москва, 101000, Россия

³⁾ Кемеровский государственный медицинский университет,
ул. Ворошилова 22а, Кемерово, 650056, Россия

⁴⁾ Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова,
ул. Москворечье, д. 1, Москва, 115522, Россия

СВОЕОБРАЗИЕ СУБЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП НЕНЦЕВ ПО ГЕНЕТИЧЕСКИМ ДЕТЕРМИНАНТАМ МЕТАБОЛИЗМА САХАРОЗЫ, ТРЕГАЛОЗЫ И ЛАКТОЗЫ

Введение. Питание коренных северян существенно меняется из-за быстрого роста и объема и разнообразия потребляемых пищевых сахаров. При этом в ряде групп северных аборигенов выявляется повышенный процент генетически обусловленных нарушений метаболизма дисахаридов. Цель работы – оценить полиморфизм генов и аллелей, детерминирующих уровень продукции или активности дисахаридаз сахаразы-изомальтазы, трегалазы и лактазы в различных группах ненцев Западной Сибири и Европейской Арктики.

Материалы и методы. Исследование основано на результатах генотипирования образцов биоматериалов 236 неродственных индивидов. Мы провели анализ распределения частот генотипов и аллелей сахаразы-изомальтазы *SI* (*rs781470490*), трегалазы *TREN* (*rs2276064*) и лактазы *LCT* (*rs4988235*) в выборках лесных, гыданских, ямальских и европейских тундровых ненцев.

Результаты. Ни в одном из образцов делеции *AG* гена *SI* не выявлены. По распределению аллелей *TREN* субэтнические группы ненцев чрезвычайно близки. Частота «аллеля риска» трегалазной недостаточности *A*TREN* во всех популяциях ненцев (0,25-0,26) значительно выше, чем в популяциях внеарктического населения России (0,01-0,06). Мы подтвердили высокое носительство в популяциях ненцев генотипа *CC*LCT* гена лактазы, детерминирующего ограниченную продукцию фермента. Частоты генотипа в субэтносах ненцев различаются, варьируя от 0,90 у гыданских и европейских тундровых ненцев до 0,70 у лесных (отличие от европейских $p=0,06$) и 0,65 у ямальских ненцев (отличие от гыданской и европейской выборок $p<0,05$).

Заключение. Результаты показывают, что генофонды не только народов, но и локальных популяций северян различаются по комплексам метаболизм-детерминирующих генов.

Ключевые слова: коренное население севера; модернизация питания; мальабсорбция углеводов; дисахаридазы; *SI* (*rs781470490*); *TREN* (*rs2276064*); *LCT* (*rs4988235*) портрет

Введение

Ненцы – самый крупный из «малочисленных народов Севера РФ» (44640 человек, согласно данным Переписи 2010 года). Этническая общность ненцев сложилась во второй половине I тысячелетия н.э., а по мере расселения на огромных территориях Западной Сибири и Европейской Арктики и длительных (с XVII века) контактов с соседними народами, в её составе оформился ряд субэтнических групп с диалектной, культурной, хозяйственной, антропологической спецификой [Долгих, 1970; Васильев, 1973; Хомич, 1976; Krupnik, 1993].

Опираясь на особенности хозяйственно-культурного типа ненцев, этнологи выделяют две основных группы. Первая из них – исторически более ранняя популяция лесных ненцев – проживает в юго-восточной части Ямало-Ненецкого АО и считает себя отдельным племенем. Их численность составляет по разным оценкам от 1,5 до 2 тыс. человек. В пределах второй группы – тундровых ненцев, расселенных от устья Енисея до Белого моря, – описывают несколько субэтнических общностей [Хомич, 1976; Волжанина, 2010]. Устоявшейся их классификации нет. Для целей данной работы достаточно выделить популяции гыданских, ямальских и европейских тундровых ненцев (Ненецкого автономного округа – НАО).

Традиционная система жизнеобеспечения и питания ненцев основывалась на продукции оленеводства. Состав продуктов, пополнявших традиционную кухню, зависел от локального варианта хозяйственного уклада популяции: ландшафтного и экологического своеобразия области обитания, близости к побережью Ледовитого океана, наличия условий для морского зверобойного промысла, вклада рыболовства в реках и внутренних водоёмах [Бахрушин, 1925; Кольчева, 1956; Крупник, 1976; Мурашко, Даллманн, 2011; Krupnik, 1993]. Но во всех случаях доступность к местным углеводным продуктам оставалась невысокой: тундровая и таёжная растительность служила в первую очередь источником клетчатки и витаминов, но не сахаров.

При малой доступности природных пищевых сахаров давление естественного отбора в пользу высокой продукции ферментов-сахаридаз в популяциях народов приарктических регионов могло снижаться [Kozlov et al., 2005]. Этими эволюционными причинами можно объяснить тот факт, что в некоторых группах корен-

ных северян выявлен повышенный процент энзимопатий, проявляющихся в нарушении метаболизма сложных углеводов. Однако клинико-лабораторные данные фрагментарны, носят локальный выборочный характер и недостаточны для формирования картины эпидемиологической ситуации даже в отдельных регионах российской Арктики. Информация по данной проблеме требует пополнения, поскольку в последние десятилетия происходит не только количественный рост потребления углеводов коренными северянами, но и быстро нарастает разнообразие пищевых сахаров, входящих в современные «северные кухни».

