

35. Pimentel M. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. a double-blind, randomized, placebo-controlled study / M. Pimentel, E.J. Chow, H.C. Lin // *Am J Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 98. – P. 412–419.

36. Rasinpera H. Molecularly defined adult-type hypolactasia in school-aged children with a previous history of cow's milk allergy / H. Rasinpera, K. Saarinen, A. Pelkonen, I. Jarvela, E. Savilahti, K.L. Kolho // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12. – P. 2264–8.

37. Sterch E.S. Biogenesis of intestinal lactase-phlorizin hydrolase in adults with lactose intolerance. Evidence for reduced biosynthesis and slowed-down maturation in enterocytes / E.S. Sterch, P.R. Mills, J.A. Fransen // *Journal of Clinical Investigation.* – 1990. – Vol. 86< N 4. – P. 1329–1337.

38. Wiser Mark Intestinal Protozoa // Tulane University. Retrieved (August 30, 2007). – 2008. – N01. – P. 31.

39. Zhao J., Fox M., Cong Y., Chu H., Shang Y., Fried M., Dai N. Lactose intolerance in patients with chronic functional diarrhoea: the role of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Apr;31(8):892-900.

РОЛЬ ГАЛЕКТИНА 9 ПРИ ОЖИРЕНИИ У ДЕТЕЙ С ПОЛИМОРФИЗМАМИ ГЕНА ЛАКТАЗЫ

Абатуров А.Е., Никулина А.А.

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

Резюме. В статье на основании литературных данных изложены представления о функционировании факторов, инициирующих инсулинорезистентность при ожирении у детей, обусловленных генетически детерминированной мальабсорбцией лактозы. Лактоза, конкурируя с галектином-9, отменяет запуск сигнального механизма Gal-9/Tim-3 и играет решающую роль в супрессии избыточной продукции Т-хелперов (Th₁ и Th₁₇). Это приводит к усилению пролиферации Т-клеток и обострению воспалительных процессов. В данной работе планируется оценка эффективности и обоснование целесообразности применения препаратов экзогенной лактазы при лечении ожирения с лактазной недостаточностью у детей.

Ключевые слова: лактазная недостаточность, ожирение, галектин 9, лактаза

Abstract. In the paper based on published data there are ideas provided about the functioning of factors that initiate insulin resistance in obese children,

genetically determined by lactose malabsorption. Lactose, competitively binding to galectin-9, cancels start signaling mechanism Gal-9/Tim-3 and plays a crucial role in suppressing excessive production of T-helper cells (Th1 and Th17). This results in enhanced T-cell proliferation and exacerbation of chronic inflammation. In this work there is an assessment scheduled of the efficiency and rationale for using the exogenous lactase medications for the treatment of obesity with lactase deficiency in children.

Key words: lactase deficiency, galectin-9, obesity, lactase.

Введение

Ожирение – это наиболее распространенное хроническое заболевание в мире, регистрируется в пределах от 25 до 53,5% среди взрослого населения и 12-14% – среди детской популяции. Ожирение определяется Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в качестве глобальной эпидемии XXI века [19]. Наиболее высокая распространенность ожирения и избыточного веса отмечается в экономически развитых странах. По данным ВОЗ (2010) в Северной и Южной Америке, Восточном Средиземноморье данные показатели составили 30–40%, в Европе – 20–30%, Юго-Восточной Азии, западной части Тихого океана и африканских регионах 10–20%.

За последние 20 лет заболеваемость ожирением среди детского населения удвоилась и приобрела важное медико-социальное значение [36]. Детское и подростковое ожирение, пролонгированное во взрослом возрасте имеет гораздо более тяжелое течение, сопровождается более высокими показателями избыточного веса и частоты сопутствующих осложнений, чем ожирение, имеющее дебют в зрелом возрасте. У детей ожирение характеризуется смешанным гиперпластически-гипертрофическим типом: даже при снижении веса тела отмечается уменьшение объема, но не количества адипоцитов. Поэтому, дети, страдающие ожирением с 1–2 летнего возраста, имеют значительно большее количество адипоцитов в пубертате, чем их сверстники без ожирения в раннем возрасте [3].

