

D-ВИТАМИННЫЙ СТАТУС И ПЕРСИСТЕНЦИЯ ЛАКТАЗЫ В ЕВРОПЕЙСКИХ ПОПУЛЯЦИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ С ЭЛЕМЕНТАМИ МЕТА-АНАЛИЗА)

А.И. Козлов^{1,2}, Г.Г. Вершубская¹

¹МГУ имени М.В. Ломоносова, НИИ и Музей антропологии, Москва

²Пермский государственный гуманитарно-педагогический университет, Пермь

Введение. При заселении Европы люди современного физического типа столкнулись с экологическими условиями, неблагоприятными для поддержания гомеостаза минерального обмена в костной ткани. Уровень инсоляции севернее 35°СШ недостаточен для стабильного аутосинтеза холекальциферола (D3) на протяжении всего года. Богатые эргокальциферолом (D2) морская рыба и жир морских млекопитающих во внутренних регионах Европы недоступны. По мере развития земледелия, вклад охоты и рыболовства в обеспечение пищей снижался, что усугубляло витаминную недостаточность.

Один из вариантов адаптивного ответа – увеличение в рационе не количества витамина D (регулятора минерального обмена), а субстрата метаболизма – кальция. Но во внутриматериковой Европе природные кальцийсодержащие продукты сравнительно редки.

Эти обстоятельства могли стимулировать развитие молочного животноводства, поскольку молоко может обеспечить высокое поступление кальция, а молочный сахар (лактоза) облегчает усвоение кальция, способствуя переводу его в растворимую форму.

Мы предполагаем, что недостаток витамина D требовал повышенного поступления экзогенного кальция, а экологические условия Северной Европы способствовали отбору носителей генотипа LCT*Т, детерминирующего стабильную активность (персистенцию) фермента лактазы, необходимого для усвоения молока взрослыми.

Цель исследования – оценить связь между среднегрупповыми значениями концентрации 25(OH)D в сыворотке крови и частотой персистенции лактазы.

Материал и методы: Применён метод мета-анализа – количественного обобщения опубликованных результатов. Мы включили в обзор 26 публикаций, содержащих данные о концентрации 25(OH)D в сыворотке крови и частотах первичной (генетически детерминированной) гиполактазии у 11 460 взрослых индивидов, представляющих 39 этнотерриториальных выборок населения Европы.

Результаты и обсуждение: Доля носителей признака первичной гиполактазии в группе значительно коррелирует с географической широтой ($R_{sp} = -0,595$; $p < 0,001$; $n = 39$). Следовательно, чем севернее локализована европейская группа, тем выше потенциальная способность ее членов к потреблению молока и, соответственно, получению с ним кальция (оценка вклада молока и молочных продуктов в рацион не входила в задачи настоящей работы).

Негативная корреляция частот гиполактазии и содержания 25(OH)D в сыворотке крови ($R_{sp} = -0,46$; $p = 0,003$; $n = 39$) свидетельствует о том, что доля взрослых индивидов с персистенцией лактазы, т.е. способных усваивать молоко (и получать с ним дополнительный кальций), и D-витаминный статус популяции в ходе адаптации изменялись однонаправленно.

Заключение. В экологических условиях Европы адаптивный успех в поддержании гомеостаза минерального метаболизма в костной ткани достигался благодаря комплексному ответу, включавшему как компенсацию недостатка дефицитного вещества (кальция), так и повышение количества регулятора метаболизма этого вещества (витамина D).

Ключевые слова: антропология, витамин D, 25-гидроксивитамин D, 25(OH)D, лактаза, гиполактазия, LCT, толерантность к лактозе

Введение

Патология минерального обмена в костной ткани рассматривается как одна из «болезней цивилизации» [Holick, 2007, 2013]. Внимание исследователей привлекают различные аспекты регуляции метаболизма костной ткани, находящиеся, в первую очередь, под контролем витамина D. Его дефицит широко распространён в различных группах населения Европы, но стратегии решения проблемы до сих пор не предложено [Davies, Shaw, 2010]. Одна из причин в том, что врачи продолжают совершенствовать диагностические и лечебные подходы, тогда как с позиций эволюционной медицины эпидемиология нарушений D-витаминного статуса и патологии костной ткани в европейских популяциях рассмотрена слабо. Среди немногих работ в этой области укажем только исследования А.И. Козлова [Козлов, 2012], Х. Геринга и С. Кожуховой [Геринг, Кожухова, 2015, 2016], M.F. Holick [Holick, 2013] и N.G. Jablonski и G. Chaplin [Jablonski, Chaplin, 2017]. Между тем, анализ эволюционно-исторических и экологических причин повышенного риска патологии костной ткани в популяциях Европы важен для развития успеха в борьбе с этими нарушениями.

