

Для корреспонденции

Козлов Андрей Игоревич – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник НИИ и Музея антропологии им. Д.Н. Анучина ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова
 Адрес: 125009, Российская Федерация, г. Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 1
 Телефон: (495) 629-44-49
 E-mail: dr.kozlov@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-6710-4862>

Козлов А.И.¹⁻³, Малярчук Б.А.⁴

Генетика нарушений метаболизма сахарозы в различных группах населения

Genetics of sucrose metabolism disorders in different population groups

Kozlov A.I.¹⁻³, Malyarchuk B.A.⁴

¹ Научно-исследовательский институт и музей антропологии им. Д.Н. Анучина, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», 125009, г. Москва, Российская Федерация

² Международная лаборатория исследований социальной интеграции, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», 101000, г. Москва, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», 115478, г. Москва, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Институт биологических проблем Севера Дальневосточного отделения Российской академии наук, 685000, г. Магадан, Российская Федерация

¹ D. Anuchin Institute and Museum of Anthropology, Lomonosov Moscow State University, 125009, Moscow, Russian Federation

² International Laboratory for Social Integration Studies, National Research University – Higher School of Economics, 101000, Moscow, Russian Federation

³ Research Centre for Medical Genetics, 115478, Moscow, Russian Federation

⁴ Institute of Biological Problems of the North, Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, 685000, Magadan, Russian Federation

Финансирование. Исследование выполнено в рамках исследовательской темы «Антропология евразийских популяций» (AAAA-A19-119013090163-2) НИИ и Музея антропологии ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова, Программы фундаментальных исследований ФГБОУ ВО НИУ ВШЭ и государственных заданий для ФГБНУ «МГНЦ» и ФГБУН Институт биологических проблем Севера ДВО РАН.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Концепция исследования – Козлов А.И.; сбор и анализ материала, написание текста, редактирование – все авторы; утверждение окончательного варианта статьи – Козлов А.И.; ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

Для цитирования: Козлов А.И., Малярчук Б.А. Генетика нарушений метаболизма сахарозы в различных группах населения // Вопросы питания. 2024. Т. 93, № 2. С. 52–62. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-2-52-62>

Статья поступила в редакцию 26.01.2024. **Принята в печать** 25.03.2024.

Funding. The study was carried out within the framework of the research project “Anthropology of Eurasian Populations” (AAAA-A19-119013090163-2) of the Research Institute and Museum of Anthropology, Lomonosov Moscow State University, the framework of the Basic Research Program at HSE University, and the State tasks for the Research Center of Medical Genetics (Moscow) and the Institute of Biological Problems of the North (Magadan).

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Contribution. The concept of the study – Kozlov A.I.; collection, analysis of the material, writing and editing the text – all authors; approval of the final version of the article – Kozlov A.I.; responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For citation: Kozlov A.I., Malyarchuk B.A. Genetics of sucrose metabolism disorders in different population groups. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2024; 93 (2): 52–62. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-2-52-62> (in Russian)

Received 26.01.2024. **Accepted** 25.03.2024.

Изучение генетических детерминант активности ферментов-дисахаридаз открывает новые перспективы для совершенствования диагностики и выбора врачебной тактики в гастроэнтерологии.

Цель исследования – систематизация данных о роли гена сахаразы-изомальтазы SI в регуляции метаболизма сахарозы и вкладе мутаций SI в распространенность нарушений усвоения столового сахара (сахарозной энзимопатии – СЭ) и некоторых форм энтерологической патологии в различных группах населения.

Материал и методы. Поиск рецензируемой научной литературы, преимущественно представленной в базе данных PubMed и электронной библиотеке eLibrary, проводили по ключевым словам: мальабсорбция углеводов, сахараза, дефицит сахаразы-изомальтазы, *sucrase-isomaltase deficiency*, ген сахаразы-изомальтазы SI, *sucrase-isomaltase SI gene*. Глубину поиска не задавали, но особое внимание уделено публикациям последних лет. Также использовали базу данных gnomAD (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs781470490>).

Результаты. Для 37 из 150 известных мутаций гена SI подтвержден вклад в снижение активности или ограничение продукции сахаразы. Распространенность точечных мутаций SI оценивается в 0,0006%, но в группах коренного населения арктических регионов Восточной Азии и Америки очень высоко (5–21%) носительство делеции SI delAG (rs781470490), проявляющейся у гомозигот как СЭ. Медико-генетические методы исследования повышают точность дифференциальной диагностики первичной и вторичной СЭ и других форм мальабсорбции ди- и полисахаридов. Формирование баз данных о распространенности генетических детерминант сахаразо-изомальтазной недостаточности – перспективный путь к уточнению эпидемиологии СЭ. Риск клинических проявлений СЭ повышен (0,2–2,3%) у гомозиготных носителей мутации SI delAG в популяциях Чукотки, Камчатки, Северного Приохотья. Рекомендуется проверка сообщений о менее выраженной склонности к нарушениям липидного обмена у носителей SI delAG по сравнению с контрольными (референтными) группами.

Заключение. Проявления мутантных вариантов SI в фенотипе ассоциированы с наличием сопутствующих вариантов мальабсорбции углеводов и особенностями микробиоты кишечника. Вариант SI 15Phe (rs9290264) может способствовать развитию синдрома раздраженного кишечника.

Ключевые слова: мальабсорбция; углеводы; дисахариды; сахараза; дефицит сахаразы-изомальтазы; ген SI; синдром раздраженного кишечника; генетическая изменчивость

The study of the genetic determinants of the disaccharidase activity opens up new prospects for improving diagnostics and choosing medical tactics in gastroenterology.

The aim of the study was to systematize the data on the role of the sucrase-isomaltase gene (SI) in regulating sucrose metabolism and the contribution of SI mutations to the prevalence of sucrose malabsorption disorders (sucrase-isomaltase deficiency, SID) and certain forms of enterological pathology in different population groups.

Material and methods. A review of the peer-reviewed scientific literature, mainly in the PubMed database (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) and eLibrary (<https://elibrary.ru>), was conducted using key words: carbohydrate malabsorption, sucrase, sucrase-isomaltase deficiency, sucrase-isomaltase SI gene. The search depth was not specified, but particular attention was paid to recent publications. The gnomAD database (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs781470490>) was also used.

Results. According to the review results, 37 out of 150 known SI gene mutations have been confirmed to contribute to reduced sucrase activity or restricted sucrase production. The prevalence of point mutations in the SI gene is estimated at 0.0006%, but carrier rates of the SI delAG deletion (rs781470490), manifested as homozygosity in SID, are very high (5–21%) in indigenous populations of Arctic regions in East Asia and America. Medical-genetic research methods improve the accuracy of differential diagnosis of primary and secondary SID and other forms of disaccharide and polysaccharide malabsorption. The formation of databases on the prevalence of genetic determinants of sucrase-isomaltase insufficiency is a promising way to refine the epidemiology of SID. There is an increased (0.2–2.3%) risk of clinical manifestations of SID in homozygous carriers of the SI delAG mutation in the Chukotka, Kamchatka, and Northern Priochoty populations. Verification of reports on a less pronounced tendency to lipid metabolism disorders in SI delAG carriers compared with the control group is recommended.

Conclusion. Manifestations of mutant SI variants in the phenotype are associated with the presence of accompanying carbohydrate malabsorption variants and specific gut microbiota. The SI 15Phe variant (rs9290264) may contribute to the development of irritable bowel syndrome.

Keywords: malabsorption; carbohydrates; disaccharides; sucrase; sucrase-isomaltase deficiency; SI gene; irritable bowel syndrome; genetic variation

Примерно у 20% населения в различных вариантах проявляются нарушения усвоения нутриентов [1], причем у взрослых в 70% случаев они обусловлены мальабсорбцией углеводов [2]. Значительная группа этих патологий обусловлена снижением или отсутствием активности ферментов, расщепляющих входящие в состав пищевых продуктов ди- и полисахариды до моносахаридов – простых сахаров, способных проникать через стенку кишечника. Одна из дисахаридазных энзимопатий проявляется в нарушении расщепления молекулы сахарозы на моносахариды α -глюкозу и β -фруктозу. Эту функцию выполняет фермент сахаразы-изомальтаза – гликопротеин клеточной мембраны ворсинок тонкой кишки. Согласно современным представлениям, нормальный диапазон активности сахаразы варьирует от 25,8 до 55,0 ед. [3]. Синтез сахаразы-изомальтазы начинается в эндоплазматическом ретикулуме, продолжается во внутриклеточном аппарате Гольджи и завершается в апикальных клетках ворсинок. Здесь под воздействием панкреатических протеаз преэнзим делится на конечные субъединицы – изомальтазу и сахаразу. Сахаразы обеспечивает расщепление сахарозы, мальтозы и коротких олигомеров глюкозы на способные абсорбироваться стенкой кишечника мономеры, которые затем включаются в процессы обмена [4, 5].

