

УДК 637.347:616-008.64-053.2

АБАТУРОВ А.Е., НИКУЛИНА А.А.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»,
г. Днепропетровск, Украина

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗБЫТОЧНОГО СОДЕРЖАНИЯ ЛАКТОЗЫ В ДИЕТЕ (часть 2)

Резюме. В статье на основании литературных данных изложены представления о клиническом значении избыточного содержания лактозы в диете. Лактоза представляет собой специфический ингибитор β -галактозидсвязывающего протеина — галектина-9 (Gal-9), который регулирует внутриклеточный метаболизм (клеточный рост, воспаление, иммунный ответ, апоптоз). Лактоза, конкурентно связываясь с Gal-9, предупреждает активацию Gal-9/Tim-3-ассоциированных сигнальных путей, что способствует пролиферации Т-хелперных клеток 1-го и 17-го типа, обуславливающих индукцию воспалительного процесса. Избыток лактозы способствует уменьшению представительства Treg-клеток, которые обладают иммуносупрессивным действием, и повышает инсулинорезистентность. Лактоза ингибирует взаимодействие Gal-9 с иммуноглобулином E и гиалуронсвязывающей молекулой CD44 и способствует аллергическим проявлениям. Приведены возможности использования препаратов экзогенной лактазы для патогномоничного лечения воспалительных и аллергических заболеваний у детей с лактазной недостаточностью.

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

Биологическое действие галектина-9

Галектин-9 является специфическим лигандом для фагоцитарного рецептора клеточного апоптоза Tim-3 (Т-клеточный иммуноглобулин и домен 3 муцина), регулятором транспорта глюкозы и уратов, ацидофильным гранулоцитарным хемоаттрактантом [29].

Галектин-9 (Gal-9) может связываться более чем с 9 рецепторами клеточной мембраны (CD366, CD137, CD44 молекулами, PD-1 и некоторыми молекулами адгезии), а также взаимодействовать с некоторыми внутриклеточными молекулами [48, 49, 51]. Примерно половина общего количества Gal-9 находится в цитоплазме клетки в растворимой форме, другая половина встроена в клеточную мембрану, и незначительная часть его молекул обнаруживается в ядре клетки [4].

Как и другие галектины, Gal-9 не имеет сигнальной секвенции и секретруется нановезикулами, экзосомами при помощи мембранного блеббинга. Недавно было доказано, что Gal-9 может секретироваться в растворимой форме CD4⁺ Т-клетками [17, 18, 31, 34].

Tim-3-ассоциированное действие галектина-9

Рецептор Tim-3

Рецептор Tim-3 (CD366) — представитель семейства трансмембранных протеинов 1-го типа, важнейший фагоцитарный рецептор, участвующий в элиминации апоптотических клеток. Также активация Tim-3 индуцирует макрофаги, ингибирует опосредованные Т-клетками ауто- и аллоиммунные ответы, способствуя развитию иммунологической толерантности. Впервые Tim-3 был идентифицирован в 2002 году на дифференцированных γ -интерферонпродуцирующих CD4⁺Т-хелперных

Адреса для переписки с авторами:
Абатуров Александр Евгеньевич
E-mail: alexabaturov@i.ua
Никулина Анна Алексеевна
E-mail: anna.nikulina.201381@gmail.com

© Абатуров А.Е., Никулина А.А., 2016
© «Здоровье ребенка», 2016
© Заславский А.Ю., 2016

клетках 1-го типа и CD8⁺T-цитотоксических клетках 1-го типа [38, 39].

Ген *Tim-3* — *Havcr2*

Ген *Havcr2* (hepatitis A virus (HAV) cellular receptor 2; клеточный рецептор вируса гепатита A 2-го типа), первоначально представленный как рецептор для рекогниции вируса гепатита A, кодирует протеин Tim-3. Данный ген расположен на 5q33.3. Ген *Havcr2* содержит 7 экзонов, которые кодируют мембраносвязанную форму Tim-3. Экзон 1 кодирует последовательность сигнального пептида, экзон 2 — область IgV домена, экзоны 3–5 — муциновый домен, экзоны 6, 7 — цитоплазматический хвост [11]. Ген *Havcr2* (экзоны 1, 2, 6, 7) также кодирует солютабную форму Tim-3. Установлено, что Tim-3 не является исключительно мембранным рецептором и именно растворимые формы Tim-3 могут ингибировать T-клеточные иммунные ответы [9, 37].

Локусы, кодирующие Tim-белки, ассоциированы с развитием аутоиммунных и аллергических заболеваний у людей [21].

Молекулярное строение рецептора *Tim-3*

Архитектура гликопротеина Tim-3 характеризуется наличием экстрацеллюлярного, трансмембранного и интрацеллюлярного участков (рис. 2). Экстрацеллюлярный N-терминальный участок состоит из варибельного IgV-подобного (conserved immunoglobulin variable) и муцинового доменов. Эктодомен содержит 100 аминокислотных остатков, которые являются структурно-молекулярной основой, определяющей его способность взаимодействовать с Gal-9. Муци-

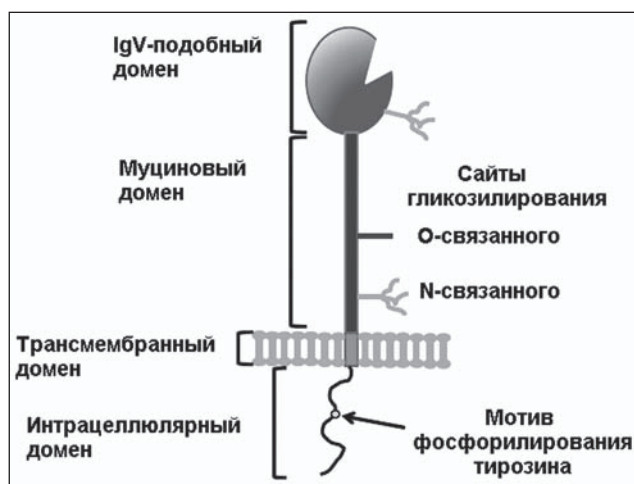


Рисунок 1. Схематическое строение рецептора *Tim-3* [36]

новый участок обогащен серином и треонином, содержит целевые сайты для O- и N-связанного гликозилирования. Расположенный с внутренней стороны плазмолеммы цитоплазматический C-терминальный домен содержит тирозиновый остаток (Y²⁶⁵), подвергающийся фосфорилированию тирозинкиназой [39].