С ростом ожирения отмечается увеличение распространенности тесно связанных с ним заболеваний: сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии, атеросклероза, ишемической болезни сердца, а также патологии, обусловленной тучностью (депрессии, легочной недостаточности, синдрома обструктивного апноэ, остеоартрозов, жирового гепатоза, желчнокаменной болезни, подагры, бесплодия и высокого риска рака эндометрия, шейки матки, яичников, молочных желез) [6, 25, 33, 34].

Почти у 60% взрослых, абдоминальное ожирение, начавшееся в детстве, продолжало прогрессировать и привело к метаболическому синдрому, с высоким, в 1,7 раза выше, чем при нормальном весе, кардиоваскулярным

риском и пятикратным увеличением риска формирования сахарного диабета 2 типа [21].

Все это не только ухудшает качество жизни больного, но и ведет к ранней инвалидизации и преждевременной летальности. Смертность среди больных с морбидными формами ожирения в возрасте 25–30 лет в 12 раз выше, чем среди их сверстников с нормальным весом [5, 22].

Доказано, что при похудении на 10% от исходного веса тела, риск развития сердечно-сосудистой патологии снижается на 9%, сахарного диабета на 44%, а смертность от онкологических заболеваний, связанных с ожирением – на 40%, общая летальность – на 20% [19].

Таким образом, проблема ранней диагностики, лечения и профилактики инсулинорезистентности при ожирении, как предпосылки развития различных хронических заболеваний во взрослом возрасте становится одной из важнейших задач педиатрии. Профилактика ожирения, как процесса нарушения энергетического баланса, должна начинаться с рождения ребенка с максимальной поддержки грудного вскармливания и рациональной организации пищевого поведения семьи в целом, которая зависит от фенотипа личности ребенка и его родителей, обусловленных полиморфизмами гена лактазы (SNP LCT).

Лактазная недостаточность: терминология, роль при ожирении у детей

В последние годы активно изучаются и были установлены взаимосвязи между полиморфизмами гена лактазы (rs 4988225) и индивидуальными особенностями формирования пищевого поведения, обусловленными лактазной недостаточностью (ЛН) [15, 22].

Лактазная недостаточность (lactase deficiency) – врожденный или приобретенный дефицит (гиполактазия) или полное отсутствие (алактазия) лактазы-флоризин-гидролазы (LCT), фермента, который экспрессируется в щеточных кайме кишечных ворсинок энтероцитов (с максимальным уровнем экспрессии в тощей кишке) и обеспечивает гидролиз лактозы до двух моносахаридов - глюкозы и галактозы, способных абсорбироваться интестинальными энтероцитами [1, 2].

Лактозная непереносимость (лактозная интолерантность, lactose intolerance) – клинически манифестный вариант ЛН, симптомокомплекс (диарея, боль в животе, метеоризм и/или вздутие живота), возникающий после употребления лактозы у индивидуумов с мальабсорбцией лактозы и не проявляющийся при употреблении плацебо. Характерная симптоматика является результатом осмотического эффекта и бактериальной ферментации неадсорбированной лактозы в толстом кишечнике с образованием короткоцепочечных жирных кислот и газов (CO₂, CH₄, H₂) [43].

Мальабсорбция лактозы – неэффективность всасывания лактозы, нарушение адсорбции (всасывания) лактозы, является результатом пониженной способности к усвоению (расщеплению) лактозы (мальдигестии лактозы) вследствие ЛН. Примерно у 30–50% пациентов сопровождается симптомами лактозной интолерантности [1].