Существенный вклад в формирование представлений о распространенности нарушений углеводного обмена и мальабсорбции сахаров могут внести данные о частотах генов и аллелей ди- и полисахаридаз в различных популяциях коренных северян, поскольку продукция и активность ферментов детерминирована генетически.

Сахароза и лактоза – наиболее распространенные пищевые дисахариды. Кроме них, следует обратить внимание на трегалозу (микозу), всё чаще используемую пищевой промышленностью. Вопреки устоявшимся представлениям, «молочный сахар» лактоза и «грибной сахар» трегалоза содержатся не только в молоке и грибах. В качестве добавок, подсластителей и наполнителей они входят в состав разнообразных хлебобулочных, кондитерских и мясных продуктов, что резко повышает вероятность их потребления [Козлов, 2019]. Усвоение каждого из указанных сахаров требует участия особого фермента, находящегося под контролем соответствующего гена. В результате мутаций аллельное состояние генов может изменяться, отражаясь на уровне активности или продукции энзима.

Сахароза. Наиболее известная мутация гена сахаразы-изомальтазы *SI* – делеция динуклеотида AG в локусе rs781470490 – фенотипически проявляется в преждевременной остановке синтеза фермента и потере способности расщеплять сахарозу на α-глюкозу и β-фруктозу [Cohen, 2016]. Распространенность нарушений активности сахаразы изучена слабо. Согласно клиническим оценкам недостаточность сахаразы встречается у 0,02% евроамериканцев и до 5% у представителей коренного населения Аляски, Канады и Гренландии [Gudmand-Hoyer et al., 1987; Nichols et al., 2012]. По данным молекулярно-генетических исследований частота делеций

AG в популяциях умеренного климата варьирует в пределах 0,05–0,20%, но достигает 3,5–7,3% в группах коренного населения Восточной Сибири и Дальнего Востока – эвенов, эвенков, коряков [Малярчук с соавт., 2017].

Трегалоза. Всасывание через стенку кишечника дисахарида трегалозы (микозы) возможно только после его расщепления ферментом трегалазой на две молекулы глюкозы. На активность фермента влияет замена аллелей G→A в локусе rs2276064 гена трегалазы *TREH*. У носителей генотипа GG**TREH* она наиболее высока (29,3 IU/g), снижена у гетерозигот AG (20,5 IU/g) и минимальна (10,2 IU/g) у гомозигот AA [Muller et al., 2013]. Частота аллеля «риска» rs2276064-A**TREH* в популяциях варьирует, нарастая в северной Евразии с запада на восток [Козлов с соавт., 2021]. Согласно ряду сообщений, коренное население Арктики отличается максимальным в мировом масштабе носительством этого аллеля: до 40-60% [Малярчук, Деренко, 2017]. Однако информация о популяциях народов Западной Сибири и Европейской Арктики отсутствует.

Лактоза. Если сахаразную и трегалазную энзимопатии относят к заболеваниям, обусловленным нарушениями всасывания или транспорта углеводов, то генетически детерминированную ограниченную продукцию лактазы (первичную гиполактазию) рассматривают как вариант нормы.

Усвоение содержащегося в молоке дисахарида лактозы обеспечивает фермент лактаза (ген *LCT*). Персистенция лактазы во взрослом возрасте определяется наличием аллельных вариантов в регуляторных элементах гена *LCT* [Ingram et al., 2009]. Так, ген *MCM6* содержит две таких области. Rs4988235 – однонуклеотидная замена С на Т локализована в гене *MCM6* в одной из таких регуляторных областей – энхансере, определяющим транскрипцию мРНК с промотора *LCT*. Носительство аллеля Т ассоциировано со стабильной продукцией фермента (лактазной персистенцией), тогда как у гомозигот *CC* выработка лактазы снижается в детском или подростковом возрасте. Эта генетически обусловленная (первичная) гиполактазия – эволюционно древний признак, характерный для всех млекопитающих. Альтернативный вариант, стабильная продукция лактазы у носителей генотипов *TT* и *TC*, был подхвачен отбором около 10 тыс. лет назад в группах *H. sapiens*, одомашнивших мелкий и крупный рогатый скот [Mathieson et al., 2015]. В популяциях, не практи-

ковавших молочного животноводства, в том числе в Арктике, первичная гиполактазия осталась широко распространенным признаком.

Цель данной работы – оценить полиморфизм генов и аллелей, определяющих уровень продукции или активности ферментов-дисахаридаз сахаразы-изомальтазы *SI* (rs781470490), трегалазы *TREH* (rs2276064) и лактазы *LCT* (rs4988235), в четырех субэтнических группах ненцев Западной Сибири и Европейской Арктики.

Материалы и методы

В основу работы положены данные обследований 236 индивидов, представляющих лесную, гыданскую, ямальскую и тундровую европейскую (ненцы НАО) субэтнические группы ненцев. Во всех случаях сбор образцов проводился на основе добровольного участия и письменного информированного согласия под контролем Этических комиссий Медико-генетического научного центра (г. Москва) и Кемеровского государственного медицинского университета (КемГМУ).

