

Литература

1. Балановский О.П., Запороженко В.В. Хромосома-летописец: датировки генетики, события истории, соблазн ДНК-генеалогии // Генетика. 2016. Т. 52. № 7. С. 810–830.
2. Balanovsky O.P., Zaporozhchenko V.V. Chromosome as a chronicle: Genetic dating, historical events, and DNA-genealogic temptation // Genetics. 2016. Vol. 52. No. 7. P. 810–830.
3. Полиморфизм CTG-повторов гена митохондриальной протеинкиназы в популяциях Республики Саха (Якутия) и Средней Азии / Федорова С.А. [и др.] // Молекулярная биология. 2005. Т.39. №3. С.385–393.
4. Polymorphism of CTG-repeats in the DMPK gene in populations of Yakutia and central Asia / Fedorova S.A. [et al.] // Molecular Biology. 2005. V.39. No.3. P. 385–393.
5. Популяционно-генетические исследования населения Республики Саха (Якутия) / под ред. Федоровой С.А., Барашкова Н.А. Новосибирск: Наука, 2022. 188 с.
6. Genetic studies of the population of the Republic of Sakha (Yakutia) / edited by Fedorova S.A., Barashkov N.A. Novosibirsk: Nauka, 2022. 188 p.
7. Пузырев В.П., Максимова Н.Р. Наследственные болезни у якутов // Генетика. 2008. Т. 44. №10. С. 1317–1324.
8. Puzyrev V.P., Maksimova N.R. Hereditary diseases among Yakuts // Genetics. 2008. Vol. 44. No. 10. P.1317–1324.
9. Слепцов П.А. Семья и семейная обрядность у якутов: (XIX-начало XX века): автореф. дисс. ... канд. ист. наук. Ленинград, 1984. 20 с.
10. Sleptsov P.A. Family and family rituals among the Yakuts: (XIX-beginning of the XX century). Abstract of the dissertation for the degree of candidate of historical sciences. Leningrad, 1984. 20 p.
11. Старостина М.И. Колымские якуты в середине XVII–начале XX вв: (по материалам генеалогии). Якутск: Издательство Бичик, 2009. 391 с.
12. Starostina M.I. Kolyma Yakuts in the middle of the 17th - early 20th centuries: (based on genealogy materials). Yakutsk: Bichik Publishing House, 2009. 391 p.
13. Старостина М.И. Личности Эльгетского улуса: генеалогическое исследование. Пермь, 1999. 268 с.
14. Starostina M.I. Personalities of the Elgetsky ulus: a genealogical study. Perm, 1999. 268 p.
15. Суздалов И.И., Старостина М.И. Родословные жителей I Модутского наслега Намского улуса. Якутск: Издательство СВФУ, 2017. 104 с.
16. Suzdalov I.I., Starostina M.I. Pedigrees of the inhabitants of the 1st Modut nasleg of the Namsky ulus. Yakutsk: NEFU Publishing House, 2017. 104 p.
17. Суздалов И.И., Старостина М.И. Родословные населения Хатырыкского наслега. Якутск: Издательство СВФУ, 2010. 110 с.
18. Suzdalov I.I., Starostina M.I. Pedigrees of the population of the Khatyryk nasleg. Yakutsk: NEFU Publishing House, 2010. 110 p.
19. Тетушкин Е.Я. Генетическая генеалогия: история и методология // Генетика. 2011. Т. 47. № 5. С. 581–586.
20. Tetushkin E.Ia. Genetic genealogy: history and methodology // Genetika. 2011. V.47. No. 5. P.581–596.
21. Тетушкин Е.Я. Генетические аспекты генеалогии // Генетика. 2011. Т. 47. № 11. С. 1451–1472.
22. Tetushkin E.Ia. Genetic aspects of genealogy // Genetika. 2011. V.47. No.11. P.1451–1472.
23. Федорова С.А. Генетические портреты народов Республики Саха (Якутия): анализ линий митохондриальной ДНК и Y-хромосомы. Якутск: Изд-во ЯНЦ СО РАН. 2008. 235 с.
24. Fedorova S.A. Genetic portraits of the peoples of the Republic of Sakha (Yakutia): analysis of mitochondrial DNA and Y-chromosome lineages. Yakutsk: Publishing House of the Yakut Scientific Center, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences. 2008. 235 p.
25. A population wide coalescent analysis of Icelandic matrilineal and patrilineal genealogies: evidence for a faster evolutionary rate of mtDNA lineages than Y chromosomes / Helgason A. et al. // Am. J. Hum. Genet. 2003. V. 72(6). P.1370–88. doi: 10.1086/375453.
26. Autosomal and uniparental portraits of the native populations of Sakha (Yakutia) : implications for the peopling of Northeast Eurasia / Fedorova S.A. et al. // BMC evolutionary biology. 2013. 13:127. doi: 10.1186/1471-2148-13-127
27. Fenner J.N. Cross-cultural estimation of the human generation interval for use in genetics-based population divergence studies // Am. J. Phys. Anthr. 2005. V. 128. P. 415–423.
28. Insights into Iberian population origins through the construction of highly informative Y-chromosome haplotypes using biallelic markers, STRs, and the MSY1 minisatellite / Brion M. et al. // Am. J. Phys. Anthropol. 2003. V. 122. P. 147–161.
29. Population history and its impact on medical genetics in Quebec / Laberge A.-M. Et al. // Clin Genet. 2005. V. 68(4). P. 287–301. doi: 10.1111/j.1399-0004.2005.00497.x.
30. Riley A., Khan N., Moulton L. Les facteurs prédictifs de l'intervalle protogénésique: une étude au Bangladesh // Population. 1996. V. 51. P. 883–895
31. The effective mutation rate at Y chromosome short tandem repeats, with application to human population-divergence time / L.A.Zhivotovsky et al. // Am. J. Hum. Genet. 2004. V. 74(1). P. 50–61. doi: 10.1086/380911.
32. Tremblay M. and Vézina H. New estimates of intergenerational time intervals for the calculation of age and origins of mutations // Am. J. Hum. Genet. 2000. V.66. P. 651–658.

