



Козлов А.И.<sup>1)</sup>, Малярчук Б.А.<sup>2)</sup>, Лавряшина М.Б.<sup>3)</sup>, Вершубская Г.Г.<sup>1)</sup>

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

<sup>2)</sup> ФГБУН «Институт биологических проблем Севера» ДВО РАН,  
Портовая улица, д. 18, 685000, Магадан, Россия

<sup>3)</sup> ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет,  
ул. Ворошилова, д. 22А, Кемерово, 650056, Россия

## НАРУШЕНИЯ УСВОЕНИЯ САХАРОЗЫ ПОДТВЕРЖДАЮТ СВОЕОБРАЗИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИСТОРИИ ЭСКИМОСОВ

**Введение.** Динуклеотидная делеция AG в локусе rs781470490 гена SI (вариант SI delAG) вызывает дисфункцию фермента сахаразы-изомальтазы и невозможность усвоения сахара. Частота этой делеции в мире равна 0,0021%, но у эскимосов (инуитов) достигает 17–20%. Гипотеза исследования: вариант SI delAG встречается в генофондах всех коренных северян.

Цель: определить частоты варианта SI delAG в популяциях северного Предуралья, Сибири и Дальнего Востока РФ и сравнить их с характеристиками популяций инуитов.

**Материалы и методы.** Генотипирование ДНК и анализ частот варианта SI delAG в выборках русских, коми, манси, хантов, ненцев, шорцев, эвенков, эвенов, коряков, чукчей (n=613). Сравнительный материал – характеристики выборок инуитов Канады и Гренландии (n=391).

**Результаты и обсуждение.** Частота делеции у чукчей, коряков и эвенов равна 14%, 7% и 4%, соответственно; в других популяциях Сибири и Предуралья она не обнаружена. С удалением от популяции инуитов Гренландии частота носительства SI delAG снижается. Выборки инуитов, чукчей и коряков выделяются в обособленную группу. У палеоэскимосов делеция отсутствовала. Сахаросодержащие продукты в минимальных количествах вошли в рацион инуитов Гренландии и Канады в конце XIX в., на 200 лет позже, чем у аборигенов севера Евразии.

**Заключение.** В выборках коренного населения высокоширотных регионов Западной Евразии вариант SI delAG не обнаружен. Делеция возникла в популяции неозскимосов 1,2-2 тыс. лет назад и сохранилась в малочисленном изоляте благодаря специфике образа жизни и питания. Носительство варианта SI delAG в популяциях Северного Приохотья и Чукотки обусловлено притоком генов от эскимосов.

**Ключевые слова:** биологическая антропология; генетическая изменчивость; популяции человека; ген SI; локус rs781470490; сахараза-изомальтаза; мальабсорбция дисахаридов; коренное население Севера; изменения питания

## Введение

Среди пищевых сахаров ведущее место занимает сахароза (столовый сахар). Усвоение этого дисахарида возможно только после расщепления ферментом сахаразой-изомальтазой на  $\alpha$ -глюкозу и  $\beta$ -фруктозу. Мутации гена сахаразы-изомальтазы *SI* могут вести к нарушениям различных звеньев метаболизма сахарозы [Naim et al., 1988]. Известно более 150 мутаций, вызывающих снижение активности или ограничение продукции фермента (<https://gnomad.broadinstitute.org/>). Наибольшее внимание привлекает делеция (выпадение) пары нуклеотидов AG в позициях 273-274 гена *SI* (локус rs781470490). В результате на месте нормальной последовательности (AG)<sub>3</sub>, то есть AGAGAG, образуется аллель с последовательностью (AG)<sub>2</sub> (далее – *SI delAG*). Гомозиготность по варианту *SI delAG* приводит к остановке синтеза фермента и потере способности усваивать сахарозу [Nichols et al., 2012; Marcadier et al., 2015].

Сахарозная энзимопатия – умеренно неблагоприятный рецессивный признак. В популяциях, питание которых включало значительное количество сахаров и крахмала, при расщеплении которого выделяются свободные сахароза и мальтоза, мутантные варианты гена *SI*, по видимому, элиминировались как слабые патологии, но при вариантах питания с малым потреблением столового сахара признак мало или вообще не подвергался влиянию отбора [Andersen et al., 2022].

Распространенность нарушений активности сахаразы изучена слабо. Причины в сложности диагностики недостаточности сахаразы-изомальтазы из-за малой специфичности клинических проявлений, нечёткости симптоматики, частого сочетания нескольких форм нарушений функционирования дисахаридаз и значительного влияния кишечной микрофлоры, маскирующей количественный или функциональный недостаток фермента [Nichols et al., 2012].

Согласно клиническим данным, частота недостаточности сахаразы-изомальтазы составляет 0,02% в выборках евроамериканцев, около 5% у коренного населения Аляски и Канады и до 10% у эскимосов Гренландии [Gudmand-Hoyer, Skovbjerg, 1996; Nichols et al., 2012]. Однако эти оценки могут быть завышены, поскольку получены при обследовании га-

строэнтерологических больных, а не в ходе популяционных исследований.

Пролить свет на проблему географической распространенности энзимопатии сахаразы-изомальтазы помогают молекулярно-генетические исследования. По сравнению с изучением других нарушений усвоения углеводов, они ведутся не очень активно. Тем не менее, к настоящему моменту общедоступная база данных gnomAD (Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs781470490>. Accessed: 16.03.2023) включает результаты анализов 140084 представителей различных популяций мира, согласно которым в мировом масштабе частота делеции AG составляет 0,0021%, то есть даже более редка, чем это предполагалось ранее.

