

ФЕДОТА О. М.¹, БАБАЛЯН В. О.², БОРОЗЕНЕЦЬ В. В.^{1✉}, МАЗНЯКОВ С. М.², ПУЗІК Н. Г.^{1,3}

¹ Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна,

Україна, 61058, м. Харків, майдан Свободи, 4, e-mail: amsfedota@gmail.com

² Харківська медична академія післядипломної освіти,

Україна, 61176, м. Харків, вул. Амосова, 58, e-mail: babalyanvladimir@gmail.com

³ Харківський національний медичний університет,

Україна, 61022, м. Харків, проспект Науки, 4, e-mail: n.g.lysenko@gmail.com

✉ Vikaborozenets1984@gmail.com, (097) 629-52-37

ЛАКТОЗНА НЕПЕРЕНОСИМІСТЬ ТА ЇЇ ЗВ'ЯЗОК ІЗ ПОКАЗНИКОМ ПОХОДЖЕННЯ СЕРЕД НАСЕЛЕННЯ СХОДУ УКРАЇНИ

Мета. Метою дослідження була оцінка зв'язку між показниками походження та засвоєння лактози серед населення східної України у Харківській області. **Методи.** Проаналізовано інформацію щодо споживання та засвоєння молока та молочної продукції у 733 осіб у віці від 14 до 79 років. Статистичний аналіз передбачав критерій Шапіро-Уїлка, критерій Пірсона χ^2 та кореляційний аналіз за Спірменом. **Результати.** Частота лактозної толерантності (ЛТ) склала 69,5 %, а лактозної непереносимості (ЛН) – 8,8 % (від 3,5 % до 24,1 % у різних вікових групах). В опитаних у віці 30–39 років частота ЛН – 24,1 %, що було в 2,5–6,0 разів більше, ніж в інших групах. За ступенем екзогамії батьків у групі 30–39 років частка людей з першим ступенем – 15,4 %, що було в 1,4–2,5 раза менше, ніж в інших групах. Серед осіб із порушеннями кісткової тканини частка досліджених із першим та другим ступенями екзогамії батьків склала 60,9 %, що в 2,1–6,0 разів більше, ніж в інших групах. Зниження ступеня екзогамії, тобто підвищення рівня інбридингу, зумовлює подібність хромосом та впливає на щільність точок контакту між ними під час мейозу, тому рівень рекомбінації може підвищуватися та асоціюватися з розвитком мультифакторіальних ознак. **Висновки.** Отримані результати можуть пояснюватися ефектом зниження рівня інбридингу за наявності високого рівня екзогамії батьків, який зумовлює високу генетичну різноманітність.

Ключові слова: лактозна непереносимість, лактозна толерантність, ступінь екзогамії батьків, однонуклеотидні поліморфізми-13910С-Т та 22018G-А, ген МСМ6.

Лактозна толерантність (ЛТ) є прикладом еволюційних змін згідно з культурою вживання

молочних продуктів серед населення країн світу [1, 2]. Географічний розподіл ЛТ у людських популяціях відповідає історичному існуванню галузі молочного скотарства у відповідних регіонах. У європейських країнах два однонуклеотидних поліморфізми-13910С-Т (rs4988235) та 22018G-А (rs182549), розташовані в гені МСМ6, регулюють лактозну толерантність і гіполактазію [3]. Зв'язок лактозної непереносимості (ЛН) з мінеральною щільністю кісткової тканини, ризиком переломів та остеопорозом є одним з основних обговорюваних питань, пов'язаних із можливістю засвоювати лактозу. Це важливо для з'ясування генетичної складової остеопорозу, яка представлена рядом генів схильності до розвитку патології [4–9].

Україна, згідно з даними, наведеними у OECD-FAO Agricultural Outlook 2016–2025, потрапляє у Топ-10 найбільших виробників свіжих молочних продуктів з обсягом 8 млн. тонн на рік. Таким чином, країна має значні обсяги споживання свіжих молочних продуктів, у зв'язку з чим актуальним уявляється проаналізувати генетичні особливості лактозної толерантності серед населення нашої країни.

Метою нашого дослідження була оцінка зв'язку між показниками походження та засвоєння лактози серед населення східної України на прикладі Харківської області.

