

И.Г. Гордеева<sup>1</sup>, С.Г. Макарова<sup>1,2</sup>, А.П. Фисенко<sup>1</sup>, А.А. Пушков<sup>1</sup>, А.Г. Никитин<sup>1</sup>,  
А.Н. Сурков<sup>1</sup>, К.В. Савостьянов<sup>1</sup>, Д.А. Голубова<sup>3</sup>

## ДИАГНОСТИКА ГИПОЛАКТАЗИИ И ОЦЕНКА ГЕНОТИПА ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ RS182549, RS145946881 И RS41525747 ГЕНА MCM6 У ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА И ЛАКТАЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: ИССЛЕДОВАНИЕ СЛУЧАЙ–КОНТРОЛЬ

<sup>1</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» МЗ РФ,  
<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ,  
<sup>3</sup>The University of York, г. Йорк, Великобритания



Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), патогенез которых сложен и не до конца изучен, являются актуальной проблемой гастроэнтерологии. Вклад в их развитие вносят различные сопутствующие заболевания, в т.ч. генетически обусловленные. Одним из таких состояний является лактазная недостаточность (ЛН), причиной которой могут быть различные варианты нуклеотидной последовательности гена *MCM6*. Выявление генетической предрасположенности к развитию ЛН у пациентов с ВЗК будет способствовать оптимизации диетотерапии у таких пациентов. Цель исследования: изучить ассоциацию функционально значимых вариантов гена *MCM6* с развитием ЛН в группе российских детей с ВЗК. Материалы и методы исследования: обследованы 176 пациентов в возрасте до 18 лет с ВЗК с установленным диагнозом «болезнь Крона» (БК) и «язвенный колит» (ЯК), в стадии ремиссии заболевания и/или с низкой степенью активности. Из них у 113 (64%) пациентов верифицирована сопутствующая ЛН, по результатам экспресс-теста активности лактазы. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме real-time определяли варианты *c.1917+226G>A* (rs145946881), *c.-22018C>T* (rs182549), *c.1917+329C>G* (rs41525747) гена *MCM6*. Результаты: определены частоты аллелей и генотипов полиморфных маркеров rs145946881, rs182549 и rs41525747 гена *MCM6* в когорте российских детей с ВЗК (n=176) и ЛН. Показано, что аллель С и генотип СС полиморфного маркера rs182549 (*c.-22018C>T*) ассоциированы с ЛН у российских больных ВЗК, в то время как ассоциаций вариантов *c.1917+226 G>A* и *c.1917+329 C>G* гена *MCM6* с развитием ЛН не обнаружено. Заключение: вариант *c.-22018 C>T* гена *MCM6* ассоциирован с развитием ЛН у детей с ВЗК. Показано, что полиморфизм rs182549 гена *MCM6* может являться информативным диагностическим маркером для скрининговой диагностики ЛН в российской популяции, в т.ч. у больных ВЗК. Необходимы дальнейшие исследования для изучения прогностической ценности этого маркера для скрининговой диагностики ЛН в российской популяции.

**Ключевые слова:** дети, воспалительные заболевания кишечника, лактазная недостаточность, полиморфизм генов, ген *MCM6*, генотипы.

**Цит.:** И.Г. Гордеева, С.Г. Макарова, А.П.Фисенко, А.А. Пушков, А.Г. Никитин, А.Н. Сурков, К.В. Савостьянов, Д.А. Голубова. Диагностика гиполактазии и оценка генотипа полиморфных маркеров rs182549, rs145946881 и rs41525747 гена MCM6 у детей с воспалительными заболеваниями кишечника и лактазной недостаточностью: исследование случай–контроль. Педиатрия. 2019; 98 (4): 143–148.

I.G. Gordeeva<sup>1</sup>, S.G. Makarova<sup>1,2</sup>, A.P. Fisenko<sup>1</sup>, A.A. Pushkov<sup>1</sup>, A.G. Nikitin<sup>1</sup>,  
A.N. Surkov<sup>1</sup>, K.V. Savostyanov<sup>1</sup>, D.A. Golubova<sup>3</sup>

### Контактная информация:

Гордеева Ирина Григорьевна – младший научный сотрудник отдела профилактической педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ  
Адрес: Россия 119991, г. Москва, Ломоносовский пр-кт, 2, стр. 1  
Тел.: (499) 134-09-19, E-mail: GordeevaIG@nczd.ru  
Статья поступила 12.02.19, принята к печати 15.05.19.