При этом, однако, в арктических популяциях генотипы, включающие аллель *SI delAG*, встречаются значительно чаще: 3,5% у охотских эвенов, 7,3% у коряков, 14,3% у чукчей [Malyarchuk et al., 2017]. Максимальные в мировом масштабе частоты делеции зафиксированы у эскимосов (инуитов) Канады (17%) и Гренландии (20,0%) [Marcadier et al., 2015; Andersen et al., 2022].

Поскольку высокоширотные популяции в целом характеризуются повышенным риском генетически обусловленных нарушений углеводного обмена [Козлов, 2019], мы предположили, что вариант *SI delAG* может быть распространен в группах коренных северян Евразии.

С другой стороны, имеющиеся данные можно рассматривать и как свидетельство относительно локальной генетически детерминированной патологии, присущей эскимосам и популяциям крайнего Северо-Востока Старого света.

Прояснение этих вопросов требует проведения популяционно-генетических исследований в регионах ближнего и крайнего севера Евразии.

**Цель нашего исследования** – оценить частоты динуклеотидной делеции AG в локусе rs781470490 гена сахаразы-изомальтазы *SI* в различных группах населения северных регионов Приуралья, Сибири и Дальнего Востока Российской Федерации, сравнив их с характеристиками популяций арктической Америки и Гренландии.

## Материалы и методы

Было обследовано 613 представителей десяти этнических групп Приуралья, Сибири и Севера.

Сбор биологических образцов (кровь, буккальный эпителий) проводился на основе добровольного участия и письменного информированного согласия под контролем Этических комиссий Кемеровского государственного медицинского университета (КемГМУ) и Института биологических проблем Севера ДВО РАН. Этническая принадлежность участников устанавливалась по самоопределению и уточнялась при опросе о национальности ближайших предков.

Данные о частотах генотипов локуса rs781470490 гена *SI* в выборках русских Южной Сибири (Кемеровская область), манси и хантов (Березовский р-н Ханты-Мансийского АО – Югры) публикуются впервые. Результаты генотипирования выборок коми (Корткеросский и Сыктывдинский р-ны Республики Коми), ненцев (Ямальский р-н Ямало-Ненецкого АО) и шорцев (Таштагольский р-н Кемеровской области) приводились нами ранее [Козлов с соавт., 2020, 2022]. Вошедшие в перечисленные выборки образцы биоматериалов собраны в рамках совместных исследований НИИ и Музея антропологии МГУ и КемГМУ в 2018-2019 годах. Популяции коренного населения Восточной Сибири (эвенки, Эвенкийский АО, ныне – Эвенкийский р-н Красноярского края), Северного Приохотья (коряки и эвены, Северо-Эвенский р-н Магаданской области) и Чукотки (чукчи, г. Анадырь, Чукотский АО) представлены образцами, собранными и опубликованными ранее [Malyarchuk et al., 2017].

Объемы выборок по этническим группам представлены в результирующих таблицах.

Комплексный анализ имеющегося материала проведен впервые.

При выделении ДНК из биологических материалов применён метод фенол-хлороформной экстракции. Технологии спектрофотометрической оценки концентрации ДНК и проводившегося в режиме реального времени генотипирования на ПЦР-амплификаторе приведены ранее [Козлов с соавт., 2022]. Методические различия между анализом образцов МГУ-КемГМУ (ПЦР в

реальном времени) и ИБПС (секвенирование участка гена *SI*) несущественны, поскольку ПЦР в реальном времени является стандартизированной высоко надежной технологией.

Генотипические и аллельные частоты вычислялись стандартными методами популяционной генетики. Расчет и последующая обработка результатов осуществлялись при помощи программ Statistica 8.0 и EXCEL. Вычисление 95% доверительного интервала проводилось по методу Вальда с коррекцией по Агрести – Коуллу с помощью онлайн-калькулятора (разработка Jeff Sauro, Available at: <http://www.measuringusability.com/wald.htm>. Accessed: 01.03.2023). При сравнении частот делеции *delAG* в гене *SI* в выборках применён точный тест Фишера с поправкой на множественное сравнение по Холму-Бонферрони. Заключение о достоверности различий – на уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

Впервые полученные результаты исследований частот генотипов локуса rs781470490 гена *SI* в выборках русских Южной Сибири, манси и хантов, а также публиковавшиеся нами ранее характеристики выборок коми, шорцев и ненцев [Козлов с соавт., 2020, 2022], эвенков, коряков, эвенов и чукчей [Malyarchuk et al., 2017] приведены в таблице 1. Для сравнения привлечены результаты типирования образцов ДНК инуитов (эскимосов) западной (Инувиалюит), центральной (Киваллик) и восточной (Нунавик) канадской Арктики [Marcadier et al., 2015] и Гренландии [Andersen et al., 2022]. Сведение этих материалов воедино обеспечило значительный географический охват высокоширотных и арктических популяций Евразии и Северной Америки. Частоты делеции *AG* гена *SI* в рассматриваемых популяциях также представлены в таблице 1.

Результаты множественного сравнения частот делеции во включённых в анализ выборках приведены в таблице 2. Поскольку применённый нами точный тест Фишера не имеет тестовой статистики для отчёта, полученные данные оформлены в виде матрицы различий пар сравниваемых групп.