Клетки, продуцирующие *Tim-3*

Tim-3⁺ преимущественно экспрессируется на поляризованных CD4⁺ и CD8⁺ T-клетках. Другие иммунные клетки, такие как T-регуляторные клетки (Treg), натуральные T-киллеры (NKT), моноциты (CD14⁺), макрофаги (CD11b⁺), тучные и дендритные клетки, также могут экспрессировать Tim-3 [43]. Полагают, что рецепторы Tim-3 представлены только на Th₁CD4⁺T-клетках, но не на Th₂CD4⁺T-клетках. Однако недавние исследования показали, что некоторые Tim-3⁺CD4⁺T-клетки секретируют IL-4, который является маркером Th₂-клеток [12]. Установлено, что Tim-3⁺T-клетки не способны к пролиферации или продукции цитокинов в ответ на внешние стимулы [10]. Таким образом, Tim-3⁺T-клетки идентифицируют как «уставшие» T-клетки. Однако большая часть Tim-3⁺NKT-клеток в печени сохраняет способность к пролиферации и продукции цитокинов при стимуляции [44].

Лиганды рецептора *Tim-3*

Основными лигандами рецептора Tim-3 являются галектин-9, фосфатидилсерин, HMGB1 (high-mobility group box 1) [11].

Эффекты взаимодействия галектина-9 с рецептором *Tim-3*

Установлено, что галектин-9, взаимодействуя с рецептором Tim-3, проявляет плейотропную иммунную активность. Рецептор Tim-3 после связывания с Gal-9 индуцирует апоптоз Th₁-клеток [15]. В состоянии покоя интрацеллюлярный домен рецептора Tim-3 связан с протеином Bat3. После взаимодействия Tim-3 с Gal-9 протеин Bat3 диссоциирует от интрадомена рецептора Tim-3, и активация внутриклеточных сигнальных путей приводит к модуляции производства IFN-γ и пролиферации T-клеток (рис. 2). Активация рецептора Tim-3 также стимулирует тучные клетки, а анти-Tim-3-антитела подавляют аллергическое воспаление и снижают гиперреактивность бронхиального дерева. Блокада Tim-3-ассоциированного молекулярного сигнального пути приводит к снижению экспрессии CD80 на тучных клетках. Экспрессия Tim-3 является маркером активации макрофагов, моноцитов и натуральных киллеров [14].

Таблица 1. Лиганды рецептора *Tim-3* и компоненты сигнального каскада

Лиганды	Компоненты сигнального каскада	Клетки, экспрессирующие рецептор <i>Tim-3</i>
Галектин-9, фосфатидилсерин, HMGB1	Lck, Fyn, p85PI3K, Bat3 (репрессор TIM-3-ассоциированного сигнала)	T-, B-, NK, NKT, дендритные клетки, макрофаги

Внеклеточный солубный Gal-9 проявляет цитокиноподобный проапоптотический эффект, связанный с трансассоциацией с Tim-3-экспрессирующими клетками [23].

При этом происходит фосфорилирование тирозинового остатка (Y²⁶⁵) эндодомена Tim3-SH₂ интерлейкин-индуцируемой Т-клеточной киназой (ITK-SH₂). В последующем ингибируется фосфорилирование транскрипционного фактора STAT1, который обеспечивает синтез IL-12 — фактора созревания цитотоксических лимфоцитов. Одновременно активируется фактор транскрипции STAT3, который индуцирует ген IL-23, что приводит к пролиферации Т-регуляторных клеток (Treg, CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺) и индукции апоптоза Th₁- и Th₁₇-клеток. Естественные регулирующие Т-клетки экспрессируют поверхностный маркер CD25 и продукт транскрипционного гена — репрессора Foxp3 (forkhead бокс P3). CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg-клетки обладают мощным и естественным иммуносупрессирующим действием. Они *in vitro* и *in vivo* могут подавлять активацию, пролиферацию и эффекторные функции CD4⁺- и CD8⁺Т-клеток, натуральных киллеров (NK) и натуральных киллерных Т-клеток (NKT),

В- и антигенпрезентирующих клеток (АРС) благодаря следующим механизмам:

- цитокиновой ингибиции эффекторных Т-клеток (Tc₁, NKT, CD3⁺CD56⁺) в результате синтеза Treg-клетками IL-10, IL-35, TGF-β (трансформирующего фактора роста β);
- запуску гранзим-А и гранзим-В перфоринзависимого цитолиза эффекторных Т-клеток;
- контрибуции метаболически значимого IL-2;
- целевому супрессивному действию на созревание дендритных клеток [45].

Апоптоз Th₁-клеток приводит к снижению выработки цитокинов: IFN-γ, IL-2, IL-3, IL-12, TNF-α, TNF-β, лимфотоксина, обеспечивая противовоспалительный эффект. Апоптоз Th₁₇-клеток вызывает, соответственно, снижение синтеза IL-6, IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-23, TNF-β, обуславливая ингибирование аутоиммунного процесса [38]. Таким образом, солубный Gal-9 обеспечивает системное супрессивное действие.

