

УДК 575.174.053.3:637.345]:616-053.2-076.5

Магомедова Мадина Алиасхабовна

профессор Академии естествознания,
доцент кафедры общей и биологической химии,
Дагестанский государственный медицинский университет
madi1975@bk.ru,
ORCID 0000-0003-3823-2520

Газимагомедова Мадина Магомедовна

доцент кафедры общей и биологической химии,
Дагестанский государственный медицинский университет
m.dgma@mail.ru,
0000-0002-5706-5660 ORCID

Арбуханова Мика Сапиюллаевна

доцент кафедры общей и биологической химии, Дагестанский государственный
медицинский университет,
mika1956@mail.ru,
ORCID 0009-0007-3492-6011

Халилов Хаджимурад Халилович

ассистент кафедры учебной симуляции и практики,
Дагестанский государственный медицинский университет,
atmosfera05@mail.ru,
ORCID 0009-0005-3526-9354

Madina A. Magomedova

Professor of RAE, Associate Professor of the Department of General and Biological
Chemistry, Dagestan State Medical University,
madi1975@bk.ru,

Madina M. Gazimagomedova

Associate Professor, Department of General and Biological Chemistry,
Dagestan State Medical University,
m.dgma@mail.ru

Mika S. Arbuhanova

Department of General and Biological Chemistry,
Dagestan State Medical University,
mika1956@mail.ru

Khadzhimurad Kh. Khalilov

assistant of the department of educational simulation and practice,
Dagestan State Medical University
atmosfera05@mail.ru

**Исследование генетического маркера C(-13910) T регуляторной области
гена лактозы у детей Республики Дагестан**

Study of the genetic marker C(13910) T regulatory region of the lactose gene in children of the Republic of Dagestan

Аннотация: Одним из приоритетных направлений развития медицины является внедрение молекулярно-генетических исследований. В результате молекулярного исследования возможно выявление не только генов лежащих в основе наследственных заболеваний, но и генов предрасположенности к ним. Многие врождённые пороки развития могут быть вызваны мутациями разных типов генов в онтогенезе. В последние годы медики констатируют тенденцию увеличения в нашей стране детей, страдающих недостатками в физическом развитии, особенно нарушениями в опорно-двигательном аппарате. Для формирования заболевания необходимо совпадение внешних и внутренних факторов. Исходя из этого мы исследовали ассоциацию функционально значимых вариантов гена МСМ6: - C > T (rs13910) с поражением опорно-двигательного аппарата у детей с умственной отсталостью лёгкой степени так как лактаза помогает усвоению в организме некоторых минеральных веществ в том числе кальция. Кроме физиологических отклонений, у детей с нарушением психического развития встречается патология опорно-двигательного аппарата. В основе многих заболеваний лежит наследственность, это могут быть мутации генов и мультифакториальные сочетания. Участок ДНК в интроне 13 гена МСМ6: - C > T (rs13910), располагающегося рядом с геном LCT, где цитозин (C) заменяется на тимин (T) в позиции -13910, обозначается как генетический маркер C(-13910)T. В результате такого замещения происходит изменение активности транскрипции гена. Нами установлено что наибольшие различия между группами наблюдаются по значениям генотипа TT и TC. Генотип TC преимущественно встречается в группе «Контроль» (56,3%), а генотип TT в группе «Умственная отсталость легкой степени» (59,4%). Одной из основных причин формирования патологии костно – мышечной системы у детей и подростков является изменение молекулярно – генетического регулирования, что выражается нарушением кальциевого обмена.

Цель (Object): исследовать ассоциацию функционально значимых вариантов гена МСМ6 :- C > T (rs13910) с развитием поражений опорно-двигательного аппарата при умственной отсталости легкой степени в группе детей разного возраста.

Методы исследования (Research methods): обследовано 32 пациента в возрасте 7-18 лет с диагнозом умственной отсталости легкой степени. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме real-time определяли полиморфные варианты гена МСМ6 :- C > T (rs13910), в когорте дагестанских детей (n=32)

Результаты (Findings): определены частоты аллелей и генотипов полиморфных маркеров rs 13910, гена МСМ6 :- C > T: в когорте дагестанских детей с диагнозом умственной отсталости легкой степени (n= 32) и в группе контроля. Показано, что аллель T и генотип TT полиморфного маркера rs13910 гена C >T ассоциированы у дагестанских больных с диагнозом

умственной отсталости легкой степени в сочетании с поражением опорно-двигательного аппарата с развитием лактазной недостаточности.