### Contact Information:

Gordeyeva Irina Grigoryevna – junior researcher of Preventive Pediatrics Department, National Medical Research Center of Children's Health  
Address: Russia 119991, Moscow, Lomonosovsky Prospect, 2/1  
Tel.: (499) 134-09-19, E-mail: GordeevaIG@nczd.ru  
Received on Feb. 12, 2019, submitted for publication on May 15, 2019.

# HYPOLACTASIA DIAGNOSTICS AND ASSESSMENT OF *MCM6* GENE POLYMORPHIC MARKERS RS182549, RS145946881 AND RS41525747 GENOTYPE IN CHILDREN WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE AND LACTASE DEFICIENCY: A CASE–CONTROL STUDY

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Children's Health;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University; <sup>3</sup>The University of York, York, UK

Inflammatory bowel diseases (IBD) with complex and not fully understood pathogenesis are an actual problem of gastroenterology. Various associated diseases contribute to their development, including genetically determined. One of these conditions is lactase deficiency (LD) which can be caused by different variants of *MCM6* gene nucleotide sequence. Identification of genetic susceptibility to LD development in patients with IBD will help optimize their diet therapy. Objective of the research: to study association of *MCM6* gene functionally significant variants with LD development in the group of Russian children with IBD. Materials and methods: 176 patients under the age of 18 years with IBD were diagnosed with Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), in the remission stage and/or with a low activity degree. Of these, 113 (64%) patients had verified concomitant LD according to the results of lactase activity express-test. Real-time polymerase chain reaction (PCR) was used to determine variants *c.1917+226G>A* (rs145946881), *c.-22018C>T* (rs182549), *c.1917+329C>G* (rs41525747) of the *MCM6* gene. Results: frequencies of alleles and genotypes of *MCM6* gene polymorphic markers rs145946881, rs182549 and rs41525747 were determined in a cohort of Russian children with IBD (n=176) and LD. The study revealed that C allele and CC genotype of rs182549 polymorphic marker (*c.-22018C>T*) is associated with LD in Russian patients with IBD, while no associations of *MCM6* gene variants *c.1917+226 G>A* and *c.1917+329* with LD development were found. Conclusion: *MCM6* gene variant *c.-22018 C>T* is associated with LD development in children with IBD. *MCM6* gene polymorphism rs182549 can be an informative diagnostic marker for LD screening diagnostics in the Russian population, including in patients with IBD. Further research is needed to study the predictive value of this marker for LD screening diagnostics in the Russian population.

**Keywords:** children, inflammatory bowel diseases, lactase deficiency, gene polymorphism, *MCM6* gene, genotypes.

**Quote:** I.G. Gordeeva, S.G. Makarova, A.P. Fisenko, A.A. Pushkov, A.G. Nikitin, A.N. Surkov, K.V. Savostyanov, D.A. Golubova. Hypolactasia diagnostics and assessment of *MCM6* gene polymorphic markers rs182549, rs145946881 and rs41525747 genotype in children with inflammatory bowel disease and lactase deficiency: a case–control study. *Pediatrics*. 2019; 98 (4): 143–148.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) включают язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) [1–3]. В последние годы наблюдается рост числа пациентов с этими заболеваниями во всем мире [4]. Патогенез ВЗК сложен, многие его аспекты мало изучены. Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов с ВЗК может быть вызвано различными факторами: аутоиммунным поражением кишечника, стрессом [5], бактериями микробиоты кишечника или вирусами [6], генетически детерминированными мульти-факториальными заболеваниями [7, 8], в т.ч. лактазной недостаточностью (ЛН) [9].