Матеріали і методи

Було зібрано та проаналізовано інформацію щодо 733 осіб у віці від 14 до 79 років, які проживають на Сході України. Опитування про споживання та засвоєння молока та молочної продукції проводилося за шкалою: від 1-го – споживали завжди, до 3-го – ніколи не споживали. Ступінь екзогамії визначали на основі свідчень про місце народження та етнічну прина-

лежність батьків та прабабків. Отриману інформацію використовували в якості критеріїв для формування груп із чотирьох ступенів екзогамії батьків. Статистичний аналіз проводили з оцінкою даних на відповідність закону нормального розподілу за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Для оцінювання зв'язку між ознаками ЛН та ступенями екзогамії батьків застосовували кореляційний аналіз за Спірменом. Критерієм Пірсона χ^2 оцінювали рівність рядів.

Результати та обговорення

Аналіз результатів показав, що фенотип лактозної толерантності трапляється у 69,5 % жителів регіону, що відповідає даним іншими за європейськими країнами: 0,71 – у жителів Франції, 0,64 – в Естонії, 0,63 – у Польщі [3].

Ознаку «непереносимість лактози» було помічено приблизно у 8,8 % осіб. Названий показник лактозної непереносимості коливався від 3,5 % до 24,1 % у різних вікових групах. Виявлено відмінності в розподілі ознаки між дослідженими групами (табл.).

Відомо, що зв'язки фенотипу, результатів функціональних тестів на лактозну непереносимість і результати генотипування осіб досить високі [10, 11].

У віковій групі від 30 до 39 років частка осіб з непереносимістю лактози – 24,1 %, вона була від 2,5 до 6 разів вищою ($p < 0,01$), ніж в інших групах.

Аналіз розподілу осіб у вікових групах за ступенем екзогамії батьків показав, що у групі людей у віці від 30 до 39 років частка осіб із першим ступенем екзогамії склала 15,4 %, що в

1,4–2,5 раза менша ($p = 0,05$), ніж в інших групах. (табл.).

Отримані результати впливу походження осіб на досліджувану нами ознаку, можливо, пов'язані з впливом ступеня інбридингу на частоту рекомбінації [12].

Тенденція до асоціативних шлюбів впливає на підвищення рівня інбридингу, що призводить до зменшення генетичної різноманітності, збільшення кількості подібних локусів у хромосомах під час кон'югації, а отже, до посилення процесів рекомбінації, пов'язаних з перебудовами хромосом, і, відповідно, до зменшення кількості гомозигот [13].

За даними наукової літератури [13,14], гаплотип T/A (C/G), як правило, демонструє відсутність рекомбінації в ділянці 61,4-кб, яка охоплює мікросателітні маркери та свідчить про відносно недавнє походження. Два алелі у більшості випадків складають названий гаплотип (~ 77%), який успадковується в основному без змін [10–13]. Згідно з даними, отриманими нами раніше, показники нерівноваги за зчепленням, D' (r^2) для аналізованих SNP – 0,209 (0,554 або 55,4 %), та зниження ступеня екзогамії батьків пов'язані зі зниженням показників зчеплення D' (r^2) у локусах [15].

Результати наших попередніх досліджень показали, що майже всі хворі зі зниженими показниками мінеральної щільності кісткової тканини, переломами кінцівок та остеопорозом мають гетерозиготні генотипи за SNPs- 13910C-T (rs4988235) і 22018G-A (rs182549) гена MCM6 та сприймали молоко та молочні продукти тільки в дитинстві.

Таблиця. Розподіл показників походження та здатності до засвоєння молока серед різних вікових груп населення

| Вікова група, років | N | Здатність до засвоєння молока, % | | | Ступінь екзогамії батьків, % | | | |
|---------------------|-----|----------------------------------|--------|------------------|------------------------------|--------|--------|--------|
| | | Завжди | Ніколи | Лише в дитинстві | I | II | III | IV |
| 10 – 19 | 113 | 70,0 | 3,5 | 26,5 | 21,2 | 31,9 | 42,5 | 4,4 |
| 20 – 29 | 136 | 69,1 | 7,4 | 23,5 | 24,3 | 39,0 | 25,7 | 11,03 |
| 30 – 39 | 79 | 46,8 | 24,1 | 29,1 | 15,4 | 39,7 | 39,7 | 6,8 |
| 40 – 49 | 140 | 70,0 | 9,3 | 20,7 | 30,0 | 36,4 | 25,0 | 8,6 |
| 50 – 59 | 77 | 79,2 | 7,8 | 13,0 | 31,2 | 35,1 | 28,6 | 5,2 |
| 60 – 69 | 103 | 76,7 | 4,9 | 18,4 | 28,7 | 32,7 | 25,7 | 12,9 |
| 70 – 79 | 85 | 74,5 | 4,7 | 17,9 | 38,6 | 36,1 | 18,1 | 7,2 |
| Усього | 733 | 73,2 | 6,8 | 20,0 | 27,4 | 35,4 | 28,7 | 8,5 |
| <i>p</i> | | > 0,05 | < 0,01 | > 0,05 | < 0,01 | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |

Примітки: N – кількість осіб, *p* – рівень статистичної значущості.