Выборки ямальских и частично лесных ненцев представлены материалами, собранными в рамках совместных исследований НИИ и Музея антропологии МГУ и Кемеровского государственного медицинского университета (КемГМУ). Образцы гыданских ненцев предоставлены НИИ медицинской генетики (Томский национальный медико-научный центр РАН). ДНК из указанных биологических материалов выделяли методом фенол-хлороформной экстракции. Концентрацию ДНК промеряли на спектрофотометре NanoDrop 2000C. Генотипирование по панели ДНК-маркеров генов *LCT* (rs4988235), *TREH* (rs2276064) и *SI* (rs781470490) проводили полимеразно-цепной реакцией (ПЦР) в режиме реального времени на амплификаторе ПЦР Bio-Rad CFX96 Touch.

Часть материалов, вошедших в выборки лесных и тундровых европейских ненцев, предоставлена Биобанком Северной Евразии. Образцы собраны от представителей коренного населения, которые в трех поколениях (включая бабушек и дедов) относили себя к данному этносу. Генотипирование этих образцов ДНК проведено

с использованием биочипа Infinium iSelect HD Custom BeadChip (Illumina, США) на платформе iScan (Illumina, США). Использовался кастомный биочип индивидуального дизайна, включивший маркеры генов *LCT* и *TREH*: с помощью программного обеспечения PLINK рассчитаны значения частот аллелей rs4988235*С и rs2276064*А в каждой популяции.

Методические отличия между анализом образцов Биобанка Северной Евразии и анализом образцов МГУ-КемГМУ были несущественными, поскольку и ПЦР в реальном времени, и генотипирование на биочипах являются высоко надежными технологиями, что подтвердилось и хорошей согласованностью полученных частот аллелей.

Для фенотипа первичной гиполактазии подтверждена достоверная ассоциация с носительством генотипа *CC*LCT* [Соколова с соавт., 2005]. Это позволило при сравнении популяционных частот гиполактазии использовать объединённые данные генетических (указанных выше) и проведённых нами ранее клинических обследований лесных ненцев [Соколова с соавт., 2007].

В анализ включены также данные о распределении генотипов и аллелей гена *LCT* в выборке европейских тундровых ненцев НАО (n=89), приведённые в публикации [Khabarova et al., 2012]. Предварительный статистический анализ показал практически полное совпадение опубликованных результатов с характеристиками нашей выборки из популяции ненцев Архангельской области (p>0,8 для частот и аллелей, и генотипов), что позволило увеличить объём выборки ненцев НАО.

Расчет и последующая обработка результатов осуществлялись при помощи программы Statistica 8.0 и указанных выше программ для анализа популяционно-генетических данных. Межгрупповые сравнения частот аллелей и генотипов проводили методом χ^2 с поправкой Холма-Бонферрони на максимальное правдоподобие.

Результаты

Данные о распределении генотипов и аллелей *SI* (rs781470490), *TREH* (rs2276064) и *LCT* (rs4988235) в выборках гыданских, ямальских, лесных и европейских ненцев приведены в таблице 1.

Таблица 1. Частоты генотипов и аллелей *SI* (rs781470490), *TREH* (rs2276064) и *LCT* (rs4988235) в субэтнических группах ненцев
Table 1. The genotype and allele frequencies of *SI* (rs781470490), *TREH* (rs2276064) and *LCT* (rs4988235) genes in Nenets sub-ethnic groups

Ген	Генотипы / аллели	Этнотерриториальные группы ненцев							
		Лесные		Европейские (НАО)		Ямальские		Гыданские	
		п	доля	п	доля	п	доля	п	доля
<i>SI</i> rs781470490*	<i>I/I</i>	–	–	–	–	54	1,00	60	1,00
	<i>I/D</i>	–	–	–	–	–	0,00	–	0,00
	<i>D/D</i>	–	–	–	–	–	0,00	–	0,00
	<i>I</i>	–	–	–	–	–	1,00	–	1,00
	<i>D</i>	–	–	–	–	–	0,00	–	0,00
<i>TREH</i> rs2276064	<i>AA</i>	10	0,10	14	0,07	54	0,04	60	0,05
	<i>GA</i>	–	0,30	–	0,36	–	0,44	–	0,42
	<i>GG</i>	–	0,60	–	0,57	–	0,52	–	0,53
	<i>A</i>	–	0,25	–	0,25	–	0,26	–	0,26
	<i>G</i>	–	0,75	–	0,75	–	0,74	–	0,74
<i>LCT</i> rs4988235	<i>TT</i>	10	0,10	103**	0,04	52	0,08	60	0,10
	<i>CT</i>	–	0,20	–	0,05	–	0,27	–	0,00
	<i>CC</i>	–	0,70	–	0,90	–	0,65	–	0,90
	<i>T</i>	–	0,20	–	0,06	–	0,21	–	0,10
	<i>C</i>	–	0,80	–	0,94	–	0,79	–	0,90

Примечания. * Отсутствие делеций AG в позициях 273-274 гена сахаразы-изомальтазы *SI* обозначено как I (AG)3, наличие делеций – D (273-274delAG); ** суммарно для материалов наших и [Khabarova et al., 2012].

Notes. * The designations of the variants of sucrase-isomaltase *SI* gene: I (AG)3 – the no-AG-deletion variant, D (273-274delAG) – the AG-deletion variant. ** Our data have been combined with that of Khabarova with coauthors [Khabarova et al., 2012].

