



Научная статья

**ОЦЕНКА ЧАСТОТ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ВАРИАНТА
LCT RS4988235 (-13910 C > T), СВЯЗАННОГО С НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ
ЛАКТОЗЫ, В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ****И.С. Колесникова, Н.С. Широкова, В.С. Кушнарченко, Н.В. Пантелеева,
А.А. Мамчиц, А.С. Межевалова, В.В. Полуновский**Национальный центр генетических исследований, Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск,
ул. Николаева, 12

Непереносимость лактозы является фактором риска целого ряда сопутствующих нарушений здоровья. Понимание генетической предрасположенности к непереносимости лактозы позволяет выбрать корректные схемы лечения и профилактики заболеваний. Вместе с тем в Российской Федерации (РФ) до недавнего времени исследования в данной сфере в основном ограничивались локальными популяциями либо были небольшими частями общенациональных исследований, что затрудняет комплексную оценку по России в целом. Также ранее не проводили сравнения с аналогичными частотами встречаемости этого варианта для стран постсоветского пространства.

Осуществлен анализ частоты варианта регуляторного региона гена LCT rs4988235, связанного с непереносимостью лактозы, в различных регионах РФ и в некоторых соседних странах.

Материалом служил буккальный эпителий 40 111 обследуемых. Генотипирование проводили с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени с гибридационно-флуоресцентной детекцией сигналов.

Частота аллеля С, ассоциированного с непереносимостью лактозы, в РФ составила в среднем $67,73 \pm 0,03$ %. Распространенность генотипа СС в среднем в России составила 46,1 %, СТ – 34,22 %, ТТ – 10,66 %, что значительно отличалось от частот в европейских и азиатских популяциях. Максимальная частота аллеля С обнаружена в Якутии ($84,0 \pm 0,6$ %), минимальная ($54,4 \pm 0,7$ %) – во Владимирской области. Выявлена достоверная умеренная корреляция распространенности аллеля Т и доли восточнославянского населения в субъекте РФ. Частота аллеля С в Беларуси и на Украине составила $67,8 \pm 0,4$ и $68,7 \pm 0,3$ % соответственно, что сопоставимо с аналогичным показателем для РФ; в Армении ($86,4 \pm 1,3$ %), Грузии ($87,3 \pm 1,0$ %), Казахстане ($82,1 \pm 0,1$ %), Кыргызстане ($81,9 \pm 0,6$ %) и Узбекистане ($86,4 \pm 0,7$ %) – выше, чем в Российской Федерации.

На обширной общероссийской выборке получены данные о распределении генотипов rs4988235 по регионам РФ и в соседних государствах. Обнаруженные сходства и различия, очевидно, связаны со сходствами и различиями этнического состава регионов РФ и соседних государств.

Ключевые слова: генетика, непереносимость лактозы, лактазная недостаточность, персонализированное питание, углеводы, мальабсорбция, лактаза, ген LCT, диета.

Непереносимость лактозы означает неспособность организма усваивать лактозу – молочный сахар, который является основным компонентом молока и молочных продуктов, что может привести к раз-

витию неприятных симптомов, таких как диарея, метеоризм и рвота. Это состояние вызывается недостаточностью фермента лактазы, которая гидролизует лактозу до глюкозы и галактозы, что способствует

© Колесникова И.С., Широкова Н.С., Кушнарченко В.С., Пантелеева Н.В., Мамчиц А.А., Межевалова А.С., Полуновский В.В., 2024

Колесникова Ирина Станиславовна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник (e-mail: i.kolesnikova@mygenetics.ru; тел.: 8 (983) 303-47-03; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9527-946X>).

Широкова Нина Сергеевна – клинический биоинформатик (e-mail: n.shirokova@mygenetics.ru; тел.: 8 (983) 131-22-07; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8828-0259>).

Кушнарченко Вера Сергеевна – старший генетик (e-mail: v.kushnarenko@mygenetics.ru; тел.: 8 (903) 903-71-55; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3749-3443>).

Пантелеева Нина Витальевна – заведующий лабораторией (e-mail: n.panteleeva@mygenetics.ru; тел.: 8 (923) 751-72-14).

Мамчиц Анастасия Александровна – заместитель заведующего лабораторией (e-mail: a.mamchits@mygenetics.ru; тел.: 8 (923) 246-11-39; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8665-6634>).

Межевалова Анна Сергеевна – старший научный сотрудник (e-mail: a.mezhavalova@mygenetics.ru; тел.: 8 (952) 933-39-13).

Полуновский Валерий Владимирович – начальник отдела исследований и разработок (e-mail: v.polunovskiy@mygenetics.ru; тел.: 8 (913) 932-04-05; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7403-0410>).

возможности всасывания молочного сахара в кишечнике. У новорожденных лактаза экспрессируется на высоком уровне, но после окончания грудного вскармливания ее активность, как правило, снижается, поэтому у взрослых людей могут возникать проблемы с усвоением лактозы и неприятные симптомы при употреблении молока (первичная непереносимость лактозы) [1–3]. По данным крупного метаанализа 2017 г., общая оценка распространенности непереносимости лактозы в мире составляет порядка 68 %. Разброс распространенности между странами мира крайне велик: от 4 % в Ирландии и Дании до 85 % в Китае, 98 % во Вьетнаме и практически 100 % в Йемене. В западной, южной и северной Европе распространенность мальабсорбции лактозы составляет в среднем 28 %, на Среднем Востоке – 70 %. Распространенность мальабсорбции лактозы в России данный метаанализ оценивает в 61 % [4].

Снижение продукции лактазы с возрастом запрограммировано генетически. Лактаза кодируется геном LCT. Хорошо изучена распространенная в Европе и России вариация -13910 C > T (rs4988235) в интроне 13 гена MCM6, где находится регуляторный регион. Предковый аллель С связан со снижением экспрессии гена LCT и соответственно уровня лактазы с возрастом и развитием непереносимости лактозы. При наличии генотипа ТТ активность лактазы и способность усваивать лактозу может сохраняться и во взрослом возрасте, при гетерозиготном генотипе сохранение умеренной активности лактазы также возможно [1–3, 5, 6].

Опубликованные в научно-медицинских журналах исследования распространенности генетической предрасположенности к непереносимости лактозы в Российской Федерации (РФ) до недавнего времени ограничивались локальными популяциями и / или отдельными этническими группами, что затрудняло полную комплексную оценку по России в целом, и были проведены далеко не для всех регионов РФ либо являлись небольшой частью отдельных исследований различных мировых регионов, и исследованные выборки в этих случаях были достаточно ограничены [7–13]. Единственное серьезное крупномасштабное общероссийское исследование было опубликовано в 2023 г. [14]. Работа представляет интерес с точки зрения размера выборки и охвата, однако включает не все регионы и требует расширения выборки (по крайней мере для ряда регионов) для уточнения результатов. Наконец, разнообразие этносов в России и постоянная миграция населения делает генетическую оценку российской популяции и ее отдельных частей в разных областях весьма актуальной. Кроме того, также не проводилось сравнение частот генотипов в РФ с аналогичными показателями для соседних государств. Такая

оценка также представляется интересной в контексте различий национального состава и активных миграционных процессов.

Цель исследования – анализ частот варианта регуляторного региона гена LCT rs4988235, связанного с развитием лактазной недостаточности, на территории РФ в целом и в различных ее регионах, а также в некоторых соседних странах.