Результати аналізу загальної вибірки у 733 людей показали, що серед осіб із порушеннями кісткової тканини – переломами, остеопорозом, остеохондрозом (9,4 %) – частка людей із першим та другим ступенями екзогамії батьків разом склала 60,9 %, що у 2,1–6,0 разів більша ($p < 0,05$), ніж в інших групах. Наведені дані вказують на наявність зв'язку між рекомбінаційними процесами та розвитком патологічних станів.

За даними наукової літератури та нашими власними результатами [15], хворі зі зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини та переломами мали патології шлунково-кишкового тракту, зокрема такі, як гастрит, виразкова хвороба, рак шлунку та інші. Метаболічний ацидоз та метаболічна хвороба кісток є частими ускладненнями у пацієнтів із парентеральним харчуванням [16].

Згідно з даними Баранова В. С. [17], надмірне споживання білків тваринного походження та злаків сприяє посиленню кальціурії та вторинному негативному кальцієвому балансу.

Ті ж самі результати отримані іншими дослідниками щодо негативного впливу на загальний рівень кальцію в організмі споживання білків тваринного походження [18]. Водночас інші дослідження зазначають, що високий вміст білка також збільшує поглинання кальцію кишківником, ефективно компенсуючи його вплив на виведення кальцію, тому кількість кальцію в організмі залишається незмінною [19]. За результатами мета-аналізу National Osteoporosis Foundation США щодо впливу вживання тваринного білка у порівнянні з рослинним на мінеральну щільність кісткової тканини, споживання соєвого білка як більш корисного, не доведено [20].

Епідеміологічні дослідження Somekawa Y. та співавт. (2001) показали, що жінки, які споживають продукти харчування з високим вмістом сої, тобто білків рослинного походження, мають менший ризик розвитку остеопорозу, ніж жінки, які дотримуються типового західного раціону [21, 22]. Дослідники стверджують, що соєві білкові добавки, збагачені ізофлавонами,

знижують резорбцію кісткової тканини у жінок після менопаузи та в перименопаузальний період [23].

Крім того, метааналіз, представлений Wei P. та співавт. (2012), демонструє ефект соєвих ізофлавонів на профілактику остеопорозу у людини, ефективно дозування ізофлавонів сої, а також значний вплив ізофлавонів сої на мінеральну щільність кісткової тканини відповідно до статусу менопаузи, типу доповнення, дози ізофлавонової та тривалості втручання [24]. Таким чином, результати різних досліджуваних груп суперечливі, тому проблема залишається актуальною для подальшого вивчення у кожній етнічній групі та клімато-географічній зоні.

Важливо зазначити, що лактоза міститься не тільки в молоці та в усіх молочних продуктах, але може бути додана як інгредієнт для багатьох різних продуктів харчування та напоїв. Згідно з традиціями харчової культури, мешканці багатьох регіонів та етнічних груп формують власні напрями виробництва та споживання продуктів, які впливають на показники здоров'я населення.

Асоціації між зниженням показників мінеральної щільності кісткової тканини та патологіями метаболізму, травлення, за споживання продуктів, які містять лактозу, демонструють доцільність корегування раціону в напрямі вживання безлактозних продуктів. У Європі для осіб з ЛН представлено спектр молочних продуктів із позначкою «lactose free», тоді як в Україні окреслене питання потребує подальшого розвитку.

Висновки

Отримані результати можуть пояснюватися ефектом зниження рівня інбридингу за наявності високого рівня екзогамії батьків, який зумовлює високу генетичну різноманітність. Корекція харчової поведінки осіб у групі ризику лактозної непереносимості в напрямі створення дієтичного безлактозного раціону виступає важливим фактором у профілактиці мультифакторної патології.

References

1. Feldman MW, Cavalli-Sforza LL. On the theory of evolution under genetic and cultural transmission with application to the lactose absorption problem. In: Feldman MW (ed) *Mathematical evolutionary theory*. Princeton University Press, Princeton, 1989. P. 145–173.
2. Mattar R., Ferraz de Campos Mazo D., Carrilho F.J. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clin Exp Gastroenterol*. 2012. Vol. 5. P. 113–121. doi: [10.2147/CEG.S32368].
3. Friedrich D.C., de Andrade F.M., Fiegenbaum M., de Almeida S., Mattevi V.S., Callegari-Jacques S.M., Hutz M.H. The lactase persistence genotype is a protective factor for the metabolic syndrome. *Genet Mol Biol*. 2014. Vol. 37 (4). P. 611–615. doi: 10.1590/S1415-47572014005000012.