Внутриклеточный Gal-9 в результате цис-взаимодействия с Tim-3 при синергической стимуляции TLR активно транслоцируется в клеточное ядро, затем, связываясь с фактором транскрипции NF-IL-6, индуцирует транскрипцию провоспа-

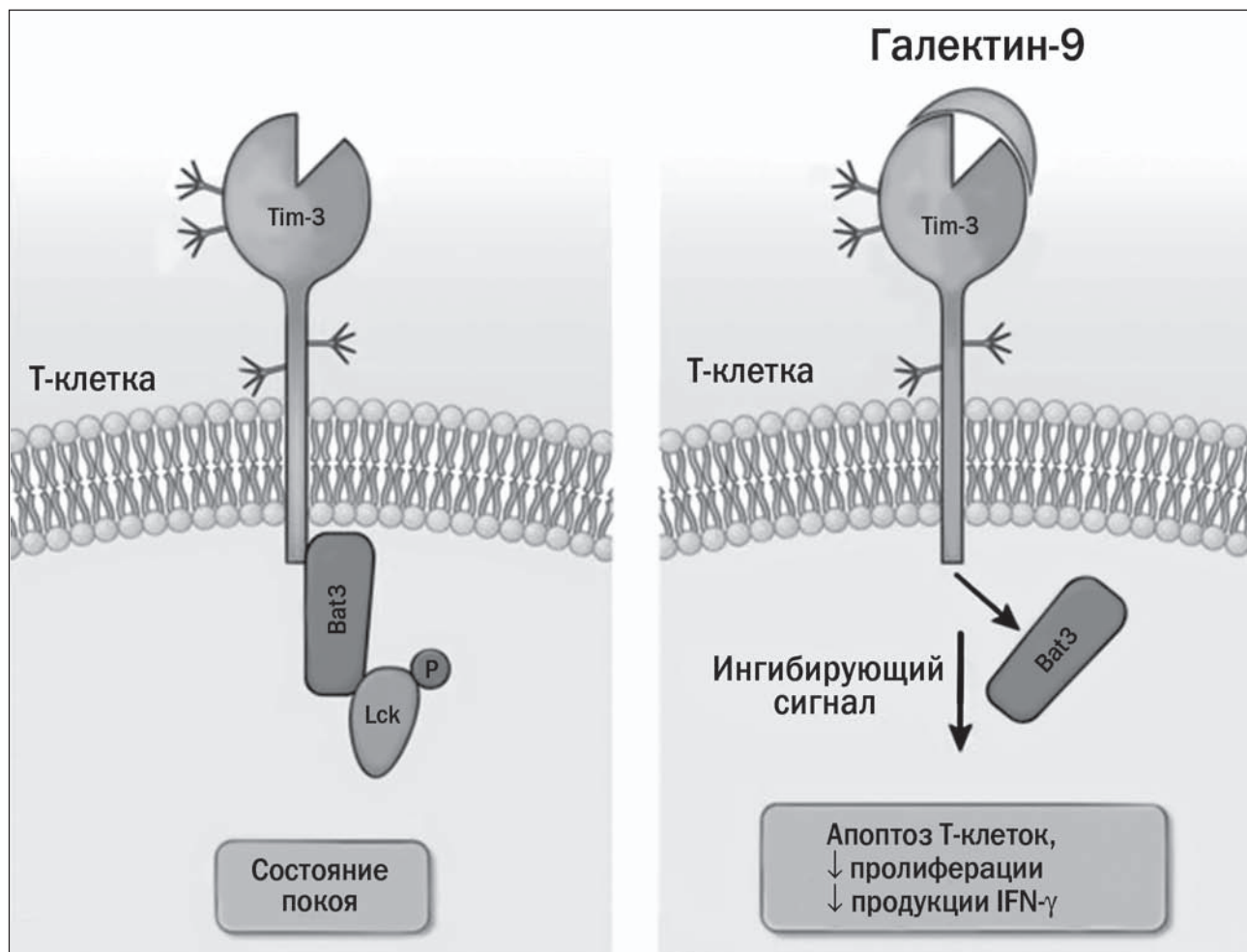


Рисунок 2. Взаимодействие галектина-9 и рецептора Tim-3 [13]

лительных цитокинов IL-1 α , IL-1 β , и IFN- γ [35]. Внутриклеточно расположенный Gal-9 также ингибирует фосфорилирование STAT3, но не STAT1, что приводит к увеличению транскрипции гена IL-12 и снижению транскрипции гена IL-23. Кроме того, внутриклеточно расположенный Gal-9 снижает уровень экспрессии Tim-3 на клеточной поверхности при помощи двух механизмов: диссоциации/интернализации STAT3-независимого пути и ингибирования T-bet (T-box expressed in T-cells) — транскрипционного фактора Т-хелперов 1-го типа [27].

Сигнальный путь Gal-9/Tim-3 выполняет дуальную роль: с одной стороны, вызывает апоптоз Tim-3-экспрессирующих эффекторных клеток, с другой — стимулирует (через 2–3 дня) вторичную пролиферацию оставшихся Th₁-клеток (CD4⁺FoxP³⁻), секретирующих CD25⁺, IFN- γ и IL-2. Таким образом, Gal-9/Tim-3 регулирует иммунный ответ при остром и хроническом воспалении, развитии аутоиммунных, аллергических, онкологических заболеваний, реакций отторжения трансплантата [25].

