

Для корреспонденции

Козлов Андрей Игоревич – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института и музея антропологии им. Д.Н. Анучина ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова, ведущий научный сотрудник Международной лаборатории исследований социальной интеграции ФГБОУ ВО НИУ ВШЭ
 Адрес: 125009, Российская Федерация, г. Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 1
 Телефон: (495) 629-44-49
 E-mail: dr.kozlov@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-6710-4862>

Козлов А.И.^{1, 2}, Балановский О.П.³⁻⁵, Вершубская Г.Г.¹, Горин И.О.^{3, 5}, Балановская Е.В.⁴, Лавряшина М.Б.⁶

Генетически детерминированная недостаточность трегалазы в различных группах населения России и сопредельных стран

Genetically determined trehalase deficiency in various population groups of Russia and neighboring countries

Kozlov A.I.^{1, 2}, Balanovsky O.P.³⁻⁵, Verhubskaya G.G.¹, Gorin I.O.^{3, 5}, Balanovska E.V.⁴, Lavryashina M.B.⁶

¹ Научно-исследовательский институт и музей антропологии им. Д.Н. Анучина, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», 125009, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет Высшая школа экономики», 101000, г. Москва, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт общей генетики имени Н.И. Вавилова Российской академии наук, 119991, г. Москва, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», 115522, г. Москва, Российская Федерация

⁵ Автономная некоммерческая организация «Биобанк хранения и научного исследования биологических образцов народонаселения Северной Евразии», 115201, г. Москва, Российская Федерация

⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 650056, г. Кемерово, Российская Федерация

Финансирование. Исследование выполнено в рамках НИР «Антропология евразийских популяций (биологические аспекты)» НИИМА МГУ и государственного задания для Медико-генетического научного центра (популяционно-генетический анализ) при поддержке гранта РФФИ 21-14-00363 (биоинформатическое определение частот аллелей в большинстве популяций).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Благодарности. Авторы благодарят всех доноров образцов, принявших участие в данном исследовании. Коллекция образцов ДНК предоставлена АНО «Биобанк Северной Евразии».

Для цитирования: Козлов А.И., Балановский О.П., Вершубская Г.Г., Горин И.О., Балановская Е.В., Лавряшина М.Б. Генетически детерминированная недостаточность трегалазы в различных группах населения России и сопредельных стран // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 5. С. 96–103. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-5-96-103>

Статья поступила в редакцию 24.06.2021. **Принята в печать** 01.09.2021.

Fundind. The study was conducted in the framework of Anthropology of Eurasian populations research theme of Anuchin Research Institute and Museum of Anthropology, Moscow State University; and as a part of the governmental assignment for Research Centre for Medical Genetics; and was supported by the Russian Scientific Foundation (grant 21-14-00363).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgement. The authors are thankful to all the participants of the study. The DNA collection was provided by the autonomous noncommercial organization Biobank of North Eurasia.

For citation: Kozlov A.I., Balanovsky O.P., Verhubskaya G.G., Gorin I.O., Balanovska E.V., Lavryashina M.B. Genetically determined trehalase deficiency in various population groups of Russia and neighboring countries. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (5): 96–103. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-5-96-103> (in Russian)

Received 24.06.2021. **Accepted** 01.09.2021.

¹ D. Anuchin Institute and Museum of Anthropology, Lomonosov Moscow State University, 125009, Moscow, Russian Federation

² National University "High School of Economy", 101000, Moscow, Russian Federation

³ N. Vavilov Institute of General Genetics Russian Academy of Sciences, 119991, Moscow, Russian Federation

⁴ Research Centre of Medical Genetics, 115478, Moscow, Russian Federation

⁵ Biobank of North Eurasia, 115215, Moscow, Russian Federation

⁶ Kemerovo State Medical University, 650056, Kemerovo, Russian Federation

*Из-за малой специфичности и чувствительности неинвазивных клинических тестов нарушения усвоения и всасывания (мальабсорбции) трегалозы долгое время оставались вне поля зрения гастроэнтерологов. В результате у специалистов сложилось представление о редкости данной патологии. Трегалозу стали широко применять в пищевой промышленности как подсластитель и стабилизатор. После обнаружения гена трегалазы (rs2276064 TREH) было установлено, что детерминантом нарушений усвоения дисахарида является аллель A*TREH, носительство которого в некоторых группах может быть высоким. Информация о частотах A*TREH у населения России недостаточна.*

Цель исследования – анализ распределения аллелей и частот генотипов трегалазы (rs2276064 TREH) в основных группах населения РФ и сопредельных государств.

Методы. Генотипирование образцов ДНК 1146 неродственных индивидов, представляющих 21 выборку населения России, Азербайджана, Таджикистана, Монголии, проведено двумя методами: 1) с использованием биочипа Infinium iSelect HD Custom BeadChip (Illumina, США) на платформе iScan; 2) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на амплификаторе Bio-Rad CFX96 Touch.