* * *

Развитие костной системы требует достаточно-го поступления минеральных веществ и их усвоения в необходимых количествах. С физиологической точки зрения, это разные процессы: поступление вещества обусловлено составом пищи, а усвоение – спецификой метаболизма.

Процессы всасывания кальция и реабсорбции фосфора регулируются комплексом веществ, которые объединяют под названием «витамина D». Однако уже давно известно, что элементы этого регуляторного комплекса имеют разную биохимическую природу: к классу собственно витаминов относится поступающий с пищей эргокальциферол D₂, тогда как синтезируемый в организме под действием ультрафиолетовой радиации холекальциферол D₃ по биологической природе ближе к гормонам [Holick, 1997]. В тропиках, при высоком и стабильном на протяжении всего года уровне УФ-облучения, ауто синтез холекальциферола покрывал потребности организма. Но при заселении внетропических областей, люди современного физического типа столкнулись с экологическими условиями, неблагоприятными для поддержания гомеостаза минерального обмена в костной ткани:

севернее 35°СШ, то есть на всей территории Европы, уровень инсоляции достаточен для ауто синтеза холекальциферола лишь на протяжении 7–8 месяцев в году [Webb et al., 1988].

Адаптивный ответ мог достигаться различными способами. Одним из них было повышение продукции гормона путем увеличения чувствительности кожи к УФ-облучению. Отбором был подхвачен мутантный аллель, частично выводящий из строя меланокортиновый рецептор MC1R [Dessinioti et al., 2011; Sturm, Duffy, 2012]. При сниженной пигментации, в глубокие слои кожи проникает значительно больше физиологически активного ультрафиолета (до 29% у светлокотных европейцев по сравнению с 7% у темнокожих африканцев). В результате, географическое распределение групп *H. sapiens* с разной интенсивностью кожной пигментации приобрело вид, в целом отвечающий уровню УФ-радиации: чем ниже естественный уровень физиологически действенного (эритемного) облучения с длиной волны 280–315 нм, тем светлее кожа [Jablonski, Chaplin, 2017]. Недавние молекулярно-генетические исследования подтвердили давление отбора по этому признаку в европейских популяциях [Mathieson et al., 2015].

Однако снижение пигментации могло лишь частично компенсировать низкую выработку D₃. Климатические условия Европы характеризуются не только пониженным уровнем эритемной радиации. Они также обуславливают необходимость ношения одежды (что ведет к уменьшению поверхности облучаемых кожных покровов), длительного пребывания в помещении или укрытии из-за холода и ненастья (т.е. дальнейшему сокращению времени облучения) и т.п. Угнетение эндокринной регуляции минерального обмена требовало дополнительной компенсации за счет иных механизмов. Ведущую роль сыграли изменения питания.

Компенсировать недостаток продукции гормона холекальциферола может увеличение поступления с пищей эргокальциферола (витамина D₂). И холе-, и эргокальциферол в печени превращаются в кальцидиол, или 25-гидроксивитамин D – 25(OH)D. Циркулирующий в кровеносном русле 25(OH)D служит транспортной формой витамина и его основным резервуаром в организме [Спиричев, 2011; Chung et al., 2009]. Таким образом, гомеостаз минерального обмена может поддерживаться за счёт баланса ауто синтеза D₃ и потребления продуктов, содержащих D₂ (далее – витамин D).

Однако богатые витамином D источники – морская рыба и жир морских млекопитающих – во внутренних регионах Европы недоступны, а ткани внутриматериковых животных витамином

относительно бедны. К тому же, по мере развития земледелия, вклад охоты и рыболовства в обеспечение пищей снижался, что усугубляло витаминную недостаточность. Группы, практиковавшие производительные формы хозяйства, оставались в условиях, неблагоприятных для поддержания гомеостаза минерального обмена в костной ткани.

Принципиально иным, с точки зрения нутрициологии, вариантом адаптивного ответа, является увеличение в рационе не количества витамина D (регулятора минерального обмена), а субстрата метаболизма – кальция. Но и в этом отношении зона умеренного климата внутриматериковой Европы оказалась регионом неблагоприятным. Доступ к природным кальцийсодержащим продуктам здесь скуден: отсутствуют субтропические растительные источники (такие, как обычные в диетах современных европейцев привозные кунжут и соя), а местные зеленые растения (крапива, подорожник, петрушка, укроп, лук) являются продуктами сезонными [Мартинчик с соавт., 2002].