Различают первичную и вторичную формы ЛН, причем первичная ЛН является генетически детерминированным состоянием [9]. Полногеномные (GWAS) исследования показали, что с развитием ЛН ассоциированы интронные варианты нуклеотидной последовательности гена *MCM6 c.1917+226G>A* (rs145946881) и *c.-22018C>T* (rs182549) [10]. Симптомы ВЗК, вызванные ЛН, могут быть замаскированы клиническими проявлениями хронического воспалительного процесса стенки кишки [11]. В связи с этим генетическое тестирование на наличие предрасположенности к ЛН пациентов с ВЗК имеет диагностическую ценность, позволяя

определить вклад генетической составляющей в развитие заболевания [12]. Вместе с тем, вопрос о генетической предрасположенности к ЛН и ее связи с развитием ВЗК освещен недостаточно. В основном опубликованы работы, посвященные изучению связи вариантов гена *MCM6* с развитием специфических заболеваний ЖКТ [13, 14]. Для российских педиатрических пациентов с ВЗК и наличием ЛН исследования, описанные в работе, проводятся впервые.

## Материалы и методы исследования

**Дизайн исследования.** Проведено исследование по типу случай–контроль.

**Условия проведения.** В исследование включены дети, находившиеся на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в период с апреля 2017 по март 2018 гг.

Информация о диагнозе и результатах лабораторных исследований была получена авторами в ходе стационарного наблюдения за пациентами.

**Критерии соответствия, критерии включения:**

- пациенты в возрасте до 18 лет с ВЗК (диагноз БК и ЯК);
- ВЗК у пациентов в стадии ремиссии и/или с низкой активностью болезни;

- положительный результат экспресс-теста на определение активности лактазы в биоптате кишки (см. описание методики ниже);

- информированное согласие пациентов и/или их законных представителей на проведение молекулярно-генетического исследования и обработку данных.

**Диагностические критерии.** Клиническую активность БК определяли с использованием шкалы PCDAI (Pediatrics Crohn's Disease Activity Index; min – 0, max – 100 баллов) [16]. Ремиссию или низкую активность болезни устанавливали при PCDAI 10–30 баллов. Клиническую активность ЯК определяли по педиатрическому индексу PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index, min – 0, max – 65 баллов) [17]. В исследование включали пациентов с оценкой по шкале PUCAI 10–34 балла.

#### Целевые показатели исследования

**Определение активности лактазы.** Активность лактазы определяли в биоптатах, полученных со слизистой оболочки верхней части тонкого кишечника во время гастроскопии. Данный метод является «золотым стандартом» лабораторной диагностики ЛН [15]. Биоптат получали со слизистой оболочки верхней части тонкого кишечника и исследовали немедленно. Цветовая реакция развивается в течение 20 мин вследствие расщепления лактазой биоптата молочного сахара, добавленного к буферу теста. Результаты теста указывают на наличие или отсутствие фермента лактазы в биоптате и, соответственно, на наличие или отсутствие ЛН (табл. 1).

**Молекулярно-генетические исследования.** Анализировали распределение аллелей и генотипов вариантов *c.1917+226G>A* (rs145946881), *c.-22018C>T* (rs182549) и *c.1917+329C>G* (rs41525747) гена *MCM6* у детей с ВЗК.

Для исследования у каждого больного был взят соскоб с внутренней поверхности щеки. Соскоб осуществляли одноразовым стерильным зондом (COPAN, Италия). До проведения генетического исследования зонды хранили при –20 °С. ДНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции [18]. Концентрацию и чистоту ДНК оценивали на спектрофотометре Implen (Германия), снимая спектр поглощения ДНК. Для генотипирования использовали образцы ДНК с концентрацией  $\geq 10$  нг/мкл и соотношением поглощений на длинах волн 230, 260 и 280 нм (260/280 и 260/230) в диапазоне 1,8–2.