Результаты. Установлено, что на территории РФ частота носительства аллеля A*TREH нарастает с запада к востоку. Самые низкие частоты аллеля в группах русских и финнов Северо-Запада (0,01–0,03), с повышением до 0,07 в популяциях Центральной России и Поволжья и дальнейшим нарастанием к Южному Уралу (башкиры 0,15), Зауралью и Южной Сибири (0,19 у алтайцев, 0,30 у тувинцев и монголов). До 1% населения европейской части РФ имеет генотип AA*TREH (в фенотипе – непереносимость трегалозы), а до 15% (генотип GA*TREH) – сниженную способность к усвоению дисахарида. В популяциях азиатской части страны (Сибирь, Алтай, Забайкалье) соответствующие риски достигают 12 и 46%.

Заключение. Мальабсорбция трегалозы – недооцененная проблема, представляющая особое практическое значение для регионов с высокой концентрацией коренного населения [республики Саха (Якутия), Бурятия, Тыва и т.д.]. Следует рассмотреть вопрос о нанесении на пищевые продукты маркировки, извещающей о наличии соответствующих добавок.

Ключевые слова: трегалоза, непереносимость, нарушение всасывания в кишечнике, усвоение дисахаридов

*Due to the low specificity and sensitivity of non-invasive clinical tests trehalose malabsorption remained out of sight of gastroenterologists. Therefore, the specialists regard this disorder as rare. Trehalose became widely used in the food industry as a harmless sucrose substitute, sweetener and stabilizer. After the discovery of the trehalase gene (rs2276064 TREH), it was found that the A*TREH allele is the determinant of the disaccharide absorption disorders, and the allele's carriership may be high in some groups. There is not enough information on the A*TREH frequency in the population of Russia.*

The aim of the study was to analyze the allele and genotype frequencies of the trehalase gene (rs2276064 TREH) in the main population groups of the Russian Federation and neighboring countries.

Methods. DNA samples from 1146 unrelated subjects belonging to 21 population groups of Russia, Azerbaijan, Tajikistan and Mongolia were genotyped by the two following methods: 1) using the Infinium iSelect HD Custom Genotyping BeadChip (Illumina, USA) on the iScan platform; 2) by the real time polymer-chain reaction (PCR) method on the Bio-Rad CFX96 Touch amplifier.

Results. It has been found that on the territory of the Russian Federation the frequency of the A*TREH allele increases from the west to the east. The frequencies are lowest in the groups of Russians and Finns of the Northwest (0.01–0.03), up to 0.07 in the populations of Central Russia and the Volga region, and even higher toward the Southern Urals (Bashkirs 0.15), in the Transurals and Southern Siberia (0.19 in the Altai people, 0.30 in the Tuvinians and Mongols). Up to 1% of the population of the European part of the Russian Federation have the AA*TREH genotype (i.e. trehalose intolerance in phenotype), and up to 15% (GA*TREH genotype) have a reduced ability to absorb the disaccharide. In the Asian part of the country (Siberia, Altai, Baikal) the genotypes carriers constitute up to 12 and 46% respectively.

Conclusion. Trehalose malabsorption is an underappreciated problem of particular practical importance for regions with high concentrations of indigenous population (Yakutia-Sakha, Buryatia, Tyva, etc.). It would be feasible to consider food labelling of trehalose.

Keywords: trehalose, intolerance, intestinal malabsorption, disaccharide absorption

Грибной сахар трегалоза (микоза) содержится в лимфе насекомых, лишайниках, водорослях, дрожжах и высших грибах. Соответственно, для человека основными источниками этого дисахарида являются грибы, а также применяемые в пищевом производстве дрожжи.

Расщепление дисахарида трегалозы на 2 молекулы глюкозы обеспечивает трегалаза кишечника – фер-

мент, относящийся к семейству β-галактозидаз [1]. Недостаточность трегалазы (шифр H02090 по Международной классификации болезней МКБ-11) относится к группе заболеваний, обусловленных нарушениями всасывания или транспорта углеводов. В общетерапевтической практике предположение о трегалазной недостаточности выносится на основании оценки анам-

нестических данных, клинических симптомов (в том числе развивающихся после нагрузочных проб) и результатов лабораторно-гистологических анализов. Однако дифференциальную диагностику затрудняет ряд обстоятельств.

Анамнестическим свидетельством недостаточности трегалазы служат упоминания о развитии абдоминальной симптоматики после употребления в пищу грибов [2]. При этом клинические проявления трегалазной энзимопатии (общее недомогание, диарея, вздутие и боли в области живота) малоспецифичны и схожи с симптомами других нарушений усвоения дисахаридов – лактозы или сахарозы [3]. Подчеркнем также, что, согласно современным данным, патогенез трегалазной недостаточности обусловлен не полным прекращением продукции трегалазы тонкой кишки, а снижением активности фермента: при разных вариантах заболевания ее средние значения составляют 20,5 или 10,2 ед. (U/g protein) при нормальном уровне в 29,3 ед. [4]. Разная активность фермента влияет на выраженность индивидуальных реакций пациента, которые к тому же могут меняться в зависимости от состава и активности кишечной микрофлоры [5].

