

УДК 637.347:616-008.64-053.2

АБАТУРОВ А.Е.¹, НИКУЛИНА А.А.¹, ДЕМИДЕНКО Ю.В.²

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»

²КУ «Павлоградская городская больница № 4» ДООС

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗБЫТОЧНОГО СОДЕРЖАНИЯ ЛАКТОЗЫ В ДИЕТЕ (часть 1)

Резюме. В статье на основании литературных источников представлены статистические данные среднегодовых уровней потребления лактозы в странах мирового сообщества, рассмотрено клиническое значение избыточного содержания лактозы в диете в зависимости от полиморфизма гена лактазы. Лактоза — основной источник энергии для детей первых месяцев жизни, который обеспечивает около 40–45 % суточной энергетической потребности организма ребенка. Нарушение всасывания лактозы (мальабсорбция), при дефиците фермента лактазы, сопровождается симптомами лактозной интолерантности. Интерес к изучению иммуномодулирующего влияния β-галактозида лактозы связан с подавлением ею галектина 9 (Gal-9), регулирующего Т-клеточные иммунные реакции с участием Т-хелперных клеток 1-го и 17-го типов (Th₁, Th₁₇) и Т-регуляторных лимфоцитов (Treg), которые вовлечены во многие иммуноопосредованные заболевания человека. Галектин 9 — представитель класса галектинов типа «тандем-повтора». Наиболее высокий уровень экспрессии LGALS9 наблюдается в тканях толстого кишечника, легких, костном мозге, лимфоузлах, тимусе, печени, почках, эндокринных железах, плаценте, коже, гладких мышцах, жировой ткани.

Ключевые слова: лактоза, полиморфизмы LCT, галектин 9, воспаление, экзогенная лактаза.

Введение

Лактоза и ее физиологическое значение

Лактоза (4-О-β-D-галактопиранозил-D-глюкоза), или молочный сахар, — основной углевод молока, играющий многоплановую роль в организме человека. Лактоза — основной источник энергии для детей первых месяцев жизни, который обеспечивает около 40–45 % суточной энергетической потребности организма ребенка. Концентрация свободной лактозы в молоке млекопитающих варьирует от 1 до 36 % и зависит от вида животных, в частности, в коровьем молоке уровень ее концентрации составляет 4,5 %. В женском молоке концентрация свободной лактозы колеблется в пределах 6–7 % [17].

Физиологическая роль лактозы также обусловлена ее способностью стимулировать пролиферацию грамположительной анаэробной микрофлоры (бифидум, лактобактерий, бактероидов и др.) и кишечной палочки с нормальными ферментативными свойствами, снижать рН кишечного люмена, вследствие чего угнетается рост патогенной микрофло-

ры. Лактоза способствует синтезу витаминов группы В, усиливает кишечную перистальтику, является основным источником галактозы — структурного компонента галактоцеребозидов головного мозга [19, 32].

Нарушение всасывания лактозы (мальабсорбция) сопровождается симптомами лактозной интолерантности. *Лактозная интолерантность* — непереносимость лактозы и лактозосодержащих продуктов, характеризуется появлением абдоминальной боли и диспепсии в течение 30 минут после их употребления и не возникает при употреблении плацебо [35]. Исключение молока и молочных продуктов улучшает самочувствие ребенка, но являет-

Адрес для переписки с авторами:

Никулина Анна Алексеевна

E-mail: anna.nikulina.201381@gmail.com

© Абатуров А.Е., Никулина А.А., Демиденко Ю.В., 2016

© «Здоровье ребенка», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

ся проблематичним в грудном візасті, когда содержашее до 7 % лактозы грудное молоко является основным источником питания, обеспечивающим организм ребенка всеми необходимыми нутриентами, в том числе и биоэквивалентным кальцием. Недавние исследования продемонстрировали незначительную роль лактозы в повышении скорости абсорбции кальция через кишечную стенку и то, что полное исключение молока и молочных продуктов среди детской популяции увеличивало риск возникновения костных переломов в 3 раза [27]. Доказано, что однократное употребление до 12 г лактозы, эквивалентной 240 мл молока, не вызывает клинических симптомов лактозной интолерантности у взрослых. В детском возрасте подобные исследования не проводились [33].