Нерасщепленная сахароза, как и другие избежавшие воздействия ферментов дисахариды, обладает высокой осмолярностью. В результате в просвете кишечника происходит накопление воды и электролитов, приводящее к водянистой диарее. Вследствие переработки углеводов микрофлорой в толстой кишке образуются газы (водород, двуокись углерода, метан), что сопровождается избыточным отхождением газов, вздутием и растяжением живота, болями в абдоминальной области.

Эти давно известные клиницистам нарушения расщепления и всасывания (мальабсорбция) сахарозы могут быть вызваны различными причинами [6]. Приобретенная (вторичная) недостаточность сахаразы развивается при истощении, атрофии ворсинок кишечника при целиакии, спру, болезни Крона, в результате повреждения кишечной стенки после проведения химио- или радиационной терапии. К сходным последствиям могут приводить острые гастроэнтериты, тропическая спру, избыточный рост кишечной микрофлоры. Недостаточная функциональная активность сахаразы может проявиться при различных формах колитов, быстром опорожнении желудка, хронической неспецифической диарее [3, 5, 7]. Вторичная сахарозная энзимопатия часто носит преходящий характер, ослабевая или полностью исчезая после ликвидации вызвавших ее причин.

Активность сахаразы-изомальтазы генетически детерминирована, а индукция функционирования этого энзима в норме происходит уже в пренатальном периоде. Поэтому отсутствие активности фермента у новорожденного рассматривается как врожденная (первичная) энзимопатия [8].

Нарушения различных звеньев метаболизма сахарозы могут быть вызваны мутациями локализованного

в хромосоме 3 гена сахаразы-изомальтазы (*SI*) [9]. Известно более 150 мутаций этого гена, часть из них обуславливает снижение активности или ограничение продукции кодируемого им фермента (<https://gnomad.broadinstitute.org/>). В подавляющем большинстве случаев полиморфизм связан с точечными мутациями (single-nucleotide polymorphism, SNP), затрагивающими преимущественно регуляторную, а не белок-кодирующую часть гена. Описан и другой тип мутаций: делеция (выпадение) пары нуклеотидов AG в позициях 273–274 гена *SI* (локус rs781470490) [10, 11].

Развитие методик типирования гена сахаразы-изомальтазы (*SI*) и выявления его аллельных вариантов расширило перспективы практического применения данных медицинской генетики в исследованиях сахарозной энзимопатии. Внедрение медико-генетических методов и полученных с их помощью результатов позволит решить проблемы дифференциальной диагностики приобретенной и генетически детерминированной недостаточности сахаразы, уточнить место сахарозной недостаточности в патогенезе различных форм неинфекционной кишечной патологии и, конечно, выявить группы риска (популяции) с повышенной неусвояемостью сахарозы.

Цель обзора – систематизация данных о роли гена сахаразы-изомальтазы *SI* в регуляции метаболизма дисахарида сахарозы и вкладе мутаций гена *SI* в распространенность нарушений усвоения столового сахара и некоторых форм энтеральной патологии в различных группах населения.

Материал и методы

Предлагаемая статья представляет собой обзор рецензируемой научной литературы, преимущественно представленной в базе данных PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). Глубину поиска не задавали, но особое внимание уделяли публикациям последних лет. При отборе публикаций использовали следующие ключевые слова: мальабсорбция углеводов, сахароза, врожденный дефицит сахаразы-изомальтазы, congenital sucrase-isomaltase deficiency, ген сахаразы-изомальтазы *SI*, sucrase-isomaltase *SI* gene.

В качестве источника информации о популяционных частотах гена *SI* использовали также общедоступную базу данных gnomAD (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs781470490>).

Диагностика сахарозной энзимопатии

Соматические проявления недостаточности сахаразы-изомальтазы (боли в животе, метеоризм, диарея, сопровождающиеся у детей в наиболее выраженных случаях обезвоживанием и потерей массы тела) мало специфичны и схожи как с симптоматикой нарушений усвоения других дисахаридов, так и с функциональными расстройствами, включая синдром раздраженного кишечника (СРК) [2, 3, 7, 12].

Таблица 1. Комплекс исследований при диагностике сахарозо-изомальтазной недостаточности ([2, 15], с изм.)

Table 1. A set of studies for diagnosing sucrase-isomaltase deficiency ([2, 15], with modifications)

Метод / Method	Краткая характеристика / Brief characteristics	Ограничения / Limitations
Анализ анамнестических данных	При указании на энзимопатию новорожденного – подозрение на наличие генетического дефекта	Малая специфичность симптомов. Различия в выраженности симптоматики у детей и взрослых.
Нагрузочный тест с сахарозой	Прост в проведении, неинвазивен	Не валидирован
Дыхательные тесты	Водородно-метановый	Низкая специфичность
	С углеродной меткой ¹³ C	Специфичность 26,5–60%
Оценка активности сахаразы в биоптатах тонкой кишки	Расценивается как «золотой стандарт»	Инвазивность при заборе образцов. Исследование проводится в специализированной лаборатории
Генетический тест	Определение полиморфизмов гена <i>S1</i> в биоматериале (смывах со слизистой полости рта, образцах слюны или крови)	Исследование проводится в генетической лаборатории

Ярче проявляются симптомы сахарозной энзимопатии у детей младшего возраста, поскольку у них при сравнительно небольшой длине тонкой кишки невелики и резервные возможности всасывающей поверхности ворсинок [13]. Соответственно, по мере роста ребенка и увеличения общих размеров его кишечника выраженность симптомов может стираться. Дополнительные сложности возникают из-за частого сочетания сахарозо-изомальтазной недостаточности с другими формами дисахаридазных энзимопатий (например, недостаточностью лактазы или трегалазы) [7, 14, 15], а также из-за значительного влияния кишечной микрофлоры, маскирующей количественный или функциональный недостаток фермента сахаразы [10, 16–18].

Среди давно применяемых диагностических приемов – наблюдение за статусом пациента после полного исключения сахарозы из диеты или снижения ее потребления (при этом указывалось, что в период исследования потребление крахмалосодержащих продуктов можно не ограничивать) [6]. Рекомендуются также нагрузочные пробы с раствором сахарозы из расчета 2,0 г сахарозы на килограмм массы тела пациента. О недостаточности фермента свидетельствует нарастание уровня глюкозы в сыворотке крови после нагрузки менее чем на 20 мг/дл [12, 19]. При проведении пробы следует учитывать также степень развития перечисленных ранее физикальных симптомов.

Углубленное обследование включает проведение эндоскопии двенадцатиперстной кишки с биопсией и последующим гистологическим и гистохимическим анализом материала. Этот метод считается «золотым стандартом» диагностики дефицита сахаразы [2], но его применение ограничено из-за инвазивности процедуры и необходимости проведения специализированных лабораторных исследований.

В качестве неинвазивных скрининг-методов мальабсорбции сахарозы предлагаются нагрузочный водородно-метановый и изотопный ¹³C-сахарозный дыхательные тесты, которые можно рассматривать как более совершенные в технологическом плане варианты описанного ранее нагрузочного теста с оценкой уровня глюкозы сыворотки крови.

Водородный (водородно-метановый) дыхательный тест считается высоко унифицированным [20]. Однако, согласно результатам исследования C.L. Frisora и S.C.S. Rao [2], при исследованиях сахарозной недостаточности он не обеспечивает достаточной специфичности, так как на результат может повлиять ряд причин, включая специфику активности кишечной микрофлоры и скорость транзита нагрузочной порции сахарозы в кишечнике.

