

УДК 613.22(470.54)

## СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА RS4988235 ГЕНА MCM6 С ПРИЗНАКАМИ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ ЛАКТОЗЫ У ДЕТЕЙ

Берёза И.А., Кикоть А.М., Шаихова Д.Р., Мажаева Т.В., Боковой В.Д., Полянина Д.Д.,  
Сутункова М.П.

ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны  
здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, Екатеринбург, Россия

Непереносимость лактозы является неспособностью организма переваривать лактозу и характеризуется расстройством пищеварения. Одна из причин непереносимости лактозы – снижение активности лактазы, обусловленное генетическими факторами, например полиморфизмом -13910 C>T (rs4988235) гена MCM6.

**Цель исследования** - Определить влияние полиморфизма гена MCM6 на признаки непереносимости лактозы у детей, проживающих на техногенно загрязненной территории.

**Материалы и методы.** Обследовано 184 ребенка дошкольного возраста, проживающих на территориях двух городов Свердловской области. Основная группа включала 85 детей, проживающих на техногенно загрязненной территории. Группа сравнения состояла из 99 детей г. Красноуфимск без высокой техногенной нагрузки. Проведено анкетирование родителей, осмотр врачом аллергологом-иммунологом, выписаны данные о заболеваемости из амбулаторных карт. Выделение ДНК проводилось с помощью набора Lumipure. Генотипирование проводили методом ПЦР-РВ с помощью системы QuantStudio 3 и готового коммерческого набора РеалБест-Генетика MCM6.

**Ограничение исследования.** Выборка охарактеризована как однородная по возрасту, встречаемость аллелей в группах не имела достоверных различий, что позволяет применить полученные выводы к оценке рисков здоровья детского населения, учитывая региональные особенности.

**Результаты.** Выявлено, что в основной группе у детей с аллелем дикого типа С гена MCM6 выше частота вздутия живота (ОШ=2,71 (95% ДИ 1,11-6,59),  $p=0,039$ ) и проявлений аллергии на молочные продукты питания (ОШ=3,06 (95% ДИ 1,11-8,43),  $p=0,0414$ ), чем у обладателей мутантного аллеля Т. Аналогично, у носителей

генотипов СС и СТ частота вздутия живота (ОШ=3,57(95% ДИ 1,26-10,1),  $p=0,027$ ) и частота проявления аллергии на молочные продукты (ОШ=4,13(95% ДИ 1,3-13,09);  $p=0,0249$ ) были выше.

**Ключевые слова:** непереносимость лактозы, пищевая непереносимость, MCM6, rs4988235, полиморфизм гена, техногенно загрязненная территория, группа риска, генетическая предрасположенность.

**Для цитирования:** Берёза И.А., Кикоть А.М., Шаихова Д.Р., Мажаева Т.В., Боковой В.Д., Полянина Д.Д., Сутункова М.П. Связь полиморфизма rs4988235 гена MCM6 с признаками непереносимости лактозы у детей. Медицина труда и экология человека. 2025; 1: 75-87.

**Для корреспонденции:** Боковой Вячеслав Дмитриевич, лаборант отдела молекулярной биологии и электронной микроскопии ФБУН «Екатеринбургский медицинский центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора; e-mail: slava.bokovoy@gmail.com.

**Финансирование:** исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2025-10106>

## RELATIONSHIP BETWEEN POLYMORPHISM rs4988235 OF THE MCM6 GENE AND SIGNS OF LACTOSE INTOLERANCE AMONG CHILDREN

Bereza I.A., Amromina A.M., Shaikhova D.R., Mazhaeva T.V., Bokovoi V.D., Polianina D.D., Sutunkova M.P.

Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection among Industrial Workers, Yekaterinburg, Russia

Lactose intolerance is caused by a poor or complete inability of the body to digest lactose and is manifested by indigestion. One of its reasons is a decrease in lactase activity induced by genetic factors, such as the -13910 C>T polymorphism (rs4988235) of the MCM6 gene.

**Study limitations.** The subjects were matched by age; the occurrence of alleles in the study groups was not significantly different and allowed extrapolation of our findings to the local child population, given its regional characteristics, for health risk assessment.

**The purpose** of the study was to establish the effect of MCM6 gene polymorphism on the signs of lactose intolerance in children living in an industrially polluted area.

