

DOI 10.18699/vjgb-24-72

Генетические аспекты лактазной недостаточности у коренного населения Сибири

Б.А. Малярчук 

Институт биологических проблем Севера Дальневосточного отделения Российской академии наук, Магадан, Россия

 malbor@mail.ru

Аннотация. Способность метаболизировать лактозу во взрослом состоянии связана с сохранением активности фермента лактазы. В европейских популяциях персистенция лактазы детерминирована главным образом наличием варианта rs4988235-T в гене *MCM6*, который увеличивает экспрессию гена *LCT*, кодирующего лактазу. Наиболее высокие показатели персистенции лактазы характерны для европейцев, а самые низкие – для населения Восточной Азии. Анализ опубликованных данных о распределении варианта rs4988235-C, связанного с гиполактазией, у населения Центральной Азии и Сибири выявил, что частота этого варианта увеличивается в северо-восточном направлении. В Центральной Азии частота этого аллеля составляет 87 %, на юге Сибири – 90.6 % и на северо-востоке Сибири – 92.9 %. Соответственно, в таком же географическом направлении убывает способность населения метаболизировать лактозу. Анализ палеогеномных данных показал, что более высокая частота аллеля rs4988235-T в популяциях Центральной Азии и Южной Сибири связана с распространением на восток древнего населения восточноевропейских степей начиная с эпохи бронзового века. Результаты анализа полиморфизма экзонов и прилегающих к ним интронов генов *MCM6* и *LCT* у коренного населения Сибири свидетельствуют о возможности существования в восточноазиатских популяциях вариантов полиморфизма, потенциально связанных с метаболизмом лактозы. В популяциях Восточной Азии, в том числе в сибирских этнических группах, обнаружен участок гена *MCM6* длиной ~26.5 тыс. пар нуклеотидов, включающий комбинацию аллелей rs4988285-A, rs2070069-G, rs3087353-T, rs2070068-A. Локусы rs4988285 и rs2070069 находятся в области энхансера, регулирующего активность гена *LCT*. Анализ палеогеномных последовательностей показал, что указанной выше комбинацией аллелей гена *MCM6* характеризуются геномы денисовцев и неандертальцев. Таким образом, обнаруженный гаплотип, по всей видимости, является архаичным. Он мог быть унаследован от общего предка современных людей, неандертальцев и денисовцев, или же был приобретен в результате гибридизации с денисовцами или неандертальцами. Полученные данные свидетельствуют о возможной функциональной значимости архаичных вариантов полиморфизма гена *MCM6*.

Ключевые слова: генетический полиморфизм; персистенция лактазы; ген *MCM6*; ген *LCT*; популяции человека; Сибирь; архаичные варианты полиморфизма.

Для цитирования: Малярчук Б.А. Генетические аспекты лактазной недостаточности у коренного населения Сибири. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2024;28(6):650-658. DOI 10.18699/vjgb-24-72

Genetic aspects of lactase deficiency in indigenous populations of Siberia

Б.А. Malyarchuk 

Institute of Biological Problems of the North of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Magadan, Russia

 malbor@mail.ru

Abstract. The ability to metabolize lactose in adulthood is associated with the persistence of lactase enzyme activity. In European populations, lactase persistence is determined mainly by the presence of the rs4988235-T variant in the *MCM6* gene, which increases the expression of the *LCT* gene, encoding lactase. The highest rates of lactase persistence are characteristic of Europeans, and the lowest rates are found in East Asian populations. Analysis of published data on the distribution of the hypolactasia-associated variant rs4988235-C in the populations of Central Asia and Siberia showed that the frequency of this variant increases in the northeastern direction. The frequency of this allele is 87 % in Central Asia, 90.6 % in Southern Siberia, and 92.9 % in Northeastern Siberia. Consequently, the ability of the population to metabolize lactose decreases in the same geographical direction. The analysis of paleogenomic data has shown that the higher frequency of the rs4988235-T allele in populations of Central Asia and Southern Siberia is associated with the eastward spread of ancient populations of the Eastern European steppes, starting from the Bronze Age. The results of polymorphism analysis of exons and adjacent introns of the *MCM6* and *LCT* genes in indigenous populations of Siberia indicate the possibility that polymorphic variants may potentially be related to lactose metabolism exist in East Asian populations. In East Asian populations, including Siberian ethnic groups, a ~26.5 thousand nucleotide

pairs long region of the *MCM6* gene, including a combination of the rs4988285-A, rs2070069-G, rs3087353-T, and rs2070068-A alleles, was found. The rs4988285 and rs2070069 loci are located in the enhancer region that regulates the activity of the *LCT* gene. Analysis of paleogenomic sequences showed that the genomes of Denisovans and Neanderthals are characterized by the above combination of alleles of the *MCM6* gene. Thus, the haplotype discovered appears to be archaic. It could have been inherited from a common ancestor of modern humans, Neanderthals, and Denisovans, or it could have been acquired by hybridization with Denisovans or Neanderthals. The data obtained indicate a possible functional significance of archaic variants of the *MCM6* gene.

Key words: genetic polymorphism; lactase persistence; *MCM6* gene; *LCT* gene; human populations; Siberia; archaic variants of polymorphism.

For citation: Malyarchuk B.A. Genetic aspects of lactase deficiency in indigenous populations of Siberia. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2024;28(6):650-658. DOI 10.18699/vjgb-24-72

Введение

Лактоза (молочный сахар) – основной дисахарид молока различных млекопитающих, для гидролиза которого необходим фермент лактаза, кодируемый геном *LCT*, который экспрессируется преимущественно в тонком кишечнике. Активность лактазы снижается в процессе онтогенеза таким образом, что многие взрослые не могут усваивать лактозу (Ségurel, Bon, 2017). Первичная гиполактазия (ОММ: 223100) проявляется целым рядом симптомов (вздутием кишечника, тошнотой, диареей) после употребления молока и молочных продуктов. Вместе с тем обнаружено, что этнорегиональные группы населения мира различаются по способности метаболизировать лактозу (Evershed et al., 2022). Эта способность, или персистенция лактазы (ПЛ), имеет наследственную природу. Одним из основных вариантов генетического полиморфизма, строго ассоциированного с ПЛ, является вариант Т в локусе rs4988235 гена *MCM6*, который регулирует экспрессию гена *LCT* (Enattah et al., 2002; Olds, Sibley, 2003; Troelsen et al., 2003). Несмотря на то что этот генетический вариант находится на расстоянии примерно в 14 тыс. пар нуклеотидов (п. н.) от гена *LCT* (из-за чего часто обозначается как –13910*Т), он ответственен за повышение ферментативной активности лактазы, расщепляющей лактозу на молекулы глюкозы и галактозы.