Лактазная недостаточность первичная взрослого типа, конституциональная ЛН (лактазная неперсистенция, lactase nonpersistence) – снижение активности лактазы в результате естественного матурационного подавления экспрессии *LCT*, наследуемое аутосомно-рецессивно, обусловлено полиморфизмом *C/T-13910* или *G/A-22018* регуляторного элемента *MCM6* гена лактазы после введения прикорма в рацион ребенка.

Лактазная персистенция или лактозная толерантность (lactase persistence or lactose tolerance) – сохранение высокой активности фермента лактазы в зрелом возрасте, вследствие отсутствия матурационного подавления экспрессии *LCT*, наследуемое по аутосомно-доминантному типу, обусловлено полиморфизмом *C/T-13910* или *G/A-22018* регуляторного энхансера *MCM6* гена лактазы после введения прикорма в рацион ребенка.

Считается, что изменение определенных нуклеотидов в энхансере *MCM6* (minichromosome maintenance complex component 6) гена, кодирующего фермент лактазу, может стать причиной провоспалительного иммунного ответа по Th_1 - и Th_{17} - типу, вследствие мальабсорбции лактозы [11;18; 39]. При гиполактазии, у детей европейской популяции, с генотипом *C/C 13910* (первичная ЛН взрослого типа), или генотипом *C/T 13910* (склонность к вторичной ЛН), лактоза ингибирует галектин 9, основной лиганд рецептора клеточного апоптоза $Tim-3$ (Т-клеточный иммуноглобулин и домен 3 муцина) [7, 23]. При мальабсорбции лактозы, отменяется запуск сигнального механизма $Cal-9/Tim-3$ и усиливается пролиферация Т-хелперов 1-го и 17-го типов [10–12, 15, 27]. Следовательно, отмечается пролонгация воспаления, накопление в висцеральной жировой ткани провоспалительных макрофагов, снижение Т-регуляторных лимфоцитов, имеющих мощное иммуносупрессирующее действие, увеличение инсулинорезистентности и гиперфагии [4, 13, 20, 30].

Структура, экспрессия и функции галектина 9

Галектины, в частности 1, 3, 9 и 12 типов (Гал-1, Гал-3, Гал-9 и Гал-12) играют важную роль в регуляции жирового обмена (адипогенеза, инсулинорезистентности) [40]. При взаимодействии с гликанами, галектины индуцируют клеточные реакции, включая продукцию цитокинов и других медиаторов воспаления, регуляцию клеточного цикла, адгезии, миграции, пролиферации и апоптоза [29, 31].

За счет областей рекогниции углеводов С- и N-концевых доменов галектины взаимодействуют с гликолипидами и гликопротеидами плазмолеммы, экстрацеллюлярного матрикса, цитоплазматическими и ядерными протеинами. В отличие от цитокинов, галектины не имеют специфических рецепторов на клеточной оболочке, обладают высоким аффинитетом к лактозе, формируют липополисахаридные комплексы (галектин - гликановые «решетки»).

Галектин 9 (Gal-9), иначе описываемый как, опухолевый антиген NOM-HD-21, HUAT, LGALS9A, экалектин, белковый транспортер уратного канала, O00182, B4DWP7_HUMAN, F8W9W4_HUMAN, J3KS82_HUMAN, J3QKK6_HUMAN является галектином типа «тандем-повтора».

Молекула Gal-9 состоит из 355 аминокислот, молекулярная масса 39,5 кДа, представлена двумя высоко гомологичными доменами (N- и C-CRD), соединенными пептидным мостиком. Изоформа средней длины с молекулярным весом 35,9 кДа (галектин-9M) соответствует подлинному Gal-9 [11].

В базальном физиологическом состоянии в клетках большинства тканей организма характерен низкий уровень экспрессии гена *LGALS9*. Наиболее высокий уровень экспрессии *LGALS9* отмечается в толстом кишечнике, легких, костном мозге, лимфоузлах, тимусе, печени, почках, эндокринных железах, плаценте, кожи, гладких мышцах, жировой ткани [35].