Действие галектина-9, не связанное с активацией рецептора Tim-3

Пролиферация Treg-клеток под действием Gal-9 может происходить без участия Tim-3 при помощи классического взаимодействия с рецептором PD-1 [22]. Недавно W. Su и соавт. [42] предположили, что Gal-9 регулирует функцию Т-клеток независимо от Tim-3. Высокие концентрации (150 нМ) Gal-9 вызывают апоптоз 95 % Т-клеток. При более низких дозах (15 нМ), Gal-9 активирует и сильно увеличивает количество выживших Т-клеток Tim-3-независимым образом.

Кроме того, в клиническом эксперименте установлено, что Gal-9 упрощает агрегацию агонистов антител 4-1BB на поверхности иммунокомпетентных Т-клеток, дендритных клеток и естественных клеток-киллеров, а также генерирования Treg-клеток путем кластеризации молекулы 4-1BB, без конкуренции за сайты связывания с агонистами и природными лигандами. Молекула 4-1BB является представителем семейства белковых рецепторов TNF (CD40, TRAIL, GITR) и, следовательно, мишенью действия агонистов анти-4-1-BB (CD137). Супрессивная активность агонистов анти-4-1BB проявляется через расширение Treg-клеток увеличением нормативной популяции CD8⁺Т-клеток, которые экспрессируют CD11c⁺ и блокируют индукцию CD4⁺-лимфоцитов, продуцирующих высокие уровни IFN- γ , подавляя аутоиммунные процессы и воспаление [28].

Галектин-9 активирует дендритные клетки, индуцируя продукцию TNF- α , что способствует развитию Th₁-ответа [20].

Галектин-9 играет важную роль в аллергическом воспалении, которую невозможно объяснить функционированием только Gal-9/Tim-3 сигнального

пути. Взаимодействие Gal-9 с молекулой адгезии для миграции лимфоцитов и эозинофилов (CD44) предотвращает ее связывание с основным лигандом — гиалуроновой кислотой и подавляет формирование опорных матриц для мигрирующих клеток. Следовательно, происходит уменьшение накопления активированных лимфоцитов и эозинофилов в очаге воспаления.

В дополнение к потенциальным Th₁-поляризационным эффектам и стимуляции дифференцировки Treg Gal-9 ингибирует IgE-опосредованные события. Установлено, что Gal-9 связывается с IgE, предотвращая образование комплекса антиген/IgE, ослабляет дегрануляцию базофилов и тем самым оказывает противоаллергический эффект [43].

Gal-9 также оказывает антимикробное действие, индуцирует созревание дендритных клеток через Tim-3-омен и апоптоз Т-клеток, продемонстрированных в моделях экспериментального аллергического энцефаломиелита и нефрита, а также ингибирование Т-клеточной инфильтрации в мышинной модели клещевой аллерген-индуцированной астмы. Gal-9 оказывает ингибирующее действие во время активной фазы коллаген-индуцированного артрита, реакций Шварцмана у нейтропенических мышей [47].

Ингибирование галектина-9 лактозой как фактор, способствующий развитию хронических заболеваний

В последнее время различные научные исследования предоставили доказательства того, что Gal-9/Tim-3 сигнальный путь может являться важнейшим патогенетическим механизмом развития хронических воспалительных заболеваний, таких как воспалительное заболевание кишечника [24], неалкогольная жировая болезнь печени [44], аллергические [43], аутоиммунные заболевания [26] и расеянный склероз [19].

Индукция воспаления

Лактоза является специфическим ингибитором галектина-9. Доказано, что нокаут гена или нейтрализация белка Gal-9, а также добавление лактозы приводит к усилению воспалительных реакций в различных экспериментальных условиях, в то время как назначение экзогенного Gal-9 оказывает обратное действие, например защищает от развития сахарного диабета у NOD-T_{1/2} трансгенных мышей [6, 33]. Установлено, что добавление α -лактозы вызывает индукцию воспаления аналогично эффектам, которые были получены у мышей с нокаутом гена *LGALS9*. Наибольшее генерирование зрелых цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺) при добавлении лактозы отмечалось в острой фазе воспалительного процесса [40].

Лактоза, связываясь с Gal-9, предотвращает активацию Tim-3 и выполняет решающую роль триггера иммунных ответов по Th₁- и Th₁₇-пути. Таким

образом, происходит усиление клеточно-опосредованных провоспалительных процессов, а также индукция аутоиммунных заболеваний и реакций гиперчувствительности замедленного типа, поддерживающих хроническое воспаление.

В данном случае в основе резко выраженной Th_1 - и Th_2 -реакции, возможно, лежит лактозоассоциированное снижение супрессорной активности Трег-клеток. Так, показано, что в физиологических условиях Трег-клетки ($CD4^+CD25^+CD127^-$) *in vitro* способствуют подавлению секреции $IFN-\gamma$ (3,9–8,8 нг/мл, $N = 20$; $P = 0,003$) Th_1 -клетками и $IL-17$ (0,64–0,83 нг/мл, $N = 15$; $P = 0,04$) Th_{17} -клетками. В то время как в присутствии лактозы Трег-клетки теряют способность ингибировать секрецию $IFN-\gamma$ и $IL-17$ (16,4 против 3,99 нг/мл, $N = 20$, $P < 0,0001$ и 0,74 против 0,64 нг/мл, $N = 15$, $P = 0,005$ соответственно) [3, 35].

Индукция аллергии

Галектин-9 предупреждает развитие аллергических иммунных реакций. Продукция Gal-9 эпителиальными клетками активируется в ответ на воздействие различных провоспалительных триггеров. Высвобождение Gal-9 активирует Трег-клетки, что приводит к супрессии Th_2 -клеток и снижению как продукции $IL-4$ и $IL-5$, так и последующей активации эозинофильных гранулоцитов и IgE -продуцирующих В-клеток. Галектин-9 может связываться непосредственно с IgE и предотвращать комплексообразование антиген- IgE и дегрануляцию тучных клеток [43]. Лактоза, связываясь с Gal-9, отменяет его противоаллергическое действие.