Избыток лактозы в диете современного человека

Ежегодное мировое производство лактозы составляет примерно 300 000 000 кг. Эта лактоза добавляется в корм животных и продукты питания человека [2]. Масштабы среднегодового потребления натурального молока и лактозы в мире на 1 человека при прожиточном минимуме представлены в табл. 1.

Помимо молочных продуктов, лактоза может содержаться в продуктах в так называемом скрытом виде — в шоколадных и карамельных конфетах, мармеладе, джемах, мороженом, сгущенном молоке, жевательной резинке, маргарине, мясных изделиях, смесях для выпечки блинов и печенья, соусах, супах, сухих завтраках, чипсах, сухом картофельном пюре, тортах и пирожных, хлебобулочных издели-

ях, протеиновых смесях для спортсменов. Лактоза входит в состав многих лекарственных препаратов в качестве вспомогательного компонента, а также биологически активных добавок. Некоторые напитки для завтрака, порошки и продукты для похудения могут содержать столько же лактозы, сколько и молоко [5, 19].

Лактоза — β -галактозид, молекула которого гидролизуется на два свободно всасываемых в тонком кишечнике моносахарида — D-глюкозу и D-галактозу под действием единственного фермента в организме млекопитающих — лактазы [12, 18].

Исследования, проведенные в НИИ гигиены и медицинской экологии АМН Украины в 2012 году, продемонстрировали среднегодовой уровень потребления лактозы в различных регионах Украины в зависимости от возраста. Данный показатель в Центрально-восточном регионе составил 12,37 кг в возрасте 1–3 лет; от 4 до 6 лет — 12,55 кг. Наибольший уровень потребления лактозы отмечался в возрасте 7–10 лет — 15,88 кг, с последующим снижением в возрасте 11–13 лет — до 12,55 кг и новым подъемом в возрасте 14–17 лет — до 14,7 кг. В возрастном диапазоне 18–59 лет среднегодовое потребление лактозы уменьшилось до 8,5 кг, а в возрасте старше 60 лет составило 7,8 кг и коррелировало с природным матурационным снижением синтеза фермента лактазы [3]. Динамика среднегодового потребления лактозы на 1 человека и возрастная динамика активности фермента лактазы от первоначального неонатального уровня, принятого за 100 %, в Центрально-восточном регионе Украины представлены на рис. 1.

Таблица 1. Среднегодовой уровень потребления натурального молока и лактозы на 1 человека (кг/год) при прожиточном минимуме в мире [26]

Страна	2012 год		2013 год		2014 год		2015 год	
	Молоко	Лактоза	Молоко	Лактоза	Молоко	Лактоза	Молоко	Лактоза
Украина	122,73	5,52	117,51	5,28	123,23	5,54	123,12	5,54
Республика Беларусь	115,79	5,21	106,98	4,81	109,69	4,93	115,55	5,2
Австралия	108,94	4,9	106,84	4,8	110,03	4,95	112,86	5
Новая Зеландия	95,29	4,3	100,09	4,5	108,77	4,9	108,14	4,86
Канада	87,26	3,9	84,76	3,81	82,93	3,73	82,10	3,7
Европейский союз	66,45	2,9	66,31	2,98	66,70	3	66,45	2,9
Россия	76,83	3,45	71,06	3,19	69,20	3,1	65,52	2,94
Аргентина	51,91	2,34	49,82	2,24	48,90	2,2	49,20	2,21
Бразилия	43,10	1,93	45,10	2	47,81	2,15	48,61	2,18
Индия	42,05	1,89	43,45	1,9	44,97	2	46,59	2
Мексика	34,49	1,55	34,01	1,54	33,85	1,53	33,74	1,52
Япония	31,79	1,43	31,26	1,4	30,80	1,38	30,91	1,39
Тайвань	14,61	0,66	15,26	0,68	15,44	0,69	15,92	0,71
Китай	9,60	0,43	10,13	0,45	10,63	0,47	10,61	0,48
Филиппины	0,54	0,02	0,59	0,03	0,62	0,03	0,57	0,025

Характеристика фермента лактазы

Фермент лактаза

Фермент лактаза (лактаза-флоризин гидролаза, LCT, LPH, E.C.3.2.1.108) експресується диференційованими ентероцитами тонкого кишечника і удержується гликокаликсом в апікальній частині ворсин реснитчатого епітелію, забезпечуючи гідроліз β-галактозидів при допомозі двох активних каталітичних центрів. Один з них — β-D-галактозидгідроліза (Glu¹⁷⁴⁹) відповідає за гідроліз лактози до глюкози і галактози, другою — гликозил-N-ацилфінгозинглюкогідроліза (Glu¹²⁷³) — за гідроліз алифатических гликозидів (флорезина і флоретилу). Слід відзначити, що алифатический гликозид флоретил, утворюючись при розщепленні лактози, є потужним діабетогенним фактором [4].