Выраженное возрастание секреции Gal-9 наблюдается под влиянием цитокинов Th₁ иммунного ответа, особенно IFN- γ у большинства клеток. Уровень синтеза мРНК Gal-9 под влиянием IFN- γ увеличивается в 22 раза [17]. В качестве дополнительного модулятора экспрессии гена *LGALS9* для астроцитов, выступает интерлейкин-1 β (IL-1 β), а для эозинофилов – интерлейкин -5 (IL-5) [26; 41].

Активный синтез Gal-9 осуществляют: 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 [35].

Влияние галектина 9 на хронический воспалительный процесс

Специфическим лигандом для фагоцитарного рецептора клеточного апоптоза Tim-3 является галектин 9. Gal-9/Tim-3 существует как негативный регуляторный механизм для предотвращения неактуальных иммунных реакций. В зависимости от *транс*- или *цис*-ассоциации с рецептором Tim-3, галектин 9, проявляет плейотропную иммунную активность. Внутриклеточный Gal-9, в результате *цис*-взаимодействия с Tim-3, активирует выброс провоспалительных цитокинов. Внеклеточный растворимый Gal-9

оказывает цитокиноподобный проапоптотический эффект, связанный с *транс*-ассоциацией с Tim-3-экспрессирующими клетками [11; 23].

В результате апоптоза Th₁-клеток снижается выработка цитокинов: IFN- γ , IL-2, IL-3, IL-12, TNF- α , TNF- β , лимфотоксина, обеспечивается противовоспалительный эффект. При апоптозе Th₁₇-клеток возникает, соответственно, снижение синтеза IL-6, IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-23, TNF- β , с последующим торможением аутоиммунного процесса [27].

Интерлейкин-индуцируемая Т-клеточная киназа (ITK-SH₂) вызывает фосфорилирование тирозинового остатка (γ^{265}) эндодомена Tim3-SH₂. В итоге, ингибируется фосфорилирование фактора транскрипции STAT1, который обеспечивает синтез фактора созревания цитотоксических лимфоцитов (IL-12). Одновременно активируется фактор транскрипции STAT3, индуцирующий ген IL-23, с последующей пролиферацией Т-регуляторных клеток (Treg, CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺) и индукцией апоптоза Th₁- и Th₁₇-клеток. Натуральные регулирующие Т-клетки экспрессируют поверхностный маркер CD25 и продукт транскрипционного гена - репрессора Foxp3 (forkhead бокс P3), характеризуются мощным и естественным иммуносупрессирующим действием. CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg-клетки *in vitro* и *in vivo* супрессируют активацию, пролиферацию и эффекторные функции CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, натуральных киллеров (NK) и натуральных киллерных Т-клеток (NKT), В- и антиген-презентирующих клеток (APC), табл. 1.

Таблица 1. Экспериментальные модели, презентующие протективную роль Гал-9 при хроническом воспалительном процессе

Автор исследования	Суть эксперимента	Результат	Примечание
Uchida Y. et al., 2010, США [37]	Блокада Gal-9/Tim-3 пути с использованием моноклональных антител (анти-Tim-3 или анти-Gal-9)	Увеличение воспалительного повреждения печени, локальной инфильтрации нейтрофилами, накопления Т-клеток и макрофагов, апоптоза гепатоцитов. Повышение секреции IFN- γ , TNF и IL-6 с Cop A-стимулированных макрофагов /Т-клеток	Gal-9/Tim-3 путь оказывает протективное противовоспалительное действие
Lv K. et al., 2012, Китай [14]	Однократная инъекция Gal-9 в мышиную модель при повреждении печени,	Элиминация активированных CD4 ⁺ эффекторных Т-клеток, нарушение синтеза и/или секреции провоспалительных цитокинов	