Выводы (Conclusions): вариант C>T гена MCM6:- ассоциирован с развитием лактазной недостаточности у детей с диагнозом умственной отсталости легкой степени ,в сочетании с поражением опорно-двигательного аппарата . Показано, что полиморфизм rs13910 гена MCM6 :- C > T может являться информативным диагностическим маркером для скрининговой диагностики гиполактаземии у детей с диагнозом умственной отсталости легкой степени с поражением опорно-двигательного аппарата. Аллели -13910T SNP однозначно отмечают гаплотип, связанный с персистенцией лактазы . Необходимы дальнейшие исследования для изучения прогностической ценности этого маркера для скрининговой диагностики популяции.

Ключевые слова: дети, генотип, умственная отсталость легкой степени, уравнение Харди-Вайнберга, лактоза, полиморфизм, мутация, молоко, популяция, опорно-двигательный аппарат, аллели, ген MCM6 :- C > T.

Abstract: One of the priority areas for the development of medicine is the implementation of molecular genetic research. As a result of molecular research, it is possible to identify not only the genes underlying hereditary diseases, but also genes for predisposition to them. Many congenital malformations can be caused by mutations of different types of genes during ontogenesis. In recent years, doctors have noted a trend in our country of increasing children suffering from deficiencies in physical development, especially disorders in the musculoskeletal system. For the formation of a disease, a coincidence of external and internal factors is necessary. Based on this, we investigated the association of functionally significant variants of the MCM6:- C > T (rs13910) gene with damage to the musculoskeletal system in children with mild mental retardation, since lactase helps the body absorb certain minerals, including calcium. In addition to physiological abnormalities, pathology of the musculoskeletal system occurs in children with mental development disorders. Many diseases are based on heredity; these can be gene mutations and multifactorial combinations. The DNA section in intron 13 of the MCM6:- C > T (rs13910) gene, located next to the LCT gene, where cytosine (C) is replaced by thymine (T) at position -13910, is designated as the genetic marker C(-13910)T. As a result of this substitution, a change in gene transcription activity occurs. We found that the greatest differences between groups are observed in the values of the TT and TC genotypes. The TC genotype is predominantly found in the "Control" group (56.3%), and the TT genotype in the "Mild mental retardation" group (59.4%). One of the main reasons for the formation of pathology of the musculoskeletal system in children and adolescents is a change in molecular genetic regulation, which is expressed by a violation of calcium metabolism.

Object: to investigate the association of the functioning of functionally significant variants of the MCM6 : - C > T (rs13910) with the development of lesions of the musculoskeletal system with mild mental retardation in a group of children of different ages.

Research methods : 32 patients aged 7-18 years with a diagnosis of mild mental retardation were examined. Using the multiple chain reaction (PCR) method

in real-time mode, polymorphic variants of the MSM6 gene were determined: - C > T (rs13910), in a cohort of Dagestan children (n=32)

Findings: the frequencies of alleles and genotypes of polymorphic markers rs 13910, the MSM6 gene are determined: - C > T: in which Those Dagestan children diagnosed with mild mental retardation (n = 32) and in the control group. . It has been shown that the T allele and the TT genotype of the polymorphic marker rs13910 of the C>T gene are associated in Dagestan patients diagnosed with mental mild retardation in combination with damage to the musculoskeletal system.

Conclusions: variant C>T of the MCM6 gene: - associated with the development of lactase deficiency in children diagnosed with mild mental retardation, in combination with damage to the musculoskeletal system. It has been shown that the rs13910 polymorphism of the MSM6 gene: - C > T can be an informative, diagnostic, and effective marker rum for screening diagnostics of hypolactasemia in children diagnosed with mild mental retardation with damage to the musculoskeletal system. . The -13910T SNP alleles uniquely mark a haplotype associated with lactase persistence. Further research is needed to study the prognostic value of this marker for screen diagnostics population.

Key words: *children, genotype, mild mental retardation, Hardy-Weinberg equation, lactose, polymorphism, mutation, milk, population, musculoskeletal system, alleles, MSM6 gene: - C > T.*

