

Для корреспонденции

Козлов Андрей Игоревич – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник НИИ 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}, Вершубская Г.Г.¹, Горин И.О.³, Пылев В.Ю.^{3,4}, Балановская Е.В.³

Распространенность генетических детерминант трегалазной энзимопатии в популяциях Сибири и Дальнего Востока России

Prevalence of trehalase enzymopathy genetic determinants in Siberian and Russian Far East populations

Kozlov A.I.^{1,2}, Vershubskaya G.G.¹, Gorin I.O.³, Pylev V.Yu.^{3,4}, Balanovska E.V.³

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 научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», 115478, г. Москва, Российская Федерация

⁴ Автономная некоммерческая организация «Биобанк хранения и научного исследования биологических образцов народонаселения Северной Евразии», 115201, г. Москва, Российская Федерация

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

² National Research University – Higher School of Economics, 101000, Moscow, Russian Federation

³ Research Centre of Medical Genetics, 115478, Moscow, Russian Federation

⁴ Biobank of North Eurasia, 115201, Moscow, Russian Federation

К настоящему времени установлено, что в формировании трегалазной энзимопатии значительную роль играет генотип пациента: активность фермента снижается при замене аллелей G→A в локусе rs2276064 гена TREN. Для оценки распространенности этой мутации необходимы обширные популяционные исследования. Клинические наблюдения показывают, что в арктических популяциях сниженная активность трегалазы тонкой кишки встречается чаще, чем среди населения Европы.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках исследовательской темы «Антропология евразийских популяций» (AAAA-A19-119013090163-2) НИИ и Музея антропологии МГУ (медико-антропологический анализ) и Государственного задания для ФГБНУ «МГНЦ» (генеогеографический анализ). Проведение биоинформатического определения частот аллелей в большинстве популяций поддержано грантом РФФ (проект № 21-14-00363).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования – Козлов А.И., Балановская Е.В.; сбор, анализ материала – все авторы; написание текста – Козлов А.И., Вершубская Г.Г., Балановская Е.В.; редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

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

Для цитирования: Козлов А.И., Вершубская Г.Г., Горин И.О., Пылев В.Ю., Балановская Е.В. Распространенность генетических детерминант трегалазной энзимопатии в популяциях Сибири и Дальнего Востока России // Вопросы питания. 2023. Т. 92, № 2. С. 53–59. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-2-53-59>

Статья поступила в редакцию 23.01.2023. Принята в печать 01.03.2023.

Цель работы – анализ частот аллелей и вариантов гена трегалазы (rs2276064 TREH) в популяциях коренного малочисленного населения Сибири и Дальнего Востока России.

Материал и методы. С использованием биочипа Infinium iSelect HD Custom BeadChip на платформе iScan и методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на амплификаторе Bio-Rad CFX96 Touch проведено генотипирование 1068 образцов ДНК, из которых 711 представляют 10 этносов коренных народов Севера, Сибири и Дальнего Востока РФ. 2 референтные группы русских (n=311) и якутов (n=46) представляют «европеоидный» и «монголоидный» полюсы населения России.

Результаты. Детерминируемая гетерозиготным генотипом GA*TREH сниженная активность трегалазы может проявляться у 19,8–53,7% коренных северян. Выраженная мальабсорбция трегалозы у носителей генотипа AA*TREH может вызывать тошноту, боли в животе и другие диспептические явления после потребления грибов еще у 1,0–19,7%. Суммарный риск трегалазной энзимопатии в популяциях коренных северных народов азиатской части РФ очень высок и может достигать 60–70%. Показан градиент частоты аллеля A*TREH среди малочисленных народов севера России с запада (ханты, манси, ненцы) на восток (народы Дальнего Востока).

Заключение. Результаты согласуются с полученными ранее данными о повышенном носительстве мутантного аллеля A*TREH в монголоидных популяциях по сравнению с группами европеоидного происхождения. Выдвинута гипотеза, что на фоне исходной умеренно повышенной в монголоидных группах концентрации A*TREH адаптация к бедной сахарами белково-липидной «высокоширотной» диете привела к снижению контроля за поддержанием носительства предкового аллеля G*. Мальабсорбция трегалозы требует особого внимания специалистов в области нутрициологии, гастроэнтерологии, общественного здоровья, медицинской генетики, работающих в высокоширотных регионах.