Активізація синтезу лактази в кишечнику плода відбувається з 8-ї тижня вагітності, досягаючи максимального рівня секреції на 2–4-му місяці грудного періоду [9, 13, 17].

Ген лактази

Ген *LCT* (MIM 603202NG_008104) розташований на довгому плечі хромосоми 2 (2q21.3). Розмір гена становить приблизно 50 kb. Ген *LCT* включає 17 екзонів і кодує послідовність молекули лактази з 1927 амінокислотних залишків [17]. Відзначають аутосомно-домінантну і аутосомно-рецесивну алелі гена: *LCT*P* (lactase persistence) і *LCT*R* (lactase restriction) [6].

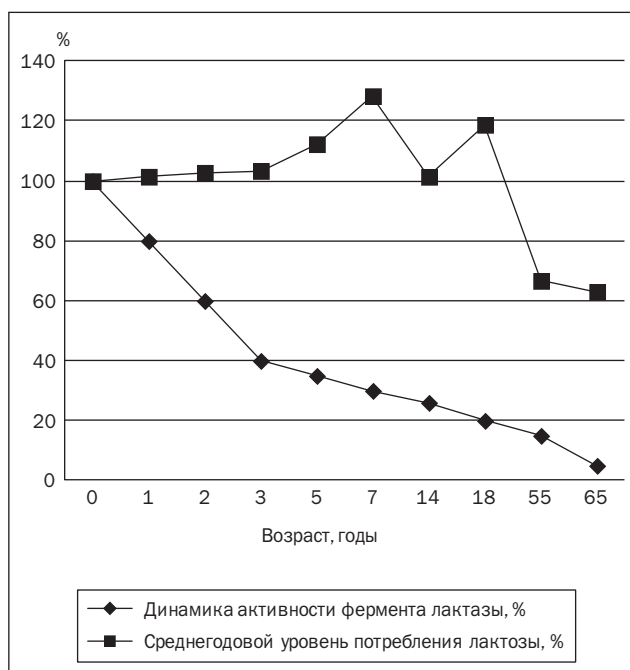


Рисунок 1. Динаміка активності фермента лактази та середньорічний рівень споживання лактози на 1 особу в залежності від первісного неонатального рівня, прийнятого за 100 %, в Центральній-східній частині України

Полиморфізми гена лактази

Рівень транскрипції гена *LCT* контролюється розташованим поруч *cis* регуляторним елементом MCM6 (minichromosome maintenance complex component 6) [31]. Існують два основні варіанти поліморфізму енансера MCM6, які повністю асоціюються з біохімічно верифікованою лактозною толерантністю [11]. Один з них представляє собою заміну цитозину (C) на тимідин (T) в положенні –13910, приблизно за 14 kb від локусу *LCT*, що сприяє збереженню продукції лактази впродовж життя. Другий поліморфізм картировано на 8 kb ближче до теломерного участку хромосоми — в положенні –22018; характеризується заміною гуаніну (G) на аденін (A) і в меншій ступені асоційований з лактозною толерантністю. Доведено, що серед європейців частіше зустрічається SNP C/T 13910 гена *LCT*, а в північних регіонах Індії — *LCT*-G/A-22018 ДНК хромосоми 2q21 [9].

Таким чином, гомозиготні носії варіанта C/C або G/G не здатні до засвоєння лактози (рівень синтезу мРНК гена *LCT* зменшений до 2 до 10 %) і характеризуються наявністю первісної лактозної недостатності (ЛН) дорослого типу. В той же час гомозиготні носії варіанта T/T 13910 або A/A 22018 мають лактозну толерантність на протязі всього життя і здатні споживати молочні продукти без ризику розвитку клінічної симптоматики лактозної непереносимості. Генотип C/T-13910 асоційований з помірним збереженням продукції лактази і схильністю до розвитку вторинної ЛН.