Идентифицировали варианты *c.1917+226G>A* (rs145946881), *c.-22018C>T* (rs182549) и *c.1917+329C>G* (rs41525747) гена *MCM6* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>). Исследуемые геномные области амплифицировали с использованием мето-

да ПЦР в режиме on-line на приборе ABI 7500 Fast (Thermo Fisher Scientific, USA), согласно ранее разработанной методике [19]. В качестве смеси для ПЦР использовали Ampli Taq Gold 360 (Thermo Fisher Scientific, USA). Нуклеотидные последовательности праймеров и зондов, использованные в работе, представлены в табл. 2

**Подбор участников в группы.** По результатам экспресс-теста активности лактазы (Lactose Intolerance quick test, BIONIT HealthCare, Finland) пациенты были разделены на две группы: больные с ЛН (гиполактазия умеренной и тяжелой степени; «случаи») и без ЛН («контроли»).

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено локальным независимым этическим комитетом при ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол № 9 от 18.12.2015).

**Статистические процедуры.** Принципы расчета размера выборки – размер выборки предварительно не рассчитывали.

**Статистические методы.** Для анализа качественных данных рассчитывали критерий Пирсона  $\chi^2$  с помощью on-line калькулятора (доступен на [http://gen-exp.ru/calculator\\_or.php](http://gen-exp.ru/calculator_or.php)). Для описания количественных показателей использовали ПО STATISTICA версия 6.0 (StatSoft Inc, USA). Для количественных показателей указаны медианы (25-й; 75-й процентиля), сравнение количественных переменных проведено с помощью критерия Манна–Уитни. Значения LR (likelihood ratio), отношение шансов (ОШ) и доверительные интервалы (ДИ) рассчитаны с помощью логистической регрессии с использованием пакета R версии 3.5.1. Ассоциацию вариантов гена с развитием ЛН у больных ВЗК определяли по значению ОШ, рассчитанного для каждого генотипа в общей (аддитивной) модели наследования или каждого аллеля в мультипликативной модели наследования. Значения LR рассчитаны относительно генотипа с наибольшей популяционной частотой.




## Результаты

**Характеристика выборки.** В исследование включены 176 больных ВЗК, из них 113 (64%) – с ЛН, по результатам экспресс-теста активности лактазы. Группы с и без признаков ЛН были сопоставимы по соотношению пациентов с диагнозами БК и ЯК, а также полу и возрасту на момент госпитализации (табл. 3).

**Основные результаты исследования.** В группе пациентов с ВЗК и ЛН отмечена более высокая частота аллеля С и генотипа СС варианта *c.-22018C>T* (rs182549) гена *MCM6*, чем у боль-

Таблица 1

### Определение степени гиполактазии

Цвет теста	Гиполактазия	Выраженность
	Тяжелая гиполактазия	Выраженная ЛН (активность лактазы меньше 2 У/г протеина)
	Умеренная гиполактазия	Гиполактазия средней степени тяжести (активность лактазы 2–10 У/г протеина)
	Норма	ЛН может быть исключена (активность лактазы >10 У/г протеина)

1 У=1 мкмоль/мин при 37 °С.

**Нуклеотидные последовательности праймеров и зондов для проведения ПЦР  
в режиме реального времени**

Вариант гена	Последовательности праймеров и зондов
<i>rs145946881</i>	rs145946881-F, GCTACATTATCTTATCTGTATTG rs145946881-R, CATGGAATTCTTCCCTTTA rs145946881-FAM, FAM-atggtaacTtaCgtCtttatgc-BHQ1 rs145946881-VIC, VIC-atggtaacTtaGgtCtttatgc-BHQ2
<i>rs182549</i>	rs182549-FJ, CCTCGGCTTCCCAAAGTA rs182549-RJ, GCTGTTGTGAGAGATGAAGAATC rs182549-FAM, FAM-agccaCcgCgcca-BHQ1 rs182549-VIC, VIC-agccaCcgTgcca-BHQ2
<i>rs41525747</i>	rs41525747-FJ, CTGGCAATACAGATAAGATA rs41525747-RJ, GGCTCAAAGAACAATCTA rs41525747-FAM, FAM-tagCccCtgGcct-BHQ1 rs41525747-VIC, VIC-tagCccGtgGcct-BHQ2

Таблица 3

**Характеристика пациентов с ВЗК в сравниваемых группах**

Показатели	Больные без ЛН (n=63)	Больные с ЛН (n=113)	p
Диагноз БК/ЯК, абс. (%)	32 (51)/31 (49)	57 (50)/56 (50)	0,98
Пол (девочки), абс. (%)	31 (49)	58 (51)	0,877
Возраст, годы	11,85±4,67	12,68 ±3,87	0,425