Ключевые слова: коренное население Севера; генетическая изменчивость; трегалоза; непереносимость; нарушение всасывания в кишечнике; усвоение дисахаридов; трегалаза

To date, it has been established that the patient's genotype plays a significant role in the formation of trehalase enzymopathy: the level of enzyme activity decreases when the G→A allele replacement occurs in the rs2276064 locus of the TREH gene. To assess the prevalence of trehalase deficiency, extensive population-based studies are needed. Clinical observations show that the reduced activity of bowel trehalase is more common in the Arctic than in European populations.

The aim of this research was to analyze the frequency of the alleles and variants of trehalase gene (rs2276064 TREH) in the indigenous small-numbered populations of Siberia and the Russian Far East.

Material and methods. Using the Infinium iSelect HD Custom BeadChip biochip on the iScan platform and real-time polymerase chain reaction on a Bio-Rad CFX96 Touch amplifier, genotyping of 1068 DNA samples was carried out, of which 711 represent 10 ethnic groups of the indigenous people of the North of Siberia and the Far East of the Russian Federation. Two reference groups of Russians (n=311) and Yakuts (n=46) represented the "Caucasoid" and "Mongoloid" poles of the Russian population.

Results. The reduced trehalase activity that the heterozygous GA*TREH genotype determines can manifest itself in 19.8–53.7% of indigenous northerners. An additional 1.0 to 19.7% of the population are carriers of the AA*TREH genotype, which is associated with apparent trehalose malabsorption. The carriers may experience nausea, abdominal pain, and other dyspeptic symptoms after eating trehalose containing foods. The total risk of trehalase enzymopathy among the indigenous northerners in the Asian part of the Russian Federation is very high and can reach 60–70%. There is a gradient in the A*TREH allele frequencies in the small-numbered indigenous northern groups of Russia from the west (Khanty, Mansi, Nenets) to the east (peoples of the Far East).

Conclusion. The results are consistent with previously reported data on the higher carriage of the A*TREH mutant allele in Mongoloid populations compared to Caucasoid groups. It was hypothesized that, while the initial A*TREH allele prevalence in Mongoloid groups was moderately high, an adaptation to a low-sugar protein-lipid "high-latitude" diet led to a weaker control over the maintenance of the carriage of the ancestral G allele. Trehalose malabsorption requires special attention of specialists in the field of nutrition, gastroenterology, public health, and medical genetics working in high-latitude regions.

Keywords: indigenous populations of the North; genetic diversity; trehalose; intolerance; intestinal malabsorption; disaccharide absorption; trehalase

Рост потребления углеводсодержащих продуктов и особенно входящих в состав сладостей ди- и полисахаридов ярко проявляется при «вестернизационных» изменениях питания коренных народов циркумполярной зоны [1–3]. Резкий сдвиг к высокоуглеводной диете

у северян ведет к быстрому распространению метаболических расстройств, избыточной массы тела и ожирения, особенно среди детей [4].

В данной работе рассматривается одно из характерных для коренных популяций метаболических расстройств –

Funding. The study was carried out within the framework of the research project Anthropology of Eurasian Populations (AAAA-A19-119013090163-2) of the Research Institute and Museum of Anthropology, Moscow State University (medical and anthropological analysis), and the State task for the Research Center of Medical Genetics (geno-geographical analysis). The bioinformatic determination of allele frequencies in most population groups was supported by the Russian Science Foundation (grant 21-14-00363).

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

Contribution. The concept and design of the study – Kozlov A.I., Balanovska E.V.; collection, analysis of the material – all authors, writing the text – Kozlov A.I., Vershubskaya G.G., Balanovska E.V.; editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

Acknowledgements. We thank all sample donors who participated in this study. The DNA collection was provided by "Biobank of Northern Eurasia".
For citation: Kozlov A.I., Vershubskaya G.G., Gorin I.O., Pylev V.Yu., Balanovska E.V. Prevalence of trehalase enzymopathy genetic determinants in Siberian and Russian Far East populations. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2023; 92 (2): 53–9. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-2-53-59> (in Russian)

Received 23.01.2023. **Accepted** 01.03.2023.