Лактозна недостатність

Повне відсутство (алактазія) або частковий дефіцит (гіполактазія) продукції лактази призводить до розвитку ЛН, яка буває вродженою, первісною або вторинною. Вроджена ЛН — рідке аутосомно-рецесивне захворювання, обумовлене мутацією гена лактази, яка супроводжується відсутністю продукції каталітически активної лактази. Клінічески вроджена алакція проявляється з перших днів життя дитини вираженою осмотическою діареєю, гіпертоническою дегідратацією, метаболіческим ацидозом, нефрокальцінозом. Первісна ЛН (лактозна неперсистенція, ЛН дорослого типу) характеризується зменшенням активності лактази на неповраженних ентероцитах, в результаті природного матураційного угнетення експресії гена *LCT*. Генетически детерміноване вікове зменшення лактозної активності спостерігається у 75 % осіб, як правило, з п'ятирічного віку. Рівень і швидкість зменшення продукції лактази залежать від етніческої приналежності людини. Наприклад, у китайців і японців зменшення активності лактази відзначається на 2–3-му році життя, а у населення півночі Європи мінімальний рівень продукції лактази досягається до 18–20 років [18, 22]. Вторич-

ная ЛН обусловлена повреждением энтероцитов в результате инфекционного, аллергического, воспалительного процесса, атрофических изменений (при длительном парентеральном питании, нутриентной депривации, на фоне гипоксической энцефалопатии).

Лактазная персистенция

Лактазная персистенция (толерантность) является исключительной привилегией человека, которая наследуется по аутосомно-доминантному типу и характеризуется способностью поддерживать продукцию фермента лактазы-флоризин-гидролазы на протяжении всей жизни [1, 2].

Дериваты лактозы и их действие

Неращепленная в тонком кишечнике лактоза в избытке поступает в толстый кишечник, где под действием β -галактозидаз молочнокислых бактерий превращается в неразветвленные короткоцепочечные жирные кислоты (ацетат, пропионат, бутират). Образовавшиеся при гиполактазии токсические метаболиты (этанол, ацетон, бутан-2,3-диол, кислоты и альдегиды, а именно — метилглиоксаль, ацетальдегид, белковые токсины) изменяют клеточный метаболизм [2].

Данные токсины стимулируют Ca^{2+} -зависимые сигнальные каналы у бактерий (например, метилглиоксаль на 5 часов блокирует рост бактерий), вызывают дисбаланс микрофлоры, конкурирующей за субстраты, и нарушают передачу информации в системе «бактериальная клетка — хозяин» [7].

Продукты брожения лактозы обуславливают повышение осмотического давления в люмене кишечника и нарушение функционирования протеина плотных контактов ZO-1, регулирующего межклеточную проницаемость кишечного эпителия, способствуя развитию осмотической диареи [10]. Лактоза также может оказывать токсическое действие при всасывании в неферментированном виде [7].

Лактоза как ингибитор галектина 9

Интерес к изучению иммуномодулирующего влияния β -галактозида лактозы связан с подавлением ею галектина 9 (Gal-9), регулирующего Т-клеточные иммунные реакции с участием Т-хелперных клеток 1-го и 17-го типов (Th_1 , Th_{17}) и Т-регуляторных лимфоцитов (Treg), которые вовлечены во многие иммуноопосредованные заболевания человека [23].

Галектин 9

Краткая характеристика семейства галектинов

Галектины (тиолзависимые, лектины S-типа) были впервые идентифицированы в 1994 году Samuel H. Barondes и соавт. [8] из вытяжек тканей позвоночных, представлены у большинства живых организмов — от вирусов до человека.