**Таблица 1. Распределение частот генотипов локуса rs781470490 и частота делеции *SI delAG* в выборках различных групп населения северных регионов РФ, Канады и Гренландии**  
**Table 1. *SI* rs781470490 genotype frequencies and the prevalence of *SI delAG* deletion in populations of northern Russia, Canada, and Greenland**

Популяции	N	Генотипы локуса rs781470490			Частота делеции <i>SI delAG</i>		Источник
		<i>nn</i>	<i>nd</i>	<i>dd</i>	Выявл. частота	95% доверит. интервал	
Русские Сибири	46	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00 – 0,07	Наст.публикация
Коми	39	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00 – 0,08	Козлов с соавт., 2020
Манси	48	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00 – 0,06	Наст.публикация
Ханты	42	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00 – 0,07	
Шорцы	119	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00 – 0,03	Козлов с соавт., 2020
Ненцы	114	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00 – 0,03	Козлов с соавт., 2022
Эвенки	65	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00 – 0,05	Malyarchuk et al., 2017
Эвены	71	0,93	0,07	0,00	0,04	0,01 – 0,09	
Коряки	55	0,85	0,15	0,00	0,07	0,03 – 0,14	
Чукчи	14	0,71	0,29	0,00	0,14	0,05 – 0,34	
Эскимосы Канады	128	0,67	0,31	0,02	0,17	0,13 – 0,22	Marcadier et al., 2015
«Гренландцы»*	4639	0,74	0,24	0,02	0,14	0,14 – 0,15	Andersen et al., 2022
Инуиты Гренландии**	263	–	–	–	0,20	0,19 – 0,21	

Примечания. *n* – нормальный аллель (AG)3; *d* – делеция одного динуклеотида AG (аллель *SI delAG*); \* – жители Гренландии без учёта этнической принадлежности; \*\* – оценочная частота носительства аллеля у этнических инуитов той же выборки.

Notes. *n* – normal allele (AG)3; *d* – deletion of one AG dinucleotide (*SI delAG* allele); \* – Greenlanders (ethnic belonging disregarded); \*\* – Greenlandic Inuit (allele frequency assessment).

**Таблица 2. Матрица достоверности различий частот делеции *SI delAG***  
**Table 2. Presence of significant pairwise difference between study groups in the prevalence of *SI delAG* deletion**

Популяции (номер и название группы)	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1 Русские Сибири	–	–	–	–	–	–	–	–	–	#	#	#
2 Коми	–	–	–	–	–	–	–	–	–	#	#	#
3 Манси	–	–	–	–	–	–	–	–	–	#	#	#
4 Ханты	–	–	–	–	–	–	–	–	–	#	#	#
5 Шорцы	–	–	–	–	–	–	–	#	#	#	#	#
6 Ненцы	–	–	–	–	–	–	–	#	#	#	#	#
7 Эвенки	–	–	–	–	–	–	–	–	–	#	#	#
8 Эвены	–	–	–	–	–	–	–	–	–	#	#	#
9 Коряки	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
10 Чукчи	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
11 Эскимосы Канады	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
12 «Гренландцы»*	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	#
13 Инуиты Гренландии**	–	–	–	–	–	–	–	–	–	#	#	#

Примечания. # – достоверные ( $p < 0,05$ ) различия между парами выборок (точный тест Фишера с поправкой Холма-Бонферрони на множественность сравнений); \* – жители Гренландии без учёта этнической принадлежности; \*\* – оценочная частота носительства аллеля у этнических инуитов той же выборки.

Notes. # – difference is significant ( $p < 0,05$ , Holm-Bonferroni correction for multiple comparisons applied); \* – Greenlanders (ethnic belonging disregarded); \*\* – Greenlandic Inuit (allele frequency assessment).

## Обсуждение

Мы не обнаружили носительства варианта *SI delAG* в выборках населения Предуралья, Западной, Южной и Центральной Сибири (табл. 1). Это согласуется с сообщениями о редкости делеции в большинстве популяций мира [Karczewski et al., 2020]. В публикации [Andersen et al., 2022] указано, что мутация выявлена у коренного населения Центральной Сибири, но это ошибка: датские коллеги неверно атрибутировали локализацию обследованных нами групп эвенов, коряков и чукчей [Malyarchuk et al., 2017]. Согласно имеющимся данным, в популяциях северной Евразии эта мутация с заметной частотой обнаруживается только в генофондах коренного населения Чукотки и Приохотья, то есть регионов, близких к Берингии – области древних и современных контактов народов Азии и Америки. Для населения Сибири и Предуралья носительство варианта *SI delAG* можно условно (до получения новых данных) принимать на уровне средних мировых частот 0,0018–0,0021% [Karczewski et al., 2020].

Согласно клинико-лабораторным и генетическим данным [Nichols et al., 2012; Marcadier et al., 2015], подтверждённым исследованиями на лабораторных животных [Andersen et al., 2022], недостаточность сахаразы-изомальтазы развивается у гомозигот по варианту *SI delAG*. На основании этого, для российских популяций коренного населения Чукотки, Камчатки и Северного Приохотья мы сохраняем прежнюю обобщённую оценку риска сахарозо-изомальтазной энзимопатии на уровне 0,4% (при 95% доверительном интервале 0,2–2,3%), тогда как для других групп северян, как и в остальных популяциях, она остаётся на уровне тысячных долей процента.