Пищевая аллергия

Xi Chen и соавт. [5] предположили, что усиленная экспрессия Gal-9 в эпителиальных клетках кишечника у пациентов с пищевой аллергией может способствовать поддержанию аллергического статуса кишечника. Sander de Kivit и соавт. [18] продемонстрировали, что повышение уровня сывороточного Gal-9 в кишечных эпителиальных клетках у мышей, sensibilizированных молочной сывороткой, отрицательно коррелирует с гиперчувствительностью дыхательных путей и уровнем сывороточных протеаз тучных клеток.

Атопический дерматит

При обследовании 40 детей с клиническими проявлениями атопического дерматита, бронхиальной астмы, поллиноза, аллергии к белкам коровьего молока частота встречаемости генотипа С/С-13910 оказалась достоверно выше ($p = 0,039$), чем в общей популяции. Ни у кого из детей в данной выборке с генотипами С/Т-13910 или Т/Т-13910 не отмечалась аллергия к белкам коровьего молока [3].

Пищевой дисбаланс, обусловленный нарушением расщепления дисахарида лактозы, вызывает избыточный лактозозависимый бактериальный

рост, который может инициировать развитие мукозита с гиперплазией бокаловидных клеток, инфильтрацией собственной пластинки полиморфноядерными клетками, дезинтеграцией слизистой оболочки и мышечного слоя [29]. Сенсibilизация лимфоцитов в слизисто-ассоциированной лимфоидной ткани кишечника приводит к последующей их фиксации в слизистых оболочках других органов и коже [8].

У лиц с лактазной недостаточностью (ЛН) на кожных покровах и в кишечнике повышается количество колоний золотистого стафилококка, выделяющего суперантиген — триггер атопического дерматита [3].

Бронхиальная астма

Галектин-9 подавляет воспаление дыхательных путей и продукцию цитокинов Th_2 в мышечной модели бронхиальной астмы, предотвращая взаимодействие $CD44$ с гиалуроновой кислотой, миграцию активированных лимфоцитов и эозинофилов. Противоаллергический эффект Gal-9 был значительно выше, чем у Gal-3, Gal-4 и кетотифена. Уровень базофилов при введении sGal-9 и кетотифена соответственно составил 0,22 μm (7,3 мкг/мл) и 385 μm (119 мкг/мл). Интересен тот факт, что введение лактозы полностью отменяло эффекты Gal-9 [32].

Инсулинорезистентность

Избыток лактозы способствует уменьшению представительства Трег-клеток, которые обладают иммуносупрессивным действием, повышают чувствительность тканей к инсулину, уменьшают повреждение почек при сахарном диабете. При ожирении количество этих клеток пропорционально уменьшается в жировой ткани, увеличивается содержание Th_1 , макрофагов, продуцирующих соответственно $IFN-\gamma$ и $IL-1-\beta$, что приводит к инсулинорезистентности и гиперфагии [1, 41].

Gal-9 контролирует экспрессию клеточного рецептора транспортера глюкозы 2 (GLUT-2) на поверхности β -клеток поджелудочной железы. Gal-9 уменьшает скорость эндоцитоза и компартиментализацию GLUT-2, имеющего важное значение в глюкозоопосредованной секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы. Введение лактозы подавляет этот механизм [33].

Значение для развития ожирения избытка лактозы в диете

При избыточном введении лактозы накапливаются продукты промежуточного синтеза — свободные жирные кислоты (СЖК): ацетат (60 %), бутират (15–20 %), пропионат (20–25 %). СЖК, не ферментируемые кишечной микрофлорой, взаимодействуют с рецептором GPR41 энтероэндокринных клеток кишечника, вызывая повышение синтеза интестинального пептида YY, который замедляет время кишечного транзита и ослабляет чувство насыщения.

С учетом того, что СЖК обеспечивают более 10 % энергетической потребности организма, увеличение продолжительности их всасывания приводит к усилению адипогенеза, повышению уровня продукции лептина и снижению липолиза. Ацетат, являясь субстратом для синтеза холестерина, способствует развитию ожирения [7].

Возможности применения препаратов экзогенной лактазы

Дотационная терапия препаратами экзогенной лактазы, полученной из *Aspergillus oryzae*, представляет собой возможную терапевтическую стратегию для купирования симптомов ЛН и является патогномичным направлением лечения воспалительных и аллергических заболеваний [15, 46, 50].

Заключение

Избыточное содержание лактозы в диете может играть ключевую роль в развитии воспалительного и аллергического процессов у детей. Особенное влияние лактозы, содержащейся в диете, проявляется при лактазной недостаточности. Установлено, что выраженность клинических симптомов зависит от многих факторов: количества лактазы, сочетания употребления лактозы с другими продуктами, резидуальной активности лактазы, способности толстокишечной флоры к ферментации лактозы, индивидуальной чувствительности к продуктам ферментации лактозы.