Таблица 4

**Распределение частот аллелей и генотипов варианта *rs182549C>T* гена *MCM6*  
в группах больных ВЗК**

Аллели	Пациенты без ЛН (n=63)	Пациенты с ЛН (n=113)	$\chi^2$	p	ОШ	95% CI	LR			
<b>Мультипликативная модель наследования</b>										
Аллель Т	0,389	0,243	8,23	0,004	0,51	0,32–0,81	–			
Аллель С	0,611	0,757						1,98	1,24–3,16	–
<b>Общая модель наследования</b>										
Генотип ТТ	12 (19)	9 (8)	7,2	0,03	0,48	0,26–0,9	0,37			
Генотип СТ	25 (40)	37 (32)						1,35	0,71–2,56	0,74
Генотип СС	26 (41)	67 (60)						2,72	1,08–6,87	2,07

ных ВЗК без ЛН (табл. 4). Ассоциации вариантов *c.1917+329C>G* (*rs41525747*) и *c.1917+226G>A* (*rs145946881*) гена *MCM6* с ЛН у пациентов с ВЗК не обнаружено (табл. 5). Распределение частот генотипов всех исследованных вариантов гена *MCM6* в группах детей с и без ЛН соответствовало равновесию Харди–Вайндберга (табл. 6), что позволяет использовать мультипликативную модель наследования для анализа ассоциаций.

**Обсуждение**

**Резюме основного результата исследования.** Определены частоты аллелей и генотипов вариантов *c.1917+226G>A* (*rs145946881*), *c.-22018 C>T* (*rs182549*) и *c.1917+329C>G* (*rs41525747*) гена *MCM6* у детей с ВЗК. Показано, что аллель С и генотип СС варианта *c.-22018 C>T* гена *MCM6* ассоциированы с развитием ЛН. Связь вариантов *c.1917+329 C>G* и *c.1917+226 G>A* гена *MCM6* с развитием ЛН у больных с ВЗК не установлена.

**Ограничения исследования.** Вариант *c.1917+226G>A* (*rs145946881*) был непалиморфным в исследуемых группах.

Несмотря на то, что «золотым стандартом» диагностики ЛН является определение активности лактазы в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки, однако ввиду инвазивности процедуры это является ограничением исследования в повседневной практике [15].

**Интерпретация результатов исследования.** Полногеномные исследования (GWAS) последних лет, а также исследования на транскрипционном уровне позволили выявить ряд однонуклеотидных вариантов генома (SNP), ассоциированных в хромосомной области 2q21 и ассоциированных с первичной ЛН [10–12]. Эти варианты были обнаружены и в интронах гена *MCM6*. Молекулярно-генетические исследования, выполненные в различных популяционных группах [20–22], выявили ассоциацию с развитием ЛН сразу нескольких вариантов нуклеотидной последовательности, расположенных в гене *MCM6*. Наиболее хорошо изучена ассоциация вариантов *c.-22018C>T* и *c.-13910C>T* гена *MCM6* [23, 24]. Наличие аллеля Т для каждого из этих геномных вариантов было связано с хорошей переносимостью лактозы и высокой



Распределение частот аллелей вариантов *rs41525747* и *rs145946881* гена *MCM6* в группах пациентов с ВЗК

Полиморфный маркер	Аллели	Пациенты без ЛН (n=63)	Пациенты с ЛН (n=113)	$\chi^2$	p
<i>c.1917+329C&gt;G</i> ( <i>rs41525747</i> )	Аллель С	0,73	0,635	3,46	0,05
	Аллель G	0,27	0,365		
	Генотип С/С	0,429 (27)	0,575 (65)	3,57	0,17
	Генотип С/G	0,413 (26)	0,319 (36)		
	Генотип G/G	0,159 (10)	0,106 (12)		
<i>c.1917+226G&gt;A</i> ( <i>rs145946881</i> )	Аллель G	1	1	0	1
	Аллель А	0	0		
	Генотип G/G	1 (63)	1(113)	0	1
	Генотип G/A	0	0		
	Генотип A/A	0	0		