Таким образом, полученные нами материалы не подтвердили предположения о том, что этот генетически детерминированный вариант нарушений усвоения сахарозы может быть распространён среди коренного населения высокоширотных регионов Евразии в целом.

В результате остаётся открытым вопрос о причинах уникально высокой (не только в мировом, но и в «арктическом» масштабе) концентрации варианта *SI delAG* у эскимосов (табл. 1).

Одно из возможных объяснений – различия в исторических сроках и объёмах включения в традиционные диеты северян углеводных продуктов: сахарозы в виде столового сахара, муки и хлеба.

Согласно историческим данным, инуиты Гренландии и Канады получили стабильный доступ к покупному сахару и хлебу позже большинства групп коренного населения высокоширотных регионов Старого Света, включая Сибирь.

В прошлом у арктических народов Евразии вклад покупных продуктов в питание нарастал с востока на запад. В арктических кухнях «восточной модели» (чукотской, корякской) покупные продукты играли крайне малую роль, в «центральной модели тундрового питания» (у большинства сибирских ненцев, энцев, нганасан, долган) вклад муки, хлеба и сахара мог быть оценен как умеренный, а для представителей «западной тундровой модели» (саамов, европейских и части западносибирских ненцев) характерно было включение в рацион значительной части покупных продуктов [Крупник, 1976]. В питании ненцев и саамов хлеб, сухари и мука заняли прочное место уже в XVII веке, а с XVIII в. до 1920-х годов их суточное потребление составляло 320–330 г/чел. Учитывая, что в среднем в 100 г хлеба содержится 0,86 г мальтозы и 0,13 г сахарозы [Химический состав..., 1979], только за счёт хлеба и муки ненцы и саамы могли получать примерно 3,2 г/чел/сут мальтозы и сахарозы, дополняя их покупным сахаром (14 г/сут, по оценкам на 1895 год) [Козлов, Никитин, 2022].

У эскимосов юго-западной Гренландии душевое потребление покупного сахара в 1855 г было близким к 2 кг/год, т.е. около 5,5 г/сут, хлебных продуктов (преимущественно галет) в среднем 27 г/сут [Sinclair, 1953]. Таким образом, для середины XIX века суммарное потребление инуитами дисахаридов можно оценить в 5–5,8 г/сут на человека, что практически в три раза меньше по сравнению с ненцами.

Следует учитывать, что по сравнению с другими эскимосскими группами второй половины XIX – начала XX в. самой высокой доля углеводов была в рационе инуитов южной Гренландии: здесь располагалось большинство населённых пунктов, через которые поступали европейские

товары и велась торговля. Эскимосы Северной Гренландии и арктических побережий Канады получали муку, галеты и сахар спорадически, выменивая их при заходах кораблей китобоев и промысловиков-зверобоев. Инуиты внутренних тундровых областей Канады имели минимальный доступ к покупным товарам и рафинированным углеводам [Keenleyside, 1990].

В рационе эскимосов Северной Гренландии и Америки дисахариды в составе покупных хлебных продуктов и в форме рафинированных углеводов начали занимать заметное место только в начале XX века [Sinclair, 1953; Bang, Dyerberg, 1981; Keenleyside, 1990], тогда как у северян Старого Света такие изменения начались как минимум на два столетия раньше [Крупник, 1976; Козлов, Никитин, 2022].

Можно предположить, что с ростом потребления сахаров обусловленный аллелем *SI delAG* фенотип сахарозной энзимопатии в высокоширотных группах становился всё более выраженным негативным признаком. Это косвенно подтверждается тем, что данная ферментативная недостаточность у инуитов Гренландии привлекла внимание гастроэнтерологов в первой половине 1970-х годов, на пике бурного включения столового сахара в диету инуитов [Asp et al., 1975; Gudmand-Hoyer et al., 1987]. В 1930-х гг. подушевое суточное потребление сахарозы у инуитов достигло 110 г, а в 1970-х увеличилось ещё почти на треть – до 165 г/чел/сут в 1972 и 175 г/чел/сут в 1976 годах [Bang, Dyerberg, 1981]. Это неизбежно провоцировало клинические проявления сахарозо-изомальтазной энзимопатии у носителей данной делеции, что и заставило практических врачей обратить внимание на мальабсорбцию сахарозы, как заболевание, характерное для коренного населения Гренландии.

Разумеется, относить все случаи нарушений усвоения сахарозы на счёт только делеции динуклеотида AG неверно, поскольку ген *SI* обладает высоким уровнем полиморфизма: из 150 его мутаций, зафиксированных в геномной базе gnomAD (Available at: <https://gnomad.broadinstitute.org/>. Accessed: 01.03.2023), 57 связаны со сдвигом рамки считывания вследствие точечных инсерций и делеций нуклеотидов, как при варианте *SI delAG*. Энтерологические проявления этих редких, но многочисленных мутаций схожи, по-

этому одни только клинические данные не могут указывать на носительство той или иной из них.

При этом существенной особенностью делеции *SI delAG* является её концентрация в одной группе популяций – в противоположность другим мутациям гена *SI*, для которых устойчивой ассоциации с какими-либо расовыми или этническими группами не обнаружено [Marcadier et al., 2015; Pedersen et al., 2017; Andersen et al., 2022]. Этот факт позволяет перевести обсуждение проблемы сахарозной энзимопатии в арктических популяциях из области биомедицинской антропологии в сферу интересов популяционной генетики и экологии человека.