	вызванном Con A		
Tang Z. H. et al., 2013, Китай [34]	Использовани е экзогенного Gal-9 в мышинных моделях, с индуцирован ным диетой жировым гепатозом	Индукция апоптоза в NKT- клетках, активация Tim-3- экспрессирующих клеток Купфера, повышение секреции IL-15, с вторичной пролиферацией гепатоцитов.	Ограничение воспалительной реакции

При синергической стимуляции TLR, внутриклеточный Gal-9, в результате *cis*-взаимодействия с Tim-3, активно транслоцируется в клеточное ядро. В результате связывания с фактором транскрипции NF-IL6, Gal-9 индуцирует секрецию провоспалительных цитокинов IL-1 α , IL-1 β , и IFN- γ [23].

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.

Лактоза – специфический ингибитор галектина 9

Лактоза выполняет роль специфического ингибитора галектина 9. В различных экспериментальных условиях доказано, что добавление лактозы, нокаут гена или нейтрализация белка Gal-9 приводит к усилению воспалительных реакций, в то время как заместительная терапия с использованием Gal-9 оказывает противоположное действие, например, защищает от развития сахарного диабета 2 типа у NOD-T_{1/2} трансгенных мышей [4, 20]. 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 [28].

Лактоза подавляет активацию Tim-3 и выполняет роль триггера иммунных ответов по Th₁- и Th₁₇-му пути, связываясь с Gal-9. В итоге, происходит усиление клеточно-опосредованных провоспалительных процессов, реакций гиперчувствительности замедленного типа, поддерживающих хроническое воспаление, с возможной индукцией аутоиммунных заболеваний. Избыток лактозы способствует уменьшению представительства Treg-клеток, которые

обладают иммуносупрессивным действием, запуская фактор транскрипции рецептора активации пролиферации пероксисом γ (критический медиатор липолиза жировой ткани), повышают чувствительность тканей к инсулину, уменьшают повреждение почек при сахарном диабете. При ожирении количество этих клеток пропорционально уменьшается в жировой ткани, увеличивается содержание Th₁, макрофагов, продуцирующих соответственно IFN- γ и IL-1- β , что приводит к инсулинорезистентности и гиперфагии [1, 30].

В данном случае в основе резко выраженной Th₁- и Th₂- реакции, возможно, лежит лактозо-ассоциированное снижение супрессорной активности Treg-клеток. Установлено, что в физиологических условиях Treg-клетки (CD4⁺CD25⁺CD127⁻) *in vitro* способствуют подавлению секреции IFN- γ (3,9–8,8 нг/мл, N=20; P=0,003) Th₁-клетками и IL-17 (0,64–0,83 нг/мл, N=15; P=0,04) Th₁₇-клетками. В то время как в присутствии лактозы Treg-клетки теряют способность ингибировать секрецию IFN- γ 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) [23].

Мальабсорбция лактозы способствует накоплению в кишечнике продуктов промежуточного синтеза – свободных жирных кислот (СЖК): ацетата (60%), бутирата (15–20%), пропионата (20–25%). СЖК замедляют время кишечного транзита и ослабляют чувство насыщения, взаимодействуя с рецептором GRP41 энтероэндокринных клеток кишечника, вызывают повышение синтеза интестинального пептида YY. Увеличение продолжительности всасывания СЖК приводит к усилению адипогенеза, повышению уровня продукции лептина и снижению липолиза. СЖК обеспечивают более 10% энергетической потребности организма. Ацетат, являясь субстратом для продукции холестерина, способствует развитию ожирения. Бутират инициирует синтез провоспалительных цитокинов [4].

Gal-9 администрирует экспрессию клеточного рецептора транспортера глюкозы 2 (GLUT-2) на поверхности β -клеток поджелудочной железы, а введение лактозы ингибирует данный процесс. Gal-9 снижает скорость эндцитоза и компартаментализацию GLUT-2, имеющего важное значение в глюкозоопосредованной секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы [20].