**Material and methods.** We examined 184 preschool children dwelling in two towns of the Sverdlovsk Region. The main (exposure) group included 85 children living in the industrial town and the reference group consisted of 99 children from the town of Krasnoufimsk characterized by low anthropogenic pollution. We conducted a questionnaire-based survey of parents and extracted data on disease incidence from outpatient records of the subjects, who were also examined by an allergist. DNA extraction was performed using the LumiPure kit while genotyping of gene polymorphism was carried out by RT-PCR using a QuantStudio™ 3 real-time PCR system with a commercial RealBest-Genetics MCM6 reagent kit.

**Results.** We established that in the main group, children with the wild type C allele of the MCM6 gene, associated with lactose intolerance, more often had abdominal bloating (OR = 2.71 (95% CI: 1.11–6.59); p = 0.039) and manifestations of allergy to dairy products (OR=3.06 (95% CI 1.11–8.43); p=0.0414) than carriers of the mutant T allele. Similarly, bloating (OR=3.57 (95% CI: 1.26–10.1); p=0.027) and signs of allergy to dairy products (OR=4.13 (95% CI 1.3–13.09); p=0.0249) were more prevalent in carriers of the CC and CT genotypes.

**Keywords:** lactose intolerance, food intolerance, MCM6, rs4988235, gene polymorphism, industrially contaminated area, risk groups, genetic predisposition.

**For citation:** Bereza I.A., Amromina A.M., Shaikhova D.R., Mazhaeva T.V., Bokovoi V.D., Polianina D.D., Sutunkova M.P. Relationship between polymorphism rs4988235 of the mcm6 gene and signs of lactose intolerance among children. *Occupational Medicine and Human Ecology*. 2025; 1: 75-87.

**Correspondence:** Viacheslav D. Bokovoy Laboratory assistant at the Department of Molecular Biology and Electron Microscopy; e-mail: slava.bokovoy@gmail.com.

**Funding:** the study had no financial support.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2025-10106>

Непереносимость лактозы представляет собой неспособность организма переваривать лактозу и сопровождается различными симптомами, среди которых диарея, рвота, метеоризм и дискомфорт в желудке. По оценкам специалистов непереносимость лактозы встречается более чем у 70% взрослого населения [1].

Одна из причин непереносимости лактозы – снижение активности кишечного фермента лактазы, который расщепляет лактозу [2]. Активность лактазы после первых нескольких месяцев жизни постепенно снижается до определенного уровня, а у большинства до необнаруживаемого уровня активности в связи со снижением экспрессии в процессе взросления [3].

Существующие исследования предполагают, что непереносимость лактозы во многом обусловлена генетическими особенностями организма [4–6]. Полиморфизм в интроне 13 (-13910 C>T или rs4988235) гена MCM6 связывают с непереносимостью лактозы и считают ключевым регулятором возраст-зависимого установления и поддержания транскрипционного градиента LCT и приводит к гиполактазии взрослого типа [1].

Причины формирования пищевой непереносимости или пищевой гиперчувствительности многочисленны и во многом обусловлены комплексным воздействием негативных факторов и индивидуальной предрасположенности, в связи с чем важно рассматривать совместное влияние этих факторов на организм для выявления наиболее восприимчивых групп риска с целью проведения профилактических мероприятий [7, 8].

**Цель исследования** – определить влияние полиморфизма гена MCM6 на признаки непереносимости лактозы у детей, проживающих на техногенно загрязненной территории.

### **Материалы и методы.**

#### *Дизайн исследования*

Для исследования была сформирована выборка, состоящая из детей дошкольного возраста, проживающих на двух различных территориях Свердловской области (n=184).

Основная группа включала 85 детей в возрасте от 2 до 7 лет, проживающих в городе с высокой техногенной нагрузкой, и который является промышленным центром Свердловской области [9].

Группа сравнения состояла из 99 детей в возрасте от 2 до 7 лет, проживающих в городе Красноуфимск без высокой техногенной нагрузки.

Состояние здоровья детей оценивалось по анкетным данным родителей.

Анкетирование родителей, включало следующие вопросы:

- 1) Как часто у Вашего ребёнка бывает вздутие живота?
- 2) Как часто у Вашего ребёнка бывают боли в животе?
- 3) Как часто у Вашего ребёнка бывает тошнота?
- 4) Как часто у Вашего ребёнка бывает рвота?
- 5) Как часто у Вашего ребёнка бывает жидкий стул?
- 6) Как часто у Вашего ребёнка бывает отрыжка?
- 7) Проявлялись ли у Вашего ребёнка аллергии на пищевые продукты?
- 8) Проявлялась ли у Вашего ребёнка аллергия на молоко?
- 9) Проявлялась ли у Вашего ребёнка аллергия на молочные продукты?