Семейство галектинов состоит из 20 β -галактозидсвязывающих протеинов, гомологичных по консервативной аминокислотной последовательности углеводсвязывающего сайта (carbohydrate recognition domain, CRD). Галектины в отличие от цитокинов не имеют специфических рецепторов на клеточной мембране, но каждый представитель данного семейства взаимодействует с гликанами, индуцируя клеточные реакции, включая продукцию цитокинов и других медиаторов воспаления, регуляцию клеточного цикла, адгезии, миграции, пролиферации и апоптоза [24, 25]. За счет областей рекогниции углеводов C- и N-концевых доменов галектины взаимодействуют с гликолипидами и гликопротеидами плазмолеммы, экстрацеллюлярного матрикса, с цитоплазматическими и ядерными протеинами. Для галектинов характерен высокий аффинитет к лактозе. Конструктивное значение галектинов заключается в формировании липополисахаридных комплексов (галектин-гликановых «решеток»). Интересен тот факт, что галектины могут оказывать дуальное влияние на иммунокомпетентные клетки, результат которого зависит от стадии клеточного цикла, динамических изменений структуры гликановых лигандов на клеточной поверхности, окислительно-восстановительных процессов, явлений олигомеризации галектинов, внутри- или внеклеточной локализации [15, 30].

Характеристика галектина 9

Человеческий Gal-9, иначе описываемый как опухолевый антиген HОM-HD-21, HUAT, LGALS9A, экалектин, белковый транспортер уратного канала, O00182, B4DWP7_HUMAN, F8W9W4_HUMAN, J3KS82_HUMAN, J3QKK6_HUMAN, впервые был идентифицирован как опухолевый антиген лимфомы Ходжкина [29].

Ген Gal-9

Ген *LGALS9* локализован на 17-й хромосоме (17q11.2). Ген *LGALS9* состоит из 11 экзонов. Таксономический идентификатор 9606 [NCBI]. В настоящее время описано 562 полиморфизма данного гена [<http://www.genecards.org/>].

Доменное строение молекулы Gal-9

Галектин 9 — представитель класса галектинов типа «тандем-повтора». Молекула Gal-9 (молекулярная масса 39 518 Да) состоит из 355 аминокислотных остатков. Молекула Gal-9 представлена двумя высокогомологичными доменами (N- и C-CRD), соединенными пептидным линкером. Различают три изоформы Gal-9, которые образуются в результате альтернативного сплайсинга. Изоформы Gal-9 отличаются по длине линкера: длинная (9L), средней длины ($\Delta 5$ или 9M) и короткая изоформа ($\Delta 5/6$ или S) [14]. Изоформа средней длины с молекулярным весом 35,9 кДа (галектин 9M) соответствует подлинному Gal-9 [15].

Факторы, индуцирующие экспрессию и продукцию Gal-9

В клетках большинства тканей организма характерен низкий уровень конституциональной экспрессии гена *LGALS9*. Наиболее высокий уровень экспрессии *LGALS9* наблюдается в тканях толстого кишечника, легких, костного мозга, лимфоузлов, тимуса, печени, почек, эндокринных желез, плаценты, кожи, гладких мышц, жировой ткани [28].

Факторами, активирующими индуцибельную экспрессию гена *LGALS9*, являются цитокины, ассоциированные с Th_1 -ответом, особенно интерферон γ (IFN- γ). Под влиянием IFN- γ уровень мРНК Gal-9 увеличивается в 22 раза [16]. Модулятором экспрессии гена *LGALS9* для астроцитов также является интерлейкин 1β (IL- 1β), а для эозинофилов — интерлейкин 5 (IL-5) [21, 34].

Клетки, продуцирующие галектин 9

Активными продуцентами Gal-9 являются: CD14⁺-клетки (моноциты), CD33⁺-промиелоциты, CD56⁺-клетки (натуральные киллеры), CD19⁺-клетки (В-лимфоциты), CD34⁺-клетки, BDCA4⁺-клетки, CD4⁺-клетки и CD8⁺-клетки, CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺-клетки, эозинофилы, а также CD71⁺-ранние эритроиды, фибробласты, апудоциты, клетки Купфера, энтероциты [база BioGPS: <http://biogps.gnf.org>].