При этом специфичность проводившегося в той же выборке ¹³C-сахарозного теста (использовали коммерческие диагностические наборы) оценена в 26,5% на доклиническом уровне и в 60% в подгруппе пациентов, прошедших углубленное исследование, включившее клиническое наблюдение, заместительную ферментную терапию и коррекцию с помощью диеты. В результате специфичность ¹³C-сахарозного теста признана приемлемой [2].

Уточнение чувствительности и специфичности дыхательных тестов на сахарозную недостаточность и их валидация остаются актуальной задачей, поскольку эти неинвазивные методы просты, дешевы и пригодны для скрининговых исследований.

Диагностические подходы при исследовании сахарозной недостаточности кратко представлены в табл. 1.

Большая часть рассмотренных методов, однако, не позволяет дифференцировать варианты генетически детерминированной (первичной) и приобретенной (вторичной) недостаточности сахаразы. Анамнестические данные дают косвенную и ненадежную информацию: как уже отмечалось, наличие врожденной (первичной) энзимопатии можно предполагать при отсутствии активности сахаразы-изомальтазы у новорожденного [8]. Перспективным направлением остается развитие медико-генетических подходов к диагностике сахарозной энзимопатии.

Давно показано, что мутации гена сахаразы-изомальтазы *S1* могут вести к нарушениям разных звеньев метаболизма сахарозы – расщепления в тонкой кишке, межклеточного транспорта, усвоения [9]. Сегодня вклад в снижение активности или ограничение продукции фермента подтвержден как минимум для 37 мутаций [21],

но их фенотипические проявления отчасти совпадают и к тому же сходны с симптомами, вызываемыми вторичной сахарозной энзимопатией [5].

У носителей 2 рецессивных гомозиготных или сочетанных гетерозиготных мутаций гена *SI*, детерминирующих отмену или резкое снижение ферментативной активности, развивается врожденный дефицит сахаразы-изомальтазы (congenital sucrase-isomaltase deficiency, CSID) [22]. Обычно он проявляется в раннем возрасте, но фенотип и тяжесть симптомов могут варьировать в зависимости от специфики и положения (сахарозный или изомальтазный домен) мутаций *SI* и их гомозиготных или гетерозиготных комбинаций [23].

Наибольшее внимание исследователей привлекает участок (локус) rs781470490 гена сахаразы-изомальтазы *SI*, в котором наблюдается делеция (выпадение) пары нуклеотидов AG в нуклеотидных позициях 273-274. В результате делеции на месте нормальной последовательности (AG)₃, т.е. AGAGAG, образуется аллель *c.273_274delAG* с последовательностью (AG)₂ (далее – *SI delAG*). Гомозиготное носительство этого варианта приводит к остановке синтеза фермента и потере способности расщеплять сахарозу на составляющие ее моносахариды [10, 11].

Распространенность недостаточности сахаразы: клиничко-лабораторные и генетические данные

Оценить распространенность нарушений активности сахаразы по клиническим данным сложно. Основная причина в том, что целенаправленных популяционных исследований частот сахарозной энзимопатии не предпринималось. Соответственно, подавляющее большинство публикаций построено на материалах обследований пациентов с различными формами желудочно-кишечных поражений, у которых недостаточность сахаразы может быть лишь симптомом основного заболевания.

Согласно данным клиничко-лабораторных наблюдений в популяциях умеренного климата мальабсорбция сахарозы встречается редко (обзоры: [15, 24]). У населения Северной Европы (этнические датчане и финны) сниженная активность сахаразы диагностирована у 0,3% обследованных, у жителей США – у 0,2% обследованных (межэтнических различий в клинических проявлениях мальабсорбции сахарозы в европеоидных популяциях не выявлено). Единичные случаи первичной (врожденной) мальабсорбции сахарозы описаны у пациентов из Китая и Турции.

Естественно, что дефицит сахаразы чаще выявляется в выборках пациентов с гастроэнтерологической симптоматикой. В качестве примера приведем 2 оценки, дающие расхождение в несколько порядков. Сахарозная энзимопатия была обнаружена у 21% из 203 детей с хроническими жалобами на боли в области живота [25], но при анализе биоптатов тонкой кишки 30 334 пациентов-детей с различными энзимопатиями изолированная недостаточность сахаразы установлена только у 0,04% [10]. Среди 120 взрослых с жалобами

энтерологического характера у 0,8% была подтверждена сочетанная недостаточность сахаразы, мальтазы и изомальтазы, а у 9,2%, помимо всех 3 перечисленных энзимопатий, – еще и дефицит лактазы, т.е. пандисахаридная недостаточность [14]. Недостаточность сахаразы была обнаружена у 41 из 82 пациентов с симптоматикой, включавшей как диарею, так и запоры [26].

Несмотря на малую эпидемиологическую информативность полученных в ходе клиничко-лабораторных обследований гастроэнтерологических больных данных, они позволили выявить популяционную специфику. Было обнаружено, что в некоторых арктических популяциях дефицит сахаразы-изомальтазы распространен значительно шире, чем у населения умеренной климатической зоны. Он был обнаружен у 5% гренландских эскимосов [27] и у 6,9% индейцев Северной Манитобы (Канада) [28].

Эти оценки, даже если предположить их завышенность, слишком отличались от полученных в других регионах, что позволило предположить наличие специфической для арктических популяций предрасположенности к сахарозной энзимопатии [29]. Проверка этой гипотезы стала реальной по мере накопления информации о генетических детерминантах продукции сахаразы-изомальтазы и варибельности гена *SI* [5, 9].

Исследования в европеоидных группах (финские выборки исключены из-за специфичности популяционной истории генофонда) дали для 17 редких однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) *SI* частоты от 0,003 до 1,14%, а суммарно для выборки европейского происхождения ($n=33\ 370$, по материалам открытой базы данных *Exome Aggregation Consortium – ExAC*) доля носителей редких мутантных вариантов *SI* оценена в 2,78% [30]. По материалам *UK Biobank Resource*, носительство редких полиморфизмов *SI* в выборке бессимптомных доноров ($n=31\ 218$) составило 8,0% [31]. Кроме того, для варианта *SI* 15Phe (rs9290264), считающегося относительно распространенным, приводится оценка 1,84% [32]. Подчеркнем, однако, что приведенные частоты носительства аллелей значительно выше числа клинических выявляемых случаев сахарозной недостаточности. В фенотипе генетически детерминированные нарушения усвоения сахарозы проявляются только в случаях гомозиготного носительства соответствующих аллелей, причем даже наиболее распространенные формы полиморфизмов гена *SI* проявляются как минимум в 8 разных вариантах [19].

Соответственно, согласно современным данным, частота носительства точечных мутаций гена *SI* (вне зависимости от того, проявляются ли они в фенотипе) оценивается в 0,0006% [8].

На этом фоне своеобразным вариантом является делеция *SI c.273_274delAG* (краткое обозначение *SI delAG*), в фенотипе выражающаяся в утере способности к продукции фермента [10, 11]. В мировом масштабе ее частота варьирует в пределах 0,0018–0,0021% [8, 33], но, как показано рядом исследований, в арктических популяциях генотипы, включающие аллель *SI delAG*,

Таблица 2. Частота делеции с.273_274delAG в гене *SI* (rs781470490) в выборках населения северных регионов Приуралья, Сибири, Дальнего Востока РФ, Канады и Гренландии ([24], с изм.)

Table 2. Frequency of the с.273_274delAG deletion in the *SI* gene (rs781470490) in samples of the population of the northern regions of the Urals, Siberia, the Far East of the Russian Federation, Canada and Greenland ([24], with modifications)

Популяция <i>Population</i>	<i>n</i>	Частота делеции, в процентах / <i>Deletion frequency, in percentages</i>		Источник <i>Source</i>
		выявленная частота <i>revealed frequency</i>	95% доверительный интервал <i>95% confidence interval</i>	
Русские Сибири / <i>Russians of Siberia</i>	46	0,0	0,0–7,0	[24]
Коми / <i>Komi</i>	39	0,0	0,0–8,0	[37]
Манси / <i>Mansi</i>	48	0,0	0,0–6,0	[24]
Ханты / <i>Khanty</i>	42	0,0	0,0–7,0	
Шорцы / <i>Shors</i>	119	0,0	0,0–3,0	[37]
Ненцы / <i>Nenets</i>	114	0,0	0,0–3,0	[38]
Эвенки / <i>Evenks</i>	65	0,0	0,0–5,0	[34]
Эвены / <i>Evens</i>	71	3,5	1,3–8,5	
Коряки / <i>Koryaks</i>	55	7,3	3,4–14,3	
Чукчи / <i>Chukchi</i>	14	14,3	4,7–33,6	
Эскимосы Канады / <i>Inuit (Canada)</i>	128	17,2	12,6–21,8	[11]
Эскимосы Гренландии / <i>Inuit (Greenland)</i>	263	20,0	19,0–21,1	[35]

встречаются значительно чаще: у 17–20% эскимосов (инуитов) Канады и Гренландии и 3,5–14,3% у охотских эвенов, коряков и чукчей [11, 34, 35].