Можно предположить, что интересующая нас мутация – результат однократного возникновения делеции в гене *SI* в группе арктических морских зверобоев, причём последствия этого генетического события не элиминировались, а сохранились до нашего времени.

Вероятную нутрициологическую причину консервации признака в генофонде мы только что рассмотрели. Но она сочеталась с длительной генетической изоляцией группы. Согласно результатам геномных исследований гренландских инуитов, падение численности («бутылочное горлышко») их предковой популяции началось примерно 20 тыс. лет назад, и стабильно низкая эффективная численность сохранялась на протяжении 15 тыс. лет [Pedersen et al., 2017]. Рост численности предковой популяции гренландских инуитов произошел лишь в последние 2–5 тыс. лет, что связано с формированием собственно палео- и неоэскимосов, особенно в период экспансии неоэскимосской культуры Туле. Мы полагаем, что именно с этим поздним этапом генетической истории инуитов и связано распространение в популяции аллеля *SI delAG*.

Это подтверждается тем, что делеция выявлена только у представителей весьма ограниченного числа народов Крайнего Севера, причём с удалением от области основного расселения инуитов Гренландии частота её носительства снижается (табл. 1). С этим согласуются и результаты множественного сравнения указанных выборок (табл. 2). По частотам носительства аллеля выборки эскимосов Гренландии и Канады, а также чукчи и коряки, выделяются в обособленную группу популяций. Концентрация делеции *SI delAG* у

потомков от инук/инуитских (эскимосо/эскимосских) браков настолько высока, что это отличает их даже от выборки «гренландцев» смешанного происхождения, подтверждая генетическую уникальность инуитов.

Согласно результатам палеогеномных исследований, у освоивших арктические побережья Гренландии и Канады палеоэскимосов археологических культур Саккак и Дорсет (примерно 4–3 тыс. лет назад), вариант *SI delAG* еще отсутствовал [Andersen et al., 2022]. Это также подтверждает предположение о том, что появление делеции, скорее всего, связано с неоэскимосами (юпиками и инуитами), предковые популяции которых формировались 2200–1200 лет назад на юге Аляски в результате взаимодействия палеоэскимосского и палеоиндейского генетических компонентов [Гребенюк, 2022; Flegontov et al., 2019; Sikora et al., 2019].

Примерно 2 тыс. лет назад началось быстрое распространение неоэскимосских групп на арктических территориях Америки, Азии и Гренландии. Неоэскимосы активно взаимодействовали с палеоазиатскими популяциями Чукотки, Камчатки и Приохотья, о чем свидетельствуют результаты генетических исследований. Так, американские (палеоиндейские) по происхождению гаплогруппы мтДНК (A2a и A2b) и Y-хромосомы (Q-B34) обнаружены не только у эскимосов, но и у чукчей, коряков, ительменов и даже у эвенов, проживающих по соседству с коряками [Malyarchuk et al., 2011; Dryomov et al., 2015; Grugni et al., 2019]. Недавнее палеогеномное исследование также показало, что от 5 до 20% в генофондах коряков, чукчей и ительменов приходится на палеоиндейский генетический компонент, накопившийся у палеоазиатских народов на протяжении последних 1500 лет [Wang et al., 2023]. Наиболее вероятными в данном случае представляются процессы, связанные с ассимиляцией отдельных групп неоэскимосов коренными народами Чукотки, Камчатки и Приохотья. Периодически происходил и обмен генами между эскимосами и группами американских индейцев. В этой связи обратим внимание на сообщение о двух клинически выявленных случаях мальабсорбции сахарозы у детей индейцев провинции Манитоба (Канада) [Ellestad-Sayed, Haworth, 1977]. Этот факт должен стимули-

ровать поиск делеции *SI delAG* в группах индейцев Канады.

Можно заключить, что в ходе адаптации к экологическим условиям (включая природные ресурсы, не позволявшие существенно увеличивать численность локальных групп), в генофонде инуитов Гренландии сложилась и практически до наших дней сохранялась очень своеобразная комбинация генетических вариантов. Некоторые из них (в частности, регуляторы липидного обмена) были подхвачены отбором, как полезные [Fumagalli et al., 2015]. Другие (например, повышающий риск развития диабета 2 типа вариант гена TBC1D4) в условиях Арктики были фенотипически нейтральны и выведены из-под пресса отбора [Pedersen et al., 2017]. Именно такой мы считаем и делецию *SI delAG*: при практическом отсутствии в рационе сахарозы и мальтозы, в популяции инуитов носительство данной мутации негативного влияния не оказывало и отбором не элиминировалось.

Интенсивные процессы межэтнического смешения на протяжении последнего столетия и приток генов от других народов ведут к вымыванию носительства варианта *SI delAG* из генофондов эскимосов и палеоазиатов. На территории Гренландии это наглядно проявляется при сравнении потомков от моноэтнических (инуитских) браков и выходцев из этнически смешанных семей (табл. 1, 2). Для российских популяций данное положение требует дальнейшей медико-генетической проверки, хотя ряд исследований подтверждает изменения генофондов аборигенов Северного Приохотья, Камчатки и Чукотки в результате притока генов как из соседних сибирских народов (прежде всего, эвенов), так и от пришлого населения [Балановская с соавт., 2020].