Также для оценки состояния здоровья детей проводился объективный осмотр врачом аллергологом-иммунологом для выявления таких признаков пищевой непереносимости, как диарея, неустойчивый стул, боли в животе.

Данные о заболеваемости детей были выписаны из амбулаторных карт за последние три года (2020-2022гг.). Исследуемые диагнозы, установленные педиатрами из амбулаторных карт, включали: аллергические реакции на сухие молочные смеси до года; аллергические реакции на молочные и кисломолочные продукты; непереносимость лактозы.

Родители всех детей дали добровольное информированное согласие на обследование. На исследование получено разрешение локального этического комитета ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора № 5 от 27.12.2021 г.

#### *Выделение ДНК и генотипирование*

Выделение ДНК из буккального эпителия проводилось с помощью набора Lumipure (Lumiprobe, Россия) на спин-колонках в соответствии с инструкцией производителя.

Генотипирование полиморфизма гена проводили при помощи системы ПЦР с оптической детекцией в реальном времени QuantStudio 3 (ThermoFisher, США). Определение полиморфизма rs4988235 гена MCM6 методом qPCR производилось с помощью готового коммерческого набора РеалБест-Генетика MCM6 («Вектор-Бест», Россия) методом ПЦР-РВ, согласно методике производителя.

#### *Статистическая обработка данных*

Для оценки соответствия распределений генотипов и аллелей ожидаемым значениям при равновесии Харди – Вайнберга использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона. Анализ результатов генотипирования проводился с использованием аллельной и доминантной генетических моделей. Оценку зависимости признаков проводили в таблицах сопряженности при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона. Анализ таблиц

сопряженности, расчет отношения шансов (ОШ) с доверительными интервалами (95% ДИ) и уровнем значимости ( $p$ ). Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакетов программ Statistica и SPSS.

**Результаты.** Распределение аллелей между группами не имело достоверных различий ( $p=0,211$ ).

Для определения взаимосвязи полиморфизма rs4988235 гена MCM6 с непереносимостью лактозы у детей проводился анализ таблиц сопряженности 2x2 с расчетом ОШ в соответствии с применяемой генетической моделью и результатами анкетирования, осмотра или диагнозом.

Статистически не было подтверждено наличие достоверной связи между результатами осмотра или диагнозами и полиморфизмом rs4988235 гена MCM6 при использовании аллельной и доминантной модели наследования у детей в обеих группах.

Однако, данные, полученные при анкетировании, помогли установить наличие ассоциации изучаемого полиморфизма с непереносимостью лактозы в основной группе, но не в группе сравнения (табл. 1, 2).

**Таблица 1.** Распределение генотипов и аллелей в исследуемых группах в зависимости от наличия признака непереносимости лактозы (вздутие живота) по результатам анкетирования

Table 1. Distribution of genotypes and alleles in the study groups depending on the presence of lactose intolerance (bloating) according to the questionnaire results

Аллели и генотипы	Признак есть, n (%)	Признака нет, n (%)	p	ОШ (95% ДИ)
Группа сравнения				
С	36(72)	84(60)	0,131	1,71 (0,85-3,47)
Т	14(28)	56(40)		
СС	14(56)	28(40)	0,167	1,91 (0,76-4,81)
СТ+ТТ	11(44)	42(60)		
Основная группа				
С	35(83,3)	83(64,8)	0,039*	2,71 (1,11-6,59)
Т	7(16,7)	45(35,2)		
СС	14(66,7)	23(35,9)	0,027*	3,57 (1,26-10,1)
СТ+ТТ	7(33,3)	41(64,1)		

Примечание: в таблице указано количество и доля человек в группе, n (%); p; ОШ (95% ДИ); \* –  $p < 0,05$ .

**Таблица 2.** Распределение генотипов и аллелей в исследуемых группах в зависимости от наличия признака непереносимости лактозы (аллергия на молочные продукты) по результатам анкетирования.

**Table 2.** Distribution of genotypes and alleles in the study groups depending on the presence of lactose intolerance (allergy to dairy products) according to the questionnaire results.