С.Ю. Терещенко, М.В. Шубина, Н.Н. Горбачева

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЛАКТАЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПОДРОСТКОВ ЦЕНТРАЛЬНЫХ И ЮЖНЫХ РЕГИОНОВ ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ

DOI 10.25789/YMJ.2023.83.06

УДК: 616.34-008.13-053.2

Цель исследования - установить частоту генотипов однонуклеотидных полиморфизмов rs4988235 и rs182549 гена *MCM6* в зависимости от этнической принадлежности подростков Восточной Сибири (русские, хакасы, тувинцы) и выявить взаимосвязь лактазной недостаточности (ЛН) с клиническими характеристиками рецидивирующей боли в животе.

ФИЦ Красноярский НЦ СО РАН, НИИ медицинских проблем Севера: **ТЕРЕЩЕНКО Сергей Юрьевич** – д.м.н., проф., руковод. Клинич. отд. legise@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1605-7859>, **ШУБИНА Маргарита Валерьевна** – м.н.с., <https://orcid.org/0000-0002-6724-1058>, **ГОРБАЧЕВА Нина Николаевна** – с.н.с., <https://orcid.org/0000-0003-3920-0694>

Установлена высокая диагностическая значимость rs4988235*CC генотипа для диагностики ЛН у подростков Сибири. Частота встречаемости CC генотипов обоих полиморфизмов, сопряженных с ЛН, у русских подростков не отличается от европейских данных, в то время как у монголоидов (хакасов, тувинцев) данные генотипы встречаются у подавляющего большинства обследованных. Связи генетических маркеров ЛН с рецидивирующей болью в животе, верифицированной по критериям J. Apley и N. Naish, не выявлено.