Список литературы

- Абатуров А.Е. Роль лактазной недостаточности у детей / А.Е. Абатуров, А.А. Никулина, Л.Л. Петренко // *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии*. — 2015. — № 2(7). — С. 51-62.
- Абатуров А.Е. Персистенция и недостаточность лактазы / А.Е. Абатуров, Ю.Ю. Стенанова, А.А. Никулина // *Педиатрия. Восточная Европа*. — 2015. — № 3(11). — С. 31-43.
- Гуліч М.П. Безпеченість дітей кальцієм: роль молочних продуктів, шляхи корекції / М.П. Гуліч, Т.В. Поліщук // *Environment & health*. — 2012. — № 4. — С. 61-65.
- Делягин В.М. Полиморфизм гена лактазы у детей с атопическими заболеваниями / В.М. Делягин, К.Г. Каграманова, Е.Г. Шугурина, И.В. Сичинава, М.В. Соколова, С.А. Боринская и др. // *Педиатрия*. — 2008. — № 87(4). — С. 16-24.
- Brüssow H. Nutrition, population growth and disease: a short history of lactose / H. Brüssow // *Environ Microbiol*. — 2013. — № 15. — P. 2154-61. — Doi: 10.1111/1462-2920.12117.
- Burger J. The lactase-persistence-associated allele in early Neolithic Europeans / J. Burger, M. Kirchner, B. Bramanti, W. Haak et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2007 Mar 6. — № 104(10). — P. 3736-41. — Doi: 10.1073/pnas.0607187104.
- Campbell A.K. Methylglyoxal and other carbohydrate metabolites induce lanthanum-sensitive Ca²⁺ transients and inhibit growth in *E. coli* / A.K. Campbell, R. Naseem, I.B. Holland, S.B. Matthews, K.T. Wann // *Arch. Biochem. Biophys*. — 2007. — № 468(1). — P. 107-113. — Doi: 10.1016/j.abb.2007.09.006.
- Cooper D.N.W. God must love galectines. He made so many of them / D.N.W. Cooper, S.H. Barondes // *Glycobiology*. — 1999. — № 9(10). — P. 979-984. — PMID: 10521533.
- Deng Y. Lactose Intolerance in Adults / Y. Deng, B. Misselwitz, N. Dai, M. Fox // *Nutrients*. — 2015 Sep 18. — № 7(9). — P. 8020-35. — Doi: 10.3390/nu7095380.
- Fang R. The homeodomain protein Cdx2 regulates lactase gene promoter activity during enterocyte differentiation / R. Fang // *Gastroenterology*. — 2000. — № 118(1). — P. 115-127. — Doi: 10.1016/S0016-5085(00)70420-3.
- Harrington L.K. A reappraisal of lactose intolerance / L.K. Harrington, J.F. Mayberry // *Int. J. Clin. Pract*. — 2008. — № 62. — P. 1541-1546. — Doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01834.x.
- Heaney R.P. Dairy in take, dietary adequacy, and lactose intolerance / R.P. Heaney // *Adv. Nutr*. — 2013. — № 4(2). — P. 151-156. — Doi: 10.3945/an.112.003368.
- Ji J. Lactose intolerance and risk of lung, breast and ovarian cancers: aetiological clues from a population-based study in Sweden / J. Ji, J.K. Sundquist, N. Sundquist // *Br. J. Cancer*. — 2015, Jan 6. — № 112(1). — P. 149-52. — Doi: 10.1038/bjc.2014.544.
- Keryer-Bibens C. Exosomes released by EBV-infected nasopharyngeal carcinoma cells convey the viral latent membrane protein 1 and the immunomodulatory protein galectin 9 / C. Keryer-Bibens, C. Pioche-Durieu, C. Villemant, S. Souquere et al. // *BMC Cancer*. — 2006. — № 6. — P. 283. — Doi: 10.1186/1471-2407-6-283.
- Lhuillier C. Impact of exogenous galectin-9 on human T cells: contribution of the T cell receptor complex to antigen-independent activation but not to apoptosis induction / C. Lhuillier, C. Barjon, T. Niki, A. Gelin et al. // *J. Biol. Chem*. — 2015 May 6. — Pii: jbc.M115.661272.