трегалазная недостаточность. Как и другие дисахариды, трегалоза (микоза, или «грибной сахар»), содержащаяся в лишайниках, водорослях, лимфе насекомых, дрожжах и высших грибах, способна всасываться через стенку кишки только после расщепления на более короткие моносахариды, в данном случае 2 молекулы глюкозы, с участием специфического фермента – трегалазы, относящейся к семейству β -галактозидаз [5].

Активность трегалазы, как и других ферментов, генетически детерминирована: биохимическая активность фермента определяется носительством в локусе rs2276064 гена TREN аллелей G или A [6]. Это не означает, что чувствительность к трегалозе зависит только от генотипа, поскольку более или менее постоянное потребление содержащих «грибной сахар» продуктов способствует нарастанию штаммов активно расщепляющей этот дисахарид кишечной микрофлоры и снижает выраженность проявлений трегалазной энзимопатии. Однако при прочих равных условиях носители генотипа AA*TREN характеризуются почти в 3 раза сниженной активностью фермента (10,2 ед.) по сравнению с гомозиготами GG (29,3 ед.) при промежуточных показателях у гетерозигот AG (активность трегалазы 20,5 ед.) [7]. Учитывая специфику проявлений генотипа в фенотипе, далее мы только условно определяем генотип AA*TREN как детерминант мальабсорбции, а GA*TREN – как маркер генетически обусловленного снижения способности к усвоению трегалозы.

Предварительные оценки, основанные на очень малочисленных выборках, показали, что частота «рискового» аллеля rs2276064-A*TREN варьирует в различных популяциях [1, 5, 6]. Наши исследования образцов ДНК 1146 неродственных индивидов в 21 выборке населения России и некоторых сопредельных государств показали, что до 1% жителей европейской части РФ имеют генотип AA*TREN, а до 15% – GA*TREN. При этом частота носительства аллеля A*TREN нарастает с запада к востоку. Самые низкие частоты аллеля характерны для русских и финнов Северо-Западной Европы (0,01–0,03), с повышением до 0,07 в популяциях Центральной России и Поволжья и дальнейшим нарастанием к Южному Уралу (башкиры 0,15) и Сибири (0,19 у алтайцев, 0,30 у тувинцев и монголов). В популяциях азиатской части России (Сибирь, Алтай, Забайкалье) риск мальабсорбции (AA*TREN) составляет 12%, а сниженной активности трегалазы (GA*TREN) – 46% [8]. Учитывая генетическую, физиологическую и культурную специфику коренных малочисленных народов Севера, Сибири и Дальнего Востока России, мы вынесли за рамки указанной выше публикации рассмотрение материалов о частотах аллелей и генотипов TREN в этих аборигенных популяциях. Это связано с имеющимися в литературе указаниями на возможное своеобразие коренного населения Севера по распространенности трегалазной недостаточности. Первые сообщения о межэтнических различиях в частотах данной энзимопатии последовали именно после исследований в группе эскимосов (инуитов) Гренландии: сообщалось, что недостаточность трегалазы встречается

среди инуитов на порядок чаще, чем среди европейцев: 8–10 против 0,3% [9]. Долгое время оставалось неясным, чем обусловлена такая высокая частота трегалазной энзимопатии у коренного населения Гренландии и не является ли она проявлением эндемического заболевания, обусловленного спецификой традиционного питания. Только в последние годы появились данные о существовании более высокого носительства аллеля A*TREN в арктических популяциях Дальнего Востока [10]. Это подтвердило предположения о том, что распространенность мальабсорбции трегалозы в популяциях коренного населения Севера может быть обусловлена генетически.

Цель данного исследования – изучить географическое распределение аллелей и частот генотипов трегалазы (rs2276064 TREN) в популяциях коренного малочисленного населения Сибири и Дальнего Востока РФ.

Материал и методы

Общее число включенных в анализ образцов – 1068.