Материалы и методы. В исследовании анализировали буккальный эпителий 40 111 человек обоего пола из 67 регионов Российской Федерации. Выборки регионов, в которых количество обследованных было меньше 30, считали нерепрезентативными и не анализировали. Кроме того, обследовали людей в следующих странах: Армении ($n = 33$), Беларуси ($n = 368$), Грузии ($n = 55$), Казахстане ($n = 3011$), Кыргызстане ($n = 144$), Узбекистане ($n = 125$), Украине ($n = 707$).

Материал буккального эпителия исследуемые собирали самостоятельно с помощью специальных наборов для забора (ватных зондов в стерильной упаковке), после чего высушенный запечатанный материал курьером доставлялся в лабораторию. При сдаче биоматериала обследованные подписывали информированное согласие на обработку и использование персональных данных в целях научно-исследовательской деятельности. ДНК выделяли методом адсорбции на кристаллах диоксида кремния. Генотипирование rs4988235 проводили методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией результатов в режиме реального времени. Праймеры, зонды и условия для амплификации были разработаны Национальным центром генетических исследований и разрешены для использования в медицинских целях в составе набора реагентов «Metabolic Kit 60» (регистрационное одобрение № P012-00110-77/00651190 от 15.05.2023).

Статистическую обработку результатов проводили следующим образом. Тест на соответствие частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга проводили с помощью метода χ^2 . Сравнение частот генотипов и аллелей в исследуемых группах, подсчет стандартного отклонения выборки, стандартной ошибки частот аллелей с оценкой распределения проводили с помощью программы Excel. Сравнение российских частот с результатами для соседних стран постсоветского пространства и с данными по Европейской и Азиатской популяциям (1000 Genomes) проводили с помощью критерия χ^2 . Различия между группами считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Для анализа корреляции полученных частот аллелей с национальным составом в разных областях РФ был рассчитан коэффициент корреляции Пирсона с использованием данных Всероссийской переписи населения 2020 г.¹. Учитыва-

¹ Национальный состав населения [Электронный ресурс] // ФАДН России. – 30 мая 2023. – URL: <https://fadn.gov.ru/otkritoe-agenstvo/vserossijskaya-perepis-naseleniya-2020/file-download/qj8-sbvyq8bcn5ryvreaigm8pno9rg9> (дата обращения: 25.09.2024).

лись только люди, указавшие национальную принадлежность. Для определения доли «восточных славян» суммировались доли людей, определивших себя как «русские», «белорусы» и «украинцы».

Результаты и их обсуждение. Общероссийское распределение генотипов rs4988235 составило: СС – 46,1 %, СТ – 43,2 %, ТТ – 10,7 %; соответственно частота аллеля С составила 67,7 %, аллеля Т – 32,3 %. Распределение генотипов и аллелей по отдельным регионам представлено в табл. 1, визуальное отображение распространения частоты полиморфного аллеля Т, связанного с нормальной переносимостью лактозы, представлено на рисунке. Общероссийское распределение генотипов оказалось не соответствующим закону Харди – Вайнбер-

га. Анализ отдельных регионов выявил несоответствие распределению Харди – Вайнберга выборок Костромской области, Камчатского края и Ставропольского края, где популяции оказались неравновесными. Полученные частоты генотипов в РФ значительно отличались от общеевропейских и азиатских частот (по данным 1000 Genomes): распространенность аллеля С в РФ значительно выше, чем в европейской популяции, но ниже, чем в южно-азиатской и восточно-азиатской (в последней данный аллель преобладает практически на 100 %) ($p < 0,05$). По регионам распространенность ассоциированного с лактазной недостаточностью генотипа СС варьировалась от 31,9 % (Владимирская область) до 71,8 % (Якутия).

Таблица 1

Частоты генотипов и аллелей LCT -13910 C > T (rs4988235) в Российской Федерации по регионам, %

| Субъект РФ | n | Частота генотипа | | | Частота аллеля (реальная) | | |
|-----------------------------------|-------|------------------|------|------|---------------------------|------|--------|
| | | СС | СТ | ТТ | С | Т | Ошибка |
| Республика Саха (Якутия) | 131 | 71,8 | 24,4 | 3,8 | 84,0 | 16,0 | 0,6 |
| Кабардино-Балкарская Республика | 49 | 63,3 | 28,6 | 8,2 | 77,6 | 22,5 | 0,9 |
| Республика Дагестан | 197 | 59,9 | 35,0 | 5,1 | 77,4 | 22,6 | 0,5 |
| Мурманская область | 66 | 59,1 | 33,3 | 7,6 | 75,8 | 24,2 | 0,8 |
| Республика Северная Осетия-Алания | 43 | 55,8 | 37,2 | 7,0 | 74,4 | 25,6 | 1,0 |
| Ульяновская область | 91 | 52,8 | 41,7 | 5,5 | 73,6 | 26,4 | 0,7 |
| Курская область | 50 | 58,0 | 30,0 | 12,0 | 73,0 | 27,0 | 0,9 |
| Сахалинская область | 584 | 53,6 | 38,2 | 8,2 | 72,7 | 27,3 | 0,3 |
| Чувашская Республика | 41 | 48,8 | 46,3 | 4,9 | 72,0 | 28,1 | 1,0 |
| Смоленская область | 79 | 49,4 | 44,3 | 6,3 | 71,5 | 28,5 | 0,7 |
| Ярославская область | 138 | 51,5 | 39,9 | 8,7 | 71,4 | 28,6 | 0,54 |
| Ростовская область | 942 | 51,0 | 40,8 | 8,3 | 71,3 | 28,7 | 0,2 |
| Республика Татарстан | 1425 | 51,6 | 39,4 | 9,0 | 71,3 | 28,7 | 0,2 |
| Республика Карелия | 87 | 48,3 | 46,0 | 5,8 | 71,3 | 28,7 | 0,7 |
| Республика Бурятия | 128 | 52,3 | 37,5 | 10,2 | 71,1 | 28,9 | 0,6 |
| Республика Башкортостан | 462 | 50,8 | 40,3 | 8,9 | 71,0 | 29,0 | 0,3 |
| Костромская область | 79 | 44,3 | 53,2 | 2,5 | 70,9 | 29,1 | 0,7 |
| Брянская область | 132 | 48,5 | 44,7 | 6,8 | 70,8 | 29,2 | 0,6 |
| Ставропольский край | 271 | 52,4 | 36,2 | 11,4 | 70,5 | 29,5 | 0,4 |
| Приморский край | 460 | 48,3 | 43,9 | 7,8 | 70,2 | 29,8 | 0,3 |
| Оренбургская область | 120 | 51,7 | 36,7 | 11,7 | 70,0 | 30,0 | 0,6 |
| Забайкальский край | 648 | 49,4 | 40,1 | 10,5 | 69,4 | 30,6 | 0,3 |
| Астраханская область | 44 | 43,2 | 52,3 | 4,6 | 69,3 | 30,7 | 1,0 |
| Самарская область | 841 | 48,2 | 42,1 | 9,8 | 69,2 | 30,8 | 0,2 |
| Тверская область | 248 | 47,6 | 42,7 | 9,7 | 69,0 | 31,1 | 0,4 |
| Республика Мордовия | 130 | 46,9 | 43,9 | 9,2 | 68,9 | 31,2 | 0,6 |
| Липецкая область | 56 | 50,0 | 37,5 | 12,5 | 68,8 | 31,3 | 0,8 |
| Иркутская область | 792 | 47,0 | 43,3 | 9,7 | 68,6 | 31,4 | 0,2 |
| Республика Крым | 763 | 46,3 | 44,3 | 9,4 | 68,4 | 31,6 | 0,2 |
| Волгоградская область | 166 | 47,6 | 41,6 | 10,8 | 68,4 | 31,6 | 0,5 |
| Тамбовская область | 90 | 44,4 | 47,8 | 7,8 | 68,3 | 31,7 | 0,7 |
| Московская область | 15125 | 46,8 | 43,0 | 10,2 | 68,3 | 31,7 | 0,1 |
| Краснодарский край | 1580 | 47,7 | 41,3 | 11,1 | 68,3 | 31,7 | 0,2 |
| Хабаровский край | 413 | 47,2 | 42,1 | 10,7 | 68,3 | 31,7 | 0,3 |
| Камчатский край | 96 | 41,7 | 53,1 | 5,21 | 68,2 | 31,8 | 0,6 |
| Тульская область | 97 | 42,3 | 51,6 | 6,2 | 68,0 | 32,0 | 0,6 |
| Амурская область | 75 | 48,0 | 40,0 | 12,0 | 68,0 | 32,0 | 0,7 |
| Республика Марий Эл | 39 | 48,7 | 38,5 | 12,8 | 68,0 | 32,1 | 1,0 |
| Нижегородская область | 357 | 47,3 | 41,2 | 11,5 | 67,9 | 32,1 | 0,3 |
| Тюменская область | 346 | 47,7 | 40,2 | 12,1 | 67,8 | 32,2 | 0,3 |
| Новосибирская область | 2694 | 44,3 | 44,5 | 11,3 | 66,5 | 33,5 | 0,1 |