4. Krūmiņa A., Pliss L., Zariņa G., Puzuka A., Zariņa A., Lāce B., Elferts D., Khrunin A., Limborska S., Kloviņš J., Gailīte (Piekuše) L. Population genetics of latvians in the context of admixture between north-eastern European ethnic groups. *Proceedings of the latvian academy of sciences*. 2018. Vol. 72 (3). P. 131–151. doi: 10.2478/prolas-2018-0025.
5. Burger J., Kirchner M., Bramanti B., Haak W., Thomas M.G. Absence of the lactase-persistence-associated allele in early Neolithic Europeans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007. Vol. 104 (10). P. 3736–3741. doi: [10.1073/pnas.0607187104].
6. Sen O., Ruban S., Getya A., Nesterov Y., Kuipers A., Rozstalnyy A., Keane G. Current state and future outlook for development of the milk and beef sectors in Ukraine. Cattle husbandry in Eastern Europe and China / EAAP publications. *Wageningen Academic Publishers*. 2014. Vol. 135. P. 169–180. doi: 10.3920/978-90-8686-785-1_13.
7. Shams-White M.M., Chung M., Du M., Fu Z., Insogna K.L., Karlsen M.C., LeBoff M.S., Shapses S.A., Sackey J., Wallace T.C., Weaver C.M. Dietary protein and bone health: a systematic review and meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2017. Vol. 105 (6). P. 1528–1543. doi: 10.3945/ajcn.116.145110.
8. Lee J.S., Kim J.W. Prevalence of vitamin D deficiency in postmenopausal high- and low-energy fracture patient. *Arch Osteoporos*. 2018. Vol. 13. P. 109.
9. Enattah N.S., Sahi T., Savilahti E., Terwilliger J.D., Peltonen L., Järvelä I. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet*. 2002. Vol. (2). P. 233–237.
10. Enattah N.S., Trudeau A., Pimenoff V., Maiuri L., Auricchio S., Greco L., Rossi M., Lentze M., Seo J.K., Rahgozar S., Khalil I., Alifrangis 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. P. 615–625.
11. Fedota O.M., Lysenko N.G., Ruban S.Yu., Kolisnyk O.I., Goraychuk I.V. Effects of Allelic Polymorphisms in GH and GHR Genes on Production and Reproduction Parameters of Cattle (*Bos taurus* L., 1758) of the Aberdeen-Angus Breed. *Tsitologiya I Genetika*. 2017. Vol. 5 (51). P. 38–49.
12. Fedota O., Roschenyuk L., Tyzhnenko T., Merenkova I., Vorontsov V. Pharmacogenetic effects of methotrexate in Ukrainian patients depending on the mthfr genotypes (clinical cases). *Georgian Medical News*. 2018. Vol. 6 (279). P. 111–117.
13. Coelho M., Luiselli D., Bertorelle G., Lopes A.I., Seixas S., Destro-Bisol G., Rocha J. Microsatellite variation and evolution of human lactase persistence. *Hum. Genet*. 2005. Vol. 117. P. 329–339.
14. 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 (6). P. 111–120.
15. Fedota O.M., Roshenyuk L.V., Gontar Y.V., Lysenko N.G., Babalian V.O., Tyzhnenko T.V., Sadovnychenko Y.A., Vorontsov V.M., Ryzhko P.P., Gerilovych A.P. Effects of inbreeding on linkage disequilibrium for SNPs of MTHFR, MTR, F5, LCT and VDR3 genes in Ukrainian population. *European Conference of Human Genetics*. Italy, Milan, 2018. P. 16–19.
16. Iacone R., Scanzano C., D'Isanto A., Vitalone A., Frangipane I., D'Angeli M., Santarpia L., Contaldo F. Prediction of Renal Acid Load in Adult Patients on Parenteral Nutrition. *Pharmaceutics*. 2018. Vol. 10 (2). P. 43. doi: 10.3390/pharmaceutics10020043.
17. Baranov V.S. Genetic passport – the basis of individual and predictive medicine: textbook. Saint-Petersburg, 2009. 528 s. [in Russian] / Баранов В.С. (ред) Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины: учебное пособие. Санкт-Петербург, 2009. 528 с.
18. Weaver C.M., Proulx W.R., Heaney R. Choices for achieving adequate dietary calcium with a vegetarian diet. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1999. Vol. 70 (3). P. 543–548. doi: 10.1093/ajcn/70.3.543s.
19. Kettunen J., Silander K., Saarela O., Amin N., Müller M., Timpson N., Surakka I., Ripatti S., Laitinen J., Hartikainen A.L., Pouta A., Lahermo P., Anttila V., Männistö S., Jula A., Virtamo J., Salomaa V., Lehtimäki T., Raitakari O., Gieger C., Wichmann E.H., VanDuijn C.M., Smith G.D., McCarthy M.I., Järvelin M.R., Perola M., Peltonen L. European lactase persistence genotype shows evidence of association with increase in body mass index. *Hum Mol Genet*. 2010. Vol. 19 (6). P. 1129–1136. doi: 10.1093/hmg/ddp561.
20. Shams White M.M., Chung M., Du M., Fu Z., Insogna K.L., Karlsen M.C., LeBoff M.S., Shapses S.A., Sackey J., Wallace T.C., Weaver C.M. Dietary protein and bone health: a systematic review and meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2017. Vol. 105 (6). P. 1528–1543. doi: 10.3945/ajcn.116.145110.
21. Somekawa Y., Chiguchi M., Ishibashi T., Aso T. Soy intake related to menopausal symptoms, serum lipids, and bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *Obstet Gynecol*. 2001. Vol. 97 (1). P. 109–115.
22. Zhang X., Shu X.O., Li H., Yang G., Li Q., Gao Y.T. Prospective cohort study of soy food consumption and risk of bone fracture among postmenopausal women. *Arch Intern Med*. 2005. Vol. 165 (16). P. 1890–1895.
23. Bone H.G., Greenspan S.L., McKeever C., Bell N., Davidson M., Downs R.W., Emkey R., Meunier P.J., Miller S.S., Mulloy A.L., Recker R.R., Weiss S.R., Heyden N., Musliner T., Suryawanshi S., Yates A.J., Lombardi A. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. Alendronate / Estrogen Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000. Vol. 85 (2). P. 720.
24. Wei P., Liu M., Chen Y., Chen D.C. Systematic review of soy isoflavone supplements on osteoporosis in women. *Asian Pac J Trop Med*. 2012. Vol. 5 (3). P. 243–248. doi: 10.1016/S1995-7645(12)60033-9.