Основной массив данных получен при генотипировании 711 образцов ДНК коренных малочисленных народов Сибири и Дальнего Востока РФ: хантов ($n=97$) и манси ($n=86$) Северного Приобья, ямальских ненцев ($n=116$), эвенов ($n=61$) и эвенков ($n=87$) Восточной Сибири, нанайцев ($n=86$) и нивхов Амура ($n=44$), а также ительменов ($n=31$), коряков ($n=67$) и чукчей ($n=36$) Северной Камчатки.

Помимо перечисленных фокусных выборок в исследование были включены 2 референтные группы, помогающие оценить изменчивость частот аллелей и генотипов TREN в рамках условных «европеоидного» и «монголоидного» масштабов. В первую вошли 311 представителей русского населения умеренной климатической зоны европейской части РФ и Сибири (согласно результатам предварительного анализа, по частотам A*TREN отдельные территориальные выборки не различаются). Вторая референтная группа представлена выборкой якутов ($n=46$) – народа, населяющего обширные регионы континентальной и арктической части Восточной Сибири и представляющего монголоидную расовую группу.

Основная часть образцов предоставлена Биобанком Северной Евразии и собрана от неродственных между собой представителей населения, которые в 3 поколениях (включая бабушек и дедов) относили себя к данной этнической группе и происходят из одной популяции. Сбор образцов проведен на основе добровольного участия и письменного информированного согласия под контролем этической комиссии ФГБНУ «МГНЦ» (Москва, Россия).

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

Таблица 1. Частоты аллелей и генотипов гена *TREH* (rs2276064) в популяциях коренных малочисленных народов Сибири и Дальнего Востока Российской Федерации и референтных группах

Table 1. Allele and genotype frequencies of the *TREH* gene (rs2276064) in populations of indigenous peoples of Siberia and the Far East of the Russian Federation and reference groups

Группа обследованных <i>Examined group</i>		n	Частота / <i>Frequency</i>				
			аллель / <i>allele</i>		генотип / <i>genotype</i>		
			G	A	GG	GA	AA
Коренные малочисленные народы Сибири и Дальнего Востока <i>Indigenous peoples of Siberia and the Far East</i>	Манси / <i>Mansi</i>	86	0,890	0,110	0,791	0,198	0,012
	Ханты / <i>Khanty</i>	97	0,876	0,124	0,763	0,227	0,010
	Ненцы / <i>Nenets</i>	116	0,741	0,259	0,526	0,431	0,043
	Эвенки / <i>Evenki</i>	87	0,626	0,374	0,368	0,517	0,115
	Эвены / <i>Evens</i>	61	0,607	0,393	0,410	0,393	0,197
	Нанайцы / <i>Nanais</i>	86	0,552	0,448	0,291	0,523	0,186
	Нивхи / <i>Nivkhs</i>	44	0,614	0,386	0,386	0,455	0,159
	Ительмены / <i>Itelmens</i>	31	0,597	0,403	0,387	0,419	0,194
	Коряки / <i>Koryaks</i>	67	0,627	0,370	0,358	0,537	0,104
	Чукчи / <i>Chukchi</i>	36	0,569	0,431	0,306	0,528	0,167
Референтные группы <i>Reference groups</i>	Русские / <i>Russians</i>	311	0,976	0,024	0,958	0,035	0,006
	Якуты / <i>Yakuts</i>	46	0,750	0,250	0,630	0,239	0,130

Доля успешно полученных генотипов (Call Rate), оцененная в программе Genome Studio, составила 0,99, что указывает на высокое качество генотипирования (рекомендуется признавать успешным показатель выше 0,97). Результаты 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*A в каждой популяции.

Кроме того, образцы ДНК русских Сибири, обских угров (хантов и манси) и ненцев были получены в рамках совместных исследований НИИ и Музея антропологии МГУ 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 определяли с использованием спектрофотометра NanoDrop 2000C. Генотипирование по панели ДНК-маркеров гена *TREH* (rs2276064) проводили полимеразной цепной реакцией (ПЦР) в режиме реального времени на амплификаторе ПЦР «Bio-Rad CFX96 Touch» (Bio-Rad, США).