Неспецифичность клинической симптоматики привела к тому, что основным методом диагностики трегалазной недостаточности стал анализ активности фермента в ткани ворсинок тонкого кишечника [6, 7]. Поскольку забор этого материала для лабораторного анализа требует проведения биопсии, проводился поиск и более щадящих методов. В частности, E. Gudmand-Hoyer и соавт. [8] успешно применяли нагрузочный тест с трегалозой и оценкой нарастания уровня глюкозы в сыворотке крови. H. Arola и соавт. [2] показали достаточную чувствительность неинвазивных нагрузочных проб с измерением содержания водорода в выдыхаемом воздухе. Этот метод применяется при исследовании активности различных ферментов-дисахаридаз, но в случае с трегалозой распространения не получил. При диагностике данной энзимопатии гастроэнтерологи по-прежнему рекомендуют ориентироваться на исследование биоптатов кишечника [3, 5, 9]. Не подлежит сомнению, что инвазивный характер этого метода ограничивает его применимость даже в клинике и полностью исключает использование в популяционных исследованиях.

Из-за сложностей диагностики случаи подтвержденной недостаточности трегалазы долгое время оставались единичными, и трегалазная энзимопатия была отнесена к группе редких заболеваний. Формированию представлений о том, что это заболевание не характерно для населения Европы, способствовали сообщения о том, что недостаточность трегалазы встречается среди эскимосов Гренландии на порядок чаще, чем среди европейцев: у 8–10 против 0,3% [8, 10].

Между тем трегалазная недостаточность начинает привлекать внимание не только гастроэнтерологов, но и нутрициологов и специалистов в области пищевой и фармацевтической промышленности. Это касается

не только вопросов безопасности употребления в пищу грибов [2]: трегалозу рекомендуют применять как криопротектор, стабилизатор и средство для поглощения, связывания и удержания влаги при производстве мясных продуктов [11], использовать в качестве функционального компонента спортивных напитков [12], а также подсластителя или стабилизатора [1, 13].

Таким образом, в современном мире контакт потребителей с «грибным сахаром» обусловлен не только включением в рацион питания грибов. Например, в Японии все большее количество трегалозы потребляется в составе разнообразных продуктов, причем в 1995 г. в этой стране трегалоза была признана пищевой добавкой, наличие которой не требует специальной маркировки продукта [13]. В США трегалоза применяется в производстве продуктов с 2000 г., ее потребление достигло 3 г/сут на каждого жителя страны [14]. Ежегодный объем промышленной продукции этого дисахарида для нужд пищевой, фармацевтической и косметической промышленности оценивается в 25–30 тыс. тонн [1].

Нарастание потребления трегалозы делает актуальной задачу уточнения данных о распространенности трегалазной недостаточности. Возможности для этого предоставляют методы популяционно-генетического анализа.

Сообщения о семейном характере нарушений усвоения трегалозы появились в начале 1970-х гг. [6]. Позже трегалазную недостаточность стали рассматривать как заболевание генетической природы [13]. Согласно современным взглядам, заболевание классифицируется как аутосомно-рецессивное.

Исходя из общих представлений о генетической детерминации активности ферментов логично было ожидать поиска гена трегалазы. Он был установлен в 2013 г. [4]. Ген *TREH* локализован в хромосоме 11q23, ключевым фактором является замена аллелей G→A в локусе rs2276064. Максимальным уровнем активности фермента (29,3 ед.) характеризуются носители генотипа GG**TREH*, минимальным (10,2 ед.) – гомозиготы AA; у гетерозигот AG регистрируются промежуточные показатели (20,5 ед.).

Молекулярно-генетические исследования показали, что детерминирующий сниженную активность трегалазы аллель rs2276064-A гена *TREH* распространен шире, чем это можно было предположить на основании клинических наблюдений.

Согласно результатам полногеномных анализов представителей различных популяций мира, агрегированных в базе данных gnomAD [15], аллель A встречается в африканских популяциях в среднем с частотой 0,5%, в европейских группах – от 1 до 2%, в Южной Азии – 4%, а в Восточной Азии частота много больше и составляет 40%. При этом метапопуляция Восточной Азии не включает данные по Сибири, которая остается очень слабо изученной. Опубликованные данные по сибирским и в целом по российским популяциям получены при исследованиях очень малочисленных выборок: суммарно по Южной, Западной, Центральной и Северо-Восточ-

ной Сибири обследованы только 114 человек, частота варьирует от 30 до 60% [16–18]. Фрагментарна также информация относительно географического (популяционного) распределения аллельных частот. В результате невозможно оценить носительство интересующих нас аллелей и распределение генотипов в популяциях РФ – государства, население которого представлено различными расами и народами.