Эти обстоятельства косвенным образом могли стимулировать развитие молочного животноводства у оседлого населения Европы. Несмотря на малое содержание в молоке витамина D (4–10% необходимой человеку суточной дозы), оно может обеспечить высокое поступление кальция: в современном мире молоко и молочные продукты покрывают до 50% суточной потребности человека в этом минеральном веществе. Кроме того, содержащийся в молоке сахар лактоза облегчает усвоение кальция, способствуя переводу его в растворимую форму [Ingram et al., 2009; Smith, 2009].

Включение молока и молочных продуктов в рацион взрослых людей могло произойти только после определенных эволюционных событий.

Прежде всего, это одомашнивание животных, служивших стабильным источником молока. В Европе это произошло после приручения на территории ближневосточного «плодородного полумесяца» предка домашнего скота, *Bos taurus* [Bradley, 2000].

Второе изменение затронуло физиологию пищеварения. Как и у других млекопитающих, исходный генотип *H. sapiens* характеризуется носительством аллеля *C** гена *LCT* (rs 4988235), детерминирующего снижение по мере взросления продукции фермента лактазы (это состояние обозначается как первичная, или генетически детерминированная, гиполактазия). При недостатке фермента, дисахарид лактоза (молочный сахар) не расщепляется на моносахариды, всасывание его в кишечнике затрудняется. Из-за развиваю-

щейся диспепсии подростки отказываются от молока, что повышает шансы матери на выкармливание следующего потомка. При наличии аллеля *T*LCT* продукция лактазы остается стабильной; в фенотипе персистенция лактазы проявляется как сохранение «детской» способности расщеплять молочный сахар. Соответственно, взрослые носители аллеля *T*LCT* могут без вреда включать в рацион молоко и молочные продукты, получая с ними кальций [Козлов, 1996, 2004].

Частоты первичной гиполактазии в популяциях Европы, Средиземноморья и Ближнего Востока в широтном поясе 23°..62°СШ коррелируют с уровнем эритемного УФ-облучения: $R_{sp}=0,59$ ($n=41$, $p<0,001$). У населения субтропических регионов носительство генотипа *C/C*LCT* составляет в среднем 70%, тогда как в Северо-Западной Европе, регионе с невысоким уровнем УФ-облучения, подавляющее большинство населения (80% и более) характеризуется стабильной продукцией (персистенцией) лактазы [Вершубская, Козлов, 2004]. Следует обратить внимание на то, что области, примыкавшие к побережьям Балтийского и Северного морей, исторически являлись и регионом наиболее интенсивного разведения молочного скота [Kozlov, Lisitsyn, 2000; Niemi et al., 2015]. Можно предположить, что недостаток витамина D требовал повышенного поступления кальция, а благоприятные для молочного скотоводства условия Северной Европы способствовали давлению отбора в пользу фенотипов со стабильной активностью лактазы.

Цель настоящего исследования – оценить связь между среднegrupповым уровнем концентрации 25(OH)D в сыворотке крови и частотой персистенции лактазы.

Материал и методы

При рассмотрении связи D-витаминного статуса и распространенности персистенции лактазы в европейских популяциях применен метод мета-анализа, то есть количественного обобщения опубликованных результатов [Glass, 1976]. Использование этой формы анализа подкрепляется тем, что:

- применение стандартизованных методов оценки содержания 25(OH)D в сыворотке крови [Zerwekh, 2008] позволяет сравнивать D-витаминный статус различных этнических и географических групп населения;
- ассоциация генотипа *LCT* с фенотипами персистенции лактазы и гиполактазии в евро-

пейских выборках подтверждена комплексными исследованиями [Соколова с соавт., 2005; Боринская с соавт., 2006; Enattah et al., 2002]. Благодаря этому, при оценке распространённости персистенции лактазы можно использовать данные как клинических, так и молекулярно-генетических наблюдений.

Поиск публикаций для включения в анализ проводился по ключевым словам: витамин D; 25-гидроксивитамин D; 25(OH)D; лактаза; гиполактазия; *LCT*; толерантность к лактозе; мальабсорбция лактозы; vitamin D; 25-hydroxy-vitamin D; lactase; lactose tolerance; lactose malabsorption.