- Matsumoto R. Human ecalectin, a variant of human galectin-9, is a novel eosinophil chemoattractant produced by T lymphocytes / R. Matsumoto, H. Matsumoto, M. Seki, M. Hata // *J. Biol. Chem*. — 1998. — № 273. — P. 16976-16984. — Doi: 10.1074/jbc.273.27.16976.
- Mattar R. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors / R. Mattar, D.F. Mazo, F.J. Carrilho // *Clin. Exp. Gastroenterol*. — 2012. — № 5. — P. 113-21. — Doi: 10.2147/CEG.S32368.
- Misselwitz B. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment / B. Misselwitz, D. Pohl, H. Frihauf, M. Fried et al. // *United European Gastroenterol. J*. — 2013. — № 1(3). — P. 151-159. — Doi: 10.1177/2050640613484463.
- Pereira P.C. Milk nutritional composition and its role in human health / P.C. Pereira // *Nutrition*. — 2014. — № 30(6). — P. 619-627. — Doi: 10.1016/j.nut.2013.10.011.
- Prentice A.M. Dairy products in global public health / A.M. Prentice // *Am. J. Clin. Nutr*. — 2014 May. — № 99(5). — P. 1212-1216. — Doi: 10.3945/ajcn.113.073437.
- Saita N. Association of galectin-9 with eosinophil apoptosis / N. Saita, E. Goto, T. Yamamoto, I. Cho et al. // *Int. Arch. Allergy Immunol*. — 2002. — № 128. — P. 42-50. — Doi: 10.1159/000058002.
- Savaiano D.A. Improving lactose digestion and symptoms of lactose intolerance with a novel galacto-oligosaccharide (RP-G28): a randomized, double-blind clinical trial / D.A. Savaiano, A.J. Ritter, T.R. Klaenhammer, G.M. James et al. // *Nutr. J*. — 2013. — № 160. — P. 35. — Doi: 10.1186/1475-2891-12-160.
- Sehrawat S. Influence of galectin-9/Tim-3 interaction on herpes simplex virus-1 latency / S. Sehrawat, P.B. Reddy, A. Suryawanshi, N.K. Rajasagi et al. // *J. Immunol*. — 2011. — № 187(11). — P. 5745-55. — Doi: 10.4049/jimmunol.1102105.
- Sharon N. Lectins: Past, present and future // *Biochem. Soc. Trans*. — 2008. — № 36. — P. 1457-1460. — Doi: 10.1042/BST0361457.
- Smithson G. Selectin ligand expression and recruitment in inflammation, and together with fuc-tiv regulates naive T-cell trafficking to lymph nodes / G. Smithson, C.E. Rogers, P.L. Smith, E.P. Scheidegger // *The Journal of Experimental Medicine*. — 2001. — № 5. — P. 601-614. — PMC219 5944.
- Soria C. Milk Consumption Per Capita Worldwide / C. Soria // *Food Beast: Map of Milk Consumption & Lactose Intolerance Around the World*. — 2015 Dec 29. — № 12. — P. 345-364.
- Suchy F.J. NIH consensus development conference statement: Lactose intolerance and health / F.J. Suchy, P.M. Brannon, T.O. Carpenter, J.R. Fernandez et al. // *NIH Consens State Sci Statements*. — 2010 Feb 24. — № 27(2). — P. 1-27.
- Than N.G. Galectins: Double-edged swords in the cross-roads of pregnancy complications and female reproductive tract inflammation and neoplasia / N.G. Than, R. Romero, A. Balogh, E. Karpatti // *J. Pathol. Transl. Med*. — 2015. — № 49(3). — P. 181-208. — Doi: 10.4132/jptm.2015.02.25.
- Tureci O. Molecular definition of a novel human galectin which is immunogenic in patients with Hodgkin's disease / O. Tureci,