Цель исследования – на основании материалов обследованной нами выборки (1146 представителей различных популяций) провести анализ распределения аллелей и частот генотипов трегалазы (*rs2276064 TREN*) в основных группах населения РФ и некоторых сопредельных государств.

Материал и методы

Материал для молекулярно-генетического исследования (смыывы буккального эпителия) собран в ходе обследований различных групп населения. Основная часть образцов предоставлена Биобанком Северной Евразии и собрана от неродственных между собой представителей коренного населения, которые в трех поколениях (включая бабушек и дедов) относили себя к данному этносу и происходят из одной популяции. Сбор образцов проведен на основе добровольного участия и письменного информированного согласия под контролем Этической комиссии Медико-генетического научного центра. Для целей данного исследования была выделена 21 популяция. Этот набор охватывает основное генетическое разнообразие населения Северной Евразии. Затем из коллекций биобанка отбирались образцы, относящиеся к каждой из популяций таким образом, чтобы выборка из каждой популяции составила около 50 образцов. При этом мы стремились охватить и разнообразие внутри популяций: например, включить образцы не одной, а нескольких этнических или субэтнических групп в пределах популяций, охватывающих крупные регионы.

Характеристика изученных популяций представлена в табл. 1.

Генотипирование образцов ДНК проведено с использованием биочипа Infinium iSelect HD Custom BeadChip (Illumina, США) на платформе iScan (Illumina, США). Использовался кастомный (индивидуального дизайна) биочип, включивший маркер активности трегалазы и ряд других генетических маркеров, для которых известны ассоциации с рядом фенотипов.

Доля успешно полученных генотипов (CallRate), оцененная в программе GenomeStudio, составила 0,99, что указывает на высокое качество генотипирования (производитель рекомендует признавать успешным показатель выше 0,97). Данные генотипирования были переведены в формат PLINK и на основании данных о дизайне чипа обработаны таким образом, чтобы замены каждого маркера были указаны по положительному направлению (5'→3') цепи ДНК и аллели совпадали с теми, которые обычно указаны в базах данных

(в первую очередь наиболее широко используемой базе данных dbSNP). Затем с помощью того же программного обеспечения PLINK были рассчитаны значения частоты аллеля *rs2276064*А* в каждой популяции.

Кроме этого, 4 выборки (русских Южной Сибири, коми, сибирских татар и шорцев) были получены в рамках совместных исследований НИИ и Музея антропологии ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова и ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России также с получением информированного согласия на участие в исследовании. ДНК из биологических материалов выделяли методом фенол-хлороформной экстракции. Концентрацию ДНК измеряли на спектрофотометре NanoDrop 2000C (Thermo Fisher Scientific, США). Генотипирование по панели ДНК-маркеров гена *TREN* (*rs2276064*) проводили полимеразной цепной реакцией (ПЦР) в режиме реального времени на амплификаторе ПЦР Bio-Rad CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., США).

Методические отличия между анализом образцов Биобанка Северной Евразии и анализом образцов ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова и ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России были незначительными, поскольку и ПЦР в реальном времени, и генотипирование на биочипах являются высоконадежными технологиями; это подтверждается и хорошей согласованностью полученных частот аллелей.

Расчет и последующую обработку результатов осуществляли 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 на максимальное правдоподобие.

Результаты

Генотипирование маркера *rs2276064*А* позволило определить частоты аллелей и генотипов, детерминирующих особенности активности фермента трегалазы (ген *TREN*), во многих группах населения России и сопредельных стран (см. табл. 1).

Учитывая относительную малочисленность выборок, мы предприняли группировку этих данных для оценки частоты носительства аллелей трегалазы в крупных региональных группах народонаселения России (табл. 2). Для этого было проведено попарное сравнение частот аллелей и генотипов в выборках. Если значимость различий в частотах аллелей или генотипов превышала 5%, группы признавались не пригодными для слияния, даже несмотря на антропологическое родство или территориальную близость популяций. В результате этой процедуры оказалось возможно объединить выборки украинцев, белорусов и русских, за исключением представителей Русского Севера (Архангельской области). В группу пермских и волжских финнов вошли этнические коми, коми-пермяки, марийцы, мордва и чуваша. Тувинцы-тоджинцы, тофалары и шорцы объединены как группа народов Южной Сибири. Под условным обо-

Таблица 1. Частота встречаемости аллелей и генотипов гена *TREH*, определяющих активность трегалазы, в выборках населения России и сопредельных стран

Table 1. The incidence of allele and genotype of *TREH* gene, related to trehalase enzyme activity, in population samples from Russia and neighboring countries