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

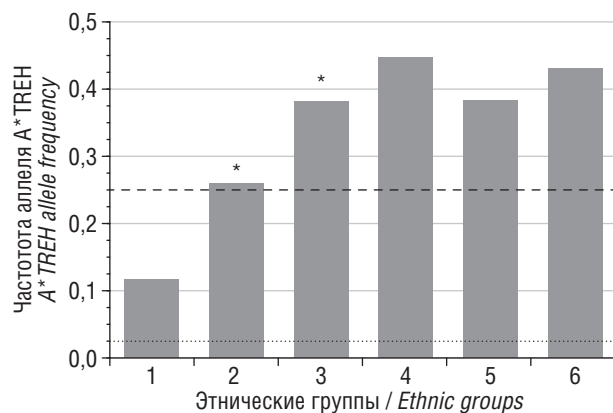
Расчет и последующую обработку результатов осуществляли при помощи программы Statistica 8.0 и указанных выше программ для анализа популяционно-генетических данных. При парном сравнении частот аллелей применяли критерий χ^2 с поправкой на максимальное правдоподобие. При множественном сравнении вводилась поправка Бонферрони.

Результаты

Частоты аллелей и генотипов гена *TREH* (rs2276064) в выборках коренных народов северных регионов Сибири и Дальнего Востока и референтных группах (русские, якуты) представлены в табл. 1.

Попарное сравнение по группам показало, что по частотам аллелей A*TREN при принятом уровне статистической достоверности ряд выборок не различается ($p > 0,05$). При наличии такого сходства антропологически близкие группы объединяли, что за счет увеличения объема позволило повысить точность сравнений на следующих этапах исследования. В результате объединенная выборка обских угров включила хантов и манси, эвены и эвенки вошли в группу аборигенов таежной зоны Восточной Сибири, а ительмены, коряки и нивхи – в сахалино-камчатскую группу народов.

Результаты сравнения частот аллеля A*TREN в укрупненных выборках представлены на рисунке. От референтной группы русских (европеоиды) все выборки коренного населения Сибири и Дальнего Востока, включая якутов, отличаются повышенным носительством A*TREN ($p < 0,0001$). Доля носителей A*TREN в монголоидной референтной группе (якуты) равна частоте аллеля в выборке ненцев, выше ($p < 0,05$), чем у западносибирских хантов и манси, но все остальные группы коренных народов Севера превосходят якутов по частоте носи-



Частота встречаемости аллеля A*TREN в укрупненных выборках обследованного населения

* – статистически значимое ($p < 0,05$) отличие от частоты аллеля A*TREN в предыдущей выборке. Частоты A*TREN в референтных выборках якутов (- - -) и русских (.....). Этнические группы: 1 – обские угры (ханты и манси); 2 – ненцы; 3 – эвенки и эвены; 4 – нанайцы; 5 – ительмены, коряки, нивхи; 6 – чукчи.

A*TREN allele frequencies in enlarged samples

* – difference from the A*TREN allele frequency in the previous sample ($p < 0,05$). A*TREN frequencies in reference groups of Yakuts (- - -) and Russians (.....). Ethnic groups: 1 – Ob Ugrians (Khanty and Mansi); 2 – Nenets; 3 – Evenki and Evens; 4 – Nanais; 5 – Nivkhs, Koryaks, Itelmens; 6 – Chukchi.

тества аллеля A*TREN ($p < 0,05$). Достоверное ($p < 0,01$ при последовательном попарном сравнении) нарастание частот аллеля проявляется в ряду от обских угров до объединенной группы эвенков и эвенов. Выборки народов Приамурья (нанайцы), нижнего течения Амура и Камчатки (нивхи, коряки, ительмены), а также чукчи, от коренного населения восточносибирской тайги (эвенков и эвенов) не отличаются.

Носительство «рискового» генотипа AA*TREN нарастает от 1% у обских угров до 18–20% у эвенов, эвенков и нанайцев и варьирует в пределах 10–19% у народов Нижнего Амура, Камчатки и Чукотки (см. табл. 1). Анализ распределения генотипов TREN в укрупненных группах (табл. 2) подтвердил статистическую значимость отличий обских угров от всех остальных выборок малочисленных народов Сибири ($p < 0,0001$), ненцев – от всех групп ($p < 0,05$), кроме чукчей. Эти результаты в целом близки к полученным при анализе распределения аллеля A*TREN (см. рисунок).