Самые низкие показатели ПЛ характерны для населения Восточной Азии, а самые высокие – для европейцев (Liebert et al., 2017). Это связано с тем, что, согласно археологическим данным, молочное животноводство возникло, по всей видимости, в степной зоне Северного Кавказа и Причерноморья примерно 4–5 тыс. лет назад (л. н.) (Scott et al., 2022). Палеогеномные данные свидетельствуют, что частота связанного с ПЛ варианта rs4988235-Т начала увеличиваться примерно 6 тыс. л. н. в составе предковых геномных компонентов ЕНГ и СНГ, характерных для восточноевропейских и кавказских охотников-собирателей соответственно (Segurel et al., 2020; Irving-Pease et al., 2024). Было выявлено также сцепление между вариантами полиморфизма в локусах rs4988235 и rs1438307, причем рост частоты аллеля rs1438307-Т начался намного раньше – примерно 12 тыс. л. н. (Irving-Pease et al., 2024). В отношении варианта rs1438307-Т высказано предположение о том, что он возник в результате адаптации древних людей к голоданию и воздействию патогенов, поскольку отмечалось его участие в регуляции энергетических затрат организма и развитии метаболических заболеваний (Evershed et al., 2022).

Несмотря на высокий интерес к генетическим аспектам проблемы гиполактазии в популяциях человека со стороны генетического и медицинского научного сообщества, многие регионы мира остаются малоисследованными (Liebert et al., 2017; Anguita-Ruiz et al., 2020). Цель настоящей работы – попытка обобщить результаты исследований полиморфизма генов *LCT* и *MCM6*, имеющих непосредственное отношение к персистенции лактазы, в популяциях коренного населения Сибири – одного из малоизученных регионов.

Распространенность вариантов полиморфизма локуса rs4988235 в современных и древних популяциях Северной Азии

Генетико-эпидемиологические исследования показали, что в популяциях европейской части России первичная гиполактазия детерминируется преимущественно или исключительно аллелем rs4988235-С гена *MCM6* (Боринская и др., 2006; Kovalenko et al., 2023), и, соответственно, ПЛ определяется аллелем rs4988235-Т. Однако в восточноазиатских популяциях, включая сибирские группы, эта взаимосвязь не столь очевидна – некоторые популяции, например буряты и уйгуры, демонстрируют высокие (на уровне 95 %) частоты варианта rs4988235-С на фоне пониженной распространенности гиполактазии (Боринская и др., 2006; Соколова и др., 2007). В связи с этим высказывалось предположение о том, что меньшая частота гиполактазии у некоторых народов Сибири и Центральной Азии связана с присутствием не только варианта rs4988235-Т, но и каких-то других генетических ПЛ-маркеров (Соколова и др., 2007).

К настоящему времени установлено, что в этнических группах Африки и Ближнего Востока распространены, помимо аллеля rs4988235-Т, некоторые другие варианты генетического полиморфизма, определяющие способность расщепления лактозы, например в локусах rs41525747, rs41380347, rs145946881 и rs182549 гена *MCM6* (Ingram et al., 2007; Tishkoff et al., 2007). Между тем сведения об ассоциативных связях между вариантами генетического полиморфизма и ПЛ у населения Восточной Азии довольно противоречивы. Так, в популяциях Центральной Азии – в смешанной выборке таджиков и узбеков, а также у казахов – случаи обнаружения варианта rs4988235-Т (с частотой 10 и 16.5 % соответственно) довольно хорошо коррелировали со способностью усваивать лактозу (11–30 % у таджиков и узбеков и 25–32 % у казахов) (Heuer

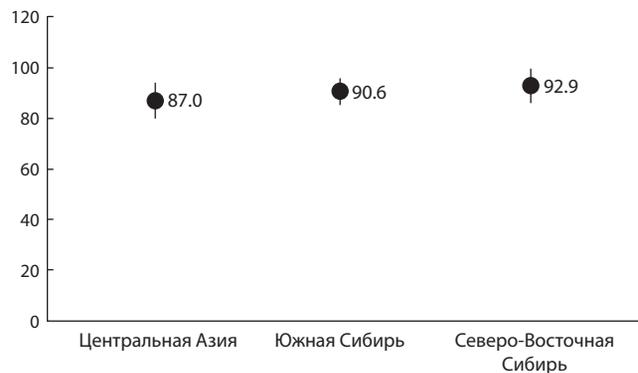
et al., 2011). Также на уровне 30 % усваивают лактозу и тибетцы, среди которых распространена традиция употребления, например, молока яка, однако у них отсутствуют варианты полиморфизма rs4988235-Т и rs182549-Т, выявленные в соседних популяциях Северного Китая с частотой 3.8 и 6.9 % соответственно (Xu et al., 2010; Peng et al., 2012). У тибетцев обнаружен свой собственный спектр аллелей энхансерного участка гена *MCM6*, предположительно, связанных с ПЛ, среди которых преобладает вариант –13838*А с частотой около 6.5 % (Peng et al., 2012).

Более детальное исследование генетической адаптации к потреблению молока у народов Центральной Азии, характеризующихся различным хозяйственным укладом, выявило, что скотоводы (казахи, киргизы, каракалпаки, буряты, монголы, алтайцы), рационы питания которых в значительной степени зависят от молочных продуктов, в большинстве своем не обладают высокой способностью метаболизировать лактозу в сравнении с земледельцами (туркменами, таджиками, узбеками), которые показывают более высокую распространенность варианта rs4988235-Т (Sequre et al., 2020). Относительно низкой частотой, ~10 %, этого генетического варианта также характеризуются этнические группы жителей Южной Сибири (хакасы, шорцы, тубалары), ведущих полукочевой образ жизни и занимающихся лесными промыслами и таежной охотой (Sequre et al., 2020). Таким образом, из полученных данных следует, что частота встречаемости варианта rs4988235-Т в популяциях Центральной Азии и Сибири не особо зависит от хозяйственного уклада и уровня потребления молока.

В табл. 1 приводятся данные о распределении варианта rs4988235-С в различных выборках коренного населения Северо-Восточного Китая, Центральной Азии и Сибири. Частота этого варианта в популяциях изменяется от 70 до 100 %, однако если выборки разделить на три региональные группы, то заметен рост частоты варианта rs4988235-С с юга на северо-восток Сибири (см. рисунок).