Введение (Introduction): Современные исследования демонстрируют высокую распространенность лактазной недостаточности у взрослых лиц по всему миру – в среднем 70% населения плохо усваивают молочный сахар. Оставшиеся 30%, тем не менее, сохраняют способность расщеплять лактозу на высоком уровне и не испытывают никаких неприятных симптомов. Существует культурно-историческая гипотеза формирования такой устойчивости. Согласно этой гипотезе, примерно 10 тыс. лет назад в популяции жителей Северной Европы возникла и закрепилась мутация гена MCM6 :- C > T , позволяющая людям хорошо переносить молоко даже во взрослом возрасте. Именно в этот период начало активно развиваться животноводство, а молочные продукты стали широко использоваться в рационе человека . При анализе участка размером 47 т.п.н. на хромосоме 2q21, связанного с гиполактазией (223100), идентифицировали вариант в интроне 13 гена MCM6:-, который они обозначили C/T(-13910) (rs4988235), который был полностью связан с этим признаком в финских семьях и в 3 других популяциях. Вариант C/T (-13910) находится примерно на 14 т.п.н. выше гена LCT (603202) и влияет на сайт связывания транскрипционного фактора AP-2 . Аллель C, связанный с неперсистенцией лактазы, находится в консенсусном мотиве связывания, тогда как вариант T разрушает этот мотив. Возможно, что элемент AP-2 оказывает долгосрочное цис-транскрипционное влияние на регуляцию LCT на конкретной стадии развития.

Olds и Sibley (2003) охарактеризовали функциональную роль полиморфизма C/T(-13910) в регуляции транскрипции гена лактазы путем трансфекции клеток кишечника человека конструкциями вариант/промотор-

репортер и анализа их промоторной активности. Область размером 200 п.н., окружающая вариант -13910С, связанная с неперсистенцией лактазы, привела к 2,2-кратному увеличению активности промотора лактазы. Вариант -13910Т, связанный с персистенцией лактазы, привел к еще большему увеличению. Последовательность ДНК вариантов С/Т (-13910) дифференциально взаимодействовала с ядерными белками клеток кишечника. Авторы пришли к выводу, что участок ДНК варианта персистенции/неперсистенции лактазы С/Т(-13910) функционирует *in vitro* как цис-элемент, способный усиливать дифференциальную активацию транскрипции промотора лактазы.

Фенотип персистенции лактазы, который часто встречается в популяциях североευропейского происхождения, встречается с низкой частотой в большинстве популяций в Африке к югу от Сахары, но в некоторых популяциях, особенно в скотоводческих группах, он встречается значительно чаще. Ученые протестировали однонуклеотидный полиморфизм (SNP) С-13.9kbТ на 1671 человеке из 20 различных культурных групп в 7 африканских странах. Удалось сопоставить 7 из протестированных групп с группами из литературы, по которым была доступна фенотипическая информация. В 5 из этих групп опубликованные данные о частоте персистенции лактазы составляли 25% и более.

Лактоза, основной сахар, присутствующий в молоке млекопитающих, представляет собой дисахарид, состоящий из двух моносахаридов, d -глюкозы и d -галактозы, которые ковалентно связаны гликозидной связью $\beta 1 \rightarrow 4$. Концентрация лактозы в молоке разных видов млекопитающих существенно различается между видами. Например, женское молоко содержит около 7% лактозы, тогда как в коровьем молоке содержание лактозы составляет в среднем около 5%.

При употреблении лактоза гидролизуется на глюкозу и галактозу под действием β -галактозидазы в тонком кишечнике, которая специфична в отношении связи $\beta 1 \rightarrow 4$ галактопиранозы. В отсутствие β -галактозидазы или когда активность фермента низкая, расщепление лактозы затруднено и приводит к желудочно-кишечным симптомам, включая боль в животе, вздутие живота, судороги и/или метеоризм, состояние, называемое непереносимостью лактозы .

Когда лактоза гидролизуется на составляющие ее моносахариды, глюкозу и галактозу, лактоза превращается в источник энергии для детенышей млекопитающих и питательное вещество для роста кишечной флоры. Однако функция лактозы как фактора, повышающего усвоение минералов, таких как кальций, обсуждается уже много лет и не дает четкого ответа. В настоящее время общепризнано, что лактоза действительно влияет на абсорбцию кальция в исследованиях на животных, но дебаты относительно людей остаются открытыми. Причина разногласий, вероятно, связана с тем, что активность β -галактозидазы у человека может быть различной не только у разных людей, но и у одного и того же человека на разных этапах жизни (т. е. активность β -галактозидазы обычно снижается по мере того, как мы возражаем). Недавно

появился новый акцент на лактозе как условном пребиотике, и была пересмотрена роль лактозы с точки зрения питания .

Были представлены три гипотезы, касающиеся благотворного воздействия лактозы для улучшения всасывания кальция в кишечнике.