Ключевые слова: лактазная недостаточность, подростки, водородный дыхательный тест, генетические полиморфизмы, рецидивирующая боль в животе

The aim of the study was to establish the frequency of genotypes of single nucleotide polymorphisms rs4988235 and rs182549 of the *MCM6* gene depending on the ethnicity of adoles-

cents in Eastern Siberia (Russians, Khakassians, Tuvans) and to identify the relationship between lactase deficiency (LD) and the clinical characteristics of recurrent abdominal pain (RAP).

The high diagnostic significance of the rs4988235*CC genotype for the diagnosis of lactase deficiency in Siberian adolescents was established. The frequency of occurrence of CC genotypes of both polymorphisms associated with LD in Russian adolescents does not differ from European data, while in Mongoloids (Khakas, Tuvans) these genotypes are found in the vast majority of the examined. The relationship of genetic markers of LD with recurrent abdominal pain (RAP), verified according to J. Apley and N. Naish criteria was not revealed.

Keywords: lactase deficiency, adolescents, hydrogen breath test (HBT), genetic polymorphisms, recurrent abdominal pain.

Введение: Лактазная недостаточность (ЛН) – самый распространенный вариант дисахаридазной недостаточности. Под ЛН понимают сниженную активность кишечной лактазы – фермента пристеночного пищеварения, расщепляющего лактозу, состоящую из глюкозы и галактозы. Различают первичную (младенческую), первичную конституциональную (взрослую, позднюю) и вторичную гиполактазию.

Лактоза, основной углевод молока, является одним из ведущих источников энергии в период грудного вскармливания. Для реализации энергетической функции дисахарид должен быть гидролизован до глюкозы и галактозы, что осуществляется с помощью β -галактозидазы (лактаза-флоризин-гидролазы, lactase-phlorizinhydrolase, LPH), которая кодируется геном *LCT*, локализованном в хромосомном участке 2q21 [5]. Фермент LPH экспрессируется исключительно в апикальной области ворсинок тонкого кишечника с наибольшей активностью в грудном возрасте. В старшем возрасте активность фермента быстро снижается у большинства людей, что может приводить к полной непереносимости молочных продуктов с определенными клиническими последствиями. Однако примерно у трети человеческой популяции активность фермента сохраняется, то есть имеет место феномен персистенции лактазной активности к взрослому возрасту (ПЛА, в англоязычной литературе используется термин "lactase persistence, LP"). В настоящее время имеются убедительные доказательства генетического базиса ПЛА, кодирующейся как минимум пятью однонуклеотидными полиморфизмами по доминантной модели наследования. Эти полиморфизмы локализованы выше гена *LCT* в регуляторном регионе, регулирующем экспрессию гена *LCT* – *MCM6* (minichromosome maintenance complex component 6) [7].

Популяционная частота ПЛА наиболее высока в северных европейских популяциях, снижается по направлению к югу Европы и Среднему Востоку и минимальна в неживотноводческих регионах Африки, Азии и Крайнего Севера [1]. В настоящее время популяци-

онные различия в распространенности ПЛА большинством автором рассматриваются как следствие позитивной натуральной селекции после одомашнивания скота на Среднем Востоке и Северной Африке 7500-9000 лет до н.э. В настоящее время предложено четыре наиболее вероятных гипотезы выгоды позитивного отбора индивидов с мутациями, детерминирующими ПЛА, в популяциях с развитым молочным животноводством [3, 8, 9]:

- способность без ограничений употреблять чрезвычайно богатый полезными нутриентами продукт (молоко) всю жизнь, а не только в детском возрасте;
- возможность использования молока как жидкого энергетически ценного напитка, в периоды жары и засухи;
- способность лактозы усиливать абсорбцию кальция, что особенно важно в районах с низкой обеспеченностью витамином Д;
- способность молока положительно влиять на рост и репродуктивные функции через стимуляцию инсулиноподобного фактора роста-1.