Таблица 6

Результаты равновесия Харди–Вайндберга по распределению генотипов, исследуемых геномных вариантов

Геномный вариант	Пациенты без ЛН (n=63)	Пациенты с ЛН (n=113)
<i>c.-22018C&gt;T</i> ( <i>rs182549</i> )	1,72 (0,19)	1,39 (0,24)
<i>c.1917+329C&gt;G</i> ( <i>rs41525747</i> )	0,76 (0,38)	3,79 (0,05)
<i>c.1917+226G&gt;A</i> ( <i>rs145946881</i> )	0 (1)	0 (1)

лактазной активностью, тогда как аллель С и генотип СС чаще встречались у пациентов с ЛН [23–25]. Исследования проводились, в т.ч. и у детей [26].

Установлено, что варианты генома, расположенные в интронных областях гена *MCM6*, влияют на уровень экспрессии лактазы, при этом функциональная значимость этих вариантов была исследована в тестах *in vitro* [27]. Точный механизм регулирования экспрессии лактазы к настоящему моменту до конца не изучен. Предполагают, что на него могут оказывать влияние цис-регуляторные элементы ДНК, взаимодействующие с ядерными транскрипционными факторами, приводя к активации промотора гена [28], причем данная регуляция на транскрипционном уровне может отличаться у детей и взрослых [29]. Так, для варианта *c.-22018C>T* (*rs182549*) гена *MCM6* было показано, что носительство аллеля Т увеличивает промоторную активность гена *LCT* и обеспечивает более высокое сродство к транскрипционным факторам по сравнению с носителями аллеля С [30].

К настоящему моменту опубликовано небольшое число исследований по изучению распространенности ЛН среди пациентов с ВЗК. Некоторые из них опираются только на клинические симптомы и данные функциональной диагностики [31]. Попытка установить ассоциацию интронных вариантов гена *MCM6* с развитием ВЗК у пациентов с ЛН была предпринята в нескольких исследованиях. В частности, С. Buning et al. [32] не выявили ассоциации генотипов С/С) вариантов *c.-22018 C>T* (*rs182549*) и *c.-13910 C>T* (*rs4988235*) с развитием ВЗК. Однако в ряде работ описано, что именно аллель С полиморфного маркера *c.-22018C>T* (*rs182549*) ассоциирован с развитием ЛН [33, 34].


В России до настоящего времени работы по изучению полиморфизмов гена *MCM6* среди пациентов с ВЗК, ассоциированными с ЛН, не проводились, и данные по анализу полиморфного маркера *rs182549* (*c.-22018 C>T*) среди детей с ВЗК приводятся впервые. Полученные нами данные по частотам аллелей и генотипов полиморфного маркера *rs182549* в исследуемой выборке пациентов коррелировали с результатами теста на ЛН, что соотносилось с результатами зарубежных исследователей [35, 36]. Из 113 детей с ВЗК, ассоциированными с ЛН (подтвержденной клинически и тестом на активность лактазы), только 9 (8%) пациентов имели генотип ТТ, трое из которых, по данным биохимического теста, имели тяжелую форму ЛН. Среди этих больных могли быть дети с врожденной формой ЛН, обусловленной мутациями в гене *LCT*. Кроме того, среди носителей протективного генотипа ТТ могли быть пациенты с нарушениями кишечной микробиоты на фоне заболеваний ЖКТ, которые, в свою очередь, могли вызвать вторичную ЛН [6].

#### Заключение

Полиморфизм *rs182549* (*c.-22018 C>T*) гена *MCM6* может являться информативным диагностическим маркером для верификации ЛН у больных ВЗК в российской популяции. Полученные нами результаты, помимо научного, имеют важное практическое значение, поскольку определение генотипов данного полиморфного маркера поможет выявлять генетическую предрасположенность к ЛН, что позволит четко персонализировать диетотерапию детей с ВЗК в стадии ремиссии и/или с низкой активностью болезни.

Источник финансирования: не указан.