Использованы следующие критерии отбора:

- описываемые выборки представляют этническую или локализованную по месту жительства группу;
- для каждой группы имеются данные как по частотам гиполактазии/персистенции лактазы, так и по средневыборочному содержанию 25(OH)D в сыворотке крови;
- результаты получены при обследовании практически здоровых взрослых индивидов 18 лет и старше;
- концентрация 25(OH)D в сыворотке крови определена методом иммуноферментного анализа (IDS EIA).

Географическая локализация выборок определена нами с точностью до одного градуса географической широты.

В таблице 1 представлен анализируемый массив полученных из 26 публикаций вторичных данных о концентрации 25(OH)D в сыворотке крови и частотах первичной (генетически детерминированной) гиполактазии в 39 этнотерриториальных выборках населения Европы, сформированный по результатам обследования 11 460 индивидов.

Статистический анализ проведён с использованием программного обеспечения StatSoft, Inc. (2011) STATISTICA (data analysis software system), version 10. Согласованность признаков оценивалась расчетом ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

В таблице 2 представлены результаты метаанализа данных, полученных при исследовании 39 европейских групп.

Отсутствие значимой корреляции между содержанием 25(OH)D в сыворотке крови и географической широтой локализации группы объясня-

ется тем, что D-витаминный статус организма определяется комплексом факторов (сезонной смены уровня инсоляции, характером питания и одежды, продолжительностью и временем пребывания вне помещения и т.д.), лишь косвенно связанных с географической локализацией группы. Из-за высокой лабильности, концентрация 25(OH)D как физиологический показатель, коррелирует прежде всего с экологическими, а не географическими (координатными) характеристиками проживания популяции [Сайгитов, 2009; Козлов с соавт., 2013; Козлов, Вершубская, 2016].

Негативная связь распространённости ограниченной продукции лактазы с географической широтой ($R_{sp} = -0,595$; $p < 0,001$) подтверждает наши прежние результаты [Вершубская, Козлов, 2004]: чем севернее локализована европейская группа, тем выше потенциальная способность ее членов к потреблению молока и, следовательно, получению с ним кальция (оценка вклада молока и молочных продуктов в рацион не входила в задачи настоящей работы). Поскольку уровень продукции лактазы детерминирован генетически, воздействие на генофонд факторов, ответ на влияние которых возможен за счет лабильных физиологических характеристик, сравнительно невысоко. В результате, частота гиполактазии (или обратного ей показателя – персистенции лактазы) проявляет значимую корреляцию с географической широтой (табл. 2).

Негативная корреляция частот гиполактазии и содержания 25(OH)D в сыворотке крови ($R_{sp} = -0,46$; $p = 0,003$) свидетельствует о том, что доля взрослых индивидов с персистенцией лактазы, т.е. способных усваивать молоко (и получать с ним дополнительный кальций), и D-витаминный статус популяции в ходе адаптации изменялись однонаправленно.

Можно заключить, что в экологических условиях Европы адаптивный успех в поддержании гомеостаза минерального метаболизма в костной ткани достигался благодаря комплексному ответу, включавшему как компенсацию недостатка дефицитного вещества (кальция), так и повышение количества регулятора метаболизма этого вещества (витамина D).

Благодарность

Исследование поддержано грантом РФФИ № 15-04-02309.

Таблица 1. 25(ОН)D (нмоль/л) и частоты первичной гиполактазии (в процентах) в различных группах населения Европы (взрослые)