Этнотерриториальная группа <i>Ethno-territorial group</i>	n	Частота аллелей и генотипов <i>TREH</i> / <i>TREH</i> gene allele and genotype frequencies				
		аллели / <i>alleles</i>		генотипы / <i>genotypes</i>		
		G	A	GG	GA	AA
Русские Центральной России / <i>Russians of Central Russia</i>	52	0,97	0,03	0,93	0,02	0,02
Русские Архангельска / <i>Russians of Archangelsk</i>	51	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00
Русские Кемерово / <i>Russians of Kemerovo</i>	48	0,98	0,02	0,96	0,04	0,00
Белорусы и украинцы / <i>Byelorussians and Ukrainians</i>	46	0,97	0,03	0,86	0,06	0,00
Тверские карелы и ижора / <i>Tver Karelians and Izshora</i>	50	0,99	0,01	0,98	0,02	0,00
Коми-пермяки / <i>Komi-permyaks</i>	50	0,94	0,06	0,88	0,12	0,00
Коми / <i>Komi</i>	43	0,96	0,04	0,88	0,12	0,00
Марийцы / <i>Mari</i>	50	0,91	0,09	0,82	0,18	0,00
Мордва / <i>Mordovians</i>	50	0,93	0,07	0,86	0,14	0,00
Чуваши / <i>Chuvashians</i>	50	0,93	0,07	0,86	0,14	0,00
Башкиры / <i>Bashkirs</i>	53	0,85	0,15	0,72	0,26	0,02
Народы Дагестана / <i>Peoples of Dagestan</i>	50	0,96	0,04	0,92	0,08	0,00
Адыгейцы / <i>Adygeans</i>	61	0,95	0,05	0,90	0,10	0,00
Азербайджанцы / <i>Azerbaijanians</i>	49	0,93	0,07	0,88	0,10	0,02
Монголы / <i>Mongols</i>	50	0,70	0,30	0,52	0,36	0,12
Народы Казахстана / <i>Peoples of Kazakhstan</i>	72	0,70	0,30	0,47	0,46	0,07
Народы Таджикистана / <i>Peoples of Tajikistan</i>	52	0,92	0,08	0,85	0,15	0,00
Алтайцы / <i>Altaians</i>	49	0,81	0,19	0,62	0,34	0,02
Сибирские татары / <i>Siberian Tatars</i>	75	0,83	0,17	0,69	0,27	0,04
Тоджинцы и тофалары / <i>Tozhu Tuvinians and Tofalars</i>	53	0,70	0,30	0,49	0,42	0,09
Шорцы / <i>Shors</i>	92	0,71	0,29	0,49	0,43	0,08

значением «народы Кавказа» представлены результаты частот аллелей и генотипов в выборках народов Дагестана, адыгейцев и азербайджанцев.

В результате были сформированы выборки, позволяющие судить об общих закономерностях изменчивости частот аллелей и генотипов *TREH* в популяциях основной части территории России и некоторых сопредельных государств (см. табл. 2).

Обсуждение

Опубликованные в доступных нам работах данные о частоте встречаемости аллеля *A*TREH* приведены по материалам отдельных выборок, объем которых в большинстве случаев не достигает и 10 человек [16–18]. Наши предыдущие исследования в популяциях коми и шорцев дали информацию о географически локальных группах и лишь отчасти дополнили складывающуюся картину [19, 20]. Таким образом, распространенность трегалазной энзимопатии и генетических детерминант активности трегалазы у населения РФ до сих пор практически не изучена. Учитывая скудность материалов для сравнения, мы вынуждены ограничиться рассмотрением только результатов настоящего исследования, приведенных в табл. 2.

Анализ показывает, что в целом на территории РФ частота носительства аллеля *A*TREH* нарастает с запада к востоку.

Самые низкие частоты аллеля *A* и генотипа *AA*TREH* установлены в группах русских и финнов Северо-Запада, с незначительным повышением в популяциях Центральной России и Поволжья. Так, русские Архангельска отличаются от остальных русских и восточнославянских выборок по частотам аллелей ($p=0,04$; значимых различий по генотипам нет). В восточном направлении рассматриваемые частоты постепенно нарастают к Южному Уралу и Зауралью: отличия русских от башкир и казахов по частотам аллелей и генотипов $p<0,0001$. Нарастание частот аллеля *A* сохраняется в направлении Южной Сибири. Отличия башкир от алтайцев незначимы, но от группы народов Южной Сибири (тувинцев-тоджинцев, тофаларов, шорцев) башкирская выборка отличается достоверно ($p<0,0001$).

В терминологии физической антропологии эту картину можно описать как увеличение частот аллеля *A* и генотипа *AA*TREH* по мере нарастания монголоидного расового компонента. При этом даже внутри самой монголоидной расы наблюдается градиент увеличения частоты к востоку, например, при переходе от групп населения Южной и Центральной Сибири к популяциям Дальнего Востока.