Делеции AG гена *SI* не выявлены. По распределению аллелей *TREN* субэтнические группы ненцев чрезвычайно близки, что подтверждает надежность выборок. Однако по частотам аллелей гена *LCT* наблюдаются яркие и достоверные различия между популяциями ненцев (табл. 1): ямальские отличаются от гыданских ($p=0,02$) и ненцев НАО ($p<0,001$), а лесные ненцы – от ненцев НАО ($p=0,06$). Анализ распространенности первичной гиполактазии, рассчитанной по объединённым данным о частотах генотипов *CC*LCT* и фенотипов гиполактазии (что позволило увеличить объём выборки лесных ненцев), подтвердил высокую достоверность отличий ямальской выборки от гыданских и европейских ненцев (табл. 2).

Обсуждение

Сахараза-изомальтаза. Тот факт, что в выборках ненцев не обнаружено делеций AG гена *SI*, то есть аутомсомной рецессивной мутации, приводящей к нарушению активности сахаразы-изомальтазы (табл. 1), в целом отвечает ожиданиям. Хотя оценка распространенности сахаридазной энзимопатии в различных группах населения остаётся предметом дискуссий [Тгеет, 2012], в наиболее общем виде можно принять, что это заболевание редко встречается в Европе и Скандинавии (от 0,05 до 0,2% в разных выборках, обследованных различными методами), с нарастанием частот в популяциях Северо-Восточной Азии [Малярчук с соавт., 2017]. Таким образом, характеристика ненецких групп не противоречит скудным пока данным о географическом распределении признака и укрепляет нас в мнении о необходимости продолжения исследований сахаридазной недостаточно-

сти в различных группах населения России, расширяя объём выборок и охват популяций [Козлов с соавт., 2020].

Трегалаза. Среди обследованных ненцев носители аллеля *A*TREN* составляют 25–26% (табл. 1). Это очень высокое значение по сравнению с группами внеарктического населения России. В целом, как показали предыдущие исследования, носительство «аллеля риска» (*rs2276064-A*TREN*) в российских популяциях нарастает от 1–3% в различных географических группах русских и 4–6% у коми и коми-пермяков Приуралья, до 31–32% у коренного населения континентальной части Восточной Сибири и до 60% у коряков и чукчей [Малярчук, Деренко, 2017; Козлов с соавт., 2020; Козлов с соавт., 2021]. Полученные результаты дополняют фрагментарную пока картину географического распределения признака, согласуясь с выявленными ранее трендами.

Лактаза. О широкой распространенности первичной (генетически детерминированной) гиполактазии у ненцев было известно ранее [Козлов, Вершубская, 1999; Khabarova et al., 2012]. Новой является информация о впервые выявленных резких различиях генетических и фенетических частот признака в субэтнических группах ненцев (табл. 1, 2).

Учитывая, что ненцы на протяжении как минимум последних полутора столетий тесно контактировали с хантами и коми, необходимо привлечь данные о частотах гиполактазии в этих группах. При этом следует учесть, что в группах Северной Евразии длительность и объём включения молочных продуктов в традиционное питание коррелирует со снижением частот аллеля *C*LCT* в популяции [Козлов, 2021].

Таблица 2. Достоверность различий частот первичной гиполактазии в субэтнических группах ненцев (данные генетических и клинико-лабораторных исследований объединены)
Table 2. The significance of differences in the frequencies of primary hypolactasia in sub-ethnic groups of Nenets (data from genetic and clinical-laboratory studies have been combined)

Субэтнические группы ненцев, размеры выборок	Гиполактазия (частота)	Достоверность различий (<i>p</i>)		
		Ямальские	Лесные	Европейские (НАО)
Гыданские, n=60	0,90	0,007	0,273	0,804
Ямальские, n=52	0,65	–	1,006	0,001
Лесные, n=19	0,74	–	–	0,191
Европейские (НАО), n=103	0,90	–	–	–

Согласно палеозоологическим материалам, уже в первой половине XIV века крупный рогатый скот имелся по крайней мере в отдельных хозяйствах северных хантов. Об этом свидетельствуют останки коров, обнаруженных при раскопках на территории Войкарского городка (городище Усть-Войкар 1) [Косинцев, 2006]. С нижеобскими хантами ненцев объединяли древние родственные связи: установлено, в частности, что ряд ненецких родов Ямала имеет хантыйское происхождение [Хомич, 1976; Волжанина, 2010]. Частота гиполактазии в популяции северных хантов оценена в 71% [Соколова с соавт., 2007], что близко к 74% гиполактазии у лесных ненцев и выше 65% у ненцев Ямала (табл. 2).

Можно выдвинуть гипотезу, что снижение частот генотипа *CC*LCT* у ненцев, населявших области Северного Урала, устья Оби и Ямала (субэтнос ямальских ненцев), обусловлено брачными контактами с коми [Волжанина, 2010]. Мясо-молочное животноводство у коми (зырян) и в частности у коми-ижемцев имело многовековую историю и вносило заметный вклад в их питание [Чудова, 2017]. В зырянских и ижемских группах частота генетически детерминированной гиполактазии равна соответственно 41% и 64% [Козлов, 2021].