## Заключение

Мы не обнаружили делеций динуклеотида AG гена сахаразы-изомальтазы *SI* в выборках населения Предуралья, Западной, Южной и Центральной Сибири, что согласуется с сообщениями о редкости носительства этой мутации в большинстве популяций мира. До получения новых данных, для указанных регионов частоты варианта *SI delAG* можно условно принимать на

уровне средних мировых частот 0,0018–0,0021%. С заметной частотой (от 4 до 14%) в популяциях северной Евразии мутация обнаруживается только в генофондах коренного населения Приохотья и Чукотки – области древних и современных контактов коренных народов Азии и Америки.

Мы расцениваем возникновение динуклеотидной делеции AG в локусе rs781470490 гена *SI* как единовременное уникальное событие в популяции неэскимосов в период 1,2–2 тыс. лет назад. Долговременная изоляция, малочисленность группы и особенности образа жизни и питания инуитов способствовали сохранению в их генофонде носительства аллеля *SI delAG*, а изменения диеты во второй трети XX века – проявлению обусловленной делецией сахарозной энзимопатии в фенотипе.

Приток генов от эскимосов Америки и Гренландии к народам Северного Приохотья, Камчатки и Чукотки – логичное объяснение причин повышенного носительства мутации *SI delAG* в этих группах. Вероятно также обнаружение делеции у ительменов, алеутов, нивхов, а также северных групп индейцев (на-дене/чиппева), однако данных по этим популяциям пока нет.

### Благодарности

Работа выполнена в рамках проекта «Антропология евразийских популяций (биологические аспекты)» (номер ЦИТИС АААА-А19-119013090163-2)

### Библиография

Балановская Е.В., Богунов Ю.В., Богунова А.А., Каменщикова Е.Н., Пылёв В.Ю. с соавт. Демографический портрет коряков севера Камчатки // Вестник Московского университета. Серия XXIII. Антропология, 2020. № 4. С. 111–122. DOI: 10.32521/2074-8132.2020.4.111-122.

Гребенюк П.С. Эскимосская проблема в свете новых данных // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: История, филология, 2022. Т. 21. № 3. С. 122–139. DOI 10.25205/1818-7919-2022-21-3-122-139.

Козлов А.И. Связанные с потреблением углеводов продукты нутрициологические и генетические риски развития ожирения у коренных северян // Вопросы питания, 2019. Т. 88. № 1. С. 5–16. DOI: 10.24411/0042-8833-2019-10001.

Козлов А.И., Вершубская Г.Г., Лавряшина М.Б., Остроухова И.О. Отражение особенностей традиционного питания в генофондах народов с лесотаёжным типом природопользования // Вестник Московского университета. Серия XXIII. Антропология, 2020. № 3. С. 46–56. DOI: 10.32521/2074-8132.2020.3.046-056.

Козлов А.И., Лавряшина М.Б., Вершубская Г.Г., Балановская Е.В. Своеобразие субэтнических групп ненцев по генетическим детерминантам метаболизма сахарозы, трегалозы и лактозы // Вестник Московского университета. Серия XXIII. Антропология, 2022. № 3. С. 63–71. DOI: 10.32521/2074-8132.2022.3.063-071.

Козлов А.И., Никитин И.А. Мучные и крахмалосодержащие продукты в питании коренного населения высокоширотных и арктических регионов России – традиции и современность // Вестник археологии, антропологии и этнографии, 2022. № 4 (59). С. 209–218. <https://doi.org/10.20874/2071-0437-2022-59-4-18>.

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

Химический состав пищевых продуктов. Справочные таблицы. Под ред. Нестерин М.Ф., Скурихин И.М. М.: Пищевая промышленность. 1979. 247 с.

### Информация об авторах

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

Малярчук Борис Аркадьевич, д.б.н., ORCID ID: 0000-0002-0304-0652; [malbor@mail.ru](mailto:malbor@mail.ru);

Лавряшина Мария Борисовна, д.б.н., проф., ORCID ID: 0000-0003-1593-0676; [lmb2001@mail.ru](mailto:lmb2001@mail.ru);

Вершубская Галина Григорьевна, ORCID ID: 0000-0003-2452-1532; [ggver@ya.ru](mailto:ggver@ya.ru).

Поступила в редакцию 23.03.2022,  
принята к публикации 28.03.2023.

Kozlov A.I.<sup>1)</sup>, Malyarchuk B.A.<sup>2)</sup>, Lavryashina M.B.<sup>3)</sup>, Vershubskaya G.G.<sup>1)</sup>

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

<sup>2)</sup> *Institute of Biological Problems of the North, Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, Portovaya st., 18, 685000, Magadan, Russia*

<sup>3)</sup> *Kemerovo State Medical University, 650056, Voroshilov st., 22A, Kemerovo, Russia*

## SUCROSE MALABSORPTION CONFIRMS THE DISTINCTIVE GENETIC HISTORY OF THE INUIT

**Introduction.** *A dinucleotide deletion of AG at the rs781470490 locus of the SI gene (SI delAG variant) causes dysfunction of the sucrase-isomaltase enzyme and the inability to digest sugar. The deletion frequency in the world is 0.0021%, while among the Inuit (Eskimo) it reaches 17–20%. Research hypothesis: the SI delAG variant is common in all the populations of indigenous northerners.*

*The study aimed to ascertain the prevalence of the SI delAG variant in the Cis-Ural, Siberian, and Far East populations of the Russian Federation and compare it to that of the Inuit people.*