Связь между всасыванием лактозы и кальция была впервые обнаружена Бергейм , который сообщил, что добавление 25 процентов лактозы к диете увеличивает всасывание кальция, а иногда и фосфора, при этом и без рыбьего жира. По сравнению с лактозой и глюкозой, декстрином, сахароза, мальтоза и крахмал, лактоза оказалась наиболее активным углеводом, повышающим всасывание кальция. Бергейм пришел к выводу, что влияние лактозы на увеличение абсорбции кальция, по-видимому, было результатом ее способности поддерживать более высокую концентрацию ионов водорода во всем кишечном тракте.

Еще один аспект возможной связи между лактозой и кальцием появился из работы Херрингтона , который обнаружил, что лактоза более растворима в молярном растворе хлорида кальция, чем в чистой воде. Повышенная растворимость лактозы в растворах хлорида кальция отмечена за счет образования молекулярного соединения α -лактозы и кальция хлорида, который они выделили и идентифицировали в растворе.

Лактоза признана усилителем абсорбции кальция у млекопитающих. Стимулирующий эффект лактозы на всасывание кальция очевиден в исследованиях на животных, но у людей такой эффект до сих пор остается спорным. Когда в качестве контрольного сахара была выбрана глюкоза или галактоза, влияние лактозы на усиление абсорбции кальция было незначительным ($P > 0,05$). Однако по сравнению с другими типами невсасывающихся сахаров лактоза оказала положительное ($P < 0,05$) влияние на всасывание кальция у людей. Субъекты с непереносимостью лактозы показали большую абсорбцию кальция ($P < 0,05$) по сравнению с лицами с толерантностью к лактозе, когда лактоза употреблялась в качестве молочного компонента. Негидролизованная лактоза, по-видимому, используется в качестве пребиотика для поддержки роста полезной для здоровья кишечной флоры, которая признана усилителем абсорбции кальция. Таким образом, как гидролизованные, так и негидролизованные формы лактозы, по-видимому, положительно участвуют в повышении абсорбции кальция у млекопитающих.

В отличие от общепринятого мнения, полученного в ходе испытаний на животных, имеются противоречивые сообщения о роли лактозы как усилителя абсорбции кальция у людей. В некоторых исследованиях (например, Ziegler & Fomon, 1983) всасывание кальция увеличивалось при повышении содержания лактозы в рационе младенцев, тогда как в других исследованиях (например, Wirth, Numerof, Pleban & Neylan, 1990) лактоза мало влияла на абсорбцию кальция.

В составе молока млекопитающих (в том числе человека) помимо жиров и белков присутствуют углеводы, прежде всего – молочный сахар лактоза. Лактоза состоит из двух молекул простых сахаров – глюкозы и галактозы, соединенных между собой особой связью. Для того, чтобы лактоза

была усвоена человеком, эту связь необходимо разрушить. Только тогда образовавшиеся простые сахара глюкоза и галактоза легко смогут всосаться в тонкой кишке. Известно, что способность лактазы расщеплять молочный сахар лактозу регулируется особым геном. Если точнее, двумя генами. Один ген (LCT) кодирует фермент лактазу, без него он просто не смог бы вырабатываться. Второй ген, расположенный рядом, называется MCM6: - C > T, и его задача – регуляция активности гена LCT.

Процесс расщепления связи внутри молекулы лактозы возможен только при наличии особого фермента – лактазы. Названия похожи: фермент лактаза расщепляет молочный сахар лактозу. Этот фермент располагается на поверхности ворсинок тонкой кишки. Ген MCM6: - C > T находится в непосредственной близости к гену LCT и регулирует его экспрессию, являясь энхансером. Ген LCT кодирует белок лактазу – фермент, имеющий лактазную и флоризингидролазную активности. Лактозная непереносимость связана с генетически обусловленным снижением активности лактазы (фермента, необходимого для усвоения лактозы) и проявляется неспецифическими симптомами, развивающимися после потребления продуктов, содержащих молочный сахар. Исследование включает в себя анализ генетического маркера, ассоциированного с лактозной непереносимостью.

Дефицит лактазы, или лактазная недостаточность (мальабсорбция лактозы, гиполактазия), – это нарушение расщепления лактозы вследствие недостаточности лактазы слизистой оболочки тонкой кишки, сопровождающееся клинической симптоматикой. Лактоза (молочный сахар) содержится только в молоке млекопитающих и человека. Она способствует всасыванию в кишечнике кальция и других минеральных веществ, а также размножению благоприятных для организма кисломолочных бактерий. Лактоза применяется при изготовлении многих продуктов питания, главным образом молочных; фармацевтическая промышленность также использует лактозу в качестве вспомогательного вещества.