Возможность использования препаратов экзогенной лактазы при ожирении с ЛН у детей

Американской ассоциацией по изучению ожирения у детей доказано, что эффективность использования стандартной лечебной программы, которая включала диету и физические нагрузки составляла 50%, а по оценкам экспертов только 5% пациентов смогли достичь долгосрочных результатов без медикаментозной поддержки, 60% – не мотивированы на уменьшение

лишнего веса. Использование лекарственных средств (анорексигенных, ингибиторов жирорастворимых ферментов, усилителей термогенеза), предназначенных для лечения ожирения у взрослых, в детской практике недопустимо. Поэтому вопрос о медикаментозном управлении хроническим воспалительным процессом при ожирении у детей с полиморфизмами гена лактазы остается открытым [19]

Дотационная терапия препаратами экзогенной лактазы полученной из *Aspergillus oryzae* представляет собой возможную терапевтическую стратегию для купирования симптомов ЛН и является патогномоничным направлением лечения хронического воспалительного процесса при ожирении [8, 38, 42].

Литература

1. Abaturov A.A., Nikulina A.A., Petrenko L.L. [The role of lactase deficiency in children]. *International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2015; 2(7): 51-62. Russian.
2. Abaturov A.A., Stepanova Yu.Yu., Nikulina A.A. [Persistence and lack of lactase]. *Pediatrics. Eastern Europe*. 2015; 3(11): 31-43. Russian.
3. Chou F.C., Shieh S.J., Sytwu H.K. Attenuation of Th1 response through galectin-9 and T-cell Ig mucin 3 interaction inhibits autoimmune diabetes in NOD mice. *Eur. J. Immunol*. 2009; 39(9):2403-2511. doi: 10.1002/eji. 200839177.
4. Flegal K.M., Kit B.K., Orpana H., Graubard B.I. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013;309(1):71–82. doi: 10.1001/jama.2012.113905. pmid:23280227
5. Gallicchio L., McSorley M.A., Newschaffer C.J., Huang H.Y., Thuita L.W., Hoffman SC, et al. Body mass, polymorphisms in obesity-related genes, and the risk of developing breast cancer among women with benign breast disease. *Cancer Detection and Prevention*. 2007; 31(2):95-101. Epub 2007 Apr 10. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.cdp.2007.02.004
6. Gorman J.V., Colgan J.D. Regulation of T cell responses by the receptor molecule Tim-3. *Immunol Res*. 2014; 59(1-3):56-65. doi:10.1007/s12026-014-8524-1
7. Hassan H.Y., van Erp A., Jaeger M., Tahir H. Genetic diversity of lactase persistence in East African populations. *BMC Res Notes*. 2016, Jan 4;9(1):8. doi: 10.1186/s13104-015-1833-1.
8. Heaney R.P. Dairy in take, dietary adequacy, and lactose intolerance. *Adv. Nutr*. 2013; 4(2):151-156. doi: 10.3945/an.112.003368.
9. Leitner J., Rieger A., Pickl W.F., Zlabinger G. TIM-3 Does Not Act as a Receptor for Galectin-9. *PLOS*. 2013 March 21. doi: 10.1371/journal.ppat.100325.