В Центральной Азии частота аллеля rs4988235-С составляет 87.0 ± 2.0 %, в Южной Сибири – 90.6 ± 1.7 % и в Северо-Восточной Сибири – 92.9 ± 2.3 %. Соответственно, в таком же географическом направлении убывает способность населения метаболизировать лактозу. Вместе с тем необходимо отметить, что различия по частоте аллелей локуса rs4988235 статистически значимы только между популяциями Центральной Азии и Сибири (и южной, и северо-восточной ее частей; $P < 10^{-5}$, точный тест Фишера), а две сибирские группы популяций между собой не различаются ($P = 0.09$). Тем не менее нужно заметить, что частота аллелей может варьировать в разных выборках в пределах одной этнической группы – как, например, в случае казахов, бурят и особенно чукчей (см. табл. 1). Помимо случайных факторов (преимущественно для малых выборок), вклад в такого рода гетерогенность частот может вносить метисация с представителями этнических групп, для которых характерна более высокая встречаемость варианта rs4988235-Т.

Очень наглядно это продемонстрировано в исследовании полиморфизма локуса rs4988235 у ненцев, основным занятием которых является оленеводство, однако ненцы практически не пьют молоко (Khabarova et al., 2012). По



Распределение варианта rs4988235-С в региональных группах Сибири и Центральной Азии.

Показана средняя частота генетического варианта (в %) и границы стандартного отклонения частоты.

всей видимости, главным образом это связано с очень высокой непереносимостью лактозы – частота варианта rs4988235-С у ненцев, имеющих всех четырех бабушек и дедушек ненецкого происхождения, составляет 92.7 % (частота генотипа rs4988235-СС – 90 %). Между тем частота аллеля rs4988235-С в группе ненцев, имеющих одного и более родственника не ненецкого происхождения, снижается до 73 % (Khabarova et al., 2012). В межэтнических браках с ненцами в основном участвуют коми и северные русские, частота аллеля rs4988235-Т у которых находится на уровне 35–42 % (Khabarova et al., 2011). Таким образом, некоторое снижение гиполактазии у народов Крайнего Севера Европы и Сибири можно объяснить брачными контактами с пришлым населением восточноевропейского происхождения начиная с XVII в. в связи с продвижением русских первопроходцев и особенно интенсивно в советское время.

Длительность и интенсивность контактов с восточными европейцами, очевидно, были выше на территории Юго-Западной Сибири и Центральной Азии, принимая во внимание миграции населения восточноевропейских степей в эпоху бронзового века. Как отмечалось выше, согласно палеогеномным данным, появление мутации rs4988235-Т регистрируется примерно 6 тыс. л. н., предположительно, у древнего населения Северного Причерноморья, а позже этот вариант полиморфизма распространился по всей Северной Евразии – от Испании до Казахстана (Sequre et al., 2020; Irving-Pease et al., 2024). Причем в Европе увеличению частоты варианта rs4988235-Т, определяющего стабильную активность лактазы, необходимой для усвоения молока взрослыми, способствовал положительный отбор, обусловленный недостатком витамина D в высоких широтах и необходимостью повышенного поступления кальция из молока (Козлов, Вершубская, 2017).

Анализ палеогеномных данных, находящихся в базе данных AADR (Allen Ancient DNA Resource, <https://reich.hms.harvard.edu/>), показал, что первые случаи появления аллеля rs4988235-Т регистрируются у древнего населения Европы – на территории Украины (~6 тыс. л. н.), Ирландии (5.5 тыс. л. н.), а от 4.5 тыс. л. н. и позже – в Литве, Германии, Чехии, Эстонии, России. В Восточной Азии вариант rs4988235-Т впервые обнаружен у представителя ботай-

ской археологической культуры Северного Казахстана (5.3 тыс. л. н.). В Центральной Азии (у предков казахов, киргизов, монголов, туркмен, узбеков, таджиков) в интервале от 0.5 до 5.3 тыс. л. н. частота варианта rs4988235-Т составляла 4.2 %, а, по современным данным (см. табл. 1), ее величина оценивается примерно в 13 %. Предполагается, что в Центральной Азии эта мутация уже с железного века была распространена с частотой около 5 % (Segurel et al., 2020). Таким образом, если бы этот вариант полиморфизма находился под сильным селективным давлением, то у него должно было быть достаточно времени, чтобы

достичь высоких частот в современных популяциях – 51 %, по оценкам L. Segurel с коллегами (2020). Однако этого не произошло, в связи с чем правомочен вывод о том, что вариант rs4988235-Т не испытал существенного селективного давления у населения Центральной Азии, в отличие от европейцев и некоторых популяций Африки и Ближнего Востока (Segurel et al., 2020).

Согласно сведениям базы данных AADR, у древнего населения Сибири и Урала (в интервале 0.5–10 тыс. л. н.) вариант rs4988235-Т был распространен с частотой 1.8 %, но только на западе этой территории. Все случаи этого

Таблица 1. Частота аллеля rs4988235-С в популяциях Северной Азии

Этническая группа	Размер выборки, <i>N</i>	Частота аллеля rs4988235-С	Литературный источник
Таджики (Узбекистан, Таджикистан)	254	0.82	Segurel et al., 2020
Узбеки (Узбекистан)	45	0.76	Segurel et al., 2020
Туркмены (Узбекистан)	50	0.80	Segurel et al., 2020
Казахи (Китай)	94	0.95	Sun et al., 2007
Казахи (Узбекистан)	83	0.83	Heyer et al., 2011
Казахи (Узбекистан)	159	0.79	Segurel et al., 2020
Казахи (Казахстан)	34	0.88	Соколова и др., 2007
Алтайские казахи	128	0.91	Пилипенко и др., 2016
Киргизы (Киргизия)	201	0.88	Segurel et al., 2020
Каракалпаки (Узбекистан)	45	0.93	Segurel et al., 2020
Уйгуры (Казахстан)	30	0.95	Соколова и др., 2007
Монголы (Китай)	82	0.98	Sun et al., 2007
Монголы (Монголия)	32	0.88	Segurel et al., 2020
Маньчжуры (Китай)	75	1.0	Sun et al., 2007
Орочены (Китай)	45	0.99	Sun et al., 2007
Нанайцы (Китай)	77	1.0	Sun et al., 2007
Алтайцы южные	24	0.85	Cardona et al., 2014
Алтайцы южные	62	0.92	Segurel et al., 2020
Алтайцы северные	29	0.93	Segurel et al., 2020
Шорцы	24	0.94	Cardona et al., 2014
Шорцы	29	0.90	Segurel et al., 2020
Хакасы	29	0.86	Segurel et al., 2020
Хакасы	64	0.92	Пилипенко и др., 2016
Буряты	78	0.95	Соколова и др., 2007
Буряты	24	0.98	Cardona et al., 2014
Буряты	28	0.82	Segurel et al., 2020
Якуты	22	0.93	Cardona et al., 2014
Якуты	55	0.95	Liebert et al., 2017
Якуты	25	0.94	Bersaglieri et al., 2004
Эвенки западные	24	0.96	Cardona et al., 2014
Эвены	24	0.96	Cardona et al., 2014
Коряки	25	0.96	Cardona et al., 2014
Чукчи	35	0.94	Боринская и др., 2006
Чукчи	14	0.75	Cardona et al., 2014
Эскимосы	19	0.97	Cardona et al., 2014