Действие лактазы (фермента, вырабатывающегося в тонком кишечнике) необходимо для усвоения лактозы. Способность организма расщеплять лактозу зависит от количества лактазы и ее активности, которая проявляется с 12-14-й недели внутриутробного развития, достигая максимальных величин к моменту рождения (на сроке 39-40 недель). После рождения у ребенка - носителя нормального генотипа, отмечается снижение активности фермента в 6-11 месяцев и в дальнейшем к 2-5 годам – это называется первичной, или возрастной, лактазной недостаточностью. Она обусловлена наследственной нехваткой энзима лактазы и наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Употребление цельного молока и других продуктов, содержащих лактозу, в таком случае приводит к расстройствам пищеварения: вздутию живота, болям, метеоризму, диарее. Индивидуальные симптомы лактазной недостаточности различны, и степень их выраженности может зависеть от состояния микрофлоры кишечника, особенностей питания, психологических факторов. Первичную лактазную недостаточность следует отличать от вторичной (приобретенной), которая возникает при повреждении слизистой оболочки

тонкой кишки на фоне какого-либо острого или хронического заболевания. Такое повреждение возможно при инфекционном (кишечная инфекция), иммунном (непереносимость белка коровьего молока), воспалительном процессах в кишечнике, атрофических изменениях (при целиакии, после длительного периода полного парентерального питания и др.).

Методы (Methods) : Молекулярно – генетические исследования проводились на базе научно-исследовательского института экологической медицины, Дагестанского государственного медицинского университета Минздрава России им. С.А. Абусуева. Всего было обследовано 32 пациента в возрасте 7-18 лет с диагнозом умственной отсталости легкой степени . Забор материала производился в специализированных медицинских учреждениях Республики Дагестан. Определение полиморфизма гена MCM6 : - C > T осуществляли с помощью метода полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени с применением набора реагентов производства ДНК – технологии , РФ. Выделение геномной ДНК человека проводилось набором реагентов «ДНК-экспресс-кровь» для определения генетических полиморфизмов, ассоциированных с нарушениями обмена веществ, методом полимеразной цепной реакции с использованием комплекта «Генетика метаболизма лактозы» производитель (R1-N941-N3/4, ДНК-Технология, Россия) . Статистический анализ проводился с помощью непараметрических методов в программе Statistica 10.0.). (1,2,12) Исследование проведено с соблюдением Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации и федерального закона номер №323 ФЗ 21.11.2011. «Об основах охраны здоровья граждан в РФ». Информированное согласие было получено, от всех родителей либо опекунов.

Результаты (Results)

Таблица 1. Распределение показателя « - rs13910 MCM6: - C >T » в группах сравнения контроль и умственная отсталость легкой степени.

Гено тип МС M6: - 13910 C >T	Диагноз		Уровен ь P, (df=2)
	Контроль, (N=32)	Умственная отсталость легкой степени, (N=32)	
ТТ	13 (40,62%)	19 (59,38%)	0,3127
СТ	18 (56,25%)	12 (37,50%)	
СС	1 (3,12%)	1 (3,12%)	

На основании таблицы 1 можно сделать вывод о том, что по данному показателю обнаружены различия распределения аллелей полиморфного маркера - rs13910 MCM6:- C > T - гена лактозы между группами «Контроль» и «Умственная отсталость легкой степени» показателя «Диагноз». При

изучении распределения аллелей гена лактозы первую группу (ТТ-генотип) составили 19 человек обследуемых умственной отсталости легкой степени (59,38%) , вторую группу (СТ-генотип) 12 человек (37,50%) , третья группа (СС-генотип) -1 человек (3,12%) . Для изучения распределения аллелей указанного гена была генотипирована группа здоровых детей , распределение генотипов было следующим : носители ТТ генотипа - 40,62% , носители ТС генотипа - 56,25% , носители СС генотипа -3,12% , что значительно отличалось от полученных нами данных. . Нами установлено что наибольшие различия между группами наблюдаются по значениям генотипа ТТ и СТ. Генотип СТ преимущественно встречается в группе «Контроль» (56,3%), а генотип ТТ в группе «Умственная отсталость легкой степени» (59,4%).

Уравнение Харди-Вайнберга для исследуемых групп.

Генотип М СМ6: - 13910 Т>С	Наблюдаемые частоты	Ожидаемые частоты	Наблюдаемое количество	Ожидаемое количество	Уровень Р
ТТ	0,50	0,50	32	32,0	0,3189
СТ	0,47	0,41	30	26,5	
СС	0,03	0,09	2	5,5	

На основании таблицы можно сделать выводы, что наблюдаемое количество генотипов статистически достоверно не различается с ожидаемым количеством. Таким образом эмпирическое распределение частот генотипов соответствует теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди-Вайнберга в исследованных выборках.