Аллели и генотипы	Признак есть, n (%)	Признака нет, n (%)	p	ОШ (95% ДИ)
Группа сравнения				
С	14(70)	106(62,4)	0,67	1,41 (0,52-3,85)
Т	6(30)	64(37,6)		
СС	6(60)	36(42,4)	0,468	2,04 (0,54-7,77)
СТ+ТТ	4(40)	49(57,6)		
Основная группа				
С	29(85,3)	89(65,4)	0,0414*	3,06 (1,11-8,43)
Т	5(14,7)	47(34,6)		
СС	12(70,6)	25(36,8)	0,0249*	4,13 (1,3-13,09)
СТ+ТТ	5(29,4)	43(63,2)		

Примечание: в таблице указано количество и доля человек в группе, n (%); p; ОШ (95% ДИ); \* – p<0,05.

При использовании аллельной модели наследования было выявлено, что у детей в основной группе, несущих аллель дикого типа С гена MCM6, ассоциированного с непереносимостью лактозы, выше частота вздутия живота (ОШ=2,71(95% ДИ 1,11-6,59), p=0,039) и проявлений аллергии на молочные продукты питания (ОШ=3,06(95% ДИ 1,11-8,43), p=0,0414), чем у обладателей мутантного аллеля Т. Аллель Т, по результатам исследований, ассоциируется с нормальной способностью усваивать молочные продукты в течение всей жизни, в то время как при генотипе СС наблюдается низкая активность лактазы и непереносимость молочного сахара [10, 11].

Аналогичные результаты получены для носителей генотипа СС. Обнаружена достоверная связь между генотипом СС и проявлениями непереносимости лактозы у детей в основной группе (табл. 1, 2). Частота вздутия живота (ОШ=3,57 (95% ДИ 1,26-10,1), p=0,027) и частота проявления аллергии на молочные продукты (ОШ=4,13 (95% ДИ 1,3-13,09); p=0,0249) были выше у носителей генотипов СС и СТ. Данные результаты согласуются с литературными источниками. Во многих исследованиях генотип СС полиморфизма -13910 был связан с низкой

активностью лактазы, тогда как генотипы СТ и ТТ с высокой активностью [12-14]. В популяции Центральной Европы 56,6% детей имеют генетическую предрасположенность к гиполактазии. В работе по исследованию генетической предрасположенности к непереносимости лактозы была выявлена статистически значимая корреляция между полиморфизмом СС ( $p=0,0011$ ) и результатом водородного дыхательного теста, указывающий на избыточный рост микроорганизмов в тонкой кишке, в группе детей старше 6 лет [15].

Также в нашем исследовании была показана высокая частота проявлений аллергии на молоко у носителей аллеля С дикого типа и генотипа СС в основной группе детей, однако различия были статистически недостоверными (ОШ=2,29(95% ДИ 0,94-5,61),  $p=0,099$  и ОШ=2,81(95% ДИ 0,98-8,09),  $p=0,09$ , соответственно) (табл. 3).

**Таблица 3.** Распределение генотипов и аллелей в исследуемых группах в зависимости от наличия признака непереносимости лактозы (аллергия на молоко) по результатам анкетирования.

**Table 3.** Distribution of genotypes and alleles in the study groups depending on the presence of lactose intolerance (milk allergy) according to the questionnaire results.

Аллели и генотипы	Признак есть, n (%)	Признака нет, n (%)	p	ОШ (95% ДИ)
Группа сравнения				
С	15(68,2)	105(62,5)	0,776	1,29 (0,5-3,32)
Т	7(31,8)	63(37,5)		
СС	6(54,5)	36(42,9)	0,681	1,6 (0,45-5,66)
СТ+ТТ	5(45,5)	48(57,1)		
Основная группа				
С	31(81,6)	87(65,9)	0,099	2,29 (0,94-5,61)
Т	7(18,4)	45(34,1)		
СС	12(63,2)	25(37,9)	0,09	2,81 (0,98-8,09)
СТ+ТТ	7(36,8)	41(62,1)		

Примечание: в таблице указано количество и доля человек в группе, n (%); p; ОШ (95% ДИ); \* –  $p<0,05$ .