| Субъект РФ | n | Частота генотипа | | | Частота аллеля (реальная) | | |
|-----------------------------------|-------|------------------|-------|-------|---------------------------|-------|--------|
| | | СС | СТ | ТТ | С | Т | Ошибка |
| Калужская область | 82 | 45,1 | 42,7 | 12,2 | 66,5 | 33,5 | 0,7 |
| Алтайский край | 211 | 42,2 | 47,9 | 10,0 | 66,1 | 33,9 | 0,4 |
| Ханты-Мансийский автономный округ | 444 | 42,3 | 47,3 | 10,4 | 66,0 | 34,0 | 0,3 |
| Омская область | 119 | 42,0 | 47,9 | 10,1 | 66,0 | 34,0 | 0,6 |
| Пензенская область | 93 | 44,0 | 43,0 | 12,9 | 65,6 | 34,4 | 0,7 |
| Ленинградская область | 3041 | 43,1 | 44,7 | 12,1 | 65,5 | 34,5 | 0,1 |
| Воронежская область | 278 | 44,2 | 42,5 | 13,3 | 65,5 | 34,5 | 0,4 |
| Челябинская область | 848 | 43,8 | 43,4 | 12,9 | 65,5 | 34,6 | 0,2 |
| Кемеровская область | 319 | 43,0 | 44,5 | 12,5 | 65,2 | 34,8 | 0,4 |
| Республика Хакасия | 60 | 46,7 | 36,7 | 16,7 | 65,0 | 35,0 | 0,8 |
| Саратовская область | 167 | 41,3 | 47,3 | 11,4 | 65,0 | 35,0 | 0,5 |
| Ямало-Ненецкий автономный округ | 221 | 42,1 | 45,3 | 12,7 | 64,7 | 35,3 | 0,4 |
| Пермский край | 254 | 40,9 | 46,9 | 12,2 | 64,4 | 35,6 | 0,4 |
| Свердловская область | 1501 | 40,6 | 47,1 | 12,3 | 64,2 | 35,8 | 0,2 |
| Томская область | 189 | 41,3 | 45,0 | 13,8 | 63,8 | 36,2 | 0,5 |
| Ивановская область | 102 | 41,2 | 45,1 | 13,7 | 63,7 | 36,3 | 0,6 |
| Калининградская область | 226 | 40,3 | 46,9 | 12,8 | 63,7 | 36,3 | 0,4 |
| Республика Коми | 44 | 36,4 | 54,6 | 9,1 | 63,6 | 36,4 | 1,0 |
| Удмуртская Республика | 83 | 34,9 | 55,4 | 9,6 | 62,7 | 37,4 | 0,7 |
| Красноярский край | 380 | 39,7 | 45,5 | 14,7 | 62,5 | 37,5 | 0,3 |
| Белгородская область | 186 | 34,4 | 52,7 | 12,9 | 60,8 | 39,4 | 0,5 |
| Кировская область | 301 | 36,2 | 47,8 | 16,0 | 60,1 | 39,9 | 0,4 |
| Рязанская область | 179 | 35,8 | 48,0 | 16,2 | 59,8 | 40,2 | 0,5 |
| Вологодская область | 399 | 35,1 | 48,9 | 16,0 | 59,5 | 40,5 | 0,3 |
| Архангельская область | 118 | 34,8 | 44,9 | 20,3 | 57,2 | 42,8 | 0,6 |
| Владимирская область | 91 | 31,8 | 45,1 | 23,1 | 54,4 | 45,6 | 0,7 |
| Всего | 40111 | 46,12 | 43,22 | 10,66 | 67,73 | 32,27 | 0,03 |

Примечание: n – количество обследованных.

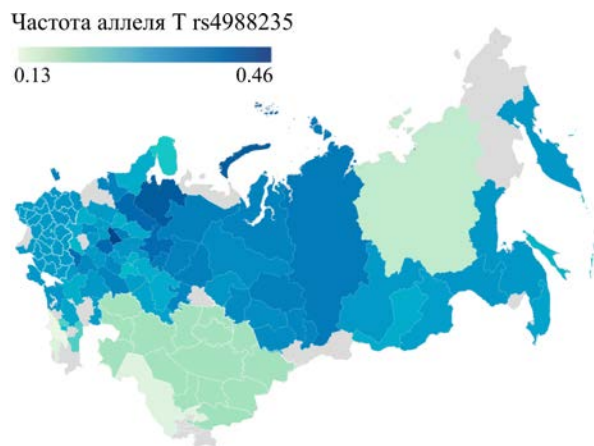


Рис. Визуальное отображение распространенности аллеля Т по областям РФ и в соседних странах постсоветского пространства (более темные области соответствуют большему распространению аллеля (см. шкалу), серые области соответствуют регионам с малым количеством обследованных (данные отсутствуют))

Распространенность различных генотипов rs4988235 в исследованных странах постсоветского пространства представлена в табл. 2. Из вошедших в исследование данных выборки Казахстана и Кыргызстана не подчинялись закону Харди – Вайнберга, остальные популяции оказались равновесными. В Бела-

руси и на Украине частота аллеля С сопоставима с общероссийской, но значительно отличалась от других обследованных (в Армении, Грузии, Казахстане, Узбекистане, Кыргызстане) ($p < 0,05$). Частота аллеля С в Армении, Грузии, Казахстане, Узбекистане, Кыргызстане была достоверно выше, чем в среднем по РФ ($p < 0,05$).