10. Lhuillier C., Barjon C., Niki T., Gelin A. et al. 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. *J. Biol. Chem.* 2015 May 6; pii: jbc.M115.661272.
11. Li Y., Feng J., Geng S., Wei H. et al. The N- and C-terminal carbohydrate recognition domains of galectin-9 contribute differently to its multiple functions in innate immunity and adaptive immunity. *Mol Immunol.* 2011;48:670–677. doi: 10.1016/j.molimm.2010.11.011
12. Liberal R., Grant C.R., Longhi M.S., Mieli-Vergani G., Vergani D. Regulatory T cells: Mechanisms of suppression and impairment in autoimmune liver disease.. *UBMB Life.* 2015 Feb; 67(2):88-97. doi: 10.1002/iub.1349. Epub 2015 Apr 8.
13. Lv K., Zhang Y., Zhang M., Zhong M., Suo Q. Galectin-9 ameliorates Con A-induced hepatitis by inducing CD4(+)/CD25(low/int) effector T-Cell apoptosis and increasing regulatory T cell number. *PLoS One.* 2012;7:e48379.
14. Ma C.J., Li G.Y., Cheng Y.Q. et al Cis-Association of Galectin-9 with Tim-3 Differentially Regulates IL-12/IL-23 Expressions in Monocytes via TLR Signaling. *PLoS One.* 2013, Aug 14;8(8):e72488. doi: 10.1371/journal.pone.0072488. eCollection 2013.
15. Mattar R., Mazo D.F., Carrilho F.J. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors/ R. Mattar, // *Clin. Exp. Gastroenterol.*- 2012.- 5.-113-121. -doi: 10.2147/CEG.S32368.
16. Matsumoto R., Matsumoto H., Seki M., Hata M. Human ecalectin, a variant of human galectin-9, is a novel eosinophil chemoattractant produced by T lymphocytes. *J Biol Chem* 1998;273:16976-16984. . doi: 10.1074/jbc.273.27.16976.
17. Misselwitz B., Pohl D., Frühauf H. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. *United European Gastroenterol. J.* 2013; 1(3):151-159. doi: 10.1177/2050640613484463.
18. National Clinical Guideline Centre. Obesity: identification, assessment and management of overweight and obesity in children, young people and adults. London (UK): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2014 Nov. 64 p.(Clinical guideline; no. 189)
19. Norling L.V., Perretti M., Cooper D. Endogenous galectins and the control of the host inflammatory response. *J. Endocrinol.* 2009; 201(2):169-84. doi: 10.1677/JOE-08-0512
20. Ogden C.L., Carroll M.D., Kit B.K., Flegal K.M. Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999–2010. *JAMA.* 2012;307(5): 483–490. doi: 10.1001/jama. 2012. 40. pmid:22253364

21. Onat A., Hergenç G., Yüksel H., Can G., Ayhan E., Kaya Z. et al. Neck circumference as a measure of central obesity: associations with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome beyond waist circumference. *Clinical Nutrition*. 2009; 28(1):46–51. doi: 10.1016/j.clnu.2008. 10.006. pmid:19010573
22. Paasela M., Kolho K.-L., Vaarala O. et al. Lactose inhibits regulatory T-cell-mediated suppression of effector T-cell interferon- γ and IL-17 production. *Br. J. Nutr*. 2014; 112 (11):P1819–1825. doi:10.1017/S0007114514001998.
23. Pereira P.C. Milk nutritional composition and its role in human health. *Nutrition*. 2014; 30(6):619-627. doi: 10.1016/j.nut.2013.10.011.
24. Rahman S.A., Adjero D. Surface-Based Body Shape Index and Its Relationship with All-Cause Mortality. *PLoS One*. 2015 Dec 28; 10(12):e0144639. doi: 10.1371/journal.pone.0144639. eCollection 2015
25. Saita N., Goto E., Yamamoto T., Cho I., Tsumori K. et al. Association of galectin-9 with eosinophil apoptosis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;128:42–50.
26. Sakuishi K., Jayaraman P., Behar S.M., Anderson A.C., Kuchroo V.K. Emerging Tim-3 functions in antimicrobial and tumor immunity. *Trends Immunol*. 2011; 32(8):345-9. doi: 10.1016/j.it. 2011. 05.003
27. Sehrawat S., Reddy P.B.J., Rajasagi N. et al. Galectin-9/TIM-3 Interaction Regulates Virus-Specific Primary and Memory CD8⁺T Cell Response. *PLoS Pathog*. 2010; 6(5): e1000882. doi:10.1371/journal. ppat.1000882.
28. Sharon N. Lectins: Past, present and future. *Biochem Soc Trans*. 2008; 36:1457–1460. doi:10.1042/BST0361457.
29. Shevach E.M., Thornton A.M. tTregs, pTregs, and iTregs: similarities and differences. *Immunol Rev*. 2014 ;259(1):88-102. doi: 10.1111/imr.12160.
30. Smithson G., Rogers C.E., Smith P.L., Scheidegger E.P. Selectin Ligand Expression and Recruitment in Inflammation, and Together with Fuc-TIV Regulates Naive T Cell Trafficking to Lymph Nodes. *The Journal of Experimental Medicine*. 2001;194: 601–614. PMC219 5944.
31. Suchy F.J., Brannon P.M., Carpenter T.O. et al. NIH consensus development conference statement: Lactose intolerance and health. *NIH Consensus State Sci Statements*. 2010; 27(2):1-27// <http://consensus.nih.gov>.
32. Sundquist J., Sundquist K. Lactose intolerance and risk of lung, breast and ovarian cancers: aetiological clues from a population-based study in Sweden. *Br. J. Cancer*.- 2014.-14.-544. -doi: 10.1038/bjc.2014.544
33. Tang Z.H., Liang S., Potter J., Jiang X., Mao H.Q., Li Z. Tim-3/galectin-9 regulate the homeostasis of hepatic NKT cells in a murine model of nonalcoholic fatty liver disease. *J Immunol*. 2013;190:1788-1796. doi: 10.4049/jimmunol.1202814. Epub 2013 Jan 7