**Конфликт интересов:** авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Gordeeva I.G.  0000-0001-6658-0624

Makarova S.G.  0000-0002-1082-8632

Pushkov A.A.  0000-0001-6648-2063

Savostyanov K.V.  0000-0003-4885-4171

Golubova D.A.  0000-0002-4989-8187

## Литература

1. Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. *Annu. Rev. Immunol.* 2010; 28: 573–621.
2. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2011; 474: 307–317.
3. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2007; 448: 427–434.
4. Loftus EV. Date on the incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the United States. *Gastroenterol. Hepatol. (NY).* 2016; 12 (11): 704–707.
5. Guilfoyle SM, Denson LA, Baldassano RN, Hommel KA. Pediatric parenting stress in inflammatory bowel disease: Application of the Pediatric Inventory for Parents. *Child Care Health Dev.* 2012; 38 (2): 273–279.
6. Carbonnel F, Jantchou P, Monnet E, Cosnes J. Environmental risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis: an update. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2009; 33 (3): 145–157.
7. Насыхова Ю.А., Иващенко Т.Э., Семенов Н.В., Барановский А.Ю., Баранов В.С. Генетические факторы предрасположенности к болезни Крона. *Медицинская генетика.* 2007; 6 (5): 35–38.
8. Яблокова Е.А., Горелов М.А., Ратникова И.В., Сичинава И.В., Грамматопуло М.И., Полотнянко Е.Ю., Борисова Е.В. Воспалительные заболевания кишечника у детей. *Педиатрия.* 2006; 85 (5): 99–102.
9. Шрайнер Е.В., Денисов М.Ю. Лактазная недостаточность. *Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина.* 2009; 7 (4): 146–153.
10. Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, Terwilliger JD, Peltonen L, Järvelä I. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat. Genet.* 2002; 30: 233–237.
11. Mattar R, de Campos Mazo DF, Carrilho FJ. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2012; 5: 113–121. doi: 10.2147/CEG.S32368.
12. Eadala P, Matthews SB, Waud JP, Green JT, Campbell AK. Associations of lactose sensitivity with inflammatory bowel disease – demonstrated by analysis of genetic polymorphism, breathe gases and symptoms. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 34 (7): 735–746.
13. Chang J, Locke G, Talley N, Almazar AE, Larson J, Atkinson E, Ryu E, Saito Y. Comparison of lactase variant MCM6-13910C>T testing and self-report of dairy sensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105 (Suppl. 1): S499.
14. Kuchay RA, Thapa BR, Mahmood A, Anwar M, Mahmood S. Lactase genetic polymorphisms and coeliac disease in children: a cohort study. *Ann. Hum. Biol.* 2015; 42 (1): 101–104.
15. Бельмер С.В., Мухина Ю.Г., Чубарова А.И., Гераськина В.П., Гасилина Т.В. Непереносимость лактозы у детей и взрослых. *Лечащий врач.* 2005; 1: 34–38.
16. Loonen HJ, Griffiths AM, Merkus MP, Derkx HH. A clinical assessment of items on pediatric Crohn's disease activity index. *Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2003; 36 (1): 90–95.
17. Siow VS, Bhatt R, Mollen KP. Management of acute severe ulcerative colitis in children. *Seminars in Pediatric Surgery.* 2017; 26 (6): 367–372.
18. Green R, Sambrook J. Isolation of high-molecular-weight DNA using organic solvents. *Cold Spring Harb. Protoc.* 2017; 4: pdb.prot093450. doi: 10.1101.
19. Ходырев Д.С., Никитин А.Г., Бровкин А.Н., Лаврикова Е.Ю., Лебедева Н.О., Викулова О.К., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Потанов В.А., Носиков В.В., Аверьянов А.В. Анализ ассоциации полиморфных маркеров гена CDKAL1 и локуса HHEX/IDE с сахарным диабетом 2-го типа. *Генетика.* 2016; 52 (11): 1318–1326.