**Обсуждение.** У детей в основной группе ассоциации полиморфизма rs4988235 гена MCM6 с признаками проявления непереносимости лактозы не были подтверждены для группы сравнения. В испанском исследовании детей с симптомами функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, где была установлена связь между генотипом CC и признаками непереносимости лактозы, также утверждается, что прогностическая ценность полиморфизма гена MCM6 выше у детей старше 12 лет [16]. Таким же образом в работе Rasinpera et al., где выборка состояла из 329 детей, генотип CC ассоциировался с низкой активностью лактазы у большинства детей в возрасте 8 лет, и у каждого ребенка старше 12 лет [17]. Однако, даже с учетом того, что в нашем исследовании возраст детей составлял от 2 до 7 лет, это не объясняет факта наличия связи полиморфизма с признаками непереносимости лактозы в основной группе у детей в возрасте, когда влияние полиморфизма проявляется лишь частично. В связи с этим, мы предполагаем, что это может быть обусловлено различными экологическими условиями городов. Изучение точного биохимического и патофизиологического механизма различных типов реакции чувствительности является задачей многих исследований [18-20]. В настоящее время пользуется популярностью мнение, что заболевания, связанные с чувствительностью, могут представлять собой состояние с тремя последовательными компонентами – воздействием токсических веществ, нарушением толерантности и реакциями гиперчувствительности [21]. Приобретенная аллергия, пищевая непереносимость и химическая гиперчувствительность часто являются прямыми последствиями потери толерантности, вызванной токсикантом, в ответ на значительное инициирующее токсическое воздействие [7].

**Заключение.** В данном исследовании нам удалось показать наличие статистически достоверной связи между аллелем C, генотипами CC/CT и признаками непереносимости лактозы у детей из основной группы. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что у детей с техногенно загрязненной территории генетическая предрасположенность в сочетании с высоким уровнем воздействия токсикантов способны стать причиной более раннего развития пищевой непереносимости.

**Список литературы:**

1. Ai X., Wang A. Pathogenesis of lactose intolerance: expression and mutation of LCT gene. In: 2022 2nd International Conference on Medical Imaging, Sanitation and Biological Pharmacy (MISBP 2022), 2022; 100–106. URL: <https://www.clausiuspress.com/conferences/LNMLS/MISBP%202022/Y1085.pdf> (дата обращения 06.02.2024).
2. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ: Справочное пособие для врачей. – М.: ООО «Центр социальной адаптации и реабилитации детей «Фохат». 2005; 263–264.
3. Deng Y., Misselwitz B., Dai N., Fox M. Lactose intolerance in adults: biological mechanism and dietary management. *Nutrients*. 2015; 7(9): 8020–8035. DOI: 10.3390/nu7095380.
4. Semenza G., Auricchio S., Mantei N. Small-intestinal disaccharidases. In: Valle D.L., Antonarakis S., Ballabio A., Beaudet A.L., Mitchell G.A., eds. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw-Hill Education. 1999. DOI: 10.1036/ommbid.385.
5. Chin E.L., Huang L., Bouzid Y.Y., Kirschke C.P., Durbin-Johnson B., Baldiviez L.M., et al. Association of lactase persistence genotypes (rs4988235) and ethnicity with dairy intake in a healthy U.S. population. *Nutrients*. 2019; 11(8): 1860. DOI: 10.3390/nu11081860.
6. Anguita-Ruiz A., Aguilera C.M., Gil A. 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.
7. Genuis S.J. Sensitivity-related illness: the escalating pandemic of allergy, food intolerance and chemical sensitivity. *Sci. Total Environ.* 2010; 408(24): 6047–6061. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2010.08.047.
8. Shroba J., Rath N., Barnes C. Possible role of environmental factors in the development of food allergies. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2019; 57(3): 303–311. DOI: 10.1007/s12016-018-8703-2.
9. В.Б. Гурвич, Д.Н. Козловских, И.А. Власов, И.В. Чистякова, С.В. Ярушин, А.С. Корнилков, Д.В. Кузьмин, О.Л. Малых, Н.И. Кочнева, А.А. Шевчик, Т.М. Цепилова, Е.А. Кузьмина. Методические подходы к оптимизации программ мониторинга загрязнения атмосферного воздуха в рамках реализации федерального проекта «Чистый воздух» (на примере города Нижнего Тагила). *Здоровье населения и среда обитания*. 2020; 9:38–47. DOI: 10.35627/2219-5238/2020-330-9-38-47.
10. Dzialanski Z., Barany M., Engfeldt P., Magnuson A., Olsson L.A., Nilsson T.K. Lactase persistence versus lactose intolerance: Is there an intermediate phenotype? *Clin. Biochem.* 2016; 49(3): 248–252. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2015.11.001.
11. Gerbault P. The onset of lactase persistence in Europe. *Hum. Hered.* 2013; 76(3–4): 154–161. DOI: 10.1159/000360136.
12. 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.
13. Kuokkanen M., Enattah N.S., Oksanen A., Savilahti E., Orpana A., Järvelä I. Transcriptional regulation of the lactase-phlorizin hydrolase gene by polymorphisms associated with adult-type hypolactasia. *Gut*. 2003; 52(5): 647–652. DOI: 10.1136/gut.52.5.647.