В настоящее время известно пять однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с ПЛА, что подтверждено трансфекционными и клиническими исследованиями: –13910: C>T (rs4988235), –13907: C>G (rs41525747), –13915: T>G (rs41380347), –14009: T>G (rs869051967), –14010: G>C (rs145946881). Наиболее древним и изученным является полиморфизм rs4988235, практически полностью определяющий ПЛА в европейских популяциях. Другие полиморфизмы могут детерминировать ПЛА в популяциях Среднего Востока и Африки [1]. В последние годы описано еще 18 преимущественно редких полиморфизмов гена *MCM6*, которые ассоциированы с ПЛА в различных относительно небольших популяциях [1]. Среди них описана мутация – 22.018: G>A (rs182549), проявляющая полную сцепленность с полиморфным участком rs4988235.

В настоящем исследовании мы поставили **целью** установить частоту генотипов однонуклеотидных поли-

морфизмов rs4988235 и rs182549 гена *MCM6* в зависимости от этнической принадлежности подростков Восточной Сибири (русские, хакасы, тувинцы) и выявить взаимосвязь ЛН с клиническими характеристиками рецидивирующей боли в животе.

Материалы и методы исследования. Наличие лактазной недостаточности устанавливали с помощью определения концентрации водорода в выдыхаемом воздухе после пероральной нагрузки раствором лактозы с помощью специального клинически апробированного аппарата Gastrolyzer (Bedfont, Великобритания). Измеряли базальную концентрацию водорода в выдыхаемом воздухе, далее ребенок выпивал специально приготовленный раствор лактозы, после чего проводилась серия измерений водорода в выдыхаемом воздухе каждые 30 мин в течение 2 ч. Оценивались гастроинтестинальные симптомы во время проведения теста и после него. Тест считался положительным при повышении концентрации водорода в выдыхаемом воздухе более 10 ppm от базального.

Геномную ДНК выделяли из образцов слюны, собранных в специальные контейнеры "Saliva DNA Collection and Preservation Devices" (Norgen Biotek Corp., Thorold, ON Canada), сорбционным методом с помощью набора "DI-AtomDNAPrepkits" («ИзоГен», Россия) согласно инструкции производителя.

У отдельной группы обследуемых (n = 170) в качестве источника геномной ДНК использовалась цельная кровь. Забор крови в объеме 3-5 мл производили в асептических условиях в вакуумные пробирки «IMPROVACUT-ER» (Guangzhou Improve Medical Instruments, Китай), содержащие 0,5 М раствор ЭДТА. Выделение геномной ДНК осуществляли сорбционным методом из 0,1 мл взвеси лейкоцитов с помощью набора «ДНК-Сорб-В» (103-20, «Ампли Прайм», Россия) согласно инструкции производителя.

Генотипирование на носительство аллельных вариантов rs4988235 и rs182549 гена *MCM6* осуществляли на основе технологии аллельной дискриминации TaqMan с помощью полиме-

Таблица 1

Клинические характеристики и распределение генотипов однонуклеотидных полиморфизмов rs4988235 и rs182549 гена *MCM6* в зависимости от результатов водородного дыхательного теста (ВДТ) с нагрузкой лактозой, абс. число (%)

Клиническая характеристика	Отрицательный ВДТ n=115	Положительный ВДТ n=43	p
Возраст, лет	12,6±0,29	12,7±0,43	0,956
Мальчики/девочки	50/65	25/18	0,110
Масса тела, кг	50,8±2,8	49,8±2,5	0,599
Рост, см	156,1±1,9	159±2,6	0,304
Диспепсические симптомы после нагрузки лактозой	29 (25)	26 (61)	<0,001
Генотипы <i>MCM6</i> rs4988235			
ТТ	18 (16)	2 (5)	0,067
СТ	70 (61)	1 (2)	<0,001
ТТ+СТ	88 (77)	3 (7)	<0,001
СС	27 (23)	40 (93)	<0,001
Генотипы <i>MCM6</i> rs182549			
ТТ	18 (16)	2 (5)	0,067
СТ	71 (62)	1 (2)	<0,001
ТТ+СТ	89 (78)	3 (7)	<0,001
СС	26 (22)	40 (93)	<0,001

Таблица 2

Показатели диагностической значимости носительства rs4988235*СС генотипа для диагностики лактазной недостаточности в сравнении с водородным дыхательным тестом (“золотой стандарт”) у подростков Восточной Сибири