Таким образом, наши данные согласуются с этнографическими и историческими свидетельствами о длительности и тесноте контактов различных субэтносов ненцев с народами, практиковавшими содержание крупного рогатого скота.

В заключение подчеркнём, что с общебиологических и медицинских позиций первичная (генетически детерминированная) гиполактазия принципиально отличается от трегалазной и сахарозной энзимопатий. И прекращение продукции лактазы, и его персистенция не должны рассматриваться как патологические явления. Как ограниченная, так и стабильная активность этого фермента – уникальные для *Homo sapiens* два варианта нормы. Соответственно, развивающаяся с возрастом гиполактазия у носителей гомозиготного варианта *CC*LCT* требует не лечения, а только поддержания диеты с ограничением потребления цельного молока и содержащих лактозу продуктов.

В противоположность этому, мальабсорбция трегалозы и сахарозы – генетически обу-

словленные патологические состояния. В условиях традиционного образа жизни и питания коренных северян они проявлялись очень редко. Однако при переходе к нетрадиционной пище и включении в рацион значительного количества продуктов, содержащих эти дисахариды, недостаточность соответствующих ферментов может проявляться в форме заболеваний желудочно-кишечного тракта. В частности, к клиническим проявлениям трегалазной недостаточности у носителей аллеля *A*TREN* может приводить употребление в пищу отсутствовавших ранее в «арктической кухне» грибов, а сахарозная энзимопатия при наличии делеции динуклеотида AG в локусе *SI rs781470490* может становиться причиной кишечных расстройств и болей при значительном потреблении столового сахара.

Заключение

Делеция AG гена сахарозы-изомальтазы *SI rs781470490* в изученных популяциях тундровых ненцев не обнаружена.

Частота «аллеля риска» трегалазы (*rs2276064-A*TREN*) во всех популяциях ненцев (0,25–0,26) значительно выше, чем в популяциях внеарктического населения России (0,01–0,06). Таким образом, трегалазная недостаточность с разной степенью выраженности может клинически проявляться у значительной части ненецкого населения Севера Западной Сибири и Европейской Арктики.

Наши данные подтверждают высокую частоту носительства в популяциях ненцев генотипа *CC*LCT* (*rs4988235*) гена лактазы. Частоты генотипа в субэтнусах ненцев резко различаются, варьируя от 0,90 у гыданских и европейских тундровых ненцев до 0,70 у лесных и 0,65 у ямальских ненцев. Снижение частоты генотипа *CC* в этих популяциях предположительно связано с брачными контактами с хантами и коми, давно практикующими молочное животноводство.

Результаты исследования показывают, что генофонды не только народов, но и локальных популяций северян различаются по комплексам метаболизм-детерминирующих генов, увеличивая разнообразие популяционных рисков при переходе к нетрадиционной пище.

Благодарности

Авторы благодарны сотрудникам НИИ Медицинской генетики Томского национального медицинского исследовательского центра РАН В. Степанову и В. Харькову за предоставление образцов ДНК, пополнивших ненецкие выборки.

Работа выполнена в рамках проекта «Антропология евразийских популяций (биологические аспекты)» (ЦИТИС № АААА-А19-119013090163-2) (Козлов А.И., Вершубская Г.Г.) и Государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ для Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова (Балановская Е.В.).

Библиография

- Бахрушин С.В.* Самоеды в XVII в. // Северная Азия, 1925. № 5–6. С. 100–110.
- Васильев В.И.* О генетической природе этнических компонентов лесных ненцев // Советская этнография, 1973. № 4. С. 106–112.
- Волжанина Е.А.* Этнодемографические процессы в среде ненцев Ямала в XX- начале XXI века. Новосибирск: Наука. 2010. 312 с.
- Долгих Б.О.* Очерки по этнической истории ненцев и энцев. М.: Наука. 1970. 270 с.
- Козлов А.И.* Связанные с потреблением углеводных продуктов нутрициологические и генетические риски развития ожирения у коренных северян // Вопросы питания, 2019. Т. 88. № 1. С. 5–16. DOI: 10.24411/0042-8833-2019-10001.
- Козлов А.И.* Полиморфизм генетических детерминант минерального обмена в кости в различных группах коми // Вестник археологии, антропологии и этнографии, 2021. № 4 (55). С. 151–161. <https://doi.org/10.20874/2071-0437-2021-55-4-12>.
- Козлов А.И., Балановский О.П., Вершубская Г.Г., Горин И.О. с соавт.* Генетически детерминированная недостаточность трегалазы в различных группах населения России и сопредельных стран // Вопросы питания, 2021. Т. 90. № 5. С. 96–103. DOI: 10.33029/0042-8833-2021-90-5-96-103.
- Козлов А.И., Вершубская Г.Г.* Медицинская антропология коренного населения Севера России. М.: Изд-во МНЭПУ. 1999. 288 с.
- Козлов А.И., Вершубская Г.Г., Лавряшина М.Б., Остроухова И.О.* Отражение особенностей традиционного питания в генофондах народов с лесотаёжным типом природопользования // Вестник Московского университета. Серия XXIII. Антропология,

2020. № 3. С. 46–56. DOI: 10.32521/2074-8132.2020.3.046-056.