Распространенность по областям РФ. Максимальная распространенность гомозиготного генотипа, связанного с хорошей переносимостью молока во взрослом возрасте (ТТ), оказалась во Владимирской (23 %) и Архангельской (20,3 %) областях. Также достаточно высокая распространенность данного генотипа (порядка 16 %) обнаружена в Рязанской, Вологодской и Кировской областях. В этих областях, соответственно, реже всего встречался генотип, связанный с непереносимостью лактозы. Наименьшая распространенность аллеля Т (менее 6 %) выявлена в Якутии. Также стоит отметить высокую распространенность аллеля С, связанного с непереносимостью лактозы (более 74 %), в Кавказском регионе: Дагестане, Кабардино-Балкарии, Северной Осетии.

Для определения взаимосвязи между частотой исследуемых аллелей и долей восточнославянского населения (русские, белорусы, украинцы) в разных областях РФ был подсчитан коэффициент корреляции, который составил 0,5007 для аллеля Т. Полученное число указывает на умеренную положительную

Распространение генетического варианта rs4988235, связанного с переносимостью / непереносимостью лактозы, в некоторых странах постсоветского пространства, %

| Страна | n | Частота генотипа | | | Частота аллеля | | |
|------------|-------|------------------|-------|-------|----------------|-------|--------------------|
| | | СС | СТ | ТТ | С | Т | Стандартная ошибка |
| Армения | 33 | 75,8 | 21,2 | 3,0 | 86,4 | 13,6 | 1,3 |
| Беларусь | 368 | 46,7 | 42,4 | 10,9 | 67,9 | 32,1 | 0,4 |
| Грузия | 55 | 76,4 | 21,8 | 1,8 | 87,3 | 12,7 | 1,0 |
| Казахстан | 3011 | 68,2 | 27,8 | 4,1 | 82,1 | 17,9 | 0,1 |
| Кыргызстан | 144 | 70,1 | 23,6 | 6,3 | 81,9 | 18,1 | 0,6 |
| Узбекистан | 125 | 74,4 | 24,0 | 1,6 | 86,4 | 13,6 | 0,7 |
| Украина | 707 | 48,7 | 40,0 | 11,3 | 68,7 | 31,3 | 0,3 |
| РФ | 40111 | 46,12 | 43,22 | 10,66 | 67,73 | 32,27 | 0,03 |

Примечание: n – количество обследованных.

линейную связь между частотой данного аллеля и долей восточнославянского населения в субъекте РФ, которая оказалась статистически значима ($p < 0,05$).

Национальный состав Якутии характеризуется относительно небольшим количеством русских в процентном соотношении (32,6%), менее чем 1% белорусов и украинцев и, соответственно, преобладанием якутской народности – 55,3% (здесь и далее – результаты переписи населения 2020 г., опубликованные Федеральным агентством по делам национальностей в 2023 г.²). По ранее опубликованным данным, частота аллеля Т среди якутов составляла порядка 5–6% [12, 13]³, что статистически не отличается от полученной нами частоты 3,8% по субъекту РФ (при этом следует иметь в виду, что наше исследование проводилось не по национальному, а по географическому принципу). Таким образом, наши результаты согласуются с ранее проведенными локальными исследованиями для якутской народности.

В Дагестане, Кабардино-Балкарии и Республике Северной Осетии русское население составляет весьма небольшую долю: 19,8% в Кабардино-Балкарии, 3,2% в Дагестане, 18,9% в Северной Осетии; указавших украинскую или белорусскую национальность крайне мало (менее 0,2% в каждом из этих субъектов РФ). В этих областях также был обнаружен высокий процент людей с генотипом СС. Ранее у дагестанцев также сообщали об относительно низкой частоте аллеля Т (13%) [11]³. Это значение ниже полученных нами данных (25,6%), однако выборка в том исследовании была меньше, чем в нашем.

Относительно высокая распространенность аллеля Т и генотипа ТТ была обнаружена в Удмуртии и Республике Коми. При этом в Удмуртии русское на-

селение составляет 67,7% (и 0,4% – белорусы и украинцы), 24,1% – удмурты, 5,5% – татары. Для удмуртской народности ранее сообщалось об относительно высокой распространенности (порядка 33%) аллеля Т [11]³, что сопоставимо с результатами, полученными нами (37,5%). В Республике Коми русское население также составляет 69,7% (вдобавок 2,4% – украинцы и белорусы), коми – 22,2%. Опубликованное исследование генотипа лактазы у народности коми выявило в 14–14,5% генотипа ТТ, при этом 41–42% (в зависимости от субпопуляции) имели генотип СС, связанный с лактазной недостаточностью [7]. Наши результаты отличны от полученных в упомянутой работе, во-первых, потому что наша выборка оказалась более малочисленной, во-вторых, она не сфокусирована именно на народности коми, а проводилась по географическому принципу.

Таким образом, распространенность генотипов rs4988235 в различных областях РФ различается между областями с различным национальным составом и, как показал корреляционный анализ, умеренно коррелирует с долей восточнославянского населения в них.

До недавнего времени не было проведено крупных комплексных исследований генетических детерминант непереносимости лактозы в РФ по различным ее регионам. В 2023 г. была опубликована работа [14], включавшая анализ генотипов 24 439 человек из различных регионов РФ. Данное исследование так же, как и наше, выявило высокую степень непереносимости лактозы в Северной Осетии, Чечне, Дагестане и Кабардино-Балкарии, однако, по сравнению с этими данными, наше исследование показало значительно большую распространенность аллеля С в Якутии, что согласуется с более ранними

² Национальный состав населения [Электронный ресурс] // ФАДН России. – 30 мая 2023. – URL: <https://fadn.gov.ru/otkrito-agenstvo/vserossiyskaya-perepis-naseleniya-2020/file-download/qj8-sbvyq8bcn5ryvreagigm8pno9rg9> (дата обращения: 25.09.2024).

³ Global Lactase Persistence Association Database GLAD [Электронный ресурс] // UCL: University College London. – URL: <https://www.ucl.ac.uk/biosciences/gee/molecular-and-cultural-evolution-lab/global-lactase-persistence-association-database-glad> (дата обращения: 25.09.2024).

исследованиями. С другой стороны, минимальная распространенность этого аллеля нами была выявлена во Владимирской области, в то время как в публикации [14] – в Забайкалье, где, по нашим данным, распределение аллелей С и Т значительно отличается от выявленного ранее. Для ряда других регионов наши данные также отличаются от полученных в указанном исследовании. Например, частота генотипа СС в Ивановской области – 26,2 % по данным [14], против 41,2 % – по нашим данным; в Мурманской области – 33,8 % по данным [14], а по нашим данным – 59,1 %, в Ульяновской области – 42,5 % по данным [14], по нашим данным – 52,8 %. Следует отметить, что общероссийская выборка в нашем исследовании значительно (более чем в 1,5 раза) крупнее.

Распространенность генотипов в соседних странах по сравнению с РФ. Результаты исследования генотипов в соседних странах (Беларусь, Украине, Армении, Грузии, Казахстане, Узбекистане и Кыргызстане) (см. табл. 2) хорошо согласуются с результатами для соответствующих приграничных областей РФ и национальным составом этих государств. Частоты генотипов в Белоруссии и на Украине сопоставимы с результатами для РФ. В то же время в Грузии, Узбекистане и Армении была обнаружена значимо более низкая ($p < 0,05$) распространенность аллеля Т, связанного с хорошей переносимостью лактозы, по сравнению с РФ, Республикой Беларусь и Украиной.

Республика Беларусь граничит со Смоленской и Брянской областями, Украина – с Брянской, Курской и Белгородской областями. Частоты аллелей rs4988235 в этих областях сопоставимы с таковыми в государствах, с которыми они граничат. Ранее у белорусов была показана частота аллеля Т 23 %, однако количество обследованных было значительно меньше, чем в нашем исследовании [13]⁴.