С этим полностью согласуются данные, характеризующие выборки народов Кавказа, Закавказья (Азербайджан) и Средней Азии (Таджикистан). В этих европеоидных группах носительство аллеля *G* практически совпадает с обнаруженным в таких же европеоидных популяциях русских, украинцев и белорусов.

Таблица 2. Частота встречаемости аллелей и генотипов гена трегалазы *TREH* (rs2276064) в крупных группах народонаселения (объединенные выборки)**Table 2.** The incidence of *TREH* (rs2276064) gene alleles and genotypes in large combined sample groups

Объединенные этнотерриториальные выборки <i>Combined ethno-territorial sample groups</i>	n	Частота аллелей и генотипов <i>TREH</i> <i>TREH gene allele and genotype frequencies</i>				
		аллели / <i>alleles</i>		генотипы / <i>genotypes</i>		
		G	A	GG	GA	AA
Русские Северо-Запада / <i>Russians of North-Western Russia</i>	51	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00
Русские, украинцы, белорусы / <i>Russians, Ukrainians, Byelorussians</i>	146	0,97	0,03	0,95	0,04	0,01
Западные финны / <i>Western Finns</i>	50	0,99	0,01	0,98	0,02	0,00
Пермские и волжские финны / <i>Permian and Volga Finns</i>	243	0,93	0,07	0,86	0,14	0,00
Башкиры / <i>Bashkirs</i>	53	0,85	0,15	0,72	0,26	0,02
Алтайцы / <i>Altaians</i>	49	0,81	0,19	0,63	0,35	0,02
Сибирские татары / <i>Siberian Tatars</i>	75	0,83	0,17	0,69	0,27	0,04
Тоджинцы, тофалары, шорцы / <i>Tozhu Tuvinians, Tofalars and Shors</i>	145	0,70	0,30	0,49	0,43	0,08
Монголы / <i>Mongols</i>	50	0,70	0,30	0,52	0,36	0,12
Казахи / <i>Kazakhs</i>	72	0,70	0,30	0,47	0,46	0,07
Народы Кавказа и Закавказья / <i>Peoples of the Caucasus and Trans-Caucasus</i>	160	0,95	0,05	0,9	0,09	0,01
Таджики / <i>Tajiks</i>	52	0,92	0,08	0,85	0,15	0,00

В близкую по частотам аллелей и генотипов группу входят представители южносибирской расовой группы, переходной от большой европеоидной к монголоидной: башкиры, алтайцы, казахи, шорцы, тувинцы. Они значительно отличаются от объединенной группы русских, украинцев и белорусов по частотам аллелей и генотипов ($p < 0,001$ во всех случаях).

По сравнению с выборками Южной Сибири и казахов (AA^*TREH 0,08 и 0,07 соответственно) частота генотипа AA^* в монгольской выборке (0,12) сохраняет тенденцию к возрастанию, хотя различия и не достигают уровня статистической значимости.

Заключение

Полученные нами данные согласуются с накапливающейся информацией о распределении генетических детерминант метаболизма трегалазы в различных популяциях мира [16–18], а также с материалом, который постепенно поставляют клинические исследования [1, 8, 10].

Молекулярно-генетические исследования показывают, что первичная (генетически детерминированная) трегалазная недостаточность распространена значительно шире, чем это можно было предположить на основании клинических наблюдений. В отличие от других энзимопатий (в частности, генетически детерминированной недостаточности лактазы), нарушения усвоения трегалазы проявляются в разных формах: умеренно

сниженной абсорбции в кишечнике (мальабсорбции) у носителей генотипа GA^*TREH и выраженной непереносимости у гомозигот AA^*TREH [4].

Полученные нами материалы свидетельствуют, что в европейской части РФ около 1% населения имеет генотип AA^*TREH , детерминирующий непереносимость трегалазы, а до 15% (носители генотипа GA^*TREH) могут характеризоваться сниженной способностью к усвоению этого дисахарида. В группах азиатской части страны (Сибирь, Алтай, Забайкалье) соответствующие риски достигают 12 и 46%. Результаты представляют особое практическое значение для регионов с преобладанием или высокой концентрацией коренного населения, например республик Саха (Якутия), Бурятия, Тыва и т.д. Эта информация должна быть доведена до специалистов в области пищевых производств, гастроэнтерологов, диетологов, нутрициологов. Мы полагаем, что высокая распространенность частичной и полной непереносимости трегалазы, клинически проявляющейся в диспептических симптомах разной степени выраженности, требует рассмотрения вопроса о нанесении на пищевые продукты и напитки маркировки, извещающей о наличии соответствующих добавок.

Представленные в настоящей публикации данные могут служить базой для более детального изучения распространенности генетически детерминированной мальабсорбции и неспособности к усвоению трегалазы в различных группах населения России.