Этническая группа	Регион	°СШ	25(ОН)D			Гиполактазия	
			Пол	нмоль/л	Источник	%	Источник
Русские	Петрозаводск	61	М	47,1	Каронова с соавт, 2013	28	Khabarova, 2013
			Ж	51,6			
Русские	С.-Петербург	60	М	67,2	Каронова с соавт, 2013	36	Соколова с соавт., 2005
			Ж	53,9			
Русские	С.-Петербург	60	М	68,3	Андреева с соавт, 2014		
			Ж	51,9			
Русские	Пермь	58	М+Ж	41,3	Козлов с соавт, 2015	49	Козлов, 2004
Коми-пермяки	Кудымкар	59	М+Ж	44,72	Козлов, Атеева, 2011	50	
Коми	Сыктывкар	62	М+Ж	47,65	Козлов, Атеева, 2011	44	
Удмурты	Ижевск	57	М+Ж	44,60	Козлов с соавт, 2013	56	Боринская, 2013
Белорусы	Минск	54	Ж	23,64	Руденко с соавт, 2012	40	Соколова с соавт., 2005
	Брест	52		32,12		40	
Украинцы	Вся территория	49	М+Ж	30,49	Povoroznyuk et al., 2012	51	
Норвежцы	Северная Норвегия	65	Ж	89,6	Lips et al., 2001	14	Hansen et al., 2015
	Осло	60	М+Ж	75	Holvik et al., 2008	14	Hansen et al., 2015
Шведы	Швеция	62	Ж	86,5	Lips et al., 2006	26	Kuokkanen et al., 2005
			Ж	86,0	Lips et al., 2001	22	Gerbault et al., 2009
Финны	Финляндия	62	Ж	71,2	Lips et al., 2001	17	Scrimshaw, 1988
	Южная Финляндия	60	М+Ж	46	Lamberg-Allardt et al., 2001	17	Jussila et al., 1970
Эстонцы	Тарту	59	Ж	45,4	Cutolo et al., 2006	28	Tammur et al., 1982
Ирландцы	Северная Ирландия	55	М+Ж	53,8	Dixon et al., 2006	20	Gerbault et al., 2009
Датчане	Дания	56	Ж	75,0	Lips et al., 2001	17	Gerbault et al., 2009
Англичане	Англия, Уэльс	53	Ж	58,5	Lips et al., 2006	22	Gerbault et al., 2009
		53	Ж	64,8	Lips et al., 2001	22	
Голландцы	Нидерланды	52	Ж	77,0	Lips et al., 2006	25	Vonk et al., 2000
		52	Ж	70,3	Lips et al., 2001	25	
Немцы	Германия	51	Ж	57,7	Lips et al., 2001	29	Gerbault et al., 2009
Поляки	Польша	51	Ж	55,2	Lips et al., 2001	37	Kuokkanen et al., 2005
Чехи	Чехия	50	Ж	58,9	Lips et al., 2001	35	Gerbault et al., 2009
Венгры	Венгрия	48	Ж	56,4	Bhattoa et al., 2004	37	Czeizel et al., 1983
		48	Ж	78,25	Lips et al., 2006	37	
		48	Ж	64,0	Lips et al., 2001	37	
		48	Ж	80,4	Lips et al., 2001	45	
Австрийцы	Австрия	48	Ж	80,4	Lips et al., 2001	45	Gerbault et al., 2009
Французы	Франция	48	Ж	67,1	Lips et al., 2001	37	
Швейцарцы	Женева	46	М+Ж	46,0	Burnand et al., 1992	58	
Словенцы	Словения	46	Ж	53,3	Lips et al., 2001	51	
Итальянцы	Италия	41	Ж	55,9	Lips et al., 2001	51	
Испанцы	Испания	40	Ж	68,0	Lips et al., 2006	58	Gerbault et al., 2009
			Ж	59,9	Lips et al., 2001	58	

Таблица 2. Ранговая корреляция Спирмена между средневыборочной концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови, частотой первичной гиполактазии и географической широтой локализации 39 выборки населения Европы

Пара вариантов	Rsp	t(N-2)	p
25(OH)D и географическая широта	0,022089	0,134396	0,893818
Гиполактазия и географическая широта	-0,595102	-4,50428	0,000064
Гиполактазия и 25(OH)D	-0,463589	-3,18256	0,002955

Библиография

Андреева А.Т., Каронова Т.Л., Глоба П.Ю. и др. Распространенность дефицита витамина D среди жителей Санкт-Петербурга и его взаимосвязь с компонентами метаболического синдрома // Трансляционные исследования в инновационном развитии здравоохранения: Тезисы Всеросс. конф., 2014. Прил. 1. С. 3.

Боринская С.А. Генетическая адаптация популяций человека к природным и антропогенным факторам среды. Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 2013. 49 с.

Боринская С.А., Ребриков Д.В., Нефёдова В.В. и др. Молекулярная диагностика и распространенность первичной гиполактазии в популяциях России и сопредельных стран // Молекулярная биология, 2006. Т. 40. № 6. С. 1031–1036.

Вершубская Г.Г., Козлов А.И. На солнечной поляночке: эритемная радиация и первичная гиполактазия // Экология и демография человека в прошлом и настоящем. М.: Институт археологии РАН, 2004. С. 57–59.

Геринг Х., Кожухова С. Витамин D – гормон солнца. А если солнечного света недостаточно? // Биохимия, 2015. Т. 80. № 1. С. 1397–1411.

Геринг Х., Кожухова С. Дефицит витамина D у современных европейцев и викингов, живших в Гренландии // Биохимия, 2016. Т. 81. № 12. С. 1775–1781.

Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Никитина И.Л. и др. Уровень обеспеченности витамином D жителей Северо-Западного региона РФ (г.Санкт-Петербург и г.Петрозаводск) // Остеопороз и остеопатии, 2013. № 3. С. 3–6.

Козлов А.И. Гиполактазия: распространенность, диагностика, врачебная тактика. М.: «АрктАн-С», 1996. 70 с.

Козлов А.И. Лактазная недостаточность (первичная гиполактазия) в различных группах населения Евразии. Дис. ... д-ра биол. наук. М., 2004. 200 с.

Козлов А.И. Витамин D и все, все, все // Природа, 2012. № 3. С. 18–22.

Козлов А.И., Атеева Ю.А. Витамин D и особенности питания различных групп коми // Вестн. Моск. ун-та. Сер. XXIII. Антропология, 2011. № 4. С. 25–34.

Козлов А.И., Атеева Ю.А., Вершубская Г.Г. и др. D-витаминный статус населения Пермского края, республик Коми и Удмуртия // Вопросы питания, 2013. Т. 82. № 2. С. 31–36.

Козлов А.И., Вершубская Г.Г. Витамин D и здоровье северян // Наследие Берингии / ред. И.И.Крупник. Вып. 3. М., 2016. С. 344–362.

Мартинчик А.Н., Маев И.В., Петухов А.Б. Питание человека (основы нутрициологии). М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. 576 с.

Руденко Э.В., Романов Г.Н., Самоховец О.Ю. и др. Определение статуса витамина D у женщин постменопаузального возраста, проживающих в различных регионах Республики Беларусь // Боль. Суставы. Позвоночник (Интернет-издание), 2012. Вып. 3. (7). С. 1–4.

Сайгитов Р.Т. Дифференцированный («сезонный») подход при профилактике недостаточности витамина D3 у детей // Вопросы современной педиатрии, 2009. Т. 8. № 5. С. 70–79.

Соколова М.В., Бородина Т.А., Гасемианродсари Ф. и др. Полиморфизм ассоциированного с гиполактазией локуса C/T-13910 гена лактазы LCT у восточных славян и иранцев // Медицинская генетика, 2005. № 11. С. 523–527.

Спиричев В.Б. О биологических эффектах витамина D // Педиатрия, 2011. Т. 90. № 6. С. 113–119.

Bettica P., Bevilacqua M., Vago T., Norbiato G. High prevalence of hypovitaminosis D among free-living postmenopausal women referred to an osteoporosis outpatient clinic in Northern Italy for initial screening // Osteopor. Intern., 1998. Vol. 9. N 3. P. 226–229.

Bhattoa H.P., Bettembuk P., Ganacharya S., Balogh A. Prevalence and seasonal variation of hypovitaminosis D and its relationship to bone metabolism in community dwelling postmenopausal Hungarian women // Osteopor. Intern., 2004. Vol. 15. N 6. P. 447–451.

Bradley D.C. Mitochondrial DNA diversity and origins of domestic livestock // Archaeogenetics: DNA and the population prehistory of Europe / Eds. C.Renfrew, K.Boyle. Cambridge: McDonald Institute for Archaeological Research, 2000. P. 315–320.

Burnand B., Sloutskis D., Gianoli F. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D: distribution and determinants in the Swiss population // Am. J. Clin. Nutr., 1992. Vol. 56. N 3. P. 537–542.

Chung M., Balk E.M., Brendel M. et al. Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes // Evid. Rep. Technol. Assess (Full Rep), 2009. N 183. P. 1–420.

Cutolo M., Otsa K., Laas K. et al. Circannual vitamin D serum levels and disease activity in rheumatoid arthritis: Northern versus Southern Europe // Clin. Experiment. Rheumatol., 2006. Vol. 24. P. 702–704.

Czeizel A., Flatz G., Flatz S.D. Prevalence of primary adult lactose malabsorption in Hungary // Hum.Genet., 1983. Vol. 64. P. 398–401.