Показатель	Значение	95% доверительный интервал
Чувствительность, %	93	81-99
Специфичность, %	77	69-85
Отношение правдоподобия положительного результата (Positive Likelihood Ratio)	4,11	2,91-5,83
Отношение правдоподобия отрицательного результата (Negative Likelihood Ratio)	0,09	0,03-0,27
Предсказательная значимость позитивного результата (Positive Predictive Value), %	61	52-69
Предсказательная значимость негативного результата (Negative Predictive Value), %	97	91-99
Диагностическая точность (Accuracy), %	82	74-87

разной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) на детектирующем термоциклере «Rotor-Gene 6000» («Corbett Life Science», Австралия). В состав мастер-микса входила 2,5-кратная реакционная смесь, содержащая 2,5-кратный буфер Б (KCl, TrisHCl (pH8,8), 6,25мМ MgCl₂), Syp-Taq ДНК-полимеразу, дезоксинуклеозидтрифосфаты, глицерол, Tween 20 (М-428, «Синтол», Россия), ddH₂O (М-428, «Синтол», Россия), праймеры и флюоресцирующие пробы («ДНК-Синтез», Россия). Амплификация была выполнена в объёме 25 мкл, содержащем около 30 нг ДНК, по следующему протоколу: 95°C – 3 мин; 95°C – 15 с, 55°C – 30 с, 72°C – 30 с (50 циклов). В каждый эксперимент включали отрицательный контроль, где ДНК-матрицу заменяли дистиллированной водой.

Результаты и обсуждение. Для выявления связи генетических маркеров ЛН с результатами водородного дыхательного теста (ВДТ) нами проведено тестирование 158 подростков (табл. 1).

Как следует из представленных в табл. 2 данных, при положительном результате ВДТ наличие генотипа СС полиморфизма rs4988235 гена *MCM6* встречается почти в 5 раз чаще, чем при отрицательном ВДТ – в 93% и 22% соответственно (p<0,001).

Дополнительно нами были рассчитаны показатели диагностической значимости носительства rs4988235*СС генотипа для диагностики лактазной недостаточности в сравнении с водородным дыхательным тестом (“золотой стандарт”) у подростков Восточной Сибири (табл. 2). Представленные в таблице данные свидетельствуют о высокой диагностической значимости носительства rs4988235*СС генотипа для диагностики ЛН у подростков Восточной Сибири.

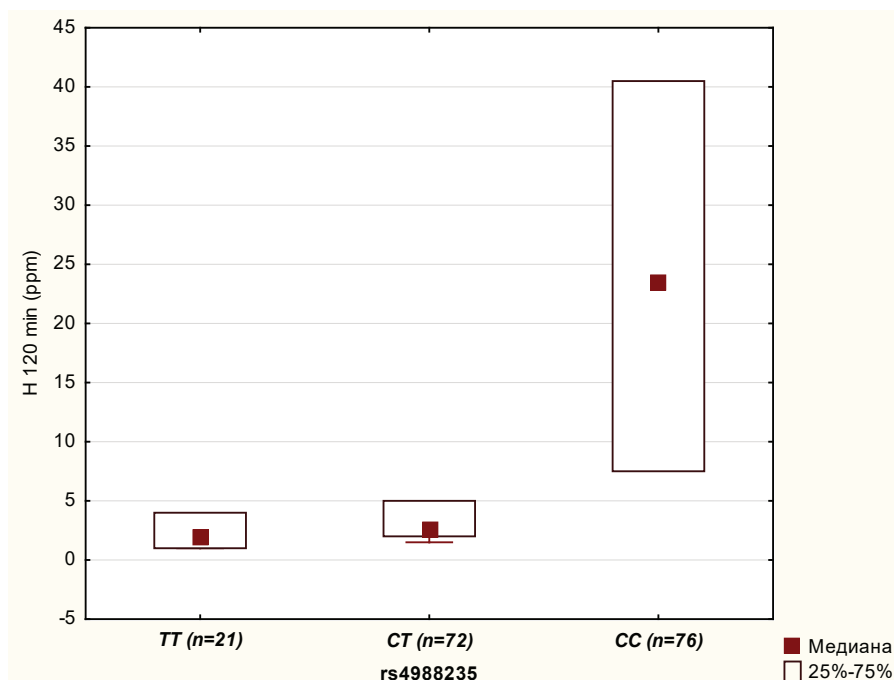
Относительно низкая специфичность носительства rs4988235*СС генотипа для диагностики ЛН может быть обусловлена наличием вторичной ЛН, обусловленной, например, кишечными инфекциями или целиакией, а также наличием других генетических локусов и/или эпигенетических механизмов первичной ЛН.