Сведения об авторах

Козлов Андрей Игоревич (*Andrey I. Kozlov*) – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории антропозологии Научно-исследовательского института и музея антропологии им. Д.Н. Анучина ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова, ведущий научный сотрудник Международной лаборатории исследований социальной интеграции ФГБОУ ВО НИУ ВШЭ (Москва, Российская Федерация)

E-mail: dr.kozlov@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-6710-4862>

Балановский Олег Павлович (Oleg P. Balanovsky) – доктор биологических наук, профессор РАН, заведующий лабораторией геномной географии ФГБУН ИОГен РАН, главный научный сотрудник лаборатории популяционной генетики человека ФГБНУ «МГНЦ», учредитель АНО «Биобанк Северной Евразии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: balanovsky@inbox.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4218-6889>

Вершубская Галина Григорьевна (Galina G. Vershubskaya) – научный сотрудник лаборатории антропоэкологии Научно-исследовательского института и музея антропологии им. Д.Н. Анучина ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова (Москва, Российская Федерация)

E-mail: ggver@ya.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2452-1532>

Горин Игорь Олегович (Igor O. Gorin) – младший научный сотрудник лаборатории геномной географии ФГБУН ИОГен РАН, младший научный сотрудник лаборатории популяционной генетики человека ФГБНУ «МГНЦ» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: goha2@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9532-8954>

Балановская Елена Владимировна (Elena V. Balanovska) – доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией популяционной генетики человека ФГБНУ «МГНЦ», учредитель АНО «Биобанк Северной Евразии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: balanovska@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3882-8300>

Лавряшина Мария Борисовна (Maria B. Lavryashina) – доктор биологических наук, профессор кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России (Кемерово, Российская Федерация)

E-mail: lmb2001@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1593-0676>

Литература

- Richards A.B., Krakowka S., Dexter L.B. et al. Trehalose: a review of properties, history of use and human tolerance, and results of multiple safety studies // *Food Chem. Toxicol.* 2002. Vol. 40, N 7. P. 871–898.
- Arola H., Koivula T., Karvonen A.L. et al. Low trehalase activity is associated with abdominal symptoms caused by edible mushrooms // *Scand. J. Gastroenterol.* 1999. Vol. 34, N 9. P. 898–903.
- Кайбышева В.О., Баранская Е.К. Непереносимость углеводов // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017. Т. 27, № 5. С. 94–104.
- Muller Y.L., Hanson R.L., Knowler W.C. et al. Identification of genetic variation that determines human trehalase activity and its association with type 2 diabetes // *Hum. Genet.* 2013. Vol. 132. P. 697–707.
- Hammer H.F., Hammer J. Diarrhea caused by carbohydrate malabsorption // *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2012. Vol. 41, N 3. P. 611–627.
- Madzarovova-Nohejlova J. Trehalase deficiency in a family // *Gastroenterology.* 1973. Vol. 65, N 1. P. 130–133.
- Rodeck U., Dominick H.C. Trehalose-Load-Test in gastroenterology // *Monatsschr. Kinderheilkd.* 1983. Vol. 131, N 1. P. 19–22.
- Gudmand-Hoyer E., Fenger H.J., Skovbjerg H. et al. Trehalase deficiency in Greenland // *Scand. J. Gastroenterol.* 1988. Vol. 23. P. 775–778.
- Canani R.B., Pezzella V., Amoroso A. et al. Diagnosing and treating intolerance to carbohydrates in children // *Nutrients.* 2016. Vol. 8, N 3. P. 157. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/nu8030157>
- Murray I.A., Coupland K., Smith J.A. et al. Intestinal trehalase activity in a UK population: establishing a normal range and the effect of disease // *Br. J. Nutr.* 2000. Vol. 83. P. 241–245.
- Кудряшов Л.С., Кудряшова О.А. Применение фосфатов и трегалозы при производстве колбас из PSE свинины // *Индустрия питания.* 2017. № 1. С. 38–44.
- Wadazumi T., Watanabe K., Watanabe H. et al. Effects of a single ingestion of trehalose during prolonged exercise // *Sports (Basel).* 2019. Vol. 7, N 5. P. 100. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/sports7050100>
- Sokolowska E., Sadowska A., Sawicka D. et al. A head-to-head comparison review of biological and toxicological studies of isomaltulose, d-tagatose, and trehalose on glycemic control // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/10408398.2021.1895057>
- Di Rienzi S.C., Britton R.A. Adaptation of the gut microbiota to modern dietary sugars and sweeteners // *Adv. Nutr.* 2020. Vol. 11, N 3. P. 616–629.
- Karczewski K.J., Francioli L.C., Tiao G. et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans // *Nature.* 2020. Vol. 581 P. 434–443.
- 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. Долговременные ген-средовые взаимодействия и генетика нарушений метаболизма в популяциях коренного населения Северо-Востока Азии // *Экологическая генетика.* 2018. Т. 16, № 2. С. 30–35.
- Pagani L., Lawson D.J., Jagoda E. et al. Genomic analyses inform on migration events during the peopling of Eurasia // *Nature.* 2016. Vol. 538. P. 238–242.
- Козлов А.И., Остроухова И.О., Лавряшина М.Б. и др. Антропоэкологическая специфика полиморфизма генов, влияющих на метаболизм костной ткани (на примере популяции шорцев) // *Вестник Московского университета. Серия XXIII. Антропология.* 2019. № 2. С. 107–115.
- Козлов А.И., Вершубская Г.Г., Лавряшина М.Б., Остроухова И.О. Отражение особенностей традиционного питания в генофондах народов с лесо-таежным типом природопользования // *Вестник Московского университета. Серия XXIII. Антропология.* 2020. № 3. С. 46–56.