Генотип

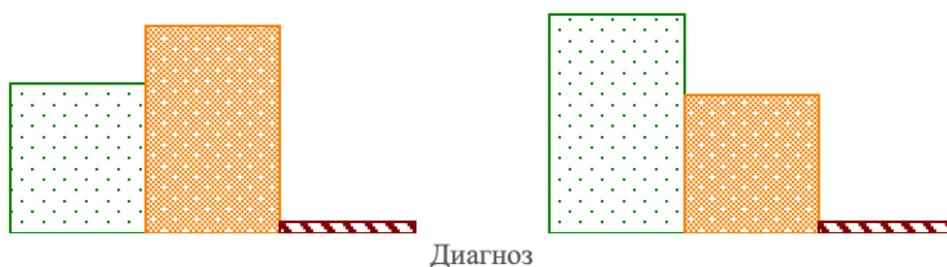


Рисунок 1. Структура соотношений показателя «- rs13910 МСМ6: - С>Т» в группах сравнения контроль и умственная отсталость легкой степени.

Обсуждение (Discussions): Резюмируя все вышеизложенное: низкая активность фермента лактазы приводит к нарушению всасывания лактозы в тонкой кишке. Это состояние называется в медицине «лактазная недостаточность». Лактазная недостаточность, которая возникает со временем у взрослых лиц, имеет также второе название – гиполактазия взрослых. Полученные нами исследования содержат информацию о генетической индивидуальности человека и могут быть включены в генетический паспорт человека. Как известно геном человека — совокупность наследственного материала, заключённого в клетке человека[15]. Согласно этому определению человеческий геном состоит из 23 пар хромосом, находящихся в ядре, а также множества копий митохондриальной ДНК. Существует и другое определение генома, в котором под геномом подразумевают совокупность генетического материала гаплоидного набора хромосом[2][3]. Когда говорят о размере генома человека, то имеют в виду данный вариант определения генома. Так, двадцать две аутосомы, две половые хромосомы X и Y, а также митохондриальная ДНК человека содержат вместе 3 099 734 149 пар оснований. (6 ,15) Генетический паспорт – документ, содержащий информацию о генетической индивидуальности человека. Эту информацию получают в ходе анализа ДНК и отражают в виде определенной комбинации букв и цифр. Генетическая информация, приведенная в генетическом паспорте универсальна, она понятна генетике любой страны. В генетическом паспорте приведена информация о ничтожной доле ДНК человека – здесь указаны результаты анализа всего 19 участков (локусов) ДНК.

По сути, генетический идентификационный паспорт – это «генетический отпечаток пальца». Этот «отпечаток» строго индивидуален и не меняется на протяжении всей жизни. Сведения из генетического идентификационного паспорта даже теоретически невозможно использовать во вред человеку. Генетический паспорт не дает информации о заболеваниях человека, о его физических и поведенческих особенностях – это всего лишь своеобразный «штрих-код», присвоенный каждому человеку природой и с недавнего времени ставший доступным специалистам-генетикам после проведения анализа ДНК человека. В основе многих заболеваний лежит наследственность, это могут быть мутации генов и мультифакториальные сочетания. Биохимические показатели крови занимают особое место и очень важны как для оценки физиологического статуса организма, так и для своевременной диагностики патологических состояний. (4, 8,10,14,15) Участок ДНК в интроне 13 гена MCM6: - C > T (rs13910), располагающегося рядом с геном *LCT*, где цитозин (C) заменяется на тимин (T) в позиции -13910, обозначается как генетический маркер C(-13910)T. В результате такого замещения происходит изменение активности транскрипции гена. На основании проведенных исследований нами выявлено, что вариант C>T гена MCM6:- ассоциирован с развитием лактазной недостаточности у детей с диагнозом умственной отсталости легкой степени, в сочетании с поражением опорно-двигательного аппарата. Показано, что полиморфизм rs13910 гена MCM6: - C >T может являться информативным диагностическим маркером для

скрининговой диагностики-гиполактаземии у детей с диагнозом умственной отсталости легкой степени с поражением опорно-двигательного аппарата.