Дополнительным свидетельством диагностической значимости может быть оценка концентрации водорода в выдыхаемом воздухе на 120-й мин исследования в зависимости от генотипа *MCM6* rs4988235. Как проиллюстрировано рисунком, rs4988235*СС генотип ассоциирован со значительно более

высокими показателями концентрации водорода в выдыхаемом воздухе после нагрузки лактозой при сравнении с генотипами ТТ и СТ.

Данные о распределении генотипов однонуклеотидных полиморфизмов rs4988235 и rs182549 гена *MCM6* в зависимости от этнической принад-

лежности подростков представлены в табл. 3. Полученные результаты свидетельствуют о значительно большей распространенности СС генотипов обоих полиморфизмов, сопряженных с ЛН, у подростков монголоидов – как хакасов, так и тувинцев, в сравнении с русскими подростками (p<0.001). Так,



Концентрация водорода в выдыхаемом воздухе на 120-й мин исследования в зависимости от генотипа *MCM6* rs4988235. К-W тест $p < 0,001$.

Таблица 3

**Распределение генотипов
однонуклеотидных полиморфизмов
rs4988235 и rs182549 гена *MCM6*
в зависимости от этнической
принадлежности подростков (русские,
хакасы, тувинцы), абс. число (%)**

Генотип	Русские n=231	Хакасы n=66	Тувинцы n=152
Генотипы <i>MCM6</i> rs4988235			
ТТ	17 (7)	2 (3)	0 (0)
СТ	101 (44)	10 (15)*	13 (9)*
ТТ+СТ	118 (51)	12 (18)*	13 (9)*
СС	113 (49)	54 (82)*	132 (91)*
Генотипы <i>MCM6</i> rs182549			
ТТ	17 (7)	2 (3)	0 (0)
СТ	105 (46)	11 (17)*	13 (9)*
ТТ+СТ	122 (53)	13 (20)*	13 (9)*
СС	109 (47)	53 (80)*	132 (91)*

* Статистическая значимость различий при сравнении с этнической группой "русские" $< 0,001$.

если у русских подростков rs4988235 генотип СС встречался примерно у половины (49%), то у хакасов и тувинцев данный генотип встречался у подавляющего большинства обследованных (82% и 91% соответственно). Таким образом, генетические маркеры

персистенции лактазной активности к взрослому возрасту регистрировались только у 20% подростков-хакасов и 9% тувинцев, тогда как у русских подростков Восточной Сибири – у 53% (определено по частоте rs4988235 ТТ+СТ, табл. 1), что соответствует частоте, выявленной у европеоидов Центральной Европы [1]. Эти данные можно рассматривать как "парадоксальные", учитывая, что южные районы Восточной Сибири (Хакасия и Тыва) характеризуются исторически высоким уровнем развития молочного животноводства и высоким потреблением молочных продуктов.

Экстремально низкие цифры распространенности генетических маркеров ПЛА ранее были описаны и для других популяций, в том числе в регионах с исторически высоким потреблением молочных продуктов [1]. Неудивительной выглядит крайне низкая распространенность ПЛА у ненцев российского Крайнего Севера (10%), которые вплоть до начала 20-го в. не употребляли в пищу молока [7]. Такая же низкая частота ПЛА (14%) была зарегистрирована, например, и у северных якутов, характеризующихся низким уровнем молочного животноводства [9]. Однако подобная низкая частота ПЛА была зарегистрирована и в южных регионах с высоким потреблением молочных продуктов – у казахов (21%), киргизов (12), бурятов (18), монголов (13%) [5].