- Dessinioti C., Antoniou C., Katsambas A., Stratigos A.J. Melanocortin 1 receptor variants: functional role and pigmentary associations // *Photochem. Photobiol.*, 2011. Vol. 87. N 5. P. 978–987.
- Dixon T., Mitchell P., Beringer T. et al. An overview of the prevalence of 25-hydroxy-vitamin D inadequacy amongst elderly patients with or without fragility fracture in the United Kingdom // *Curr. Med. Res. Opin.*, 2006. Vol. 22. N 2. P. 405–415.
- Enattah N.S., Sahi T., Savilahti E. et al. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia // *Nat. Genet.*, 2002. Vol. 30. N 2. P. 233–237.
- Gerbault P., Moret C., Currat M., Sanchez-Mazas A. Impact of selection and demography on the diffusion of lactase persistence // *Plos ONE*, 2009. Vol. 4. N 7. e6369. doi:10.1371/journal.pone.0006369.
- Glass G.V. Primary, secondary, and meta-analysis of research // *Educ. Res.*, 1976. N 5. P. 3–8.
- Hansen K.L., Brustad M., Johnsen K. Prevalence of self-reported stomach symptoms after consuming milk among indigenous Sami and non-Sami in Northern- and Mid-Norway the SAMINOR study // *Int. J. Circumpolar Health*, 2015. Vol. 74: 25762. URL: <http://dx.doi.org/10.3402/ijch.v74.25762> (дата обращения: 13.07.2017).
- Holick M.F. Photobiology of vitamin D // D.Feldman, F.H.Glorieux, J.W.Pike (eds.) / *Vitamin D*. San Diego: Academic Press, 1997. P. 33–39.
- Holick M.F. Vitamin D deficiency // *N. Engl. J. Med.*, 2007. N 357. P. 266–281.
- Holick M.F. Vitamin D and health: Evolution, biologic functions, and recommended dietary intakes for vitamin D / M.F. Holick (ed.) // *Vitamin D Physiology, molecular biology, and clinical applications*. New York: Humana Press Inc., 2013. P. 3–33.
- Holvik K., Brunvand L., Brustad M., Meyer H.E. Vitamin D status in the Norwegian population. / In: E. Bjertness (ed.) // *Solar Radiation and Human Health*. Oslo: The Norwegian Academy of Science and Letters, 2008. P. 216–228.
- Ingram C.J., Mulcare C.A., Itan Y., et al. Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence // *Hum. Genet.*, 2009. V.124. N6. P.579-591.
- Jablonski N.G., Chaplin G. The colours of humanity: the evolution of pigmentation in the human lineage // *Philos. Trans. R. Soc. B*, 2017. N 372: 20160349. <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2016.0349>.
- Jussila J., Isokoski M., Launiala K. Prevalence of lactose malabsorption in a Finnish rural population // *Scand. J. Gastroenterol.*, 1970. N5. P.49-56.
- Khabarova Y. Adult-type Hypolactasia in North-West Russia. Academic Dissertation. Tampere: Tampere University Press, 2013. 84 p.
- Kozlov A., Lisitsyn D. History of dairy cattle-breeding and distribution of LAC*R and LAC*P alleles among European populations // *Archaeogenetics: DNA and the population prehistory of Europe* / Eds. C.Renfrew, K.Boyle. Cambridge: McDonald Institute for Archaeological Research, 2000. P. 309–313.
- Kuokkanen M., Butzow R., Rasinpera H. et al. Lactase persistence and ovarian carcinoma risk in Finland, Poland and Sweden // *Int. J. Cancer*, 2005. N 117. P. 90–94.
- Lamberg-Allardt C.J., Outila T.A., Karkkainen M.U. et al. Vitamin D deficiency and bone health in healthy adults in Finland: could this be a concern in other parts of Europe? // *J. Bone Miner. Res.*, 2001. Vol. 16. N 11. P. 2066–2073.
- Lips P., Duong T., Oleksik A. et al. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001. Vol. 86. N 3. P. 1212–1221.
- Lips P., Hosking D., Lippuner K. et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation // *J. Intern. Med.*, 2006. Vol. 260. N 3. P. 245–254.
- Mathieson I., Lazaridis I., Rohland N. et al. Eight thousand years of natural selection in Europe // *bioRxiv preprint first posted online March 14, 2015*. URL: <http://dx.doi.org/10.1101/016477> (дата обращения: 13.07.2017).
- Niemi M., Blauer A., Iso-Touru T. et al. Temporal fluctuation in North East Baltic Sea region cattle population revealed by mitochondrial and Y-chromosomal DNA analyses // *PLoS ONE*, 2015. Vol. 10. N 5. e0123821. doi:10.1371/journal.pone.0123821.
- Povoroznyuk V.V., Balatska N.I., Muts V.Y. et al. Vitamin D deficiency in Ukraine: A demographic and seasonal analysis // *Gerontologija*, 2012. Vol. 13. N 4. P. 191–198.
- Scrimshaw N.S., Murray E.B. The acceptability of milk and milk products in populations with a high prevalence of lactose intolerance // *Am. J. Clin. Nutr.*, 1988. Vol. 48 (4 suppl.). P. 1079–1159.
- Smith G.D., Lawlor D.A., Timpson N.J. et al. Lactase persistence-related genetic variant: population substructure and health outcomes // *Eur. J. Hum. Genet.*, 2009. Vol. 17. N 3. P. 357–367.
- Sturm R.A., Duffy D.L. Human pigmentation genes under environmental selection // *Genome Biology*, 2012. Vol. 13. N 9. P. 248. URL: <http://doi.org/10.1186/gb-2012-13-9-248>.
- Tammur R., Tamm A., Villako K. Prevalence of lactose malabsorption in a randomly selected group of Estonians / / 7th Congress Org. Mond. Gastroenterol., Stockholm, 1982. Abstr. P. 1106.
- Vonk R.J., Lin Y., Koetse H.A. et al. Lactose (mal)digestion evaluated by the 13C-lactose digestion test // *Eur. J. Clin. Invest.*, 2000. Vol. 30. N 2. P. 140–146.
- Webb A.R., Kline L., Holick M.F. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3 : exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1988. Vol. 67. P. 373–378.
- Zerwekh J.E. Blood biomarkers of vitamin D status // *Am. J. Clin. Nutr.*, 2008. Vol. 87 (Suppl.). P. 1087S–1091S.