Граница России и Казахстана охватывает Астраханскую, Волгоградскую, Саратовскую, Оренбургскую, Челябинскую, Курганскую, Тюменскую, Омскую, Новосибирскую области, Алтайский край, Республику Алтай и, минимально, Самарскую область. Во всех указанных областях частота аллеля С была достоверно ниже, чем в Казахстане ($p < 0,05$), за исключением Курганской области и Республики Алтай, в которых было проанализировано мало человек (выборки нерепрезентативны).

Российская граница с Грузией проходит по республикам Дагестан, Ингушетия, Кабардино-Балкария, Карачаево-Черкесия, Северная Осетия-Алания, Чеченской Республике и Краснодарскому краю. В Краснодарском крае частота аллеля С была

также достоверно ниже, чем в соседней Грузии ($p < 0,05$). Разница между Грузией и выборками Северной Осетии, республиками Дагестан и Кабардино-Балкария оказалась статистически недостоверной, хотя наблюдается тенденция к снижению частоты аллеля С в субъектах РФ. Данные о генотипах в республиках Адыгее, Карачаево-Черкесии, Чеченской и Ингушетии отсутствуют ввиду малого количества обследованных.

Армения, Кыргызстан и Узбекистан прямой границы с РФ не имеют. При этом Армения граничит с Грузией, а Кыргызстан и Узбекистан – с Казахстаном. Частоты аллелей С и Т между всеми этими государствами не различаются. Подобные обнаруженные в указанных государствах частоты аллелей и генотипов были ранее зафиксированы в Южно-Азиатском регионе, по данным 1000 Genomes, GNOMAD. Отметим, что в более ранних исследованиях выявлена частота полиморфного аллеля Т среди узбеков 4 % [13], среди тайко-узбеков – 10 %, среди узбекских казахов – 16 % [15], нами в Узбекистане была выявлена частота 13,6 %. В Армении одно из недавних исследований выявило крайне низкую частоту (2,7 %) аллеля Т [16], которая существенно ниже полученных нами данных (13,6 %) и результатов более раннего исследования (18 %) [13]⁵. Справедливости ради отметим достаточно малую выборку обследованных из Армении (33 человека) в нашем исследовании.

Этнический состав Армении, Грузии, Казахстана, Узбекистана и Кыргызстана в значительной степени отличается от этнического состава как РФ в целом, так и (хоть и в меньшей степени) приграничных областей. В то же время Беларусь и Украина не только характеризуются значительным количеством русского населения, но, кроме того, украинцы и белорусы генетически значительно ближе к русскому этносу, чем кавказские и центральноазиатские этносы. Таким образом, выявленные различия или их отсутствие, как и в случае гетерогенности распределения по областям РФ, видимо, связаны с этническим составом РФ и соседних государств постсоветского пространства.

Полиморфизм rs4988235 в диагностике непереносимости лактозы и коррекции рациона. В настоящее время полиморфизм rs4988235 является известным диагностическим маркером предрасположенности к непереносимости лактозы. Генетический анализ удобнее и безопаснее кишечной биопсии и эндоскопии, поскольку может быть сделан на материале буккального эпителия или крови, а также водородного дыхательного теста, так как не предполагает нагрузку пациента потенциально непереносимым агентом. При этом по чувствительности ге-

⁴ Global Lactase Persistence Association Database GLAD [Электронный ресурс] // UCL: University College London. – URL: <https://www.ucl.ac.uk/biosciences/gee/molecular-and-cultural-evolution-lab/global-lactase-persistence-association-database-glad> (дата обращения: 25.09.2024).

⁵ Там же.

нотипирование хорошо коррелирует с дыхательным тестом [17, 18]. Сопоставление генотипирования и теста на толерантность к лактозе (лактозная нагрузка с последующей оценкой уровня глюкозы в крови) показало 94 % совпадения результатов [19]. Выявление генетической предрасположенности к непереносимости лактозы является важным фактором профилактики непереносимости лактозы и выстраивания оптимального рациона индивидуально для каждого человека.

Следует заметить, что, несмотря на почти 100%-ную связь генотипа LCT с фенотипом непереносимости лактозы в европейских популяциях, полиморфизм rs4988235 и персистенция лактозы не везде коррелируют на 100 % и имеют предсказательную ценность не для всех популяций [20]. Недавнее исследование указывает, что этот вариант возник лишь около 3000 лет назад и затем крайне быстро распространился по Европе [21, 22]. На сегодняшний день общеевропейская распространенность «благоприятного» аллеля T составляет около 50 %, на севере и северо-западе Европы достигает 60–70 % и более (по данным 1000 Genomes). То есть полиморфизм rs4988235 является характерным именно для европейской популяции. При этом указанная генетическая адаптация проникла также в некоторые регионы юго-западной Азии, однако в Африке выявлены другие аллели, связанные с переносимостью лактозы [23]. На Ближнем Востоке (в частности, на Аравийском полуострове) распространился вариант rs41380347 (-13915 T > G), отличный от европейского [24].

Кроме того, кишечная микробиота и ее способность перерабатывать часть лактозы, равно как и способность кишечника удалять продукты этого метаболизма, также могут влиять на наличие и выраженность непереносимости лактозы. Пребиотики в ряде случаев могут улучшить переносимость лактозы, поскольку микроорганизмы способны ее перерабатывать [25, 26]. С другой стороны, неприятные симптомы при употреблении молока могут быть следствием не только генетически обусловленной лактазной недостаточности, но и иммунных реакций на молочные белки (в первую очередь казеин) [27] или других расстройств кишечника. Поэтому важна дифференциальная диагностика данных состояний, и тестирование варианта rs4988235 является одним из ее инструментов.

Выводы. На основании проведенного нами анализа генотипов более 40 тысяч человек установ-

лено, что средняя распространенность аллеля T, связанного с хорошей переносимостью лактозы, составила в среднем по России 32,3 % – от минимальной (16 %) в Якутии до максимальной (45,6 %) во Владимирской области. Частоты аллелей и генотипов различаются по областям в зависимости от их национального состава. Выявлена достоверная умеренная корреляция распространенности аллеля T и доли восточнославянского населения в субъекте РФ. Распределение генотипов и аллелей в РФ значительно отличается от такового в Европе и Южной и Восточной Азии. Также мы сопоставили частоты в пограничных областях РФ с частотами в соседних государствах и обнаружили различия РФ со странами, относящимися к регионам Кавказа и Центральной Азии, но не с Беларусью и Украиной.

Более ранние исследования, хотя дают определенные представления об эволюции и приспособлении этих популяций / этносов к конкретным условиям жизни и коэволюции с типом хозяйствования, не давали достаточной информации о распределении генотипов по всей территории Российской Федерации. Данные единственного опубликованного крупного исследования генетики лактазной недостаточности в РФ [14] отчасти согласуются с нашими, однако для ряда регионов отличаются. При этом следует отметить, что выборка в настоящем исследовании более чем в 1,5 раза крупнее, чем в исследовании [14], кроме того, мы также исследовали генотипы жителей соседних стран.