Обсуждение

Полученные данные согласуются с имеющимися материалами, характеризующими географическую и популяционно-антропологическую изменчивость детерминант генетического регулятора усвоения трегалазы – аллелей и генотипов TREN (rs2276064).

Ранее мы показали, что распространенность аллеля A*TREN в ряде этнических групп России нарастает в восточном направлении [8]. Эти предварительные наблюдения подтверждены исследованием более крупных выборок и более широким географическим охватом. Приведенные в табл. 1 и на рисунке результаты демонстрируют выраженное клинальное нарастание частот аллеля A*TREN в популяциях коренного населения северных регионов от Западной Сибири до забайкальской и приамурской тайги. То же относится и к распределению частот носительства генотипа AA*TREN (см. табл. 2).

Существенный факт, что частоты аллелей и генотипов TREN в изучаемых группах распределяются в соответствии с локализацией областей, объединяющих народы с общим происхождением. Характеристики референтных групп, русских и якутов (см. табл. 1), соответствуют показателям, установленным для родственных им европеоидов Восточной Европы (украинцев, белорусов) и центральноазиатских монголоидов (монголов, тувинцев) [8]. Также закономерно с точки зрения физической антропологии группируются частоты A*TREN в выборках, представляющих народы западносибирской (обские угры и ненцы), сибирско-амурской (эвенки, эвены, нанайцы) и чукотско-камчатско-сахалинской (нивхи, коряки, ительмены, чукчи) антропологических общностей [11]. Отметим, что указанный ряд антропологических общностей характеризуется нарастанием (с запада на восток) признаков монголоидной расовой группы. При этом, судя по скудным пока данным о распределении генетических детерминант активности трагалазы в различных регионах мира, именно монголоидные популяции отличаются высоким носительством аллеля A*TREN [7, 8, 10].

Важно также, что рассматриваемые аборигенные популяции представляют население удаленных регионов, сохранявшее традиционный образ жизни и питания вплоть до первой четверти XX в. Присущий коренным северянам комплекс адаптаций к условиям Арктики и северной тайги включал и специфические особенности метаболизма. В условиях низких среднегодовых температур и при ограниченном доступе к углеводным продуктам у северных аборигенов сложился белково-липидный тип питания, основанный на продукции оленеводства, охоты, рыболовства и морского зверобойного промысла. При крайне малом вкладе моно- и дисахаридов в традиционные диеты северян, сахараиды играли второстепенную роль, что могло ослабить генетический контроль за поддержанием функциональной активности расщепляющих ди- и полисахариды ферментов, включая трегалазу [1, 10].

Можно предположить, что очень высокий процент носителей генотипа трегалазной недостаточности (самый высокий из зафиксированных на сегодня в мире) у коренного населения Севера и Дальнего Востока РФ обусловлен ослаблением отбора на носительство предкового аллеля G*TREN в монголоидных популяциях с изначально повышенной концентрацией мутантного аллеля A*.

Таблица 2. Достоверность различий укрупненных групп по распределению генотипов TREN

Table 2. Significance of TREN genotype distribution differences in enlarged groups

Группа обследованных / Examined group	Обские угры / Ob Ugrians	Ненцы / Nenets
Ненцы / Nenets	0,0002	–
Эвенки, эвены / Evenki, Evens	<0,0001	0,022
Нанайцы / Nanais	<0,0001	0,0008
Нивхи, коряки, ительмены / Nivkhs, Koryaks, Itelmens	<0,0001	0,0247
Чукчи / Chukchi	<0,0001	>0,05

Результаты популяционно-генетических исследований согласуются с данными, полученными специалистами в смежных областях. Этнографические материалы свидетельствуют, что содержащиеся трегалозу грибы, несмотря на их доступность и изобилие в тундровой зоне, у арктических народов от Чукотки до Кольского полуострова считались малопригодным и даже опасным продуктом и не употреблялись в пищу. В этих традиционных обществах грибы как «оленья еда» (действительно, любимый корм северного оленя *Rangifer tarandus*), противопоставлялись еде «настоящей», «человеческой» [1, 10]. Такое культурное размежевание «сырого и приготовленного» как один из классических этнологических сюжетов [12] в данном случае получает серьезное медико-генетическое подкрепление. Согласно нашим данным (см. табл. 1) в популяциях северян сниженная способность к усвоению трегалозы (при носительстве генотипа GA*TREN) может проявляться в 20–54%, а мальабсорбция «грибного сахара» (генотип AA*TREN), вызывающая тошноту, боли в животе и другие диспептические явления после употребления грибов, – еще у 1–20%. В такой ситуации естественно возведение обществом культурного барьера, снижающего риск неблагоприятных последствий при потреблении такого доступного местного продукта, как грибы.