В соответствии с выдвинутыми ранее предположениями о повышенном риске проявлений генетически детерминированных дисахаридазных энзимопатий у коренного населения высокоширотных регионов [29, 36], свели воедино разрозненные сообщения о частотах варианта *SI delAG* в российских выборках [24, 34, 37, 38]. Результаты обследований 613 представителей 10 этнических групп Приуралья, Сибири и Севера представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, делеций динуклеотида AG в позициях 273_274 гена сахаразы-изомальтазы *SI* (rs781470490) в выборках различных групп населения Предуралья, Западной, Южной и Центральной Сибири (русские, коми, манси, ханты, шорцы, ненцы, эвенки) не обнаружено. До получения новых данных для населения этих регионов носительство динуклеотидной делеции AG в гене *SI* (rs781470490) можно условно принимать на уровне средних мировых частот 0,0018–0,0021% [8, 33]. Носительство данной делеции обнаружено только в выборках коренного населения Северного Приохотья, Камчатки и Чукотки: у эвенов, коряков и чукчей (см. табл. 2, [34]). Подчеркнем, что упоминание в публикации М. Andersen и соавт. [35] о наличии делеции у коренного населения Центральной Сибири ошибочно: датские коллеги неверно атрибутировали географическую локализацию обследованных нами популяций [34].

Анализ истории эскимосов (инуитов) и контактировавших с ними арктических народов показал, что возникновение мутации в виде динуклеотидной делеции AG в локусе rs781470490 гена сахаразы-изомальтазы *SI*, вероятнее всего, было единовременным уникальным событием в популяции неэскимосов в период 1,2–2 тыс.

лет назад [24]. Долговременная изоляция малочисленной группы в сочетании с особенностями образа жизни и питания инуитов (в частности, с дефицитом дисахаридов и крахмала в рационе охотников на морского зверя) способствовали сохранению в их генофонде носительства данной делеции. В период экспансии эскимосов вариант с.273_274delAG распространился в популяциях северных индейцев Канады и Аляски и палеоазиатских народов. Изменения диеты коренных северян, ярко проявившиеся во второй трети XX в., неизбежно провоцировали клинические проявления сахаразо-изомальтазной энзимопатии у носителей данной делеции, что и заставило практических врачей обратить внимание на мальабсорбцию сахарозы как на заболевание, характерное для некоторых арктических популяций [24].

Можно заключить, что повышенные частоты варианта *SI delAG* обнаруживаются только в генофондах коренного населения регионов, входивших в область древних и современных контактов народов Азии и Америки: Чукотки, Камчатки и Северного Приохотья. Риск фенотипических проявлений сахаразо-изомальтазной энзимопатии в популяциях указанных регионов России оценен в 0,4% при 95% доверительном интервале 0,2–2,3% [24, 34].

Связь сахарозной недостаточности с различными формами неинфекционной кишечной патологии

Согласно клиническим данным, мальабсорбция сахарозы часто сочетается с недостаточностью мальтазы, изомальтазы, трегалазы и лактазы как в различных комбинациях, так и в едином комплексе: последний вариант обозначают как пансахаридазную энзимопатию [3, 7, 14, 15].

Сочетанная недостаточность сахаразы и изомальтазы может быть обусловлена мутацией одного локализованного в хромосоме 3 гена сахаразы-изомальтазы *SI*, но гены других дисахаридаз, лактазы *LCT* и трегалазы *TREN* находятся в других хромосомах (соответственно 2 и 11). Поэтому объяснять феномен поли- и пансахаридазных энзимопатий следует не одновременным возникновением в геноме мутаций генов *SI*, *LCT* и *TREN*, а случайным совпадением носительства их аллельных вариантов, детерминирующих ограниченную активность соответствующих дисахаридаз. Вероятность частот таких совпадений может быть оценена с применением методов современной биоинформатики, но сегодня этот вопрос, несмотря на его потенциальную важность для практической гастроэнтерологии, остается не изученным.

До проведения специальных исследований и получения дополнительных данных резонно принять рабочую гипотезу, согласной которой поли- и пансахаридазные энзимопатии по большей части являются проявлением вторичной, приобретенной ферментативной недостаточности [3, 5, 7]. Повреждения тонкой кишки под воздействием внешних (инфекционных, травматических и т.п.) факторов могут приводить к уменьшению числа нормально функционирующих ворсинок, а сокращение числа апикальных клеток может вести к относительной недостаточности продуцируемых ими ферментов. Поскольку воздействие внешних агентов неизбежно, в той или иной степени затронутой оказывается активность нескольких дисахаридаз.

С этих позиций логичными выглядят сообщения о возможной связи между сахаридазной недостаточностью и СРК – симптомокомплексом, в патофизиологии которого, вероятно, играют роль как средовые факторы, так и генетическая предрасположенность [15, 23, 39–41].

Сахаразо-изомальтазная недостаточность обнаружена у 35% пациентов с СРК, не страдающих целиакией, воспалительными и онкологическими поражениями тонкой кишки [16]. При этом показано, что к манифестации СРК предрасполагают функциональные полиморфизмы гена *SI* [26, 30]. Согласно данным предварительного анализа, риск развития СРК повышен при сочетании определенных генотипов *SI*, некоторых вариантов микробиоты кишечника и особенностей усвоения пищевых углеводов [32]. Наиболее обоснованная точка зрения сводится к тому, что повышенный риск развития СРК может быть обусловлен сочетанием нескольких (как минимум 17) редких и 1 более распространенного (15Phe rs9290264) вариантов гена *SI*, для которых *in vitro* подтверждена сниженная активность дисахаридазы [21, 23, 26, 30–32].

Вероятно, фенотипическим проявлениям мутантных вариантов *SI* способствует наличие сопутствующих (органических, в терминологии авторов публикации [31]) заболеваний, в том числе различных вариантов мальабсорбции углеводов. В частности, очень тщательное по дизайну и статистическому анализу данных исследование L. Thingholm и соавт. [32] выявило ассоциации варианта *SI* 15Phe (rs9290264) с чув-

ствительной к составу пищи микробиотой кишечника. Этот же однонуклеотидный вариант *SI* встречается у пациентов с СРК достоверно чаще, чем в популяции в целом – у 3,69 и 1,84% соответственно ($p=0,044$, отношение рисков 2,04 [32]).

Поскольку роль микробиоты кишечника – лишь один из элементов цепи физиологических, патологических и неврологических реакций, провоцирующих манифестацию СРК [32], ясно, что генотип *SI* может играть определенную, хотя и не решающую роль в развитии этой патологии. Подтверждением такой точки зрения служит тот факт, что при исследованиях большой популяционной когорты из Великобритании ($n=71\ 557$) в выборке пациентов с диагнозом СРК, установленным на основании ограниченного набора диагностических критериев (например, только анамнестических данных), статистически достоверных ассоциаций с генотипом *SI* не выявлено. Однако в подгруппе пациентов с подтвержденным в стационаре диагнозом СРК его статистически значимая связь между проявлениями и генотипами *SI* подтвердилась: отношение рисков (95% доверительный интервал): 1,73 (1,10–2,27), $p=0,009$ [31].

Накопление данных о возможной связи полиморфизмов *SI* с СРК важно по двум причинам.

В плане фундаментальной науки эти исследования дают материал для оценки вклада относительно редких, но разнообразных точечных мутаций гена *SI* в общую картину распространенности дисахаридазных энзимопатий.

С практической точки зрения подтверждение роли вариантов *SI* в развитии СРК может дать практикующему врачу инструмент для ведения пациентов с помощью диетических модификаций, возможно, диеты с пониженным содержанием крахмала и сахарозы или аналогичных специфических углеводных диет [16, 31].