К сожалению, наша анкета не включала наличие / отсутствие клинических проявлений лактазной недостаточности у пациентов и указание их национальности, поэтому при оценке полученных популяционных данных мы опираемся только на данные переписи населения по регионам. Однако полученные нами данные в основном согласуются с национальным составом по результатам переписи населения и ранее показанной для ряда национальностей распространенностью аллелей / генотипов и дают важные сведения о распространенности генетической предрасположенности к непереносимости / хорошей усвояемости лактозы в РФ по различным ее регионам и в соседних странах постсоветского пространства.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Lactose Intolerance and Its Dietary Management: An Update / G.K. Katoch, N. Nain, S. Kaur, P. Rasane // J. Am. Nutr. Assoc. – 2022. – Vol. 41, № 4. – P. 424–434. DOI: 10.1080/07315724.2021.1891587
2. Lactose intolerance in adults: biological mechanism and dietary management / Y. Deng, B. Misselwitz, N. Dai, M. Fox // Nutrients. – 2015. – Vol. 7, № 9. – P. 8020–8035. DOI: 10.3390/nu7095380
3. Ugidos-Rodriguez S., Malanta-Gonzalez M.C., Sanchez-Mata M.C. Lactose malabsorption and intolerance: a review // Food Funct. – 2018. – Vol. 9, № 8. – P. 4056–4068. DOI: 10.1039/c8fo00555a
4. Storhaug C.L., Fosse S.K., Fadnes L.T. Country, regional, and global estimates for lactose malabsorption in adults: a systematic review and meta-analysis // Lancet Gastroenterol. Hepatol. – 2017. – Vol. 2, № 10. – P. 738–746. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30154-1

5. Ileal Lactase Expression Associates with Lactase Persistence Genotypes / J.K. Nowak, E. Dybska, M. Dworacka, N. Tsikhan, V. Kononets, S. Bermagambetova, J. Walkowiak // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, № 4. – P. 1340. DOI: 10.3390/nu13041340
6. Porzi M., Burton-Pimentel K.J., Walther B., Vergères G. Development of Personalized Nutrition: Applications in Lactose Intolerance Diagnosis and Management // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, № 5. – P. 1503. DOI: 10.3390/nu13051503
7. 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. DOI: 10.20874/2071-0437-2021-55-4-12
8. Своеобразие субэтнических групп ненцев по генетическим детерминантам метаболизма сахарозы, трегалозы и лактозы / А.И. Козлов, М.Б. Лавряшина, Г.Г. Вершубская, Е.В. Балановская // *Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология*. – 2022. – № 3. – С. 63–71. DOI: 10.32521/2074-8132.2022.3.063-071
9. High prevalence of lactase non-persistence among indigenous nomadic Nenets, north-west Russia / Y. Khabarova, V. Grigoryeva, S. Tuomisto, P. Karhunen, K. Mattila, M. Isokoski // *Int. J. Circumpolar Health*. – 2012. – Vol. 71. – P. 1–6. DOI: 10.3402/ijch.v71i0.17898
10. Prevalence of lactase persistent / non-persistent genotypes and milk consumption in a young population in north-west Russia / Y. Khabarova, S.-T. Tornainen, H.-A. Nurmi, I.-E. Järvelä, M.-K. Isokoski, K.-J. Mattila // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15, № 15. – P. 1849–1853. DOI: 10.3748/wjg.15.1849
11. Evidence of still-ongoing convergence evolution of the lactase persistence T-13910 alleles in humans / N.S. Enattah, A. Trudeau, V. Pimenoff, L. Maiuri, S. Auricchio, L. Greco, M. Rossi, M. Lentze [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2007. – Vol. 81, № 3. – P. 615–625. DOI: 10.1086/520705
12. Genetic signatures of strong recent positive selection at the lactase gene / T. Bersaglieri, P.C. Sabeti, N. Patterson, T. Vanderploeg, S.F. Schaffner, J.A. Drake, M. Rhodes, D.E. Reich, J.N. Hirschhorn // *Am. J. Hum. Genet.* – 2004. – Vol. 74, № 6. – P. 1111–1120. DOI: 10.1086/421051
13. World-wide distributions of lactase persistence alleles and the complex effects of recombination and selection / A. Liebert, S. López, B.L. Jones, N. Montalva, P. Gerbault, W. Lau, M.G. Thomas, N. Bradman [et al.] // *Hum. Genet.* – 2017. – Vol. 136, № 11–12. – P. 1445–1453. DOI: 10.1007/s00439-017-1847-y
14. Lactase deficiency in Russia: multiethnic genetic study / E. Kovalenko, E. Vergasova, O. Shoshina, I. Popov, A. Ilinskaya, A. Kim, N. Plotnikov, I. Barenbaum [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2023. – Vol. 77, № 8. – P. 803–810. DOI: 10.1038/s41430-023-01294-8
15. Lactase persistence in central Asia: phenotype, genotype, and evolution / E. Heyer, L. Brazier, L. Séguirel, T. Hegay, F. Austerlitz, L. Quintana-Murci, M. Georges, P. Pasquet, M. Veuille // *Hum. Biol.* – 2011. – Vol. 83, № 3. – P. 379–392. DOI: 10.3378/027.083.0304
16. Very low frequency of the lactase persistence allele *LCT-13910T* in the Armenian population / S. Németh, G. Kriegshäuser, K. Hovhannesian, H. Hayrapetyan, C. Oberkanins, T. Sarkisian // *Ann. Hum. Biol.* – 2022. – Vol. 49, № 5–6. – P. 260–262. DOI: 10.1080/03014460.2022.2126887
17. Accuracy of a Genetic Test for the Diagnosis of Hypolactasia in Chilean Children: Comparison With the Breath Test / F. Alliende, C. Vial, K. Espinoza, D. Schnettle, V. Romero, I. Miquel, M.E. Arancibia, G. Rios [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2016. – Vol. 63, № 1. – P. e10–e13. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001208
18. 13910C > T and 22018G > A *LCT* gene polymorphisms in diagnosing hypolactasia in children / J. Tomczonek-Morus, A. Wojtasik, K. Zeman, B. Smolarz, L. Bąk-Romaniszyn // *United European Gastroenterol. J.* – 2019. – Vol. 7, № 2. – P. 210–216. DOI: 10.1177/2050640618814136
19. Ridefelt P., Håkansson L.D. Lactose intolerance: lactose tolerance test versus genotyping // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 40, № 7. – P. 822–826. DOI: 10.1080/00365520510015764
20. A worldwide correlation of lactase persistence phenotype and genotypes / Y. Itan, B.L. Jones, C.J. Ingram, D.M. Swallow, M.J. Thomas // *BMC Evol. Biol.* – 2010. – Vol. 10. – P. 36. DOI: 10.1186/1471-2148-10-36
21. Low Prevalence of Lactase Persistence in Bronze Age Europe Indicates Ongoing Strong Selection over the Last 3,000 Years / J. Burger, V. Link, J. Blöcher, A. Schulz, C. Sell, Z. Pochon, Y. Diekmann, A. Žegarac [et al.] // *Curr. Biol.* – 2020. – Vol. 30, № 21. – P. 4307–4315.e13. DOI: 10.1016/j.cub.2020.08.033
22. Dairying, diseases and the evolution of lactase persistence in Europe / R.P. Evershed, G. Davey Smith, M. Roffet-Salque, A. Timpson, Y. Diekmann, M.S. Lyon, L.J.E. Cramp, E. Casanova [et al.] // *Nature*. – 2022. – Vol. 608, № 7922. – P. 336–345. DOI: 10.1038/s41586-022-05010-7
23. Séguirel L., Bon C. On the Evolution of Lactase Persistence in Humans // *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* – 2017. – Vol. 18. – P. 297–319. DOI: 10.1146/annurev-genom-091416-035340
24. The T/G-13915 variant upstream of the lactase is the founder allele of lactase (*LCT*) gene persistence in an urban Saudi population / F. Imtiaz, E. Savilahti, A. Sarnesto, D. Trabzuni, K. Al-Kahtani, I. Kagevi, M.S. Rashed, B.F. Meyer, I. Järvelä // *J. Med. Genet.* – 2007. – Vol. 44, № 10. – P. e89. DOI: 10.1136/jmg.2007.051631
25. Effects of Probiotic and Probiotic Supplementation on Lactase Deficiency and Lactose Intolerance: A Systematic Review of Controlled Trials / R. Leis, M.J. de Castro, C. de Lamas, R. Picáns, M.L. Couce // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, № 5. – P. 1487. DOI: 10.3390/nu12051487
26. Probiotic Strategies to Manage Lactose Intolerance Symptoms / G. Angima, Y. Qu, S.H. Park, D.C. Dallas // *Nutrients*. – 2024. – Vol. 16, № 7. – P. 1002. DOI: 10.3390/nu16071002
27. Lactose Intolerance versus Cow's Milk Allergy in Infants: A Clinical Dilemma / A. Darma, K.R. Sumitro, J. Jo, N. Sitorus // *Nutrients*. – 2024. – Vol. 16, № 3. – P. 414. DOI: 10.3390/nu16030414