Таблица 2. Частоты аллелей rs4988235-T и rs182549-A в популяциях Сибири, по данным (Cardona et al., 2014)

Этническая группа	Размер выборки, N	Частота аллеля	
		rs4988235-T	rs182549-A
Алтайцы южные	24	0.15	0.15
Шорцы	24	0.06	0.06
Буряты	24	0.02	0.02
Якуты	22	0.07	0.07
Эвенки западные	24	0.04	0.04
Эвены	24	0.04	0.04
Коряки	25	0.04	0.04
Чукчи	14	0.25	0.25
Эскимосы	19	0.03	0.05

аллеля зарегистрированы примерно 3.1–3.8 тыс. л. н. у представителей карасукской (Юго-Западная Сибирь) и синташтинской (Южный Урал) археологических культур. У современного коренного населения Сибири средняя частота варианта rs4988235-T составляет 0.8 % (см. табл. 1). Таким образом, у сибирских народов за прошедшие 3 тыс. лет частота аллеля, способствующего усилению ферментативной активности лактазы, не увеличилась, несмотря на произошедшие изменения в диете и рост потребления молочных продуктов. Все это свидетельствует о том, что в популяциях Сибири аллель rs4988235-T ведет себя как нейтральный вариант генетического полиморфизма.

Возвращаясь к вопросу о возможных дополнительных вариантах полиморфизма энхансерной области гена *MCM6* у населения Восточной Азии, необходимо отметить, что такого рода скрининг проводился в отношении нескольких локусов, например rs41525747, rs41380347, rs869051967, rs145946881, rs182549 (Xu et al., 2010; Liebert et al., 2017; Anguita-Ruiz et al., 2020). Полиморфизм энхансерного элемента гена *LCT* изучался также в двух популяциях коренного населения Южной Сибири – у алтайских казахов и хакасов (Пилипенко и др., 2016). Однако частоты аллелей, потенциально связанных с ПЛ, как правило, были очень низкими. Исключение составляет только локус rs182549, в отношении которого сообщалось, что в некоторых восточноазиатских популяциях аллель rs182549-A даже более информативен, чем rs4988235-T, поскольку аллель rs182549-A отмечался даже в отсутствие аллеля rs4988235-T (Sun et al., 2007; Mattar et al., 2010; Xu et al., 2010). Аналогичный вывод предлагался и для некоторых популяций африканского, европейского и западноазиатского происхождения (Bersaglieri et al., 2004; Coelho et al., 2005; Raz et al., 2013). Однако это противоречит предложенному ранее заключению о существовании полного неравновесия по сцеплению между вариантами полиморфизма rs4988235-T и rs182549-A (Enattah et al., 2002; Troelsen et al., 2003), в том числе в восточноазиатских популяциях (Kato et al., 2018).

Анализ данных о распределении частот вариантов rs4988235-T и rs182549-A в этнических группах Сибири, по данным (Cardona et al., 2014), также показывает наличие сцепления между указанными аллелями – из

деяти исследованных популяций лишь в одном случае (у эскимосов) частота аллеля rs182549-A была выше, чем у аллеля rs4988235-T (табл. 2). Таким образом, представляется маловероятным, что персистенция лактазы у коренного населения Сибири может быть обусловлена аллелем rs182549-A.

Полиморфные варианты, в том числе архаичные, генов *LCT* и *MCM6* у коренного населения Сибири

Результаты анализа полиморфизма экзонов и прилегающих к ним интронов генов *MCM6* и *LCT* у коренного населения Сибири свидетельствуют о возможности существования в восточноазиатских популяциях вариантов полиморфизма, потенциально связанных с метаболизмом лактозы. В табл. 3 приведены данные о распространенности вариантов полиморфизма гена *LCT* и *MCM6* у 102 представителей коренного населения Северо-Восточной (эскимосы, чукчи, коряки), Центральной (эвены, эвенки, якуты), Южной (тувинцы, шорцы, алтайцы, буряты) и Западной (кеты, ханты, манси, селькупы, ненцы) Сибири по результатам исследования полногеномной изменчивости (Pagani et al., 2016). В гене *LCT* выявлен 21 полиморфный локус, в гене *MCM6* – 7 локусов. Большая часть полиморфных вариантов, обнаруженных у коренного населения Сибири, относится к числу полиморфизмов, распространенных как в восточноазиатских, так и в европейских популяциях. Редкие варианты, характерные только для населения Восточной Азии, найдены в локусах rs201668742, rs144864087 и rs3739021; характерные только для европейцев – в локусе rs34307240.

Однако обращает на себя внимание группа полиморфных вариантов в локусах rs79023654 гена *LCT* и rs4988285, rs2070069, rs3087353 и rs2070068 – гена *MCM6* (отмечены полужирным в табл. 3). Локусы rs79023654, rs4988285 и rs2070069 присутствуют в некодирующей области генов; локусы rs3087353 и rs2070068 – в экзонах, но нуклеотидные замены в них не приводят к заменам аминокислот. Указанные в табл. 3 аллели находятся в сцепленном виде как у представителей коренного населения Сибири, так и в других популяциях Восточной Азии – у японцев, корейцев, вьетнамцев (см. табл. 3 и 4). В отношении сибир-

Таблица 3. Варианты полиморфизма экзонов и прилегающих к ним интронов генов *LCT* и *MCM6* и их частота (в %) в популяциях Евразии