Особенности проявления сахаридазной недостаточности у арктических народов

В исследовании с участием инуитов Гренландии показано, что взрослые гомозиготные носители варианта *SI delAG* отличаются от группы сравнения меньшими значениями индекса массы тела, содержания жировой ткани, уровня триглицеридов в сыворотке крови натощак и остаточного (ремнантного) холестерина (для всех показателей $p<0,01$) [12, 35]. Дальнейший анализ показал, что это, скорее всего, обусловлено как более высокими уровнями циркулирующего в крови ацетата у гомозиготных носителей, так и, отчасти, снижением потребления сахарозы, но не снижением калорийности пищи. Полученные результаты подтверждены на мышах с нокаутированным геном *SI* (линия *Sis-KO*), которые при той же энергетической ценности пищи набирали на сахаросодержащей диете меньшую массу тела, чем мыши дикого типа. В ответ на прием сахарозы мыши линии *Sis-KO* демонстрировали значительно более высокий уровень ацетата и сниженный уровень глюкозы в плазме крови. Предполагается, что такой благоприятный для поддержания здоровья метаболический эффект обусловлен усиленной бактериальной ферментацией

непереваренных углеводов, в частности сахарозы и изомальтозы, избежавших расщепления в тонкой кишке из-за потери сахаразы-изомальтазы. Усиленная бактериальная ферментация этих углеводов может объяснить и более высокий уровень циркулирующего ацетата у гомозигот по варианту *SI delAG* [12, 35]. Как известно, ацетат, как и пропионат, бутират и другие короткоцепочечные жирные кислоты, являются важнейшими метаболитами микробиоты кишечника, играющими большую роль в обеспечении здоровья человека за счет своего противовоспалительного, иммунорегуляторного, противодиабетического, кардиовезикулярного, гепато- и нейрорепрессивного действия [42].

Между тем вопрос о том, насколько полезно повышение уровня ацетата в крови, остается открытым. Обнаружено, в частности, что увеличение продукции ацетата у грызунов приводит к усилению липогенеза и, возможно, индуцирует метаболический синдром [43]. С другой стороны, в адаптированных к обитанию в условиях низких температур популяциях коренного населения высокоширотных регионов особенно часто встречаются варианты «метаболически здорового ожирения», т.е. избыточной массы тела, не сопровождающейся проявлениями метаболического синдрома [44].

Поставленные в силу своей генетической и антропологической истории в условия «естественного эксперимента» арктические популяции человека представляются очень перспективными для более детальных исследований вопросов о роли содержания ацетата в сыворотке крови, потреблении сахарозы с пищей и о перспективах учета генотипа *SI* в диагностических и, возможно, в лечебных целях [12, 35].

В скором времени ожидаются результаты оценки влияния динуклеотидной делеции в гене *SI* на метаболизм, пищевые привычки и предпочтения у гренландских эскимосов в различных группах: у индивидуумов, гомозиготных по варианту *delAG*, и в контрольной выборке с функционирующим геном *SI* [41]. Авторы ожидают, что различия между этими группами будут значительными при европейской (вестернизированной) диете, но слабыми при традиционной гренландской диете с высоким содержанием белков и жиров и отсутствием сахарозы. Нуждаются в подобного рода исследованиях и популяции коренного населения Северо-Восточной Сибири. Полученные ранее результаты скрининга частоты варианта *SI delAG* базировались на выборках небольшого размера [34]. Гомозиготные носители динуклеотидной делеции в изученных выборках чукчей, коряков и эвенов не были обнаружены, однако средняя ожидаемая частота гомозигот в популяциях Чукотки и Северного Приохотья составила 0,4%, что несколько ниже, чем у эскимосов Канады и Гренландии – 2–4% [12]. Тем не менее среди коренного населения Северо-Востока Сибири гомозиготные носители варианта *SI delAG*, по всей видимости, имеют некоторое распространение, особенно на Чукотке, где встречаемость врожденного дефицита сахаразы-изомальтазы, связанного с динуклеотидной делецией в гене *SI*, ожидается на уровне 2% [12].

Следует учитывать, что интенсивные процессы межэтнического смешения на протяжении последнего столетия и приток генов от других народов ведут к вымыванию носительства делеции *c.273_274delAG* из генофондов эскимосов и палеоазиатов. На территории Гренландии это наглядно проявляется при сравнении потомков от моноэтнических (инуит-инуитских) браков и выборки «гренландцев», включившей выходцев как из инуитских, так и из этнически смешанных семей. В первом случае частота варианта *SI delAG* составила 20,0%, во втором – 14,2% ($p < 0,05$) [35]. Поскольку целый ряд исследований подтверждает изменения генофондов аборигенов Северного Приохотья, Камчатки и Чукотки в результате притока генов как из соседних сибирских народов, так и от прошлого, в основном славянского, населения, мы считаем актуальной задачей расширение медико-генетических исследований эпидемиологии сахаразо-изомальтазной недостаточности в популяциях восточно-сибирских и дальневосточных регионов России. В частности, существует вероятность носительства варианта *SI delAG* в популяциях эвенов, ительменов, юкагигов, алеутов, нивхов [24].

Комплексные исследования индивидов с генетически детерминированной сахаразо-изомальтазной энзимопатией важны для уяснения физиологической функции фермента и понимания краткосрочных и долгосрочных последствий, обусловленных утерей способности усваивать сахарозу и крахмал в тонкой кишке. Таким образом, «арктический» вариант гена *SI* имеет большой потенциал для более глубокого понимания механизмов регуляции метаболизма углеводов.

Заключение

Нарушения усвоения наиболее распространенного пищевого дисахарида, сахарозы, чаще всего обусловлены внешними причинами, приводящими к нарушению функции апикальных клеток ворсинок тонкой кишки. Более редкий вариант – первичная, генетически детерминированная энзимопатия, развивающаяся в результате мутаций гена сахаразы-изомальтазы *SI*.

До недавнего времени можно было судить о распространенности сахарозной энзимопатии по данным клинических обследований пациентов гастроэнтерологического профиля. Отсутствие популяционных или скрининговых исследований затрудняло оценку распространенности данной патологии в различных группах населения. Перспективы для уточнения эпидемиологии сахарозной энзимопатии открывают методы медицинской генетики и возможность использования баз данных распространенности генетических детерминант сахаразо-изомальтазной недостаточности. Кроме того, медико-генетические методы исследования повышают точность дифференциальной диагностики первичной и вторичной сахарозной энзимопатии и других форм нарушений усвоения ди- и полисахаридов.

Сегодня известно около 150 мутаций гена *SI*, для 37 из них подтвержден вклад в снижение активности или ограничение продукции сахаразы (описано как минимум 8 вариантов фенотипических проявлений). Распространенность точечных мутаций *SI* оценивается в 0,0006%, но в популяциях коренного населения арктических регионов Восточной Азии, Америки и Гренландии очень высоко (5–21%) носительство такой специфической мутации, как делеция *SI delAG* (rs781470490). При гомозиготном носительстве *SI delAG* приводит к неспособности расщепления сахарозы в тонкой кишке. Согласно имеющимся оценкам, обусловленный носительством *SI delAG*

риск клинических проявлений сахарозной энзимопатии у представителей коренного населения Чукотки, Камчатки и Северного Приохотья варьирует от 0,2 до 2,3%. Рекомендуется проверка сообщений о менее выраженной склонности к нарушениям липидного обмена у носителей *SI delAG* по сравнению с группой сравнения.

Недавние исследования показали, что проявления мутантных вариантов *SI* в фенотипе ассоциированы с наличием сопутствующих форм мальабсорбции углеводов (лактозы, трегалозы) и особенностями микробиоты кишечника. Сообщается, что вариант *SI 15Phe* (rs9290264) может способствовать развитию СПК.