14. Kuchay R.A.H., Thapa B.R., Mahmood A., Mahmood S. Effect of C/T -13910 cis-acting regulatory variant on expression and activity of lactase in Indian children and its implication for early genetic screening of adult-type hypolactasia. *Clin. Chim. Acta.* 2011; 412(21–22): 1924–1930. DOI: 10.1016/j.cca.2011.06.032.
15. Tomczonek-Moruś J., Wojtasik A., Zeman K., Smolarz B., Bąk-Romaniszyn L. 13910C>T and 22018G>A LCT gene polymorphisms in diagnosing hypolactasia in children. *United European Gastroenterol.* 2019; 7(2): 210–216. DOI: 10.1177/2050640618814136.
16. Couce M.L., Sánchez-Pintos P., González-Vioque E., Leis R. Clinical utility of LCT genotyping in children with suspected functional gastrointestinal disorder. *Nutrients.* 2020; 12(10): 3017. DOI: 10.3390/nu12103017.
17. Rasinperä H., Savilahti E., Enattah N.S., Kuokkanen M., Tötterman N., Lindahl H., et al. A genetic test which can be used to diagnose adult-type hypolactasia in children. *Gut.* 2004; 53(11): 1571–1576. DOI: 10.1136/gut.2004.040048.
18. Tuck C.J., Biesiekierski J.R., Schmid-Grendelmeier P., Pohl D. Food intolerances. *Nutrients.* 2019; 11(7): 1684. DOI: 10.3390/nu11071684.
19. Kiani A.K., Dhuli K., Donato K., Aquilanti B., Velluti V., Matera G., et al. Main nutritional deficiencies. *Prev. Med. Hyg.* 2022. 63(2S3): E93–E101. DOI: 10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2S3.2752.
20. Мажаева Т.В., Дубенко С.Э., Чернова Ю.С., Носова И.А. Молекулярно-генетические аспекты риска здоровью во взаимосвязи с неблагоприятными условиями окружающей среды и питанием (систематический обзор). *Анализ риска здоровью.* 2022; 4: 186–197. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.18.
21. Genuis S.J. The chemical erosion of human health: adverse environmental exposure and in-utero pollution – determinants of congenital disorders and chronic disease. *J Perinat. Med.* 2006; 34(3): 185–195. DOI: 10.1515/JPM.2006.033.

## References:

1. Ai X., Wang A. Pathogenesis of lactose intolerance: expression and mutation of LCT gene. In: 2022 2nd International Conference on Medical Imaging, Sanitation and Biological Pharmacy (MISBP 2022), 2022; 100–106. URL: <https://www.clausiuspress.com/conferences/LNMLS/MISBP%202022/Y1085.pdf> (06.02.2024).
2. Krasnopolskaya K.D. Inherited Metabolic Disorders: A Manual for Medical Doctors. *Spravochnoe posobie dlya vrachey.* Moscow: Fohat Publ. 2005; 263–264 (In Russ).
3. Deng Y., Misselwitz B., Dai N., Fox M. Lactose intolerance in adults: biological mechanism and dietary management. *Nutrients.* 2015; 7(9): 8020–8035. DOI: 10.3390/nu7095380.
4. Semenza G., Auricchio S., Mantei N. Small-intestinal disaccharidases. In: Valle D.L., Antonarakis S., Ballabio A., Beudet A.L., Mitchell G.A., eds. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* McGraw-Hill Education; 1999. DOI: 10.1036/ommbid.385.
5. Chin E.L., Huang L., Bouzid Y.Y., Kirschke C.P., Durbin-Johnson B., Baldiviez L.M., et al. Association of lactase persistence genotypes (rs4988235) and ethnicity with dairy intake in a healthy U.S. population. *Nutrients.* 2019; 11(8): 1860. DOI: 10.3390/nu11081860.