Оценка частот генетического варианта LCT rs4988235 (-13910 C > T), связанного с непереносимостью лактозы, в Российской Федерации / И.С. Колесникова, Н.С. Широкова, В.С. Кушнарченко, Н.В. Пантелева, А.А. Мамчиц, А.С. Межевалова, В.В. Полуновский // Анализ риска здоровью. – 2024. – № 4. – С. 135–144. DOI: 10.21668/health.risk/2024.4.12

UDC 612.386; 575.174.015.3
DOI: 10.21668/health.risk/2024.4.12.eng



Research article

FREQUENCY EVALUATION OF THE GENETIC VARIANT LCT RS4988235 (-13910 C>T), ASSOCIATED WITH LACTOSE INTOLERANCE, IN THE RUSSIAN FEDERATION

I.S. Kolesnikova, N.S. Shirokova, V.S. Kushnarenko, N.V. Panteleeva, A.A. Mamchits, A.S. Mezhevalova, V.V. Polunovskiy

National Center for Genetic Research, 12 Nikolaeva St., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

Most published studies of the prevalence of genetic predisposition to lactose intolerance in Russia have limitations, which makes it difficult to provide a complete assessment for Russia as a whole. Moreover, no comparison with the neighboring countries was performed.

The aim of this work was to analyze the frequency of the LCT gene rs4988235 regulatory region variant associated with lactose intolerance in Russian regions and in some neighboring countries.

As a material, buccal epithelium of 40,111 investigated subjects was used. Genotyping was performed using a real-time polymerase chain reaction with hybridization-fluorescence signal detection.

The frequency of C allele associated with lactose intolerance was 67.73 ± 0.03 % on average. The prevalence of the CC genotype in Russia averaged 46.1 %; CT, 34.22 %; TT, 10.66 %, significantly different from European and Asian populations. The maximum frequency of the C allele was found in Yakutia ($84.0\% \pm 0.6$ %); the minimum (54.4 ± 0.7 %), in the Vladimir region. A reliable moderate correlation was found between the prevalence of the T allele and the proportion of the East Slavic population in Russian regions. The frequency of the C allele in Belarus (67.8 ± 0.4 %) and Ukraine (68.7 ± 0.3 %) is comparable with the same for Russia; in Armenia (86.4 ± 1.3 %), Georgia (87.3 ± 1.0 %), Kazakhstan (82.1 ± 0.1 %), Kyrgyzstan (81.9 ± 0.6 %) and Uzbekistan (86.4 ± 0.7 %), significantly higher than in Russia.

Data concerning the frequency of rs4988235 in Russia regions were obtained from a large all-Russian population. Discovered similarities and differences are evidently related to the ethnic composition of Russia regions and neighboring countries.

Keywords: genetics, lactose intolerance, lactase deficiency, personalized nutrition, carbohydrate, lactase, LCT gene, diet.

References

1. Katoch G.K., Nain N., Kaur S., Rasane P. Lactose Intolerance and Its Dietary Management: An Update. *J. Am. Nutr. Assoc.*, 2022, vol. 41, no. 4, pp. 424–434. DOI: 10.1080/07315724.2021.1891587
2. Deng Y., Misselwitz B., Dai N., Fox M. Lactose intolerance in adults: biological mechanism and dietary management. *Nutrients*, 2015, vol. 7, no. 9, pp. 8020–8035. DOI: 10.3390/nu7095380
3. Ugidos-Rodrigues S., Malanta-Gonzalez M.C., Sanchez-Mata M.C. Lactose malabsorption and intolerance: a review. *Food Funct.*, 2018, vol. 9, no. 8, pp. 4056–4068. DOI: 10.1039/c8fo00555a
4. Storhaug C.L., Fosse S.K., Fadnes L.T. Country, regional, and global estimates for lactose malabsorption in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*, 2017, vol. 2, no. 10, pp. 738–746. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30154-1
5. Nowak J.K., Dybska E., Dworacka M., Tsikhan N., Kononets V., Bermagambetova S., Walkowiak J. Ileal Lactase Expression Associates with Lactase Persistence Genotypes. *Nutrients*, 2021, vol. 13, no. 4, pp. 1340. DOI: 10.3390/nu13041340
6. Porzi M., Burton-Pimentel K.J., Walther B., Vergères G. Development of Personalized Nutrition: Applications in Lactose Intolerance Diagnosis and Management. *Nutrients*, 2021, vol. 13, no. 5, pp. 1503. DOI: 10.3390/nu13051503

© Kolesnikova I.S., Shirokova N.S., Kushnarenko V.S., Panteleeva N.V., Mamchits A.A., Mezhevalova A.S., Polunovskiy V.V., 2024

Irina S. Kolesnikova – Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher (e-mail: i.kolesnikova@mygenetics.ru; tel.: +7 (983) 303-47-03; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9527-946X>).

Nina S. Shirokova – clinical bioinformatician (e-mail: n.shirokova@mygenetics.ru; tel.: +7 (983) 131-22-07; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8828-0259>).

Vera S. Kushnarenko – senior geneticist (e-mail: v.kushnarenko@mygenetics.ru; tel.: +7 (903) 903-71-55; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3749-3443>).

Nina V. Panteleeva – Head of Laboratory (e-mail: n.panteleeva@mygenetics.ru; tel.: +7 (923) 751-72-14).

Anastasiya A. Mamchits – Deputy Head of Laboratory (e-mail: a.mamchits@mygenetics.ru; tel.: +7 (923) 246-11-39; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8665-6634>).

Anna S. Mezhevalova – Senior Researcher (e-mail: a.mezhevalova@mygenetics.ru; tel.: +7 (952) 933-39-13).

Valeriy V. Polunovskiy – Head of Research and Development Department (e-mail: v.polunovskiy@mygenetics.ru; tel.: +7 (913) 932-04-05; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7403-0410>).