FEDOTA O.¹, BABALIAN V.², BOROZENETS V.¹, MAZNIAKOV S.², PUZIK N.^{1,3}

¹ V.N. Karazin Kharkiv National University,

Ukraine, 61058, Kharkiv, Svoboda sq., 4, e-mail: amsfedota@gmail.com

² Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education,

Ukraine, 61176, Kharkiv, Amosovst, 58, e-mail: babalyanvladimir@gmail.com

³ Kharkiv National Medical University,

Ukraine, 61022, Kharkiv, Nauky Avenue, 4, e-mail: n.g.lysenko@gmail.com

LACTOSE INTOLERANCE AND ITS ASSOCIATION WITH THE EXOGAMY DEGREE AMONG THE POPULATION OF EASTERN UKRAINE

Aim. The aim of our study was to evaluate the relationship between exogamy degree and lactose assimilation among the population of Eastern Ukraine in the Kharkiv region. **Methods.** The analysis included information on consumption and assimilation of milk and dairy products by 733 people aged from 14 to 79 years were. Statistical analysis included Shapiro-Wilk test, Pearson fitting (χ^2) criterion and Spearman's correlation analysis. **Results.** The lactose tolerance (LT) phenotype was found in 69.5%, whereas lactose intolerance (LI) – in 8.8% (from 3.5% to 24.1% in different age groups). In the age group 30-39 years: LI frequency was 24.1% being 2.5-6 times higher than in other groups. The exogamy degree of parents (EDP) showed in the group aged from 30 to 39 years the first EDP was 15.4%, being 1.4-2.5 times less ($p = 0,05$) than in other groups. Among people with bone marrow disorders the proportion of people with the first and second EDP was 60.9%, being 2.1 to 6.0 times higher than in other groups. Reduced EDP or increased inbreeding level causes the similarity of the chromosomes and affects the density of contact points between them during meiosis, level of recombination can be increased and associated with multifactorial traits. **Conclusions.** The results can be explained by the effect of the inbreeding level reduction in the presence of a high level of exogamy of parents, which causes high genetic diversity.

Keywords: lactose intolerance, lactose tolerance, exogamy degree of parents, single nucleotide polymorphisms 13910C-T and 22018G-A, gene MCM6.