6. Anguita-Ruiz A., Aguilera C.M., Gil A. 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.
7. Genuis S.J. Sensitivity-related illness: the escalating pandemic of allergy, food intolerance and chemical sensitivity. *Sci. Total Environ.* 2010; 408(24): 6047–6061. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2010.08.047.
8. Shroba J., Rath N., Barnes C. Possible role of environmental factors in the development of food allergies. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2019; 57(3): 303–311. DOI: 10.1007/s12016-018-8703-2.
9. Gurvich V.B., Kozlovskikh D.N., Vlasov I.A., Chistyakova I.V., Yarushin S.V., Kornilkov A.S., Kuzmin D.V., Malykh O.L., Kochneva N.I., Shevchik A.A., Tsepilova T.M., Kuzmina E.A. Methodological approaches to optimizing ambient air quality monitoring programs within the framework of the Federal Clean Air Project (on the example of Nizhny Tagil). *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2020; 9:38–47 (In Russ). DOI: 10.35627/2219-5238/2020-330-9-38-47.
10. Dzialanski Z., Barany M., Engfeldt P., Magnuson A., Olsson L.A., Nilsson T.K. Lactase persistence versus lactose intolerance: Is there an intermediate phenotype? *Clin. Biochem.* 2016; 49(3): 248–252. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2015.11.001.
11. Gerbault P. The onset of lactase persistence in Europe. *Hum. Hered.* 2013; 76(3–4): 154–161. DOI: 10.1159/000360136.
12. 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.
13. Kuokkanen M., Enattah N.S., Oksanen A., Savilahti E., Orpana A., Järvelä I. Transcriptional regulation of the lactase-phlorizin hydrolase gene by polymorphisms associated with adult-type hypolactasia. *Gut*. 2003; 52(5): 647–652. DOI: 10.1136/gut.52.5.647.
14. Kuchay R.A.H., Thapa B.R., Mahmood A., Mahmood S. Effect of C/T -13910 cis-acting regulatory variant on expression and activity of lactase in Indian children and its implication for early genetic screening of adult-type hypolactasia. *Clin. Chim. Acta.* 2011; 412(21–22): 1924–1930. DOI: 10.1016/j.cca.2011.06.032.
15. Tomczonek-Moruś J., Wojtasik A., Zeman K., Smolarz B., Bąk-Romaniszyn L. 13910C>T and 22018G>A LCT gene polymorphisms in diagnosing hypolactasia in children. *United European Gastroenterol.* 2019; 7(2): 210–216. DOI: 10.1177/2050640618814136.
16. Couce M.L., Sánchez-Pintos P., González-Vioque E., Leis R. Clinical utility of LCT genotyping in children with suspected functional gastrointestinal disorder. *Nutrients*. 2020; 12(10): 3017. DOI: 10.3390/nu12103017.
17. Rasinperä H., Savilahti E., Enattah N.S., Kuokkanen M., Tötterman N., Lindahl H., et al. A genetic test which can be used to diagnose adult-type hypolactasia in children. *Gut*. 2004; 53(11): 1571–1576. DOI: 10.1136/gut.2004.040048.
18. Tuck C.J., Biesiekierski J.R., Schmid-Grendelmeier P., Pohl D. Food intolerances. *Nutrients*. 2019; 11(7): 1684. DOI: 10.3390/nu11071684.
19. Kiani A.K., Dhuli K., Donato K., Aquilanti B., Velluti V., Matera G., et al. Main nutritional deficiencies. *J. Prev. Med. Hyg.* 2022. 63(2S3): E93–E101. DOI: 10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2S3.2752.
20. Mazhaeva T.V., Dubenko S.E., Chernova J.S., Nosova I.A. Molecular and genetic aspects of health risks and their association with adverse environmental conditions and diets (systemic review). *Health Risk Analysis*. 2022; 4: 186–197 (In Russ). DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.18.

21. Genuis S.J. The chemical erosion of human health: adverse environmental exposure and in-utero pollution – determinants of congenital disorders and chronic disease. J Perinat. Med. 2006; 34(3): 185–195. DOI: 10.1515/JPM.2006.033.

Поступила/Received: 05.12.2024

Принята в печать/Accepted: 28.01.2025