20. Mulcaire CA, Weale ME, Jones AL, Connell B, Zeitlyn D, Tarekegn A, Swallow DM, Bradman N, Thomas MG. T allele of a single-nucleotide polymorphism 13.9 kb upstream of the lactase gene (*LCT*) (C-13.9kbT) does not predict or cause the lactase-persistence phenotype in Africans. *Am. J. Hum. Genet.* 2004; 74: 1102–1110.
21. Borinskaia SA, Rebrikov DV, Nefedova VV, Kofjadi IA, Sokolova MV, Kolchina EV, Kulikova EA, Chernyshov VN, Kutsev SI, Polonikov AV. Molecular diagnosis and frequencies of primary hypolactasia in populations of Russia and neighboring countries. *Mol. Biol. (Mosk).* 2006; 40: 1031–1036.
22. Tornaiainen S, Parker MI, Holmberg V, Lahtela E, Dandara C, Järvelä I. Screening of variants for lactase persistence/nonpersistence in populations from South Africa and Ghana. *BMC Genetics.* 2009; 10: 31.
23. 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.
24. Bernardes-Silva CF, Pereira AC, de Fátima Alves da Mota G, Krieger JE, Laudanna AA. Lactase persistence/non-persistence variants, C/T\_13910 and G/A\_22018, as a diagnostic tool for lactose intolerance in IBS patients. *Clin. Chim. Acta.* 2007; 386 (1–2): 7–11.
25. Ingram CJE, Raga TO, Tarekegn A, Browning SL, Elamin MF, Bekele E, Thomas MG, Weale ME, Bradman N, Swallow DM. Multiple rare variants as a cause of a common phenotype: several different lactase persistence associated alleles in a single ethnic group. *J. Mol. Evol.* 2009; 69 (6): 579–588.
26. Rasinperä H, Kuokkanen M, Kolho KL, Lindahl H, Enattah NS, Savilahti E, Orpana A, Järvelä I. Transcriptional downregulation of the lactase (*LCT*) gene during childhood. *GUT.* 2005; 54 (11): 1660–1661.
27. Troelsen JT, Olsen J, Møller J, Sjöström H. An upstream polymorphism associated with lactase persistence has increased enhancer activity. *Gastroenterology.* 2003; 125: 1686–1694.
28. Olds LC, 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.
29. Wang Y, Harvey CB, Hollox EJ, Phillips AD, Poulter M, Clay P, Walker-Smith JA, Swallow DM. The genetically programmed downregulation of lactase in children. *Gastroenterology.* 1998; 114 (6): 1230–1236.
30. Lewinsky RH, Jensen TG, Møller J, Stensballe A, Olsen J, Troelsen JT. The T-13910 DNA variant associated with lactase persistence interacts with Oct-1 and stimulates lactase promoter activity in vitro. *Hum. Mol. Genet.* 2005; 14: 3945–3953.
31. Pawłowska K, Umlawska W, Iwańczak B. Prevalence of Lactose Malabsorption and Lactose Intolerance in Pediatric Patients with Selected Gastrointestinal Diseases. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2015; 24 (5): 863–871.
32. Buning C, Ockenga J, Kruger S, Jurga J, Baier P, Dignass A, Vogel A, Strassburg C, Weltrich R, Genschel J. The C/C(-13910) and G/G(-22018) genotypes for adult-type hypolactasia are not associated with inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2003; 38: 538–542.
33. Mattar R, Monteiro M do Socorro, Kinoshita JM da Silva, Carrilho FJ. *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): 1399–1400.
34. Xu L, Sun H, Zhang X, Wang J, Sun D, Chen F, Fu S. The -22018A allele matches the lactase persistence phenotype in northern Chinese populations. *Scand. J. Gastroenterol.* 2010; 45 (2): 168–174.
35. Högenauer C, Hammer HF, Mellitzer K, Renner W, Krejs GJ, Toplak H. Evaluation of a new DNA test compared with the lactose hydrogen breath test for the diagnosis of lactase non-persistence. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 17: 371–376.
36. Kerber M, Oberkanins C, Kriegshäuser G, Kollerits B, Dossenbach-Glaninger A, Fuchs D, Ledochowski M. Hydrogen breath testing versus LCT genotyping for the diagnosis of lactose intolerance: A matter of age? *Clin. Chim. Acta.* 2007; 383: 91–96.