Сведения об авторах

Козлов Андрей Игоревич (Andrey I. Kozlov) – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории антропозкологии НИИ и Музея антропологии им. Д.Н. Анучина ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова, ведущий научный сотрудник Международной лаборатории исследований социальной интеграции ФГБОУ ВО НИУ ВШЭ, главный научный сотрудник ФГБНУ «МГНЦ» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: dr.kozlov@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-6710-4862>

Малыарчук Борис Аркадьевич (Boris A. Malyarchuk) – доктор биологических наук, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории генетики ФГБНУ Институт биологических проблем Севера ДВО РАН (Магадан, Российская Федерация)

E-mail: malbor@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0304-0652>

Литература

- Tuck C.J., Biesiekierski J.R., Schmid-Grendelmeier P., Pohl D. Food intolerances // *Nutrients*. 2019. Vol. 11, N 7. Article ID 1684. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11071684>
- Frissora C.L., Rao S.S.C. Sucrose intolerance in adults with common functional gastrointestinal symptoms // *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.)*. 2022. Vol. 35, N 6. P. 790–793. DOI: <https://doi.org/10.1080/08998280.2022.2114070>
- Deb C., Champion S., Derrick V., Ruiz V., Abomoelak B., Aydella A. et al. Sucrase-isomaltase gene variants in patients with abnormal sucrase activity and functional gastrointestinal disorders // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2021. Vol. 72, N 1. P. 29–35. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002852>
- Hauri H.P., Roth J., Sterchi E.E., Lentze M.J. Transport to cell surface of intestinal sucrase-isomaltase is blocked in the Golgi apparatus in a patient with congenital sucrase-isomaltase deficiency // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1985. Vol. 82, N 13. P. 4423–4427. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.82.13.4423>
- Cohen S.A. The clinical consequences of sucrase-isomaltase deficiency // *Mol. Cell. Pediatr.* 2016. Vol. 3, N 1. P. 5. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40348-015-0028-0>
- Sucrose malabsorption // *Br. Med. J.* 1977. Vol. 1, N 6076. P. 1558–1559. PMID: 871663; PMCID: PMC1607373.
- Dbar S., Akhmadullina O., Sabelnikova E., Belostotskiy N., Parfenov A., Bykova S. et al. Patients with functional bowel disorder have disaccharidase deficiency: a single-center study from Russia // *World J. Clin. Cases*. 2021. Vol. 9, N 17. P. 4178–4187. DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i17.4178>
- De Leusse C., Roman C., Roquelaure B., Fabre A. Estimating the prevalence of congenital disaccharidase deficiencies using allele frequencies from gnomAD // *Arch. Pediatr.* 2022. Vol. 29, N 8. P. 599–603. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2022.08.005>
- Naim H.Y., Roth J., Sterchi E.E., Lentze M., Milla P., Schmitz J., Hauri H.P. Sucrase-isomaltase deficiency in humans. Different mutations disrupt intracellular transport, processing, and function of an intestinal brush border enzyme // *J. Clin. Invest.* 1988. Vol. 82, N 2. P. 667–679. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI113646>
- Nichols B.L. Jr, Adams B., Roach C.M., Ma C.X., Baker S.S. Frequency of sucrase deficiency in mucosal biopsies // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012. Vol. 55, suppl. 2. P. S28–S30. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000421405.42386.64>
- Marcadier J.L., Boland M., Scott C.R., Issa K., Wu Z., McIntyre A.D. et al. Congenital sucrase-isomaltase deficiency: identification of a common Inuit founder mutation // *Can. Med. Assoc. J.* 2015. Vol. 187, N 2. P. 102–107. DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.140657>
- Senftleber N.K., Ramne S., Moltke I., Jorgensen M.E., Albrechtsen A., Hansen T. et al. Genetic loss of sucrase-isomaltase function: mechanisms, implications, and future perspectives // *Appl. Clin. Genet.* 2023. Vol. 16. P. 31–39. DOI: <https://doi.org/10.2147/TACG.S401712>
- Treem W.R. Clinical aspects and treatment of congenital sucrase-isomaltase deficiency // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012. Vol. 55, suppl. 2. P. S7–S13. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000421401.57633.90>
- Viswanathan L., Rao S.S.C., Kennedy K., Sharma A., Yan Y., Jimenez E. Prevalence of disaccharidase deficiency in adults with unexplained gastrointestinal symptoms // *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2020. Vol. 26, N 3. P. 384–390. DOI: <https://doi.org/10.5056/jnm19167>
- Viswanathan L., Rao S.S. Intestinal disaccharidase deficiency in adults: evaluation and treatment // *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2023. Vol. 25, N 6. P. 134–139. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11894-023-00870-z>
- Kim S.B., Calmet F.H., Garrido J., Garcia-Buitrago M.T., Moshiree B. Sucrase-isomaltase deficiency as a potential masquerader in irritable bowel syndrome // *Dig. Dis. Sci.* 2020. Vol. 65, N 2. P. 534–540. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05780-7>
- Nichols B.L., Avery S.E., Karnsakul W., Jahoor F., Sen P., Swallow D.M. et al. Congenital maltase-glucoamylase deficiency associated with lactase and sucrase deficiencies // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2002. Vol. 35, N 4. P. 573–579. DOI: <https://doi.org/10.1097/00005176-200210000-00022>
- Smith H., Romero B., Flood E., Boney A. The patient journey to diagnosis and treatment of congenital sucrase-isomaltase deficiency // *Qual. Life Res.* 2021. Vol. 30, N 8. P. 2329–2338. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11136-021-02819-z>
- Naim H.Y., Heine M., Zimmer K.P. Congenital sucrase-isomaltase deficiency: heterogeneity of inheritance, trafficking, and function of an intestinal enzyme complex // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012. Vol. 55, suppl. 2. P. S13–S20. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000421402.57633.4b>
- Gasbarrini A., Corazza G.R., Gasbarrini G., Montalto M., Di Stefano M., Basilisco G. et al.; Ist Rome H2-Breath Testing Consensus