7. Kozlov A.I. Polymorphism of the genetic determinants of bone mineral metabolism in various groups of the Komi people. *Vestnik arkheologii, antropologii i etnografii*, 2021, no. 4 (55), pp. 151–161. DOI: 10.20874/2071-0437-2021-55-4-12 (in Russian).
8. Kozlov A.I., Lavryashina M., Vershubskaya G., Balanovska E. The peculiarity of sub-ethnic groups of Nenets in genetic determinants of the metabolism of sucrose, trehalose and lactose. *Vestnik Moskovskogo Universiteta. Seriya 23: Antropologiya*, 2022, no. 3, pp. 63–71. DOI: 10.32521/2074-8132.2022.3.063-071 (in Russian).
9. Khabarova Y., Grigoryeva V., Tuomisto S., Karhunen P., Mattila K., Isokoski M. High prevalence of lactase non-persistence among indigenous nomadic Nenets, north-west Russia. *Int. J. Circumpolar Health*, 2012, vol. 71, pp. 1–6. DOI: 10.3402/ijch.v71i0.17898
10. Khabarova Y., Torniaainen S.-T., Nurmi H.-A., Järvelä I.-E., Isokoski M.-K., Mattila K.-J. Prevalence of lactase persistent/non-persistent genotypes and milk consumption in a young population in north-west Russia. *World J. Gastroenterol.*, 2009, vol. 15, no. 15, pp. 1849–1853. DOI: 10.3748/wjg.15.1849
11. Enattah N.S., Trudeau A., Pimenoff V., Maiuri L., Auricchio S., Greco L., Rossi M., Lentze M. [et al.]. Evidence of still-ongoing convergence evolution of the lactase persistence T-13910 alleles in humans. *Am. J. Hum. Genet.*, 2007, vol. 81, no. 3, pp. 615–625. DOI: 10.1086/520705
12. Bersaglieri T., Sabeti P.C., Patterson N., Vanderploeg T., Schaffner S.F., Drake J.A., Rhodes M., Reich D.E., Hirschhorn J.N. Genetic signatures of strong recent positive selection at the lactase gene. *Am. J. Hum. Genet.*, 2004, vol. 74, no. 6, pp. 1111–1120. DOI: 10.1086/421051.
13. Liebert A., López S., Jones B.L., Montalva N., Gerbault P., Lau W., Thomas M.G., Bradman N. [et al.]. World-wide distributions of lactase persistence alleles and the complex effects of recombination and selection. *Hum. Genet.*, 2017, vol. 136, no. 11–12, pp. 1445–1453. DOI: 10.1007/s00439-017-1847-y
14. Kovalenko E., Vergasova E., Shoshina O., Popov I., Ilinskaya A., Kim A., Plotnikov N., Barenbaum I. [et al.]. Lactase deficiency in Russia: multiethnic genetic study. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2023, vol. 77, no. 8, pp. 803–810. DOI: 10.1038/s41430-023-01294-8
15. Heyer E., Brazier L., Ségurel L., Hegay T., Austerlitz F., Quintana-Murci L., Georges M., Pasquet P., Veuille M. Lactase persistence in central Asia: phenotype, genotype, and evolution. *Hum. Biol.*, 2011, vol. 83, no. 3, pp. 379–392. DOI: 10.3378/027.083.0304
16. Németh S., Kriegshäuser G., Hovhannesian K., Hayrapetyan H., Oberkanins C., Sarkisian T. Very low frequency of the lactase persistence allele *LCT-13910T* in the Armenian population. *Ann. Hum. Biol.*, 2022, vol. 49, no. 5–6, pp. 260–262. DOI: 10.1080/03014460.2022.2126887
17. Allende F., Vial C., Espinoza K., Schnettle D., Romero V., Miquel I., Arancibia M.E., Rios G. [et al.]. Accuracy of a Genetic Test for the Diagnosis of Hypolactasia in Chilean Children: Comparison With the Breath Test. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2016, vol. 63, no. 1, pp. e10–e13. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001208
18. Tomczonek-Morus J., Wojtasik A., Zeman K., Smolarz B., Bąk-Romaniszyn L. 13910C>T and 22018G>A *LCT* gene polymorphisms in diagnosing hypolactasia in children. *United European Gastroenterol. J.*, 2019, vol. 7, no. 2, pp. 210–216. DOI: 10.1177/2050640618814136
19. Ridefelt P., Håkansson L.D. Lactose intolerance: lactose tolerance test versus genotyping. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2005, vol. 40, no. 7, pp. 822–826. DOI: 10.1080/00365520510015764
20. Itan Y., Jones B.L., Ingram C.J., Swallow D.M., Thomas M.J. A worldwide correlation of lactase persistence phenotype and genotypes. *BMC Evol. Biol.*, 2010, vol. 10, pp. 36. DOI: 10.1186/1471-2148-10-36
21. Burger J., Link V., Blöcher J., Schulz A., Sell C., Pochon Z., Diekmann Y., Žegarac A. [et al.]. Low Prevalence of Lactase Persistence in Bronze Age Europe Indicates Ongoing Strong Selection over the Last 3,000 Years. *Curr. Biol.*, 2020, vol. 30, no. 21, pp. 4307–4315.e13. DOI: 10.1016/j.cub.2020.08.033
22. Evershed R.P., Davey Smith G., Roffet-Salque M., Timpson A., Diekmann Y., Lyon M.S., Cramp L.J.E., Casanova E. [et al.]. Dairying, diseases and the evolution of lactase persistence in Europe. *Nature*, 2022, vol. 608, no. 7922, pp. 336–345. DOI: 10.1038/s41586-022-05010-7
23. Ségurel L., Bon C. On the Evolution of Lactase Persistence in Humans. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.*, 2017, vol. 18, pp. 297–319. DOI: 10.1146/annurev-genom-091416-035340
24. Imtiaz F., Savilahti E., Sarnesto A., Trabzuni D., Al-Kahtani K., Kagevi I., Rashed M.S., Meyer B.F., Järvelä I. The T/G-13915 variant upstream of the lactase is the founder allele of lactase (*LCT*) gene persistence in an urban Saudi population. *J. Med. Genet.*, 2007, vol. 44, no. 10, pp. e89. DOI: 10.1136/jmg.2007.051631
25. Leis R., de Castro M.J., de Lamas C., Picáns R., Couce M.L. Effects of Prebiotic and Probiotic Supplementation on Lactase Deficiency and Lactose Intolerance: A Systematic Review of Controlled Trials. *Nutrients*, 2020, vol. 12, no. 5, pp. 1487. DOI: 10.3390/nu12051487
26. Angima G., Qu Y., Park S.H., Dallas D.C. Prebiotic Strategies to Manage Lactose Intolerance Symptoms. *Nutrients*, 2024, vol. 16, no. 7, pp. 1002. DOI: 10.3390/nu16071002
27. Darma A., Sumitro K.R., Jo J., Sitorus N. Lactose Intolerance versus Cow's Milk Allergy in Infants: A Clinical Dilemma. *Nutrients*, 2024, vol. 16, no. 3, pp. 414. DOI: 10.3390/nu16030414

Kolesnikova I.S., Shirokova N.S., Kushnarenko V.S., Pantelieeva N.V., Mamchits A.A., Mezhevalova A.S., Polunovskiy V.V. Frequency evaluation of the genetic variant *LCT RS (- C>T)*, associated with lactose intolerance, in the Russian Federation. *Health Risk Analysis*, 2024, no. 4, pp. 135–144. DOI: 10.21668/health.risk/2024.4.12.eng

Получена: 31.10.2024

Одобрена: 11.12.2024

Принята к публикации: 20.12.2024