Вариант полиморфизма	Ген	СВС (N = 25)	ЦС (N = 29)	ЮС (N = 28)	ЗС (N = 20)	ВАЗ	ЕВР
rs62170085-G	<i>LCT</i>	6.0	0	0	2.5	0.26	2.84
rs1042712-C	<i>LCT</i>	0	6.9	14.3	10.0	21.7	19.4
rs2278544-G	<i>LCT</i>	60.0	51.7	64.3	67.5	43.3	68.6
rs3213890-A	<i>LCT</i>	0	6.9	14.3	10.0	20.1	19.5
rs2322659-C	<i>LCT</i>	62.0	58.6	64.3	70.0	45.6	66.5
rs2304371-G	<i>LCT</i>	0	8.6	21.4	12.5	22.6	23.3
rs3739022-A	<i>LCT</i>	36.0	32.8	12.5	20.0	21.5	13.9
rs201668742-T	<i>LCT</i>	0	5.2	0	0	0.03	0
rs144864087-C	<i>LCT</i>	4.0	6.9	7.1	5.0	1.03	0
rs79023654-A	<i>LCT</i>	4.0	10.3	10.7	7.5	16.2	0
rs35093754-C	<i>LCT</i>	0	1.7	7.1	2.5	5.04	2.92
rs6719488-T	<i>LCT</i>	60.0	48.3	57.1	62.5	39.7	62.6
rs2322812-G	<i>LCT</i>	36.0	32.8	12.5	17.5	21.5	13.9
rs2874874-C	<i>LCT</i>	36.0	32.8	12.5	17.5	21.5	13.9
rs7579771-A	<i>LCT</i>	40.0	51.7	44.6	37.5	60.4	37.4
rs2164210-C	<i>LCT</i>	60.0	48.3	55.4	62.5	39.7	62.6
rs60376570-A	<i>LCT</i>	36.0	32.8	12.5	17.5	21.5	13.9
rs3816088-C	<i>LCT</i>	0	1.7	7.1	2.5	5.04	3.0
rs3754689-T	<i>LCT</i>	4.0	19.0	26.8	20.0	37.7	20.2
rs2236783-A	<i>LCT</i>	54.0	48.3	51.8	57.5	37.01	62.7
rs34307240-A	<i>LCT</i>	2.0	0	1.8	0	0	0.95
rs4988285-A	<i>MCM6</i>	4.0	10.3	10.7	7.5	16.2	0
rs3739021-A	<i>MCM6</i>	0	1.7	3.6	2.5	0.17	0
rs3087350-T	<i>MCM6</i>	0	1.7	7.1	2.5	5.2	3.0
rs2070069-G	<i>MCM6</i>	4.0	10.3	10.7	7.5	16.2	0
rs3087353-T	<i>MCM6</i>	4.0	10.3	12.5	7.5	15.7	0
rs2070068-A	<i>MCM6</i>	4.0	10.3	12.5	7.5	15.8	0
rs1057031-A	<i>MCM6</i>	0	8.6	14.3	7.5	21.3	20.5

Примечание. СВС – Северо-Восточная Сибирь; ЦС – Центральная Сибирь; ЮС – Южная Сибирь; ЗС – Западная Сибирь; ВАЗ – Восточная Азия; ЕВР – Европа. Для популяций Сибири частоты приводятся по работе (Pagani et al., 2016), для Восточной Азии и Европы – по базе данных dbSNP.

Таблица 4. Частота (в %) вариантов rs79023654-A, rs4988285-A, rs2070069-G, rs3087353-T и rs2070068-A в популяциях мира

Регион/страна	rs79023654-A	rs4988285-A	rs2070069-G	rs3087353-T	rs2070068-A
Европа	0	0	0	0	0
Сибирь	8.3	8.3	8.3	8.8	8.8
Восточная Азия	16.2	16.2	16.2	15.7	15.8
Япония	13.9	13.9	13.9	13.9	13.9
Вьетнам	17.1	17.1	11.2	12.8	13.1
Южная Корея	18.4	18.5	18.6	18.5	18.5
Южная Азия	1.1	0.58	0.58	0.58	0.58
Африка	0	0	0	0	24.7

Примечание. Популяционные частоты приводятся по базе данных dbSNP, для популяций Сибири – по работе (Pagani et al., 2016).

ских индивидуумов известно, что все эти аллели входят в состав генотипа rs4988235-CC, определяющего состояние первичной гиполактазии. Локус rs79023654 гена *LCT* находится на расстоянии примерно 29.7 тыс. п. н. от локуса rs4988285 гена *MCM6*, а сами полиморфные локусы внутри гена *MCM6* расположены друг от друга на расстоянии примерно 26.5 тыс. п. н. Причем локусы rs4988285 и rs2070069 находятся в области энхансера, регулирующего активность гена *LCT*. Все это свидетельствует о возможной функциональной значимости вариантов полиморфизма выявленного гаплотипа.

Анализ сведений из базы генетических данных dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>) показал, что варианты rs79023654-A, rs4988285-A, rs2070069-G и rs3087353-T характерны только для населения Восточной Азии и с небольшой частотой (около 1 %) отмечались в популяциях Южной Азии (табл. 4). Однако пятый из этой группы аллель – rs2070068-A – обнаружен с высокой частотой (24.7 %) в африканских популяциях (см. табл. 4). Из такого распределения можно сделать вывод, если основываться на сценарии заселения человеком Евразии из Африки, о том, что восточноазиатский гаплотип rs79023654-A, rs4988285-A, rs2070069-G, rs3087353-T сформировался на основе предковых (африканских) гаплотипов, которые характеризовались вариантом rs2070068-A. Однако анализ палеогеномных данных (база данных AADR) показал, что вариант rs2070068-A появился в Африке намного позже, чем в Евразии. Самая ранняя находка этого аллеля в Африке связана с севером континента (на территории Марокко) примерно 14.5 тыс. л. н., остальные случаи обнаружены примерно 9 тыс. л. н. и позже. Зато оказалось, что в Евразии этим вариантом полиморфизма гена *MCM6* характеризовались денисовцы и неандертальцы (особи, жившие в интервале примерно от 40 до 110 тыс. л. н.), а также многие наиболее древние представители *Homo sapiens* в Европе и Восточной Азии (возрастом примерно от 34 до 44 тыс. л. н.).

Более детальный анализ, выполненный с помощью информации из баз данных, включающих палеогеномные последовательности (Denisova Variants Track Settings; <https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTrackUi?db=hg19&g=dhcVcfDenisovaPinky>), показал, что у денисовцев и неандертальцев был распространен *MCM6*-гаплотип: rs4988285-A, rs2070069-G, rs3087353-T, rs2070068-A. Локус rs79023654 гена *LCT* попал в область секвенирования с очень низким покрытием, поэтому наличие полиморфизма в этом локусе у денисовцев и неандертальцев остается под вопросом.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что обнаруженный у населения Восточной Азии (и в значительно меньшей мере Южной Азии) гаплотип гена *MCM6* является архаичным. Он мог быть либо унаследованным от общего предка *H. sapiens*, неандертальцев и денисовцев (примерно 600 тыс. л. н. от момента дивергенции предка *H. sapiens* от предков неандертальцев и денисовцев (Zeberg et al., 2024)), либо приобретенным в результате гибридизации с неандертальцами или денисовцами. Учитывая восточноазиатское распространение архаичного гаплотипа, более вероятной представляется интрогрессия от денисовцев. В свою очередь, установле-

но, что неандертальцы и денисовцы тоже обменивались генами, например, примерно 80–90 тыс. л. н. на юге Сибири (Slon et al., 2018). Поэтому переход вариантов полиморфизма от денисовцев к неандертальцам тоже вполне вероятен.