**Materials and methods.** *DNA genotyping and the SI delAG variant frequency analysis were carried out in the samples from study groups of Russians, Komi, Mansi, Khanty, Nenets, Shors, Evenks, Evens, Koryaks, Chukchi (n = 613). Corresponding data for the Canadian and Greenlandic Inuit (n = 391) were used for comparison.*

**Results and discussion.** *The deletion in samples from the Chukchi, Koryak, and Even study groups occurred in 14, 7, and 4%, respectively; there was no the deletion found in the samples of the other Siberian and Cis-Ural groups. The carriage of the SI delAG variant decreases with the distance from the area of the Greenlandic Inuit. The Inuit, Chukchi, and Koryak groups form a distinct cluster. The Paleo-Eskimo do not carry the deletion. Minimal amounts of sugar-containing products appeared in the diet of the Greenlandic and Canadian Inuit at the end of the 19th century, 200 years later than in the diet of aboriginal northerners of Eurasia.*

**Conclusions.** *There was no SI delAG variant found in the samples of the indigenous people of West Eurasia high latitude regions. The deletion emerged in Neo-Eskimo population 1.2–2 thousand years ago and has been retained in the small numbered isolate due to their way of existence and diet. In the populations of the northwest coast of the Sea of Okhotsk and the Chukchi Peninsula, the SI delAG variant was brought by the gene flow from the Inuit people.*

**Keywords:** biological anthropology; genetic variation; human populations; SI gene; rs781470490 locus; sucrase-isomaltase; disaccharide malabsorption; indigenous people of the North; diet change

DOI: 10.32521/2074-8132.2023.2.082-091

### References

Balanovska E.V., Bogunov Y.V., Bogunova A.A., Kamenshchikova E.N., Pylev V.Y. s soavt. Demograficheskij portret koryakov severa Kamchatki [Demographic portrait of Koryaks from Northern Kamchatka]. *Moscow University Anthropology Bulletin* [Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya XXIII. Antropologiya], 2020, 4, pp. 111–122. (In Russ.). DOI: 10.32521/2074-8132.2020.4.111-122.

Grebenyuk P.S. Eskimosskaya problema v svete novyh dannyh [Eskimo problem in the light of new data]. *Vestnik Novosibirskogo Gosudarstvennogo Universiteta, Seriya: Istoriya, Filologiya* [Novosibirsk State University Bulletin. History and Philology Series], 2022, 21 (3), pp. 122–139. (In Russ.). DOI: 10.25205/1818-7919-2022-21-3-122-139.

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

Kozlov A.I., Vershubskaya G.G., Lavryashina M.B., Ostroukhova I.O. Otrazheniye osobennostey traditsionnogo pitaniya v genofondakh narodov s lesno-tayozhnym tipom prirodopol'zovaniya [The features of traditional nutrition in the gene pools of peoples with a forest-taiga type of nature management]. *Moscow University Anthropology Bulletin* [Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya XXIII. An-

tropologiya], 2020, 3, pp. 46–56. (In Russ.). (In Russ.). DOI: 10.32521/2074-8132.2020.3.046-056.

Kozlov A.I., Lavryashina M.B., Vershubskaya G.G., Balanovska E.V. Svoeobrazie subetnicheskikh grupp nencev po geneticheskim determinantom metabolizma saharozy, tregalozy i laktozy [The peculiarity of sub-ethnic groups of Nenets in genetic determinants of the metabolism of sucrose, trehalose and lactose]. *Moscow University Anthropology Bulletin* [Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya XXIII. Antropologiya], 2022, 3, pp. 63–71. (In Russ.). DOI: 10.32521/2074-8132.2022.3.063-071.

Kozlov A.I., Nikitin I.A. Muchnye i krahmalsoderzhashchie produkty v pitanii korennykh naseleeniya vysokoshirotnykh i arkticheskikh regionov Rossii – tradicii i sovremennost' [Farinaceous and starchy foods in the diet of the indigenous people of the high-latitude and Arctic regions of Russia: tradition and modernity]. *Vestnik arkhologii, antropologii i etnografii* [Bulletin of Archeology, Anthropology and Ethnography], 2022, 4 (59), pp. 209–218. <https://doi.org/10.20874/2071-0437-2022-59-4-18>. (In Russ.).

Krupnik I.I. Pitaniye i ekologiya khozyaystva nentshev Bol'shezemel'skoy tundry v 20-kh godakh XX v. [Nutrition and ecology of the economy of the Nenets of the Bol'shezemel'skaya tundra in the 20s of the XX century]. In *Nekotoryye problemy etnogeneza i etnicheskoy istorii narodov mira: sbornik nauchnykh trudov* [Some problems of ethnogenesis and ethnic history of the peoples of the world: a collection of scientific papers]. Moscow: Institute of Ethnography Publ., 1976, pp. 85–98. (In Russ.).

*Himicheskij sostav pishchevykh produktov. Spravochnye tablicy* [Chemical composition of food products. Reference tables]. Nesterin M.F., Skurihin I.M. (Eds.). Moscow: Pishchevaya promyshlennost' Publ., 247 p. (In Russ.).

Andersen M., Skotte L., Jørsboe E., Polito R., Stæger F.F., et al. Loss of sucrase-isomaltase function increases acetate levels and improves metabolic health in Greenlandic cohorts. *Gastroenterology*, 2022, 162, pp. 1171–1182.