Лактоза оказывает провоспалительное действие, конкурентно ингибируя Gal-9, который в результате связывания с Tim-3 способствует пролиферации Treg-клеток и подавлению Th₁-, Th₁₇-ассоциируемого ответа. Лактоза, ингибируя Gal-9, также стимулирует развитие аллергического воспаления. В связи с этим использование препаратов экзогенной лактазы, полученной из *Aspergillus oryzae* (AOL), может стать методом, предупреждающим развитие воспалительных, аллергических заболеваний. Препарат экзогенной лактазы, полученной из *Aspergillus oryzae* (AOL), выпускается в капсулах по 7 и 30 мг, а также в жидкой форме по 15 мл [2, 42]. Начальная доза фермента для детей от рождения до 2 лет составляет 700–750 МЕ на 100 мл молока. Если нет выраженного клинического эффекта в течение 3 суток, дозу фермента увеличивают до 1500 МЕ на 100 мл молока. Во время каждого кормления следует добавлять фермент в небольшое количество сцеженного грудного молока или молочной смеси (15 мл), с последующим докормом до необходимого объема, рассчитанного по возрасту ребенка. Детям от 2 до 7 лет необходимую дозу препарата лактазы 3000–9000 МЕ добавляют в подогретое до 30–40 °С молоко или молочную смесь и принимают через 10–15 минут после ферментации. Детям от 7 лет и старше рекомендуемую дозу фермента лактазы 9000–15 000 МЕ необходимо принимать перорально одновременно с употреблением лактозосодержащих продуктов.