References

- Richards A.B., Krakowka S., Dexter L.B., et al. Trehalose: a review of properties, history of use and human tolerance, and results of multiple safety studies. *Food Chem Toxicol.* 2002; 40 (7): 871–98.

2. Arola H., Koivula T., Karvonen A.L., et al. Low trehalase activity is associated with abdominal symptoms caused by edible mushrooms. *Scand J Gastroenterol.* 1999; 34 (9): 898–903.
3. Kaybysheva V.O., Baranskaya E.K. Carbohydrate intolerance. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2017; 27 (5): 94–104. (in Russian)
4. Muller Y.L., Hanson R.L., Knowler W.C., et al. Identification of genetic variation that determines human trehalase activity and its association with type 2 diabetes. *Hum Genet.* 2013; 132: 697–707.
5. Hammer H.F., Hammer J. Diarrhea caused by carbohydrate malabsorption. *Gastroenterol Clin North Am.* 2012; 41 (3): 611–27.
6. Madzarovova-Nohejlova J. Trehalase deficiency in a family. *Gastroenterology.* 1973; 65 (1): 130–3.
7. Rodeck U., Dominick H.C. Trehalose-Load-Test in gastroenterology. *Monatsschr. Kinderheilkd.* 1983; 131 (1): 19–22.
8. Gudmand-Hoyer E., Fenger H.J., Skovbjerg H., et al. Trehalase deficiency in Greenland. *Scand J Gastroenterol.* 1988; 23: 775–8.
9. Canani R.B., Pezzella V., Amoroso A., et al. Diagnosing and treating intolerance to carbohydrates in children. *Nutrients.* 2016; 8 (3): 157. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/nu8030157>
10. Murray I.A., Coupland K., Smith J.A., et al. Intestinal trehalase activity in a UK population: establishing a normal range and the effect of disease. *Br. J. Nutr.* 2000; 83: 241–5.
11. Kudryashov L.S., Kudryashova O.A. The phosphate and trehalose use in the sausages production from PSE pork. *Industriya pitaniia* [Food Industry]. 2017; (1): 38–44. (in Russian)
12. Wadazumi T., Watanabe K., Watanabe H., et al. Effects of a single ingestion of trehalose during prolonged exercise. *Sports (Basel).* 2019; 7 (5): 100. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/sports7050100>
13. Sokolowska E., Sadowska A., Sawicka D., et al. A head-to-head comparison review of biological and toxicological studies of isomaltulose, d-tagatose, and trehalose on glycemic control. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/10408398.2021.1895057>
14. Di Rienzi S.C., Britton R.A. Adaptation of the gut microbiota to modern dietary sugars and sweeteners. *Adv Nutr.* 2020; 11 (3): 616–29.
15. Karczewski K.J., Francioli L.C., Tiao G., et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature.* 2020; 581: 434–43.
16. Malyarchuk B.A., Derenko M.V. Polymorphism of the trehalase gene (TREH) in native populations of Siberia. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii* [N. Vavilov Journal of Genetics and Selection]. 2017; 21 (8): 964–8. (in Russian)
17. Malyarchuk B.A. Long-term gene-environment interactions and genetics of metabolic disorders in aboriginal populations of North-east Asia. *Ekologicheskaya genetika* [Ecological Genetics]. 2018; 16 (2): 30–5. (in Russian)
18. Pagani L., Lawson D.J., Jagoda E., et al. Genomic analyses inform on migration events during the peopling of Eurasia. *Nature.* 2016; 538: 238–42.
19. Kozlov A.I., Lavryashina M.B., Ostroukhova I.O., et al. Anthropological and ecological specificity of polymorphism in genes related to bone tissue metabolism (as exemplified by the Shors people). *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya XXIII. Antropologiya* [Bulletin of Moscow University. Series XXIII. Anthropology]. 2019; (2): 107–15. (in Russian)
20. Kozlov A.I., Vershubskaya G.G., Lavryashina M.B., Ostroukhova I.O. Gene pool reflects traditional diet peculiarities of ethnic groups practicing taiga-forest type of economy. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya XXIII. Antropologiya* [Bulletin of Moscow University. Series XXIII. Anthropology]. 2020; (3): 46–56. (in Russian)