Контактная информация:

Козлов Андрей Игоревич: e-mail: dr.kozlov@gmail.com;
Вершубская Галина Григорьевна: e-mail: ggver@ya.ru.

D-VITAMIN STATUS AND LACTASE PERSISTENCE IN EUROPEAN POPULATIONS (REVIEW WITH THE ELEMENTS OF META-ANALYSIS)

A.I. Kozlov ^{1,2}, G.G. Vershubskaya ¹

¹ *Lomonosov Moscow State University, Institute and Museum of Anthropology, Moscow*

² *Perm State Humanitarian Pedagogical University, Perm*

Introduction. Colonizing Europe, people of the contemporary physical type encountered environmental conditions unfavorable for maintaining bone mineral homeostasis. Insolation at latitudes above 35 degrees north is insufficient for a stable cholecalciferol (D3) autosynthesis throughout the year. Ergocalciferol-rich saltwater fish and fat of marine mammals were unavailable in the inner regions of Europe. As agriculture developed, hunting and fishing provided less food, thereby exacerbating the vitamin deficiency.

One of the adaptive strategy could be to increase the amount not of dietary vitamin D (which regulates mineral metabolism), but of calcium, which is a substrate of the metabolism. However, calcium-containing natural products were scarce in mainland Europe.

These conditions could have stimulated milk husbandry development, as milk provides high calcium intake and milk sugar (lactose) improves intestinal absorption of calcium by converting it into soluble form.

*We suppose, that the vitamin D deficiency called for an increase in calcium consumption, and the environmental conditions of Northern Europe governed the selection of the carriers of LCT*T genotype, which determines the stable production (persistence) of the lactase enzyme that allows adults to digest milk.*

The purpose of the study was to evaluate the relationship between group average 25(OH)D blood serum concentration and the frequency of lactase persistence.

Materials and methods: meta-analysis, a technique that quantitatively consolidates already published results, was used. We considered 26 publications containing data on 25(OH)D blood serum concentration along with the prevalence of primary (genetically determined) hypolactasia in 39 ethno-territorial European groups (covered 11460 adult subjects in total).

*Results and discussion: the share of subjects with primary hypolactasia in a group correlates significantly with latitude ($R_{sp} = -0,595$; $p < 0,001$; $n = 39$). *Id est*, the more further to the north a European group resides, the more frequently its adult members potentially have the ability to digest milk and thus could have higher calcium intake (we did not evaluate the actual dietary consumption of milk and dairy products in this study).*

A negative correlation between the prevalence of hypolactasia and 25(OH)D blood serum concentration ($R_{sp} = -0,46$; $p = 0,003$; $n = 39$) shows that the share of adults able to digest milk (lactase persistence) and the vitamin D status of a population in the course of adaptation changed unidirectionally.

Conclusion: in the ecological conditions of Europe, an adaptational success in maintaining bone mineral homeostasis was achieved through an integrated response, which included both a compensation for the deficiency of the substance (calcium), and an increase of the amount of the metabolism regulator (vitamin D) of this substance.

Keywords: anthropology; vitamin D; 25-hydroxivitamin D; 25(OH)D; lactase; hypolactasia; LCT; lactose tolerance