Список литературы

1. Абатуров А.Е. Введение в иммунологию инфекционного процесса для педиатров и врачей общей практики — семейной медицины / А.Е. Абатуров, Е.А. Агафонова, О.Н. Герасименко, Е.Л. Кривуша. — К.: Джулия Принт, 2012. — 172.
2. 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): 51-62.
3. Делягин В.М. Полиморфизм гена лактазы у детей с atopическими заболеваниями / В.М. Делягин, К.Г. Казраманова, Е.Г. Шугурина, И.В. Сичинава, М.В. Соколова, С.А. Боринская и др. // Педиатрия. 2008; 87 (4): 16-24.
4. Barjon C. A novel monoclonal antibody for detection of galectin-9 in tissue sections: application to human tissues infected by oncogenic viruses / C. Barjon, T. Niki, B. Verillaud et al. // Infectious agents and cancer. 2012; 7: 16. doi: 10.1186/1750-9378-7-16.
5. Chen X. Intestinal epithelial cells express galectin-9 in patients with food allergy that plays a critical role in sustaining allergic status in mouse intestine / X. Chen, C.H. Song, Z.Q. Liu, B.S. Feng et al. // Allergy. 2011; 66: 1038-1046. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02585.x.
6. Chou F.C. Attenuation of Th1 response through galectin-9 and T-cell Ig mucin 3 interaction inhibits autoimmune diabetes in NOD mice / F.C. Chou, S.J. Shieh, H.K. Sytwu // Eur. J. Immunol. 2009; 39 (9): 2403-2511. doi: 10.1002/eji. 200839177.
7. Cox L.M. Pathways in microbe-induced obesity / L.M. Cox, J.M. Blaser // Cell Metab. 2013; 17 (6): 883-894. doi: 10.1016/j.cmet.2013. 05.004.
8. Enattah N. Identification of a variant associated with adult type hypolactasia / N. Enattah, T. Sahi, E. Savilahti et al. // Nat. Genetic. 2002; 30: 233-237. doi: 10.1038/ng826.
9. Geng H. Soluble form of T cell Ig mucin 3 is an inhibitory molecule in T cell-mediated immune response / H. Geng, G.M. Zhang, D. Li, H. Zhang et al. // J. Immunol. 2006; 176 (3): 1411-20. doi: 10.4049/jimmunol.176.3.1411.
10. Golden-Mason L. Negative immune regulator Tim-3 is overexpressed on T cells in hepatitis C virus infection and its blockade rescues dysfunctional CD4+ and CD8+ T cells / L. Golden-Mason, B.E. Palmer, N. Kassam et al. // J. Virol. 2009 Sep; 83 (18): 9122-30. doi: 10.1128/JVI.00639-09.
11. Gorman J.V. Regulation of T cell responses by the receptor molecule Tim-3 / J.V. Gorman, J.D. Colgan // Immunol. Res. 2014; 59 (1-3): 56-65. doi: 10.1007/s12026-014-8524-1
12. Gumperz J.E. Functionally distinct subsets of CD1d-restricted natural killer T cells revealed by CD1d tetramer staining / J.E. Gumperz, S. Miyake, T. Yamamura, M.B. Brenner // J. Exp. Med. 2002 Mar 4; 195 (5): 625-36. doi: 10.1084/jem.20011786.
13. Haining W.N. Thinking inside the box: how T cell inhibitory receptors signal / W.N. Haining // Nat. Med. 2012 Sep; 18 (9): 1338-9. doi: 10.1038/nm.2921.
14. Han G. Tim-3: an activation marker and activation limiter of innate immune cells / G. Han, G. Chen, B. Shen, Y. Li // Front Immunol. 2013 Dec 10; 4: 449. doi: 10.3389/fimmu.2013.00449.
15. Hassan H.Y. Genetic diversity of lactase persistence in East African populations / H.Y. Hassan, A. van Erp, M. Jaeger, H. Tahir // BMC Res Notes. 2016, Jan 4; 9 (1): 8. doi: 10.1186/s13104-015-1833-1.
16. Jacobs J. Immune Checkpoint Modulation in Colorectal Cancer: What's New and What to Expect / J. Jacobs, E. Smits, F. Lardon, P. Pauwels, V. Deschoolmeester // J. Immunol. Res. 2015; 2015: 158038. doi: 10.1155/2015/158038.
17. 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: 283. doi: 10.1186/1471-2407-6-283
18. de Kivit S. Galectin-9 induced by dietary synbiotics is involved in suppression of allergic symptoms in mice and humans / S. de Kivit, E. Saeland, A.D. Kraneveld, H.J.G. van de Kant et al. // *Allergy*. 2012; 67: 343-352. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02771.x.
19. Koguchi K. Dysregulated T cell expression of TIM3 in multiple sclerosis / K. Koguchi, D.E. Anderson, L. Yang et al. // *J. Exp. Med*. 2006 Jun 12; 203 (6): 1413-8. doi: 10.1084/jem.20060210.
20. Kurose Y. Serum galectin-9 levels are elevated in the patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease / Y. Kurose, J. Wada, M. Kanzaki et al. // *BMC Nephrol*. 2013 Jan 22; 14: 23. doi: 10.1186/1471-2369-14-23.
21. Lee J. Expression of human TIM-3 and its correlation with disease activity in rheumatoid arthritis / J. Lee, J.M. Oh, J.W. Hwang, J.K. Ahn et al. // *Scand. J. Rheumatol*. 2011; 40 (5): 334-40. doi: 10.3109/03009742.2010.547871.
22. Leitner J. TIM-3 Does Not Act as a Receptor for Galectin-9 / J. Leitner, A. Rieger, W.F. Pickl, G. Zlabinger // *PLoS*. 2013 March 21. doi: 10.1371/journal.ppat.100325.
23. 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.
24. Li X. Involvement of T cell Ig Mucin-3 (Tim-3) in the negative regulation of inflammatory bowel disease / X. Li, G. Chen, Y. Li et al. // *Clin. Immunol*. 2010 Feb; 134 (2): 169-77. doi: 10.1016/j.clim.2009.09.012.
25. Li Y. The N- and C-terminal carbohydrate recognition domains of galectin-9 contribute differently to its multiple functions in innate immunity and adaptive immunity / J. Feng, S. Geng, H. Wei et al. // *Mol. Immunol*. 2011; 48: 670-677. doi: 10.1016/j.molimm.2010.11.011
26. Liberal R. The impaired immune regulation of autoimmune hepatitis is linked to a defective galectin-9/tim-3 pathway / R. Liberal, C.R. Grant, B.S. Holder et al. // *Hepatology*. 2012 Aug; 56 (2): 677-86. doi: 10.1002/hep.25682.
27. Ma C.J. Cis-Association of Galectin-9 with Tim-3 Differentially Regulates IL-12/IL-23 Expressions in Monocytes via TLR Signaling / C.J. Ma, G.Y. Li, Y.Q. Cheng et al. // *PLoS One*. 2013, Aug 14; 8 (8): e72488. doi: 10.1371/journal.pone.0072488. eCollection 2013.
28. Madireddi S. Galectin-9 controls the therapeutic activity of 4-1BB-targeting antibodies / S. Madireddi, S.Y. Eun, S.W. Lee, I. Nemčovičová // *J. Exp. Med*. 2014; 211 (7): 1433-48. doi: 10.1084/jem.20132687.
29. 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: 16976-16984. doi: 10.1074/jbc.273.27.16976.
30. Mitra S. Histological changes in intestine in semichronic diarrhea induced lactose enriched diet in rats: effect of Diarex Vet / S. Mitra, S. Ashisha, V. Udupa, S. Sheshadri // *Ind. J. of Exp. Biol*. 2003; 41: 21-215. PMID: 15267149.
31. Mrizak D. Effect of nasopharyngeal carcinoma-derived exosomes on human regulatory T cells / D. Mrizak, N. Martin, C. Barjon, A.S. Jimenez-Pailhes et al. // *J. Natl. Cancer. Inst*. 2015; 107: 363. doi: 10.1093/jnci/dju363.
32. Niki T. Galectin-9 is a high affinity IgE-binding lectin with anti-allergic effect by blocking IgE-antigen complex formation / T. Niki, S. Tsutsui, S. Hirose, S. Aradono et al. // *J. Biol. Chem*. 2009; 284: 32344-32352. doi: 10.1074/jbc.M109.035196.
33. Norling L.V. Endogenous galectins and the control of the host inflammatory response / L.V. Norling, M. Perretti, D. Cooper // *J. Endocrinol*. 2009; 201 (2): 169-84. doi: 10.1677/JOE-08-0512.
34. Oomizu S. Cell surface galectin-9 expressing th cells regulate th17 and foxp3 (+) treg development by galectin-9 secretion / S. Oomizu, T. Arikawa, T. Niki, T. Kadowaki // *PloS One*. 2012; 7: e48574. doi: 10.1371/journal.pone.0048574.
35. Paasela M. Lactose inhibits regulatory T-cell-mediated suppression of effector T-cell interferon- γ and IL-17 production / M. Paasela, K.-L. Kolho, O. Vaarala et al. // *Br. J. Nutr*. 2014; 112 (11): 1819-1825. doi: 10.1017/S0007114514001998.
36. Rahman A.N. TIM-3 and Its Immunoregulatory Role in HIV Infection / A.N. Rahman, K. Clayton, S. Mujib, I.W. Fong, M.A. Ostrowski // *J. Clin. Cell Immunol*. 2012; 7: 007. doi: 10.4172/2155-9899.S7-007.
37. Raithel M. The malabsorption of commonly occurring mono and disaccharides: levels of investigation and differential diagnoses / M. Raithel, M. Weidenhiller, A.F. Hagel, U. Hetterich et al. // *DtschArztebl. Int*. 2013; 110 (46): 775-782. doi: 10.3238/arztebl.2013.0775.
38. Sakuishi K. Emerging Tim-3 functions in antimicrobial and tumor immunity / K. Sakuishi, P. Jayaraman, S.M. Behar, A.C. Anderson et al. // *Trends Immunol*. 2011 Aug; 32 (8): 345-9. doi: 10.1016/j.it.2011.05.003.
39. Sakaguchi S. Foxo1 and Foxo3 help Foxp3 / S. Sakaguchi, N. Ohkura // *Immunity*. 2010; 33 (6): 835-7. doi: 10.1016/j.immuni.2010.12.004.
40. Sehrawat S. Galectin-9/TIM-3 Interaction Regulates Virus-Specific Primary and Memory CD8+T Cell Response / S. Sehrawat, P.B.J. Reddy, N. Rajasagi, A. Suryawanshi et al. // *PLoS Pathog*. 2010; 6 (5): e1000882. doi: 10.1371/journal.ppat.1000882.
41. Shevach E.M. iTregs, pTregs, and iTregs: similarities and differences / E.M. Shevach, A.M. Thornton // *Immunol Rev*. 2014; 259 (1): 88-102. doi: 10.1111/imr.12160.
42. Su E.W. Galectin-9 regulates T helper cell function independently of Tim-3 / E.W. Su, S. Bi, L.P. Kane // *Glycobiology*. 2011; 21: 1258-1265. doi: 10.1093/glycob/cwq214.
43. Sziksz E. Galectin-9: a suppressor of food allergy? / E. Sziksz, A. Vannay, A. Haczk // *Allergy*. 2012; 67 (3): 293-5. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02774.x.
44. Tang Z.H. Tim-3/galectin-9 regulate the homeostasis of hepatic NKT cells in a murine model of nonalcoholic fatty liver disease / Z.H. Tang, S. Liang, J. Potter et al. // *J. Immunol*. 2013 Feb 15; 190 (4): 1788-96. doi: 10.4049/jimmunol.1202814.
45. Vignali D.A. How regulatory T cells work / D.A. Vignali, L.W. Collison, C.J. Workman // *Nat. Rev. Immunol*. 2008; 8 (7): 523-32. doi: 10.1038/nri2343.
46. de Vrese M. A combination of acid lactase from *Aspergillus oryzae* and yogurt bacteria improves lactose digestion in lactose maldigesters synergistically: A randomized, controlled, double-blind cross-over trial / M. de Vrese, C. Laue, B. Offick, E. Soeth, F. Reppening et al. // *Clin. Nutr*. 2015 Jun; 34 (3): 394-9. doi: 10.1016/j.clnu.2014.06.012.
47. Wiersma V.R. Therapeutic potential of Galectin-9 in human disease / V.R. Wiersma, M. de Bruyn, W. Helfrich, E. Bremer // *Med. Res. Rev*. 2013; 33: 102-126. doi: 10.1002/med.20249.
48. Wu C. Galectin-9-CD44 interaction enhances stability and function of adaptive regulatory T cells // *Immunity*. 2014; 41 (2): 270-82. doi: 10.1016/j.immuni.2014.06.011.
49. Yoshida H. Interleukin-1 β stimulates galectin-9 expression in human astrocytes / H. Yoshida, T. Imaizumi, M. Kumagai, K. Kimura et al. // *Neuroreport*. 2001; 12: 3755-3758. doi: 10.1371/journal.pone.0009504.
50. Zhao Q. High level production of β -galactosidase exhibiting excellent milk-lactose degradation ability from *Aspergillus oryzae* by codon and fermentation optimization / Q. Zhao, F. Liu, Z. Hou, C. Yuan, X. Zhu // *Appl Biochem Biotechnol*. 2014 Mar; 172 (6): 2787-99. doi: 10.1007/s12010-013-0684-2.
51. Zhu C. (2005) The Tim-3 ligand galectin-9 negatively regulates T helper type 1 immunity / C. Zhu, A.C. Anderson, A. Schubart, H. Xiong et al. // *Nat. Immunol*. 2005; 6: 1245-1252. doi: 10.1038/ni1271.