В медицинском и нутрициологическом аспектах ценно, что наши результаты подтверждают данные немногочисленных пока клинических наблюдений. При гистохимических исследованиях биоптатов тонкой кишки трегалазная энзимопатия диагностировалась у коренного населения высокоширотных регионов (в частности, инуитов Гренландии) почти в 30 раз чаще, чем у европейцев – этнических датчан и шведов [9]. Соглашающиеся с этими оценками популяционно-генетические материалы (см. табл. 1) свидетельствуют о необходимости проведения и расширения комплексных исследований,

сочетающих клинические, гистохимические и молекулярно-генетические подходы. Это позволит получить данные для изучения эпидемиологии трегалазной энзимопатии как специфической формы заболевания в различающихся по этнической принадлежности, образу жизни и питанию группах населения.

Заключение

Популяционно-генетические исследования показывают, что риск обусловленных трегалазной энзимопатией абдоминальных расстройств у представителей малочисленных народов Севера и Дальнего Востока РФ очень высок.

Выдвинута гипотеза: на фоне исходного умеренно повышенного в монголоидных группах носительства мутантного аллеля A*TREN адаптация к бедной углеводами белково-липидной «высокоширотной» диете привела к снижению контроля за поддержанием носительства предкового аллеля G*.

Сниженная активность фермента, детерминируемая носительством генотипа GA*TREN, проявляется у 19,8–53,7% представителей популяций коренных северян и до 20% членов популяции (генотип AA*TREN) имеют риск выраженной мальабсорбции трегалозы с диспептическими явлениями после потребления трегалозосодержащих продуктов, в частности грибов. Таким образом, суммарный риск трегалазной энзимопатии в популяциях коренных северных народов азиатской части РФ может достигать 60–70%.

Полученные материалы позволяют заключить, что мальабсорбция трегалозы – недооцененная проблема, требующая особого внимания работающих в высокоширотных регионах специалистов в области нутрициологии, гастроэнтерологии, общественного здоровья, медицинской генетики.

Сведения об авторах

Козлов Андрей Игоревич (*Andrey I. Kozlov*) – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории антропозологии НИИ 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>

Вершубская Галина Григорьевна (*Galina G. Verhubskaya*) – научный сотрудник лаборатории антропоэкологии НИИ 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*) – научный сотрудник лаборатории популяционной генетики человека ФГБНУ «МГНЦ» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: goha2@mail.ru

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

Пылев Владимир Юрьевич (*Vladimir Yu. Pylev*) – научный сотрудник лаборатории популяционной генетики человека ФГБНУ «МГНЦ», генеральный директор АНО «Биобанк Северной Евразии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: freetrust@ya.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9541-8319>