В последние годы проводится работа по каталогизации архаичных вариантов генетического полиморфизма, найденных в генофонде современных людей (<https://bioinf.eva.mpg.de/catalogbrowser>), однако неполнота такого рода сведений зависит от степени изученности популяций (Zeberg et al., 2024). Очевидно, что по мере географического расширения геномных исследований эта база данных станет намного полнее. Уже сейчас есть интересные находки редких предковых вариантов полиморфизма в далеко разобщенных популяциях, например идентичных аллелей ряда генов у южноафриканских койсанов и филиппинских аэта (Zeberg et al., 2024).

Имеется много информации о генетических вариантах, унаследованных современными людьми от неандертальцев, особенно в связи с преимуществами, которые люди получили в результате смешения, в отношении метаболизма, работы органов чувств, в частности ощущения боли, иммунитета (в том числе SARS-CoV-2), экспрессии некоторых генов (Telis et al., 2020; Zeberg et al., 2020, 2024; Pairo-Castineira et al., 2021; Haeggström et al., 2022).

Значительно меньше известно о функциональном проявлении генетического влияния денисовцев. Основные примеры такого влияния связаны с адаптацией к условиям высокогорья и холоду. Так, у жителей Тибета обнаружен участок ДНК денисовцев длиной примерно 33 тыс. п. н., который кодирует индуцируемый гипоксией фактор транскрипции EPAS1, участвующий в адаптации к низкому уровню кислорода (Zhang et al., 2021). У эскимосов Гренландии с высокой частотой найден участок ДНК денисовцев длиной примерно 28 тыс. п. н., включающий в состав гены *WARS* и *TBX15*; предполагается, что эти варианты полиморфизма способствуют адаптации арктических аборигенов к низким температурам (Racimo et al., 2017). По всей видимости, и в случае архаичного гаплотипа гена *MCM6*, обнаруженного у населения Восточной Азии, представляется вполне вероятным, что с его помощью реализуется некая программа регуляции ферментативной активности лактазы, которая не потеряла актуальности и в наше время. Для прояснения деталей ее работы необходимо проведение комплексных медико-генетических, биохимических и физиологических исследований носителей данного гаплотипа.

Заключение

Результаты обзора данных об изменчивости генов *LCT* и *MCM6* свидетельствуют о том, что коренное население Сибири издревле характеризовалось низкой частотой варианта rs4988235-T, способствующего усилению ферментативной активности лактазы. Некоторое увеличение со временем частоты этого аллеля в популяциях Центральной Азии и Юго-Западной Сибири связано с распространением на восток древнего населения степей Восточной Европы начиная с эпохи бронзового века (Heyer et al., 2011; Пилипенко и др., 2016; Segurel et al., 2020). Однако вариант rs4988235-T не достиг высоких частот в по-

пуляциях Центральной Азии, в отличие от Европы, что свидетельствует об отсутствии существенного селективного давления на этот вариант полиморфизма у населения Центральной Азии (Segurel et al., 2020). До сих пор неясно, почему в различных группах восточноазиатского населения, традиционно употребляющего молочные продукты, не выработались специфические варианты генетического полиморфизма, позволяющие метаболизировать лактозу. Одним из объяснений является гипотеза о культурной адаптации населения Центральной Азии, включающей в себя формирование культуры использования бактерий для сбраживания лактозы во время ферментации, что способствовало заселению кишечника специфической микрофлорой (Segurel et al., 2020).

Вместе с тем в регуляцию экспрессии генов метаболизма лактозы могут быть вовлечены и некоторые эпигенетические механизмы (в основном метилирование ДНК) (Labrie et al., 2016). Продемонстрировано также, что характер метилирования ДНК в энхансерных и промоторных участках гена *LCT* достаточно хорошо предсказывает фенотипы лактазы и, по всей видимости, эпигенетические изменения играют большую роль в регуляции лактазной недостаточности (Leseva et al., 2018). Таким образом, оба подхода – и генетический, и эпигенетический – должны быть использованы для исследований функциональной значимости вариантов полиморфизма, потенциально связанных с ПЛ, – в том числе архаичных генетических вариантов, которые, как показало настоящее исследование, все еще имеют некоторое распространение в популяциях человека.