H. Schmitt, N. Fadle, M. Pfreundschuh // *J. Biol. Chem.* — 1997. — № 272. — P. 6416-6422. — Doi: 10.1074/jbc.272.10.6416.

30. Vladoiu M.C. Intracellular galectins in cancer cells: potential new targets for therapy (Review) / M.C. Vladoiu, M. Labrie, Y. St-Pierre // *Int. J. Oncol.* — 2014. — № 44(4). — P. 1001-14. — Doi: 10.3892/ijo.2014.2267.

31. Wang Y. The lactase persistence/non-persistence polymorphism is controlled by a cis-acting element / Y. Wang, C.B. Harvey, W.S. Pratt, V.R. Sams et al. // *Hum. Mol. Genet.* — 1995. — № 4(4). — P. 657-62. — Doi: 10.1093/hmg/4.4.657.

32. Wahlqvist M.L. Lactose nutrition in lactase nonpersisters / M.L. Wahlqvist // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* — 2015 Dec. — № 24(1). — P. 21-5. — Doi: 10.6133/apjcn.2015.24.s1.04.

33. Wilt T.J. Lactose intolerance and health / T.J. Wilt, A. Shaukat, T. Shamliyan et al. // *Evid. Rep. Technol. Assess (Full Rep).* — 2010 Feb. — (192). — P. 1-410. — PMID: 20629478.

34. Yoshida H. Interleukin-1beta stimulates galectin-9 expression in human astrocytes / H. Yoshida, T. Imaizumi, M. Kumagai, K. Kimura et al. // *Neuroreport.* — 2001. — № 12. — P. 3755-3758. — Doi: 10.1371/journal.pone.0009504.

35. Zheng X. Self-reported lactose intolerance in clinic patients with functional gastrointestinal symptoms: prevalence, risk factors, and impact on food choices / X. Zheng, H. Chu, Y. Cong, Y. Deng // *Neurogastroenterol Motil.* — 2015 Aug. — № 27(8). — P. 1138-46. — Doi: 10.1111/nmo.12602.

Получено 19.01.16 ■

Абатуров О.Є.¹, Нікуліна А.О.¹, Демиденко Ю.В.²

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»

²КЗ «Павлоградська міська лікарня № 4» ДОР

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ НАДЛИШКОВОГО ВМІСТУ ЛАКТОЗИ У ДІТІ (частина 1)

Резюме. У статті на підставі літературних джерел наведені статистичні дані середньорічних рівнів споживання лактози в країнах світового співтовариства, розглянуто клінічне значення надмірного вмісту лактози в діеті залежно від поліморфізму гена лактази. Лактоза — основне джерело енергії для дітей перших місяців життя, що забезпечує близько 40–45 % добової енергетичної потреби організму дитини. Порушення всмоктування лактози (мальабсорбція), при дефіциті ферменту лактази, супроводжується симптомами лактозної інтолерантності. Інтерес до вивчення імуномодуючого впливу β-галактозиду лактози пов'язаний з інгібіцією нею галектину 9 (Gal-9), що регулює Т-клітинні імунні реакції за участю Т-хелперних клітин 1-го і 17-го типів (Th₁, Th₁₇) і Т-регуляторних лімфоцитів (Treg), що залучені до численних імуноопосередкованих захворювань людини. Галектин 9 — представник класу галектинів типу «тандем-повтору». Найбільш високий рівень експресії *LGALS9* спостерігається в тканинах товстого кишечника, легенів, кісткового мозку, лімфовузлів, тимуса, печінки, нирок, ендокринних залоз, плаценти, шкіри, гладких м'язів, жирової тканини.

Ключові слова: лактоза, поліморфізми LCT, галектин 9, запалення, екзогенна лактаза.

Abaturov A.Ye.¹, Nikulina A.A.¹, Demydenko Yu.V.²

¹SE «Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine», Dnipropetrovsk

²PI «Pavlograd City Hospital № 4» of Dnipropetrovsk Regional Council, Ukraine

CLINICAL SIGNIFICANCE OF EXCESS LACTOSE IN THE DIET (part 1)

Summary. In the article on the basis of the literature there has been considered the statistics of average consumption of lactose in the countries of the world community, reviewed the clinical significance of the excess lactose in the diet depending on the polymorphism of the lactase gene. Lactose is the main source of energy for the children of the first months of life, which provides about 40–45 % of the daily energy needs of a body of a child. Lactose malabsorption, deficiency of the enzyme lactase is accompanied by symptoms of lactose intolerance. Interest in the study of the influence of an immunomodulatory β-galactoside lactose was caused by the suppression of its galectin 9 (Gal-9), the regulatory T-cell immune response involving T-helper cells 1 and 17 (Th₁, Th₁₇) and regulatory T-lymphocytes (Treg), which are involved in many immune-mediated human diseases. Galectin 9 is the representative of the class of galectins such as «tandem repeat». The highest level of *LGALS9* expression is observed in the tissues of colon, lung, bone marrow, lymph nodes, thymus, liver, kidney, endocrine glands, placenta, skin, smooth muscle, adipose tissue.

Key words: lactose, LCT polymorphisms, galectin 9, inflammation, exogenous lactase.