Низкая частота ПЛА, выявленная нами для хакасской и тувинской популяций, как и для других упомянутых популяций южных азиатских регионов, могут быть объяснены сочетанием нескольких культурных, пищевых и экологических факторов. Особенности содержания животных (фермерское хозяйство или преимущественный выпас скота на лугах, сезонные факторы) и пищевые традиции в некоторых популяциях приводили к необходимости ферментации молочных продуктов (например, в виде сыров, кумыса) или смешиванию молока с другими продуктами (например, употребление молока с чаем и солью, характерное для тувинцев), снижая давление эволюционных факторов отбора продуцирующих лактазу субъектов [8]. Возможно также модифицирующее влияние микробиоты кишечника, характерной для определенных популяций, на внутрикишечную ферментацию лактозы [2, 4, 6]. Наконец, миграционные процессы могли приводить к смешиванию популяций и нивелированию положительного отбора лактаза-продуцентов [1].

Нами не выявлено связи генетических маркеров ЛН с рецидивирующей болью в животе (РБЖ), верифицированной по критериям J. Apley и N. Naish (три и более эпизода абдоминальной боли за последние три месяца, нарушающих повседневную активность ребенка). Так, у подростков-русских частота носительства варианта СС полиморфного участка rs4988235 у детей без РБЖ составила 51%, а у детей с РБЖ – 43% ($p=0.515$); у подростков-хакасов – 78 % и 93% соответственно ($p=0.446$); у подростков-тувинцев – 93% и 85% соответственно ($p=0.221$). Таким образом, маловероятной представляется этиопатогенетическая связь ЛН с РБЖ в общей несмещенной выборке подростков.

Заключение. Установлена высокая диагностическая значимость rs4988235*СС генотипа для диагностики лактазной недостаточности у подростков Сибири. Частота встречаемости СС генотипов обоих полиморфизмов, сопряженных с ЛН, у русских подростков (49%) не отличается от европейских данных, в то время как у монголоидов данные генотипы встречаются у подавляющего большинства обследованных (82-91%), что можно считать «парадоксальными», учитывая, что южные районы Средней Сибири характеризуются исторически высоким уровнем развития молочного животноводства.

Литература

1. Anguita-Ruiz A, Aguilera CM, 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.
2. Effects of Prebiotic and Probiotic Supplementation on Lactase Deficiency and Lactose Intolerance: A Systematic Review of Controlled Trials. R Leis, MJ de Castro, Cde Lamas et al. *Nutrients*. 2020;12(5):1487. doi:10.3390/nu12051487
3. Evolution of lactase persistence: an example of human niche construction. P Gerbault, A Liebert, Y Itan et al. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011;366(1566):863-77. doi: 10.1098/rstb.2010.0268.
4. Hertzler SR, Savaiano DA. Colonic adaptation to daily lactose feeding in lactose maldigesters reduces lactose intolerance. *Am J Clin Nutr*. 1996;64(2):232-6. doi: 10.1093/ajcn/64.2.232.
5. Lactose intolerance and the genetic regulation of intestinal lactase-phlorizin hydrolase. RK Montgomery, HA Büller, EH Rings, RJ Grand. *FASEB J*. 1991;5(13):2824-32. doi: 10.1096/fasebj.5.13.1916106.
6. Lomer MC, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical practice--myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(2):93-103. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03557.x.
7. Swallow DM. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. *Annu Rev Genet*. 2003;37:197-219. doi: 10.1146/annurev.genet.37.110801.143820.
8. Why and when was lactase persistence selected for? Insights from Central Asian herders and ancient DNA. L Segurel, P Guarino-Vignon, N Marchi et al. *PLoS Biol*. 2020;18(6):e3000742. doi: 10.1371/journal.pbio.3000742.
9. Wiley AS. Lactose intolerance. *Evol Med Public Health*. 2020;2020(1):47-48. doi: 10.1093/emph/eoaa006.