Список литературы / References

- Боринская С.А., Ребриков Д.В., Нефёдова В.В., Кофиади И.А., Соколова М.В., Колчина Е.В., Куликова Е.А., Чернышов В.Н., Куцев С.И., Полоников А.В., Иванов В.П., Козлов А.И., Янковский Н.К. Молекулярная диагностика и распространенность первичной гиполактазии в популяциях России и сопредельных стран. *Молекуляр. биология*. 2006;40(6):1031-1036 [Borinskaya S.A., Rebrikov D.V., Nefedova V.V., Kofiadi I.A., Sokolova M.V., Kolchina E.V., Kulikova E.A., Chernyшов V.N., Kutsev S.I., Polonikov A.V., Ivanov V.P., Kozlov A.I., Yankovsky N.K. Molecular diagnosis and frequencies of primary hypolactasia in populations of Russia and neighboring countries. *Mol. Biol.* 2006; 40(6):931-935. DOI 10.1134/S0026893306060124]
- Козлов А.И., Вершубская Г.Г. D-витаминный статус и персистенция лактазы в европейских популяциях (обзор литературы с элементами мета-анализа). *Вестн. Моск. ун-та. Серия XXIII. Антропология*. 2017;3:68-75 [Kozlov A.I., Verzhubskaya G.G. D-vitamin status and lactase persistence in European populations (review with the elements of meta-analysis). *Vestnik Moskovskogo Universiteta. Seria XXIII. Antropologia = Moscow University Anthropology Bulletin*. 2017;3:68-75 (in Russian)]
- Пилипенко И.В., Пристяжнюк М.С., Кобзев В.Ф., Воевода М.И., Пилипенко А.С. Полиморфизм регуляторной области гена *LCT* в некоторых тюркоязычных популяциях Алтае-Саянского региона. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2016;20(6): 887-893. DOI 10.18699/VJ16.209 [Pilipenko I.V., Pristyazhnyuk M.S., Kobzev V.F., Voevoda M.I., Pilipenko A.S. Polymorphism of the *LCT* gene regulatory region in Turkic-speaking populations of the Altay-Sayan region (southern Siberia). *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2016;20(6):887-893. DOI 10.18699/VJ16.209 (in Russian)]
- Соколова М.В., Васильев Е.В., Козлов А.И., Ребриков Д.В., Сенкеева С.С., Кожекбаева Ж.М., Люндуп А.В., Свечникова Н.С., Огурцов П.П., Хуснутдинова Э.К., Янковский Н.К., Боринская С.А. Полиморфизм C/T-13910 регуляторного участка гена лактазы *LCT* и распространенность гиполактазии в популяциях Евразии. *Экол. генетика*. 2007;5:25-34. DOI 10.17816/ecogen 5325-34 [Sokolova M.V., Vasilyev E.V., Kozlov A.I., Rebrikov D.V., Senkeeva S.S., Kozhekbaeva Zh.M., Lyundup A.V., Svechnikova N.S., Ogurtsov P.P., Khusnutdinova E.K., Yankovsky N.K., Borinskaya S.A. Polymorphism C/T-13910 of the *LCT* gene regulatory region and lactase deficiency in Eurasian populations. *Ekologicheskaya Genetika = Ecological Genetics*. 2007;5:25-34. DOI 10.17816/ecogen5325-34 (in Russian)]
- Anguita-Ruiz A., Aguilera C.M., Gil Á. Genetics of lactose intolerance: an updated review and online interactive world maps of phenotype and genotype frequencies. *Nutrients*. 2020;12(9):2689. DOI 10.3390/nu12092689
- 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;74:1111-1120. DOI 10.1086/421051
- Cardona A., Pagani L., Antao T., Lawson D.J., Eichstaedt C.A., Yngvadottir B., Shwe M.T.T., Wee J., Romero I.G., Raj S., Metspalu M., Villems R., Willerslev E., Tyler-Smith C., Malyarchuk B.A., Derenko M.V., Kivisild T. Genome-wide analysis of cold adaption in indigenous Siberian populations. *PLoS One*. 2014;9:e98076. DOI 10.1371/journal.pone.0098076
- Coelho M., Luiselli D., Bertorelle G., Lopes A.I., Seixas S., Destro-Bisoli G., Rocha J. Microsatellite variation and evolution of human lactase persistence. *Hum. Genet.* 2005;117(4):329-339. DOI 10.1007/s00439-005-1322-z
- 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;30(2):233-237. DOI 10.1038/ng826
- Evershed R.P., Davey Smith G., Roffet-Salque M., Timpson A., Diekmann Y., Lyon M.S., Cramp L.J.E., ... Tasić N., van Wijk I., Vostrovská I., Vuković J., Wolfram S., Zeeb-Lanz A., Thomas M.G. Dairying, diseases and the evolution of lactase persistence in Europe. *Nature*. 2022;608(7922):336-345. DOI 10.1038/s41586-022-05010-7
- Haeggström S., Ingelman-Sundberg M., Pääbo S., Zeberg H. The clinically relevant CYP2C8*3 and CYP2C9*2 haplotype is inherited from Neandertals. *Pharmacogenomics J.* 2022;22(4):247-249. DOI 10.1038/s41397-022-00284-6
- Heyer E., Brazier L., Ségurel L., Hegay T., Austerlitz F., Quintana-Murci L., Georges M., Pasquet P., Veuille M. Lactase persistence in Central Asia: phenotype, genotype, and evolution. *Hum. Biol.* 2011; 83(3):379-392. DOI 10.3378/027.083.0304
- Ingram C.J., Elamin M.F., Mulcare C.A., Weale M.E., Tarekegn A., Raga T.O., Bekele E., Elamin F.M., Thomas M.G., Bradman N., Swallow D.M. A novel polymorphism associated with lactose tolerance in Africa: multiple causes for lactase persistence? *Hum. Genet.* 2007;120(6):779-788. DOI 10.1007/s00439-006-0291-1
- Irving-Pease E.K., Refoyo-Martínez A., Barrie W., Ingason A., Pearson A., Fischer A., Sjögren K.G., ... Korneliussen T., Werge T., Alentoft M.E., Sikora M., Nielsen R., Racimo F., Willerslev E. The selection landscape and genetic legacy of ancient Eurasians. *Nature*. 2024;625(7994):312-320. DOI 10.1038/s41586-023-06705-1
- Kato K., Ishida S., Tanaka M., Mitsuyama E., Xiao J.Z., Odamaki T. Association between functional lactase variants and a high abundance of *Bifidobacterium* in the gut of healthy Japanese people. *PLoS One*. 2018;13(10):e0206189. DOI 10.1371/journal.pone.0206189
- Khabarova Y., Tornianen S., Tuomisto S., Järvelä I., Karhunen P., Isokoski M., Mattila K. Lactase non-persistent genotype influences milk consumption and gastrointestinal symptoms in Northern Russians. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:124. DOI 10.1186/1471-230X-11-124