Колычева Е.И. Ненцы Европейской России в конце XVII – начале XVIII в. // Советская этнография, 1956. №2. С. 76–88.

Косинцев П.А. Экология средневекового населения севера Западной Сибири: источники. Екатеринбург-Салехард: Изд-во Уральского университета. 2006. 272 с.

Крупник И.И. Питание и экология хозяйства ненцев Большеземельской тундры в 20-х годах XX в. // Некоторые проблемы этногенеза и этнической истории народов мира: сборник научных трудов. М.: Институт этнографии им. Н.Н. Миклухо-Маклая, 1976. С. 85–98.

Малярчук Б.А., Деренко М.В. Полиморфизм гена трегалазы (TREN) у коренного населения Сибири // Вавиловский журнал генетики и селекции, 2017. Т. 21. № 8. С. 964–968.

Малярчук Б.А., Деренко М.В., Денисова Г.А. Частота неактивного варианта сахаразы-изомальтазы у коренного населения Северо-Восточной Азии // Генетика, 2017. 53 (9). С. 1109–1111.

Мурашко О.А., Даллманн В.К. Трансформации традиционного образа жизни и питания коренного населения Ненецкого автономного округа // Вестник Московского университета. Серия XXIII, Антропология, 2011. № 4. С. 2–24.

Соколова М.В., Бородина Т.А., Гасемианродсари Ф., Козлов А.И. с соавт. Полиморфизм ассоциированного с гиполактазией локуса С/Т-13910 гена лактазы LCT у восточных славян и иранцев // Медицинская генетика, 2005. № 11. С. 523–527.

Соколова М.В., Васильев Е.В., Козлов А.И., Ребриков Д.В. с соавт. Полиморфизм С/Т-13910 регуляторного участка гена лактазы LCT и распространенность гиполактазии в популяциях Евразии // Экологическая генетика, 2007. № 5 (3). С. 26–35.

Хомич Л.В. Проблемы этногенеза и этнической истории ненцев. Л.: Наука. 1976. 189 с.

Чудова Т.И. Модель питания коми (зырян) и ее локальные традиции // Вестник Удмуртского университета, Серия «История и филология», 2017. №1. С. 88–97.

Сведения об авторах

Козлов Андрей Игоревич, д.б.н., ORCID ID: 0000-0002-6710-4862; dr.kozlov@gmail.com

Лавряшина Мария Борисовна, д.б.н., профессор; ORCID ID: 0000-0003-1593-0676; lmb2001@mail.ru

Вершубская Галина Григорьевна, ORCID ID: 0000-0003-2452-1532; ggver@ya.ru

Балановская Елена Владимировна, д.б.н., профессор; ORCID ID: 0000-0002-3882-8300; balanovska@mail.ru

*Поступила в редакцию 28.07.2022,
принята к публикации 31.07.2022.*

Kozlov A.I.^{1,2)}, Lavryashina M.B.³⁾, Vershubskaya G.G.¹⁾, Balanovska E.V.⁴⁾

¹⁾ *Lomonosov Moscow State University, Anuchin Research Institute and Museum of Anthropology, Mokhovaya st., 11, Moscow, 125009, Russia;*

²⁾ *International Laboratory for Social Integration Studies, National Research University Higher School of Economics, Mysnitskaya st., 11, of. 529, Moscow, 101000, Russia*

³⁾ *Kemerovo State Medical University, Voroshilov st., 22a, Kemerovo, 650056, Russia*

⁴⁾ *Research Centre of Medical Genetics, Moskvorechje st., 1, Moscow, 115478, Russia*

THE PECULIARITY OF SUB-ETHNIC GROUPS OF NENETS IN GENETIC DETERMINANTS OF THE METABOLISM OF SUCROSE, TREHALOSE AND LACTOSE

Introduction. *The diet of indigenous northerners is changing significantly on account of the rapid growth in volume and variety of consummated food sugars. Concurrently, an arrow of northern aboriginal groups are known to have an increased percentage of genetically determined disorders of disaccharide metabolism. The study aimed to assess the polymorphism of genes and alleles that determine production or activity of sucrase-isomaltase, trehalase and lactase enzymes in the groups of Nenets of Western Siberia and European Arctic.*

Materials and methods. *The genotyping of the samples of biomaterial from 236 unrelated individuals formed the basis of the study. We analyzed the genotype and allele frequencies of the SI (rs781470490), TREH (rs2276064) and LCT (rs4988235) genes in the groups of Forest, Gydan, Yamal and European Tundra Nenets.*

Results. *There were not a single sample with the AG dinucleotide deletion at the rs781470490 locus of the sucrase-isomaltase gene (SI gene) found. The TREH allele distributions appeared to be extremely close in all the sub-ethnic groups of Nenets. The frequency of the associated with trehalase deficiency A*TREH allele in the Nenets groups is at 0.25-0.26, which is significantly higher than in the non-arctic populations of Russia (0.01-0.06). We have confirmed a high prevalence in the Nenets populations of the CC*LCT variant of the lactase gene, which determines the limited production of the enzyme. The frequencies of the genotype vary in the Nenets sub-groups from 0.90 in the Gydan and European Tundra Nenets to 0.70 in the Forest (the difference from the European Tundra group is significant at the level of $p = 0.06$) and 0.65 in the Yamal Nenets (significantly differ from both the Gydan and European Tundra groups, $p < 0.05$).*

Conclusion. *The difference in metabolism-related gene complexes can be found not only between peoples, but even between sub-ethnic groups.*

Keywords: northern indigenous people; modernization; nutrition; carbohydrate malabsorption; disaccharidases; SI (rs781470490); TREH (rs2276064); LCT (rs4988235)

References

Bahrushin S.V. Samoedy v XVII v. [Samoyeds in the 17th century]. *Severnaya Aziya* [North Asia], 1925, 5–6, pp. 100–110. (In Russ.).