Заключение (Conclusions): Уровень здоровья детей и подростков является важным показателем социально-экономического развития общества. В 2023 году в сравнении с предыдущим годом отмечается рост показателей первичной заболеваемости среди подростков по заболеваниям нервной системы – на 13,7 % . Первое место среди заболеваний, которые приводят к первичной инвалидности в детском возрасте, принадлежит заболеваниям нервной системы (6,9 на 10 тыс. детского населения), второе место – врожденным аномалиям (5,2 на 10 тыс. детского населения), третье место – психическим расстройствам (3,9 на 10 тыс. детского населения). Лактазная недостаточность во взрослом возрасте - это генетически запрограммированное состояние, которое приводит к снижению активности фермента лактазы у 60-70% лиц и, часто, к появлению нежелательных симптомов при употреблении молока и молочных продуктов. Этим лицам требуется коррекция рациона с выбором тех продуктов питания, которые содержат мало лактозы. При этом 30% населения земного шара даже во взрослом возрасте хорошо переносят обычное количество лактозы и в этой связи не нуждаются в каких либо ограничениях в питании. Полное исключения молока и молочных продуктов нежелательно ввиду их положительного влияние на здоровье человека. В отличие от общепринятого мнения, полученного в ходе испытаний на животных, имеются противоречивые сообщения о роли лактозы как усилителя абсорбции кальция у людей. В некоторых исследованиях всасывание кальция увеличивалось при повышении содержания лактозы в рационе младенцев, тогда как в других исследованиях лактоза мало влияла на абсорбцию кальция.(3,5,7,9) Полученные нами данные о распределении частот ассоциированного в дагестанских детей с гиполактазией генотипа по полиморфизму MCM6: -13910 C>T , хорошо вписываются в общую картину географической изменчивости частот гиполактазии в популяциях Евразии. Аллели -13910T SNP однозначно отмечают гаплотип, связанный с персистенцией лактазы . Установленная нами частота генотипа TT находится в пределах статистической ошибки. Это позволяет заключить , что генотип TT по полиморфизму MCM6: -13910 C>T в изученной группе является наиболее частым , а возможно единственным , определяющим персистенцию лактазы и способность к усвоению молока . ДНК -диагностику на носительство генотипа TT по полиморфизму MCM6: -13910 C>T можно рассматривать как предиктивный тест в отношении первичной гиполактазии задолго до ее фенотипического проявления.

Литература:

1. Боровиков В. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере (с CD-ROM). – 2 издание. – Питер, 2003.

2. Волошин, С. Ю. Особенности реабилитации детей грудного возраста с врожденным вывихом бедра на этапах консервативного лечения [Текст] / С. Ю. Волошин, Е. А. Белоусова // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. – 2015. – Т. 3, № 2. – С. 66–70.

3. Вуколов Э.А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов «Statistica» и «Excel». – М. : Форум, 2004. – 464 с.

4. Дегенеративные заболевания тазобедренных суставов у детей [Текст] С. А. Рубашкин, А. В. Сертакова, М. М. Дохов, М. Х. Тимаев // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. – 2018. – Т. 6, Вып. 3. – С. 78–86.

5. Джамалбекова, Э. Д. Результаты ранней диагностики и лечения дисплазии тазобедренного сустава у детей в грудном возрасте [Текст] / Э. Д. Джамалбекова, С. А. Джумабеков // Медицина Кыргызстана. – 2020. – № 1. – С. 22–25.

6. Ибрагимов И.М, Магомедгаджиев М.С . Значение полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы у детей с острым лимфобластным лейкозом. Сб. конф «Молекулярная биология и генетические технологии в персонализированной медицине». Махачкала- 2023-с.98

7. Каземирский, В. Е. К вопросу об этиопатогенезе диспластического коксартроза у подростков [Текст] // Вопросы травматологии и ортопедии. – 2013. – Т. 6, № 1. – С. 60–61.

8. Лукаш, Ю. В. Ранняя диагностика дисплазии тазобедренных суставов у новорожденных [Текст] / Ю. В. Лукаш, В. Б. Шамик // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6. – С. 255.

9. Магомедова М.А. Полиморфизм гена «МСМ6: -13910 T>C» при врожденном вывихе тазобедренного сустава / Магомедова М.А, Газимагомедова М.М // Национальное здоровье. – 2023 - №1, С.-6-9

10. Магомедова М.А . Биохимия крови : Учебное пособие для студентов медицинских вузов / Дагестанская государственная медицинская академия. – Махачкала : Дагестанская государственная медицинская академия, 2016. – 32 с. – EDN MIMKHT.

11. Новый метод диагностики степени тяжести дисплазии тазобедренных суставов у детей [Текст] / А. В. Сертакова, О.Л. Морозова, С. А. Рубашкин, Е. В. Гладкова // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX, № 4. – С. 51–53.

12. Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных. – 3-е изд. – М. : ООО «Бином-Пресс», 2007. – 512 с.