Абатуров О.Є., Нікуліна А.О.
ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства
охорони здоров'я України», м. Дніпропетровськ, Україна

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ НАДЛИШКОВОГО ВМІСТУ ЛАКТОЗИ У ДІЄТІ (частина 2)

Резюме. В статті на підставі літературних даних викладені уявлення про клінічне значення надмірного вмісту лактози в дієті. Лактоза є інгібітором β -галактозидзв'язуючого протеїну — галектину-9 (Gal-9), який регулює внутрішньоклітинний метаболізм (клітинний ріст, запалення, імунну відповідь, апоптоз). Лактоза, конкурентно зв'язуючись з Gal-9, скасовує запуск сигнального механізму Gal-9/Tim-3 і посилює проліферацію Т-хелперних клітин 1-го та 17-го типу. Це призводить до загострення запальних процесів. Надлишок лактози сприяє зменшенню представництва Трег-клітин, що володіють імуносупресивною дією, і підвищує інсулінорезистентність. Лактоза інгібує взаємодію Gal-9 з імуноглобуліном Е та гіалуронзв'язуючою молекулою CD44 і сприяє алергічним проявам. Наведено можливості використання препаратів екзогенної лактази для патогномонічного лікування запальних та алергічних захворювань у дітей з лактазною недостатністю.

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

Abaturov O.Ye., Nikulina A.O.
State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of the
Ministry of Healthcare of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine

CLINICAL SIGNIFICANCE OF EXCESS LACTOSE IN THE DIET (Part 2)

Summary. The article on the basis of published data presents the ideas about the clinical significance of excess lactose in the diet. Lactose is a specific inhibitor of β -galactoside-binding protein — galectin-9 (Gal-9) which regulates the intracellular metabolism (cell growth, inflammation, immune response, apoptosis). Lactose, competitively binding to Gal-9, prevents activation of Gal-9/TIM-3-associated signaling pathways that promotes proliferation of the T-helper 1 and 17 cells, causing the induction of inflammation. Excess lactose reduces Treg-cells representation, which have immunosuppressive action, and increases insulin resistance. Lactose inhibits the interaction of Gal-9 with immunoglobulin E and hyaluronan-binding molecule CD44 and contributes to allergic manifestations. The limitations of using exogenous lactase preparations for pathognomonic treatment of inflammatory and allergic diseases in children with lactase deficiency are presented.

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