Vasil'yev V.I. O geneticheskoy prirode etnicheskikh komponentov lesnykh nentsev [On the genetic nature of the ethnic components of the Forest Nenets]. *Sovetskaya etnografiya* [Soviet Ethnography], 1973, 4, pp. 106–112. (In Russ.).

Volzhanina Ye.A. *Etnodemograficheskiye protsessy v srede nentsev Yamala v XX- nachale XXI veka* [Ethno-demographic processes among the Nenets of Yamal in the 20-

beginning of the 21st century]. Novosibirsk, Nauka Publ., 2010. 312 p. (In Russ.).

Dolgikh B.O. *Ocherki po etnicheskoy istorii nentsev i entsev* [Essays on the ethnic history of the Nenets and Enets]. Moscow, Nauka Publ., 1970. 270 p. (In Russ.).

Kozlov A.I. Svyazannyye s potrebleniyem uglevodnykh produktov nutritsiologicheskkiye i geneticheskkiye riski razvitiya ozhireniya u korennykh severyan [Nutritional and genetic risks of obesity development in indigenous northerners associated with the consumption of carbohydrate products]. *Voprosy pitaniya* [Problems of Nutrition], 2019, 88, 1, pp. 5–16. DOI: 10.24411/0042-8833-2019-10001. (In Russ.).