13. Основные направления оптимизации организации лечебно-диагностической помощи детям с дисплазией тазобедренных суставов в Минской области [Электронный ресурс] / А. С. Королько, Н. В. Звездина, В. А. Ярмолевич [и др.] // Развитие травматологии и ортопедии на современном этапе : сб. материалов обл. юбилейной науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвященной 50-летию с момента организации специализированной ортопедо-травматологической помощи в Гродн. обл., 15 апр. 2016 г., [г. Гродно] / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО "Гродн. гос. мед. ун-т" ; [редкол.: В. В. Лашковский (отв. ред.) и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2016. – С. 78–81.

14. Сертакова, А. В. Патогенетическое обоснование новых принципов диагностики степени тяжести и оценки эффективности лечения дисплазии тазобедренных суставов у детей [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.15;14.03.03 / А. В. Сертакова. – Саратов, 2013. – 26 с.

15. <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D0%BC>

References:

1. Borovikov V. *STATISTICA: the art of data analysis on a computer (with CD-ROM)*. – 2nd edition. – Peter, 2003.

2. Voloshin, S. Yu. *Features of rehabilitation of infants with congenital hip dislocation at the stages of conservative treatment [Text]* / S. Yu. Voloshin, E. A. Belousova // *Orthopedics, traumatology and reconstructive surgery of children*. – 2015. – T. 3, No. 2. – P. 66–70.

3. Vukolov E.A. *Basics of statistical analysis. Workshop on statistical methods and operations research using Statistica and Excel packages*. – M.: Forum, 2004. – 464 p.

4. *Degenerative diseases of the hip joints in children [Text]* S. A. Rubashkin, A. V. Sertakova, M. M. Dokhov, M. Kh. Timaev // *Orthopedics, traumatology and reconstructive surgery of children*. – 2018. – T. 6, Issue. 3. – pp. 78–86.

5. Dzhamalbekova, E. D. *Results of early diagnosis and treatment of hip dysplasia in infants [Text]* / E. D. Dzhamalbekova, S. A. Dzhumabekov // *Medicine of Kyrgyzstan*. – 2020. – No. 1. – P. 22–25.

6. Ibragimov I.M., Magomedgadzhiev M.S. *The significance of polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene in children with acute lymphoblastic leukemia. Sat. Conf "Molecular biology and genetic technologies in personalized medicine."* Makhachkala-2023-p.98

7. Kazemirsky, V. E. *On the issue of etiopathogenesis of dysplastic coxarthrosis in adolescents [Text]* // *Questions of traumatology and orthopedics*. – 2013. – T. 6, No. 1. – P. 60–61.

8. Lukash, Yu. V. *Early diagnosis of hip dysplasia in newborns [Text]* / Yu. V. Lukash, V. B. Shamik // *Modern problems of science and education*. – 2012. – No. 6. – P. 255.

9. Magomedova M.A. *Polymorphism of the gene “MCM6: -13910 T>C” in congenital dislocation of the hip joint / Magomedova M.A., Gazimagomedova M.M. // National Health*. – 2023 - No. 1, S.-6-9

10. Magomedova M.A. *Biochemistry of blood. Textbook for medical students. Makhachkala-2016-32 S.*

11. *A new method for diagnosing the severity of hip dysplasia in children [Text]* / A.V. Sertakova, O.L. Morozova, S. A. Rubashkin, E. V. Gladkova // *Bulletin of new medical technologies*. – 2012. – T. XIX, No. 4. – P. 51–53.

12. Khalafyan A.A. *STATISTICA 6. Statistical analysis of data*. – 3rd ed. – M.: Binom-Press LLC, 2007. – 512 p.

13. *Main directions for optimizing the organization of diagnostic and treatment care for children with hip dysplasia in the Minsk region [Electronic resource]* / A. S. Korolko, N. V. Zvezdina, V. A. Yarmolovich [etc.] // *Development of traumatology and*

orthopedics on modern stage: Sat. materials region anniversary scientific-practical conf. with international participation, dedicated to the 50th anniversary of the organization of specialized orthopedic and traumatological care in Grodno. region, April 15 2016, [g. Grodno] / Ministry of Health Rep. Belarus, EE "Grodny State Medical University"; [editor: V.V. Lashkovsky (chief editor) and others]. – Grodno: GrSMU, 2016. – pp. 78–81.

14. Sertakova, A. V. *Pathogenetic substantiation of new principles for diagnosing the severity and assessing the effectiveness of treatment for hip dysplasia in children [Text]: abstract. dis. ...cand. honey. Sciences: 14.01.15;14.03.03 / A. V. Sertakova. – Saratov, 2013. – 26 p.*

15.

<https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D0%BC>