34. Than N.G., Romero R., Balogh A. et al. Galectins: Double-edged Swords in the Cross-roads of Pregnancy Complications and Female Reproductive Tract Inflammation and Neoplasia. *J. Pathol. Transl. Med.* 2015 May; 49(3):181-208. doi: 10.4132/jptm. 2015. 02.25. Epub 2015 May 1; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>.
35. Turer C.B., Lin H., Flores G. Health status, emotional/behavioral problems, health care use, and expenditures in overweight/obese US children/adolescents. *Acad. Pediatr.* 2013;13: 251–258
36. Uchida Y., Ke B., Freitas M.C., Yagita H., Akiba H., Busuttill R.W., Najafian N., Kupiec-Weglinski J.W. T-cell immunoglobulin mucin-3 determines severity of liver ischemia/reperfusion injury in mice in a TLR4-dependent manner. *Gastroenterology.* 2010;139:2195-2206
37. de Vrese M., Laue C., Offick B., Soeth E., Repenning F. et al. 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. *Clin Nutr.* 2015 Jun; 34(3):394-9. doi: 10.1016/j.clnu.2014.06.012.
38. Wahlqvist M.L. Lactose nutrition in lactase nonpersisters. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2015 Dec;24(1):21-5. doi: 10.6133/apjcn.2015.24.s1.04.
39. Yang R.Y., Rabinovich G.A., Liu F.T. Galectins: structure, function and therapeutic potential. *ExpertRevMolMed.* 2008 Jun 13; 10:e17. doi: 10. 1017/S1462399408000719
40. Yoshida H., Imaizumi T., Kumagai M. et al. Interleukin-1beta stimulates galectin-9 expression in human astrocytes. *Neuroreport.* 2001;12:3755–3758. doi: 10.1371/journal.pone.0009504
41. Zhao Q., Liu F., Hou Z., Yuan C., Zhu X. High level production of β -galactosidase exhibiting excellent milk-lactose degradation ability from *Aspergillus oryzae* by codon and fermentation optimization. *Appl Biochem Biotechnol.* 2014 Mar;172(6):2787-99. doi: 10.1007/s12010-013-0684-2.
42. Zheng X., Chu H., Cong Y. et al. Self-reported lactose intolerance in clinic patients with functional gastrointestinal symptoms: Prevalence, risk factors, and impact on food choices. *Neurogastroenterol. Motil.* 2015. 27:1138–1146. doi: 10.1111/nmo.12602.