Asp N.G., Berg N.O., Dahlquist A., Gudmand-Hoyer E., Jarnum S., et al. Intestinal disaccharidases in Greenland Eskimos. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1975, 10, pp. 513–519.

Bang H.O., Dyerberg J. *The lipid metabolism in Greenlanders*. Meddelelser om Gronland, Man & Society 2, 1981. 18 pp.

Dryomov S.V., Nazhmidenova A.M., Shalaurova S.A., Morozov I.V., Tabarev A.V. et al. Mitochondrial genome diversity at the Bering Strait area highlights prehistoric human migrations from Siberia to northern North America. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2015, 23, pp. 1399–1404. DOI: 10.1038/ejhg.2014.286.

Ellestad-Sayed J.J., Haworth J.C. Disaccharide consumption and malabsorption in Canadian Indians. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1977, 30 (5), pp. 698–703.

Flegontov P., Altnisik N.E., Changmai P., Rohland N., Mallick S. et al. Palaeo-Eskimo genetic ancestry and the peopling of Chukotka and North America. *Nature*, 2019, 570, pp. 236–240. DOI: 10.1038/s41586-019-1251-y.

Fumagalli M., Moltke I., Grarup N., Racimo F., Bjerregaard P., et al. Greenlandic Inuit show genetic signatures of diet and climate adaptation. *Science*, 2015, 349, pp. 1343–1347. DOI: 10.1126/science.aab2319.

Grugni V., Raveane A., Ongaro L., Battaglia V., Trombetta B. et al. Analysis of the human Y-chromosome haplogroup Q characterizes ancient population movements in Eurasia and the Americas. *BMC Biology*, 2019, 17 (3). DOI: 10.1186/s12915-018-0622-4.

Gudmand-Hoyer E., Fenger H.J., Kern-Hansen P., Madsen P.R. Sucrase deficiency in Greenland. Incidence and genetic aspects. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1987, 22 (1), pp. 24–28.

Gudmand-Hoyer E., Skovbjerg H. Disaccharide digestion and maldigestion. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.*, 1996, 216, pp. 111–121.

Karczewski K.J., Francioli L.C., Tiao G., Cummings B.B., Alföldi J., et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature*, 2020, 581, pp. 434–443. DOI <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2308-7>.

Keenleyside A. Euro-American whaling in the Canadian Arctic: its effects on Eskimo health. *Arctic Anthropology*, 1990, 27 (1), pp. 1–19.

Malyarchuk B.A., Derenko M.V., Denisova G.A. The frequency of inactive sucrase-isomaltase variant in indigenous populations of Northeast Asia. *Russ. J. Genet.*, 2017, 53, pp. 1052–1054. DOI: 10.1134/S1022795417090095.

Malyarchuk B., Derenko M., Denisova G., Maksimov A., Wozniak M., et al. Ancient links between Siberians and Native Americans revealed by subtyping the Y chromosome haplogroup Q1a. *J. Hum. Genet.*, 2011, 56, pp. 583–588. DOI: 10.1038/jhg.2011.64.

Marcadier J.L., Boland M., Scott C.R., Issa K., Wu Z., et al. Congenital sucrase-isomaltase deficiency: identification of a common Inuit founder mutation. *Canad. Med. Assoc. J.*, 2015, 187, pp. 102–107. DOI 10.1503/cmaj.140657.

Naim H.Y., Roth J., Sterchi E.E., Lentze M., Milla P., et al. Sucrase-isomaltase deficiency in humans. Different mutations disrupt intracellular transport, processing, and function of an intestinal brush border enzyme. *J. Clin. Invest.*, 1988, 82, pp. 667–679.

Nichols B.L. Jr, Adams B., Roach C.M., Ma C.X., Baker S.S. Frequency of sucrase deficiency in mucosal biopsies. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2012, 55 (Suppl 2), pp. 28–30.

Pedersen C.T., Lohmueller K.E., Grarup N., Bjerregaard P., Hansen T., et al. The effect of an extreme and prolonged population bottleneck on patterns of deleterious variation: Insights from the Greenlandic Inuit. *Genetics*, 2017, 205, pp. 787–801. DOI 10.1534/genetics.116.193821.

Sikora M., Pitulko V., Sousa V.C., Allentoft M.E., Vinner L., et al. The population history of northeastern Siberia since the Pleistocene. *Nature*, 2019, 570, pp. 182–188. DOI: 10.1038/s41586-019-1279-z.

Sinclair H.M. The diet of Canadian Indians and Eskimos. *Proc. Nutr. Soc.*, 1953, 12 (1), pp. 69–82.

Wang K., Yu H., Radzevičiūtė R., Kiryushin Y.F., Tishkin A.A., et al. Middle Holocene Siberian genomes reveal highly connected gene pools throughout North Asia. *Current Biology*, 2023, 33, pp. 423–433. DOI: 10.1016/j.cub.2022.11.062.

#### Information about the Authors

*Kozlov Andrew I., PhD, DSc; ORCID ID: 0000-0002-6710-4862; dr.kozlov@gmail.com*

*Malyarchuk Boris A., PhD, DSc; ORCID ID: 0000-0002-0304-0652; malbor@mail.ru;*

*Lavryashina Maria B., PhD, DSc, Professor; ORCID ID: 0000-0003-1593-0676; lmb2001@mail.ru;*

*Vershubskaya Galina, ORCID ID: 0000-0003-2452-1532; ggver@ya.ru.*

**@ 2023. This work is licensed under a CC BY 4.0 license.**