- Conference Working Group. Methodology and indications of H₂-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009. Vol. 29, suppl. 1. P. 1–49. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.03951.x>
21. Chumpitazi B.P., Lewis J., Cooper D., D'Amato M., Lim J., Gupta S. et al. Hypomorphic SI genetic variants are associated with childhood chronic loose stools // *PLoS One*. 2020. Vol. 15, N 5. Article ID e0231891. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231891>
 22. Gericke B., Amiri M., Scott C.R., Naim H.Y. Molecular pathogenicity of novel sucrase-isomaltase mutations found in congenital sucrase-isomaltase deficiency patients // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2017. Vol. 1863, N 3. P. 817–826. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2016.12.017>
 23. Camilleri M., Zhernakova A., Bozzarelli I., D'Amato M. Genetics of irritable bowel syndrome: shifting gear via biobank-scale studies // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2022. Vol. 19, N 11. P. 689–702. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00662-2>
 24. Козлов А.И., Малярчук Б.А., Лавряшина М.Б., Вершубская Г.Г. Нарушения усвоения сахарозы подтверждают своеобразие генетической истории эскимосов // *Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология*. 2023. № 2. С. 82–91. DOI: <https://doi.org/10.32521/2074-8132.2023.2.082-091>
 25. El-Chammas K., Williams S.E., Miranda A. Disaccharidase deficiencies in children with chronic abdominal pain // *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* 2017. Vol. 41, N 3. P. 463–469. DOI: <https://doi.org/10.1177/0148607115594675>
 26. Henström M., Diekmann L., Bonfiglio F., Hadzadeh F., Kuech E.M., von Köckritz-Blickwede M. et al. Functional variants in the sucrase-isomaltase gene associate with increased risk of irritable bowel syndrome // *Gut*. 2018. Vol. 67, N 2. P. 263–270. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312456>
 27. Gudmand-Hoyer E., Fenger H.J., Kern-Hansen P., Madsen P.R. Sucrase deficiency in Greenland. Incidence and genetic aspects // *Scand. J. Gastroenterol.* 1987. Vol. 22, N 1. P. 24–28. DOI: <https://doi.org/10.3109/00365528708991851>
 28. Ellestad-Sayed J.J., Haworth J.C. Disaccharide consumption and malabsorption in Canadian Indians // *Am. J. Clin. Nutr.* 1977. Vol. 30, N 5. P. 698–703. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/30.5.698>
 29. Kozlov A., Vershubsky G., Borinskaya S., Sokolova M., Nuvano V. Activity of disaccharidases in Arctic populations: evolutionary aspects // *J. Physiol. Anthropol.* 2005. Vol. 24, N 4. P. 473–476. DOI: <https://doi.org/10.2114/jpa.24.473>
 30. Garcia-Etxebarria K., Zheng T., Bonfiglio F., Bujanda L., Dlugosz A., Lindberg G. et al. Increased prevalence of rare sucrase-isomaltase pathogenic variants in irritable bowel syndrome patients // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018. Vol. 16, N 10. P. 1673–1676. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.01.047>
 31. Zheng T., Camargo-Tavares L., Bonfiglio F., Marques F.Z., Naim H.Y., D'Amato M. Rare hypomorphic sucrase isomaltase variants in relation to irritable bowel syndrome risk in UK Biobank // *Gastroenterology*. 2021. Vol. 161, N 5. P. 1712–1714. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.06.063>
 32. Thingholm L., Rühlemann M., Wang J., Hübenenthal M., Lieb W., Laudes M. et al. Sucrase-isomaltase 15Phe IBS risk variant in relation to dietary carbohydrates and faecal microbiota composition // *Gut*. 2019. Vol. 68. P. 177–178. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315841>
 33. Karczewski K.J., Francioli L.C., Tiao G., Cummings B.B., Alföldi J., Wang Q. et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans // *Nature*. 2020. Vol. 581, N 7809. P. 434–443. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2308-7> PMID: 32461654; PMCID: PMC7334197
 34. Малярчук Б.А., Деренко М.В., Денисова Г.А. Частота неактивного варианта сахаразы-изомальтазы у коренного населения Северо-Восточной Азии // *Генетика*. 2017. Т. 53, № 9. С. 1109–1111. DOI: <https://doi.org/10.7868/S0016675817090090>
 35. Andersen M., Skotte L., Jorsboe E., Polito R., Staeger F.F., Aldiss P. et al. Loss of sucrase-isomaltase function increases acetate levels and improves metabolic health in Greenlandic cohorts // *Gastroenterology*. 2022. Vol. 162, N 4. P. 1171–1182.e3. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.12.236>
 36. Козлов А.И. Связанные с потреблением углеводных продуктов нутрициологические и генетические риски развития ожирения у коренных северян // *Вопросы питания*. 2019. Т. 88, № 1. С. 5–16. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10001>
 37. Козлов А.И., Вершубская Г.Г., Лавряшина М.Б., Остроухова И.О. Отражение особенностей традиционного питания в генофондах народов с лесо-таёжным типом природопользования // *Вестник Московского университета. Серия XXIII. Антропология*, 2020. № 3. С. 46–56. DOI: <https://doi.org/10.32521/2074-8132.2020.3.046-056>
 38. Козлов А.И., Лавряшина М.Б., Вершубская Г.Г., Балановская Е.В. Двоеобразие субэтнических групп немцев по генетическим детерминантам метаболизма сахарозы, трегалозы и лактозы // *Вестник Московского университета. Серия XXIII. Антропология*. 2022. № 3. С. 63–71. DOI: <https://doi.org/10.32521/2074-8132.2022.3.063-071>
 39. Chiruvella V., Cheema A., Arshad H.M.S., Chan J.T., Yap J.E.L. Sucrase-isomaltase deficiency causing persistent bloating and diarrhea in an adult female // *Cureus*. 2021. Vol. 13, N 4. Article ID e14349. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.14349>
 40. Foley A., Halmos E.P., Husein D.M., Fehily S.R., Löscher B.S., Franke A. et al. Adult sucrase-isomaltase deficiency masquerading as IBS // *Gut*. 2022. Vol. 71, N 6. P. 1237–1238. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326153>
 41. Senftleber N.K., Pedersen K.S., Jorgensen C.S., Pedersen H., Christensen M.M.B., Madsen E.K. et al. The effect of sucrase-isomaltase deficiency on metabolism, food intake and preferences: protocol for a dietary intervention study // *Int. J. Circumpolar Health*. 2023. Vol. 82, N 1. Article ID 2178067. DOI: <https://doi.org/10.1080/22423982.2023.2178067>
 42. Xiong R.-G., Zhou D.-D., Wu S.-X., Huang S.-Y., Saimaiti A., Yang Z.J. et al. Health benefits and side effects of short-chain fatty acids // *Foods*. 2022. Vol. 11, N 18. Article ID 2863. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods11182863>
 43. Perry R., Peng L., Barry N.A., Cline G.W., Zhang D., Cardone R.L. et al. Acetate mediates a microbiome-brain-β-cell axis to promote metabolic syndrome // *Nature*. 2016. Vol. 534, N 7606. P. 213–217. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature18309>
 44. Ocobock C., Niclou A. Commentary – fat but fit...and cold? Potential evolutionary and environmental drivers of metabolically healthy obesity // *Evol. Med. Public Health*. 2022. Vol. 10, N 1. P. 400–408. DOI: <https://doi.org/10.1093/emph/eaoc030>

References

1. Tuck C.J., Biesiekierski J.R., Schmid-Grendelmeier P., Pohl D. Food intolerances. *Nutrients*. 2019; 11 (7): 1684. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11071684>
2. Frizzera C.L., Rao S.S.C. Sucrose intolerance in adults with common functional gastrointestinal symptoms. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2022; 35 (6): 790–3. DOI: <https://doi.org/10.1080/08998280.2022.2114070>
3. Deb C., Champion S., Derrick V., Ruiz V., Abomoelak B., Avdella A., et al. Sucrase-isomaltase gene variants in patients with abnormal sucrase activity and functional gastrointestinal disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021; 72 (1): 29–35. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002852>
4. Hauri H.P., Roth J., Sterchi E.E., Lentze M.J. Transport to cell surface of intestinal sucrase-isomaltase is blocked in the Golgi apparatus in a patient with congenital sucrase-isomaltase deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985; 82 (13): 4423–7. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.82.13.4423>
5. Cohen S.A. The clinical consequences of sucrase-isomaltase deficiency. *Mol Cell Pediatr.* 2016; 3 (1): 5. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40348-015-0028-0>
6. Sucrose malabsorption. *Br Med J*. 1977; 1 (6076): 1558–9. PMID: 871663; PMCID: PMC1607373.
7. Dbar S., Akhmadullina O., Sabelnikova E., Belostotskiy N., Parfenov A., Bykova S., et al. Patients with functional bowel disorder have disaccharidase deficiency: a single-center study from Russia. *World J Clin Cases*. 2021; 9 (17): 4178–87. DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i17.4178>
8. De Leusse C., Roman C., Roquelaure B., Fabre A. Estimating the prevalence of congenital disaccharidase deficiencies using allele frequencies from gnomAD. *Arch Pediatr.* 2022; 29 (8): 599–603. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2022.08.005>
9. Naim H.Y., Roth J., Sterchi E.E., Lentze M., Milla P., Schmitz J., Hauri H.P. Sucrase-isomaltase deficiency in humans. Different mutations disrupt intracellular transport, processing, and function of an intestinal brush border enzyme. *J Clin Invest.* 1988; 82 (2): 667–79. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI113646>
10. Nichols B.L. Jr, Adams B., Roach C.M., Ma C.X., Baker S.S. Frequency of sucrase deficiency in mucosal biopsies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 55 (suppl 2): S28–30. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000421405.42386.64>
11. Marcadier J.L., Boland M., Scott C.R., Issa K., Wu Z., McIntyre A.D., et al. Congenital sucrase-isomaltase deficiency: identification of a common Inuit founder mutation. *Can Med Assoc J*. 2015; 187 (2): 102–7. DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.140657>