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

E-mail: balanovska@mail.ru

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

Литература

1. 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: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10001>
2. Hill C., Nash S.H., Bersamin A., Hopkins S.E., Boyer B.B., O'Brien D.M. et al. Seasonal variation in added sugar or sugar sweetened beverage intake in Alaska native communities: An exploratory study // Int. J. Circumpolar Health. 2021. Vol. 80, N 1. Article ID 1920779. DOI: <https://doi.org/10.1080/22423982.2021.1920779>
3. Little M., Hagar H., Zivot C., Dodd W., Skinner K., Kenny T. et al. Drivers and health implications of the dietary transition among Inuit in the Canadian Arctic: A scoping review // Public Health Nutr. 2021. Vol. 24, N 9. P. 2650–2668. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1368980020002402>
4. Козлов А.И., Вершубская Г.Г. Избыточная масса и ожирение у сельских школьников российской Арктики и Севера в 1994–2019 гг. // Экология человека. 2022. Т. 29, № 5. С. 357–366. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco105293>
5. Richards A.B., Krakowka S., Dexter L.B., Schmid H., Wolterbeek A.P., Waalkens-Berendsen D.H. 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. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0278-6915\(02\)00011-x](https://doi.org/10.1016/s0278-6915(02)00011-x)
6. De Leusse C., Roman C., Roquelaure B., Fabre A. Estimating the prevalence of congenital disaccharidase deficiencies using allele frequencies from gnomAD // Arch. Pediatr. 2022. Vol. 29, N 8. P. 599–603. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2022.08.005>
7. Muller Y.L., Hanson R.L., Knowler W.C., Fleming J., Goswami J., Huang K. 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. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00439-013-1278-3>
8. 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>
9. Gudmand-Hoyer E., Fenger H.J., Skovbjerg H., Kern-Hansen P., Madsen P.R. Trehalase deficiency in Greenland // Scand. J. Gastroenterol. 1988. Vol. 23. P. 775–778.
10. 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. DOI: <https://doi.org/10.18699/VJ17.320>
11. Алексеев В.П., Гохман И.И. Антропология азиатской части СССР. Москва: Наука, 1984. 208 с.
12. Леви-Строс К. Мифологии. Т. 1. Сырое и приготовленное. Москва; Санкт-Петербург: Университетская книга, 1999. 406 с.

References

1. Kozlov A.I. Carbohydrate-related nutritional and genetic risks of obesity for indigenous northerners. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2019; 88 (1): 5–16. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10001> (in Russian)
2. Hill C., Nash S.H., Bersamin A., Hopkins S.E., Boyer B.B., O'Brien D.M., et al. Seasonal variation in added sugar or sugar sweetened beverage intake in Alaska native communities: An exploratory study. *Int J Circumpolar Health*. 2021; 80 (1): 1920779. DOI: <https://doi.org/10.1080/22423982.2021.1920779>
3. Little M., Hagar H., Zivot C., Dodd W., Skinner K., Kenny T., et al. Drivers and health implications of the dietary transition among Inuit in the Canadian Arctic: A scoping review. *Public Health Nutr*. 2021; 24 (9): 2650–68. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1368980020002402>
4. Kozlov A.I., Verhubskaya G. Overweight and obesity among rural schoolchildren of the Russian Arctic and North in 1994–2019. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2022; 29 (5): 357–66. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco105293> (in Russian)
5. Richards A.B., Krakowka S., Dexter L.B., Schmid H., Wolterbeek A.P., Waalkens-Berendsen D.H., 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. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0278-6915\(02\)00011-x](https://doi.org/10.1016/s0278-6915(02)00011-x)
6. De Leusse C., Roman C., Roquelaure B., Fabre A. Estimating the prevalence of congenital disaccharidase deficiencies using allele frequencies from gnomAD. *Arch. Pediatr*. 2022; 29 (8): 599–603. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2022.08.005>
7. Muller Y.L., Hanson R.L., Knowler W.C., Fleming J., Goswami J., Huang K., et al. Identification of genetic variation that determines human trehalase activity and its association with type 2 diabetes. *Hum Genet*. 2013; 132: 697–707. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00439-013-1278-3>
8. Kozlov A.I., Balanovsky O.P., Verhubskaya G.G., Gorin I.O., Balanovskaya 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)
9. Gudmand-Hoyer E., Fenger H.J., Skovbjerg H., Kern-Hansen P., Madsen P.R. Trehalase deficiency in Greenland. *Scand J Gastroenterol*. 1988; 23: 775–8.
10. Malyarchuk B.A., Derenko M.V. Polymorphism of the trehalase gene (TREN) in native populations of Siberia. *Vavilovskiy zhurnal genetik i selektsii* [Vavilov Journal of Genetics and Selection]. 2017; 21 (8): 964–8. DOI: <https://doi.org/10.18699/VJ17.320> (in Russian)
11. Alekseev V.P., Gokhman I.I. Anthropology of the Asian part of the USSR. Moscow: Nauka, 1984: 208 p. (in Russian)
12. Levi-Strauss C. *Mythologiques*. Vol. 1. Raw and cooked. Moscow; Saint Petersburg: Universitetskaya kniga, 1999: 406 p. (in Russian)