- Khabarova Y., Grigoryeva V., Tuomisto S., Karhunen P.J., Mattila K., Isokoski M. High prevalence of lactase non-persistence among indigenous nomadic Nenets, north-west Russia. *Int. J. Circumpolar Health*. 2012;71(1):1-6. DOI 10.3402/ijch.v71i0.17898
- Kovalenko E., Vergasova E., Shoshina O., Popov I., Ilinskaya A., Kim A., Plotnikov N., Barenbaum I., Elmuratov A., Ilinsky V., Volokh O., Rakitko A. Lactase deficiency in Russia: multiethnic genetic study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2023;77(8):803-810. DOI 10.1038/s41430-023-01294-8
- Labrie V., Buske O.J., Oh E., Jeremian R., Ptak C., Gasiunas G., Maleckas A., Petereit R., Žvirbliene A., Adamonis K., Kriukienė E., Koncevičius K., Gordevičius J., Nair A., Zhang A., Ebrahimi S., Oh G., Šikšnyš V., Kupčinskas L., Brudno M., Petronis A. Lactase nonpersistence is directed by DNA-variation-dependent epigenetic aging. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2016;23(6):566-573. DOI 10.1038/nsmb.3227
- Leseva M.N., Grand R.J., Klett H., Boerries M., Busch H., Binder A.M., Michels K.B. Differences in DNA methylation and functional expression in lactase persistent and non-persistent individuals. *Sci. Rep.* 2018;8(1):5649. DOI 10.1038/s41598-018-23957-4
- Liebert A., López S., Jones B.L., Montalva N., Gerbault P., Lau W., Thomas M.G., Bradman N., Maniatis N., Swallow D.M. World-wide distributions of lactase persistence alleles and the complex effects of recombination and selection. *Hum. Genet.* 2017;136(11-12):1445-1453. DOI 10.1007/s00439-017-1847-y
- Mattar R., Monteiro M., Silva J.M., Carrilho F.J. LCT-22018G>A single nucleotide polymorphism is a better predictor of adult-type hypolactasia/lactase persistence in Japanese-Brazilians than LCT-13910C>T. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65(12):1399. DOI 10.1590/s1807-59322010001200030
- Olds L.C., Sibley E. Lactase persistence DNA variant enhances lactase promoter activity *in vitro*: functional role as a *cis* regulatory element. *Hum. Mol. Genet.* 2003;12(18):2333-2340. DOI 10.1093/hmg/ddg244
- Pagani L., Lawson D.J., Jagoda E., Mörseburg A., Eriksson A., Mitt M., Clemente F., ... Thomas M.G., Manica A., Nielsen R., Vilems R., Willerslev E., Kivisild T., Metspalu M. Genomic analyses inform on migration events during the peopling of Eurasia. *Nature*. 2016;538(7624):238-242. DOI 10.1038/nature19792
- Pairo-Castineira E., Clohisey S., Klaric L., Bretherick A.D., Rawlik K., Pasko D., Walker S., ... Maslove D., Ling L., McAuley D., Montgomery H., Walsh T., Pereira A.C., Renieri A.; GenOMICC Investigators; ISARIC4C Investigators; COVID-19 Human Genetics Initiative; 23andMe Investigators; BRACOVIC Investigators; GenCOVID Investigators; Shen X., Ponting C.P., Fawkes A., Tenesa A., Caulfield M., Scott R., Rowan K., Murphy L., Openshaw P.J.M., Semple M.G., Law A., Vitart V., Wilson J.F., Baillie J.K. Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19. *Nature*. 2021;591(7848):92-98. DOI 10.1038/s41586-020-03065-y
- Peng M.S., He J.D., Zhu C.L., Wu S.F., Jin J.Q., Zhang Y.P. Lactase persistence may have an independent origin in Tibetan populations from Tibet, China. *J. Hum. Genet.* 2012;57(6):394-397. DOI 10.1038/jhg.2012.41
- Racimo F., Gokhman D., Fumagalli M., Ko A., Hansen T., Moltke I., Albrechtsen A., Carmel L., Huerta-Sanchez E., Nielsen R. Archaic adaptive introgression in TBX15/WARS2. *Mol. Biol. Evol.* 2017;34(3):509-524. DOI 10.1093/molbev/msw283
- Raz M., Sharon Y., Yerushalmi B., Birk R. Frequency of LCT-13910C/T and LCT-22018G/A single nucleotide polymorphisms associated with adult-type hypolactasia/lactase persistence among Israelis of different ethnic groups. *Gene*. 2013;519(1):67-70. DOI 10.1016/j.gene.2013.01.049
- Scott A., Reinhold S., Hermes T., Kalmykov A.A., Belinskiy A., Buzhilova A., Berezina N., ... Krause R., Karapetian M., Stolarczyk E., Krause J., Hansen S., Haak W., Warinner C. Emergence and intensification of dairying in the Caucasus and Eurasian steppes. *Nat. Ecol. Evol.* 2022;6(6):813-822. DOI 10.1038/s41559-022-01701-6
- Ségurel L., Bon C. On the evolution of lactase persistence in humans. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2017;8:297-319. DOI 10.1146/annurev-genom-091416-035340
- Segurel L., Guarino-Vignon P., Marchi N., Lafosse S., Laurent R., Bon C., Fabre A., Hegay T., Heyer E. Why and when was lactase persistence selected for? Insights from Central Asian herders and ancient DNA. *PLoS Biol.* 2020;18(6):e3000742. DOI 10.1371/journal.pbio.3000742
- Slon V., Mafessoni F., Vernot B., de Filippo C., Grote S., Viola B., Hajdinjak M., Peyregre S., Nagel S., Brown S., Douka K., Higham T., Kozlikin M.B., Shunkov M.V., Derevianko A.P., Kelso J., Meyer M., Prüfer K., Pääbo S. The genome of the offspring of a Neanderthal mother and a Denisovan father. *Nature*. 2018;561(7721):113-116. DOI 10.1038/s41586-018-0455-x
- Sun H.M., Qiao Y.D., Chen F., Xu L.D., Bai J., Fu S.B. The lactase gene -13910T allele can not predict the lactase-persistence phenotype in north China. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2007;16(4):598-601
- Telis N., Aguilar R., Harris K. Selection against archaic hominin genetic variation in regulatory regions. *Nat. Ecol. Evol.* 2020;4(11):1558-1566. DOI 10.1038/s41559-020-01284-0
- Tishkoff S., Reed F., Ranciaro A., Voight B.F., Babbitt C.C., Silverman J.S., Powell K., Mortensen H.M., Hirbo J.B., Osman M., Ibrahim M., Omar S.A., Lema G., Nyambo T.B., Ghori J., Bumpstead S., Pritchard J.K., Wray G.A., Deloukas P. Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. *Nat. Genet.* 2007;39(1):31-40. DOI 10.1038/ng1946
- Troelsen J.T., Olsen J., Møller J., Sjöström H. An upstream polymorphism associated with lactase persistence has increased enhancer activity. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1686-1694. DOI 10.1053/j.gastro.2003.09.031
- Xu L., Sun H., Zhang X., Wang J., Sun D., Chen F., Bai J., Fu S. The -22018A allele matches the lactase persistence phenotype in northern Chinese populations. *Scand. J. Gastroenterol.* 2010;45(2):168-174. DOI 10.3109/00365520903414176
- Zeberg H., Dannemann M., Sahlholm K., Tsuo K., Maricic T., Wiebe V., Hevers W., Robinson H.P.C., Kelso J., Pääbo S. A Neanderthal sodium channel increases pain sensitivity in present-day humans. *Curr. Biol.* 2020;30(17):3465-3469.e4. DOI 10.1016/j.cub.2020.06.045
- Zeberg H., Jakobsson M., Pääbo S. The genetic changes that shaped Neandertals, Denisovans, and modern humans. *Cell*. 2024;187(5):1047-1058. DOI 10.1016/j.cell.2023.12.029
- Zhang X., Witt K.E., Banuelos M.M., Ko A., Yuan K., Xu S., Nielsen R., Huerta-Sanchez E. The history and evolution of the Denisovan-EPAS1 haplotype in Tibetans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2021;118(22):e2020803118. DOI 10.1073/pnas.2020803118

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 26.04.2024. После доработки 31.05.2024. Принята к публикации 03.06.2024.