12. Senftleber N.K., Ramne S., Moltke I., Jorgensen M.E., Albrechtsen A., Hansen T., et al. Genetic loss of sucrase-isomaltase function: mechanisms, implications, and future perspectives. *Appl Clin Genet*. 2023; 16: 31–9. DOI: <https://doi.org/10.2147/TACG.S401712>
13. Treem W.R. Clinical aspects and treatment of congenital sucrase-isomaltase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 55 (suppl 2): S7–13. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000421401.57633.90>
14. Viswanathan L., Rao S.S.C., Kennedy K., Sharma A., Yan Y., Jimenez E. Prevalence of disaccharidase deficiency in adults with unexplained gastrointestinal symptoms. *J Neurogastroenterol Motil*. 2020; 26 (3): 384–90. DOI: <https://doi.org/10.5056/jnm19167>
15. Viswanathan L., Rao S.S. Intestinal disaccharidase deficiency in adults: evaluation and treatment. *Curr Gastroenterol Rep*. 2023; 25 (6): 134–9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11894-023-00870-z>
16. Kim S.B., Calmet F.H., Garrido J., Garcia-Buitrago M.T., Moshiree B. Sucrase-isomaltase deficiency as a potential masquerader in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 2020; 65 (2): 534–40. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05780-7>
17. Nichols B.L., Avery S.E., Karnsakul W., Jahoor F., Sen P., Swallow D.M., et al. Congenital maltase-glucoamylase deficiency associated with lactase and sucrase deficiencies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 35 (4): 573–9. DOI: <https://doi.org/10.1097/00005176-200210000-00022>
18. Smith H., Romero B., Flood E., Boney A. The patient journey to diagnosis and treatment of congenital sucrase-isomaltase deficiency. *Qual Life Res*. 2021; 30 (8): 2329–38. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11366-021-02819-z>
19. Naim H.Y., Heine M., Zimmer K.P. Congenital sucrase-isomaltase deficiency: heterogeneity of inheritance, trafficking, and function of an intestinal enzyme complex. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 55 (suppl 2): S13–20. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000421402.57633.4b>
20. Gasbarrini A., Corazza G.R., Gasbarrini G., Montalto M., Di Stefano M., Basile G., et al.; Ist Rome H2-Breath Testing Consensus Conference Working Group. Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 29 (suppl 1): 1–49. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.03951.x>
21. Chumpitazi B.P., Lewis J., Cooper D., D'Amato M., Lim J., Gupta S., et al. Hypomorphic SI genetic variants are associated with childhood chronic loose stools. *PLoS One*. 2020; 15 (5): e0231891. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231891>
22. Gericke B., Amiri M., Scott C.R., Naim H.Y. Molecular pathogenicity of novel sucrase-isomaltase mutations found in congenital sucrase-isomaltase deficiency patients. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017; 1863 (3): 817–26. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2016.12.017>
23. Camilleri M., Zhernakova A., Bozzarelli I., D'Amato M. Genetics of irritable bowel syndrome: shifting gear via biobank-scale studies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022; 19 (11): 689–702. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00662-2>
24. Kozlov A.I., Malyarchuk B.A., Lavryashina M.B., Vershubskaya G.G. Sucrose malabsorption confirms the distinctive genetic history of the Inuit. *Vestnik Moskovskogo Universiteta. Seriya 23: Antropologiya [Bulletin of Moscow University. Series 23. Anthropology]*. 2023; (2): 82–91. DOI: <https://doi.org/10.32521/2074-8132.2023.2.082-091> (in Russian)
25. El-Chammas K., Williams S.E., Miranda A. Disaccharidase deficiencies in children with chronic abdominal pain. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017; 41 (3): 463–9. DOI: <https://doi.org/10.1177/0148607115594675>
26. Henström M., Diekmann L., Bonfiglio F., Hadizadeh F., Kuech E.M., von Köckritz-Blickwede M., et al. Functional variants in the sucrase-isomaltase gene associate with increased risk of irritable bowel syndrome. *Gut*. 2018; 67 (2): 263–70. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312456>
27. Gudmand-Hoyer E., Fenger H.J., Kern-Hansen P., Madsen P.R. Sucrase deficiency in Greenland. Incidence and genetic aspects. *Scand J Gastroenterol*. 1987; 22 (1): 24–8. DOI: <https://doi.org/10.3109/00365528708991851>
28. Ellestad-Sayed J.J., Haworth J.C. Disaccharide consumption and malabsorption in Canadian Indians. *Am J Clin Nutr*. 1977; 30 (5): 698–703. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/30.5.698>
29. Kozlov A., Vershubsky G., Borinskaya S., Sokolova M., Nuvano V. Activity of disaccharidases in Arctic populations: evolutionary aspects. *J Physiol Anthropol*. 2005; 24 (4): 473–6. DOI: <https://doi.org/10.2114/jpa.24.473>
30. Garcia-Etxebarria K., Zheng T., Bonfiglio F., Bujanda L., Dlugosz A., Lindberg G., et al. Increased prevalence of rare sucrase-isomaltase pathogenic variants in irritable bowel syndrome patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018; 16 (10): 1673–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.01.047>
31. Zheng T., Camargo-Tavares L., Bonfiglio F., Marques F.Z., Naim H.Y., D'Amato M. Rare hypomorphic sucrase isomaltase variants in relation to irritable bowel syndrome risk in UK Biobank. *Gastroenterology*. 2021; 161 (5): 1712–4. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.06.063>
32. Thingholm L., Rühlemann M., Wang J., Hübenal M., Lieb W., Laudes M., et al. Sucrase-isomaltase 15Phe IBS risk variant in relation to dietary carbohydrates and faecal microbiota composition. *Gut*. 2019; 68: 177–8. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315841>
33. Karczewski K.J., Francioli L.C., Tiao G., Cummings B.B., Alföldi J., Wang Q., et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature*. 2020; 581 (7809): 434–43. DOI: <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/s41586-020-2308-7> PMID: 32461654; PMCID: PMC7334197.
34. Malyarchuk B.A., Derenko M.V., Denisova G.A. The frequency of inactive sucrase-isomaltase variant in indigenous populations of Northeast Asia. *Genetika [Genetics]*. 2017; 53 (9): 1109–1111. DOI: <https://doi.org/10.7868/S0016675817090090> (in Russian)
35. Andersen M., Skotte L., Jorsboe E., Polito R., Staeger F.F., Aldiss P., et al. Loss of sucrase-isomaltase function increases acetate levels and improves metabolic health in Greenlandic cohorts. *Gastroenterology*. 2022; 162 (4): 1171–82.e3. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.12.236>
36. Kozlov A.I. Nutritional and genetic risks of obesity development in indigenous northerners associated with the consumption of carbohydrate products. *Voprosy pitaniya [Problems of Nutrition]*. 2019; 88 (1): 5–16. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10001> (in Russian)
37. Kozlov A.I., Vershubskaya G.G., Lavryashina M.B., Ostroukhova I.O. The features of traditional nutrition in the gene pools of peoples with a forest-taiga type of nature management. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya XXIII. Antropologiya [Bulletin of Moscow University. Series 23. Anthropology]*. 2020; (3): 46–56. DOI: <https://doi.org/10.32521/2074-8132.2020.3.046-056> (in Russian)
38. Kozlov A.I., Lavryashina M.B., Vershubskaya G.G., Balanovskaya E.V. The peculiarity of sub-ethnic groups of Nenets in genetic determinants of the metabolism of sucrose, trehalose and lactose. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya XXIII. Antropologiya [Bulletin of Moscow University. Series 23. Anthropology]*. 2022; (3): 63–71. DOI: <https://doi.org/10.32521/2074-8132.2022.3.063-071> (in Russian)
39. Chiruvella V., Cheema A., Arshad H.M.S., Chan J.T., Yap J.E.L. Sucrase-isomaltase deficiency causing persistent bloating and diarrhea in an adult female. *Cureus*. 2021; 13 (4): e14349. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.14349>
40. Foley A., Halmos E.P., Husein D.M., Fehily S.R., Löscher B.S., Franke A., et al. Adult sucrase-isomaltase deficiency masquerading as IBS. *Gut*. 2022; 71 (6): 1237–8. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326153>
41. Senftleber N.K., Pedersen K.S., Jorgensen C.S., Pedersen H., Christensen M.M.B., Madsen E.K., et al. The effect of sucrase-isomaltase deficiency on metabolism, food intake and preferences: protocol for a dietary intervention study. *Int J Circumpolar Health*. 2023; 82 (1): 2178067. DOI: <https://doi.org/10.1080/22423982.2023.2178067>
42. Xiong R.-G., Zhou D.-D., Wu S.-X., Huang S.-Y., Saimaiti A., Yang Z.J., et al. Health benefits and side effects of short-chain fatty acids. *Foods*. 2022; 11 (18): 2863. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods11182863>
43. Perry R., Peng L., Barry N.A., Cline G.W., Zhang D., Cardone R.L., et al. Acetate mediates a microbiome-brain-β-cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature*. 2016; 534 (7606): 213–7. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature18309>
44. Ocobock C., Niclou A. Commentary – fat but fit...and cold? Potential evolutionary and environmental drivers of metabolically healthy obesity. *Evol Med Public Health*. 2022; 10 (1): 400–8. DOI: <https://doi.org/10.1093/emph/eoac030>