- Kozlov A.I. Polimorfizm genetscheskikh determinant mineral'nogo obmena v kosti v razlichnykh gruppakh komi [Polymorphism of genetic determinants of mineral metabolism in bones in different Komi groups]. *Vestnik arkhologii, antropologii i etnografii* [Bulletin of Archeology, Anthropology and Ethnography], 2021, 4 (55), pp. 151–161. DOI: 10.20874/2071-0437-2021-55-4-12. (In Russ.).
- Kozlov A.I., Balanovskiy O.P., Vershubskaya G.G., Gorin I.O., Balanovskaya Ye.V. s soavt. Geneticheski determinirovannaya nedostatochnost' tregalazy v razlichnykh gruppakh naseleniya Rossii i sopedel'nykh stran [Genetically determined trehalase deficiency in various population groups in Russia and neighboring countries]. *Voprosy pitaniya* [Problems of Nutrition], 2021, 90, 5, pp. 96–103. DOI: 10.33029/0042-8833-2021-90-5-96-103 (In Russ.).
- Kozlov A.I., Vershubskaya G.G. *Meditsinskaya antropologiya korennoho naseleniya Severa Rossii* [Medical Anthropology of the Indigenous Population of the North of Russia]. Moscow: MNEPU Publ., 1999. 288 p. (In Russ.).
- Kozlov A.I., Vershubskaya G.G., Lavryashina M.B., Ostroukhova I.O. Otrazheniye osobennostey traditsionnogo pitaniya v genofondakh narodov s leso-tayozhnym tipom prirodopol'zovaniya [The features of traditional nutrition in the gene pools of peoples with a forest-taiga type of nature management]. *Moscow University Anthropology Bulletin* [Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 23. Antropologiya], 2020, 3, pp. 46–56. DOI: 10.32521/2074-8132.2020.3.046-056 (In Russ.).
- Kolycheva Ye.I. Nentsy Yevropeyskoy Rossii v kontse XVII – nachale XVIII v. [Nenets of European Russia in the late 17th – early 18th centuries]. *Sovetskaya etnografiya* [Soviet Ethnography], 1956, 2, pp. 76–88. (In Russ.).
- Kosintsev P.A. *Ekologiya srednevekovogo naseleniya severa Zapadnoy Sibiri: istochniki* [Ecology of the Medieval Population of the North of Western Siberia: Sources]. Yekaterinburg: Ural University Press, 2006. 272 p. (In Russ.).
- Krupnik I.I. Pitaniye i ekologiya khozyaystva nentsev Bol'shezemel'skoy tundry v 20-kh godakh XX v. [Nutrition and ecology of the economy of the Nenets of the Bolshezemelskaya tundra in the 20s of the XX century]. In *Nekotoryye problemy etnogeneza i etnicheskoy istorii narodov mira: sbornik nauchnykh trudov* [Some problems of ethnogenesis and ethnic history of the peoples of the world: a collection of scientific papers]. Moscow: Institute of Ethnography Publ., 1976, pp. 85–98. (In Russ.).
- Malyarchuk B.A., Derenko M.V. Polimorfizm gena tregalazy (TREH) u korennoho naseleniya Sibiri [Polymorphism of the trehalase gene (TREH) in the indigenous population of Siberia]. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i seleksii* [Vavilov J. of Genetics and Breeding], 2017, 21 (8), pp. 964–968. (In Russ.).
- Malyarchuk B.A., Derenko M.V., Denisova G.A. Chastota neaktivnogo varianta saharazy-izomal'tazy u korennoho naseleniya Severo-Vostochnoy Azii [The frequency of inactive sucrase-isomaltase variant in indigenous populations of North-east Asia]. *Genetika* [Genetics], 2017, 53 (9), pp. 1109–1111. (In Russ.).
- Murashko O.A., Dallmann V.K. Transformatsii traditsionnogo obraza zhizni i pitaniya korennoho naseleniya Nenetskogo avtonomnogo okruga [Transformation of the traditional way of life and nutrition of the indigenous population of the Nenets Autonomous Okrug]. *Moscow University Anthropology Bulletin* [Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya XXIII. Antropologiya], 2011, 4, pp. 2–24. (In Russ.).
- Sokolova M.V., Borodina T.A., Gasemianrodsari F., Kozlov A.I., Grechanina E.Ya., et al. Polimorfizm assotsirovannogo s gipolaktaziej lokusa C/T-13910 gena laktazy LCT u vostochnykh slavyan i irancev [Polymorphism of hypolactasia associated locus C/T-13910 of the lactase gene LCT in Eastern Slavs and Iranians]. *Meditsinskaya genetika* [Medical Genetics], 2005, 11, pp. 523–527. (In Russ.).
- Sokolova M.V., Vasil'yev Ye.V., Kozlov A.I., Rebrikov D.V., Senkeyeva S.S. s soavt. Polimorfizm C/T-13910 regul'yatornogo uchastka gena laktazy LCT i rasprostranennost' gipolaktazii v populyatsiyakh Yevrazii [Polymorphism C/T-13910 of the regulatory region of the LCT lactase gene and the prevalence of hypolactasia in the populations of Eurasia]. *Ekologicheskaya genetika* [Ecological Genetics], 2007, 5 (3), pp. 26–35. (In Russ.).
- Khomich L.V. *Problemy etnogeneza i etnicheskoy istorii nentsev* [Problems of Ethnogenesis and Ethnic History of the Nenets]. Leningrad: Nauka Publ., 1976. 189 p. (In Russ.).
- Chudova T.I. Model' pitaniya komi (zyryan) i yeye lokal'nyye traditsii [The food model of Komi (Zyrian) and its local traditions]. *Vestnik Udmurtskogo universiteta. Seriya «Istoriya i filologiya»* [Bulletin of Udmurt University. "History and Philology" Series], 2017, 1, pp. 88–97. (In Russ.).
- Cohen S.A. The clinical consequences of sucrase-isomaltase deficiency. *Molecular and Cellular Pediatrics*, 2016, 3 (5). DOI 10.1186/s40348-015-0028-0.
- Gudmand-Hoyer E., Fenger H.J., Kern-Hansen P., Madsen P.R. Sucrase deficiency in Greenland. Incidence and genetic aspects. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1987, 22 (1), pp. 24–28.
- Ingram C.J., Mulcare C.A., Itan Y., Thomas M.G., Swallow D.M. Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence. *Hum. Genet.* 2009, 124 (6), pp. 579–591. DOI: 10.1007/s00439-008-0593-6
- Khabarova Y., Grigoryeva V., Tuomisto S., Karhunen P., Mattila K., et al. Frequency of lactase persistence is diminishing among Nomadic Nenets, North-West of Russia. *Intern. J. Circumpolar Health*, 2012, 71, p. 17898. DOI: 10.3402/ijch.v71i0.17898
- Kozlov A., Vershubsky G., Borinskaya S., Sokolova M., Nuvano V. Activity of disaccharidases in Arctic populations: Evolutionary aspects. *J. Physiol. Anthropol.*, 2005, 24, pp. 473–476.
- Krupnik I. *Arctic adaptations. Native whalers and reindeer herders of North Eurasia*. University Press of New England, Hanover & London. 1993. 355 p.
- Mathieson I., Lazaridis I., Rohland N., Mallick S., Llamas B. et al. Eight thousand years of natural selection in Europe. *bioRxiv* preprint first posted online March 14, 2015. DOI: 10.1101/016477.
- Muller Y.L., Hanson R.L., Knowler W.C., Fleming J., Goswami J. et al. Identification of genetic variation that determines human trehalase activity and its association with type 2 diabetes. *Hum. Genet.*, 2013, 132, pp. 697–707.
- Nichols B.L. Jr., Adams B., Roach C.M., Ma C.X., Baker S.S. Frequency of sucrase deficiency in mucosal biopsies. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2012, 55 (Suppl. 2), pp. 28–30.
- Treem W.R. Clinical aspects and treatment of congenital sucrase-isomaltase deficiency. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2012, 55, Suppl 2, pp. 7–13.

Information about Authors

- Kozlov Andrew I., PhD, DBSci; ORCID ID: 0000-0002-6710-4862; dr.kozlov@gmail.com;
 Lavryashina Maria, PhD, DBSci, Prof.; ORCID ID: 0000-0003-1593-0676; lmb2001@mail.ru;
 Vershubskaya Galina, ORCID ID: 0000-0003-2452-1532; ggver@ya.ru;
 Balanovska Elena, PhD, DBSci, Prof.; ORCID ID: 0000-0002-3882-8300; balanovska@mail.ru.