

УДК 616.98:575.22:577.152.3:548.33-053.4

**О.Є. Абатуров,  
Ю.Ю. Степанова,  
О.М. Герасименко**

## ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ РОТАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ З РІЗНИМИ ГЕНОТИПАМИ ГЕНА ЛАКТАЗИ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра факультетської педіатрії та медичинської генетики  
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна  
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»  
Department of Faculty of Pediatrics and medical genetics  
Dzerzhinsky str., 9, Dnepropetrovsk, 49044, Ukraine  
e-mail: alexabaturov@yandex.ru

**Ключові слова:** діти раннього віку, ротавірусна інфекція, ген лактази  
**Key words:** infants, rotavirus infection, lactase gene

**Реферат.** Особенності течення ротавірусної інфекції у дітей з різними генотипами гена лактази. Абатуров А.Є., Степанова Ю.Ю., Герасименко О.Н. Целью исследования было изучение особенности течения ротавирусной инфекции у детей с различным генотипом гена лактазы LCT. Молекулярно-генетические исследования полиморфизма гена LCT13910 определяли методом полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией в НИИ генетических и иммунных основ развития патологии и фармакогенетики ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия» г. Полтава. По результатам молекулярно-генетического исследования все дети были разделены на три группы: в первую группу вошли 45 детей с генотипом C/C-13910, во вторую - 22 ребенка с генотипом C/T-13910, в третью - 3 ребенка с генотипом T/T-13910. Доказано, что у детей раннего возраста с ротавирусной инфекцией наиболее часто (63%) встречается генотип C/C-13910 гена LCT. Показано, что особенностями течения ротавирусной инфекции у детей с генотипом C/C-13910 гена LCT является менее тяжелая форма заболевания, которая в большинстве случаев протекает без лихорадки, с коротким по продолжительности синдромом рвоты, высокой частотой встречаемости респираторного синдрома, имеет более короткую продолжительность болезни. Особенности течения ротавирусной инфекции у детей с генотипом C/T-13910 гена LCT можно считать склонность к тяжелому течению с фебрильной лихорадкой, выраженной диареей, высокой частотой встречаемости выраженного ацетонемического синдрома и большую продолжительность заболевания.

**Abstract.** Peculiarities of rotavirus infection in children with different genotypes of the lactase gene. Abaturov A.E., Stepanova Y.Y., Gerasymenko O.N. The aim was to study the peculiarities of rotavirus infection in children with various genotypes of the lactase gene LCT. Molecular genetic studies of LCT13910 gene polymorphism by polymerase chain reaction with electrophoretic detection were determined in the Institute of Genetic and Immunological basis of pathology and pharmacogenetics of "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava. According to the results of molecular genetic studies, all children were divided into three groups: the first group included 45 children with genotype C/C-13910, the second - 22 children with genotype C/T-13910, the third - 3 children with genotype T/T-13910. It is proved that in infants with rotavirus, the most common (63%) is genotype C/C-13910 of LCT gene. It is shown that a less severe form of the disease, which in most cases occurs without fever, a less duration of vomiting syndrome, a high incidence of respiratory syndrome, a less duration of illness are the peculiarities of rotavirus infection in children with genotype C/C-13910 LCT gene. Tendency to severe course with febrile fever, severe diarrhea, a high frequency of occurrence of expressed ketone blood syndrome, longer duration of disease may be considered to be features of rotavirus infection course in children with genotype C/T-13910 LCT gene.

Лактоза (молочний цукор) - дисахарид, що складається з глюкози і галактози, на частку якого припадає 85% від загальної кількості вуглеводів молока. Лактоза міститься не тільки в молоці, а й додається при приготуванні інших продуктів харчування («прихована лактоза»). Джерелами прихованої лактози є хліб і хлібопродукти (випічка, тістечка), кукурудзяні і пшеничні пластівці, супи швидкого приготування, чіпси, маргарин, готові м'ясні страви, за винятком кошерного м'яса, більшість приправ,

цукерок, суміші для приготування млинців, бісквітів, печива та ін. [9]. У травному тракті лактаза виробляється ентероцитами та бактеріями нормальної кишкової амілолітичної мікрофлори (переважно біфідо- й лактобактерії). Здатність розщеплювати лактозу є важливою умовою виживання новонароджених всіх ссавців, за винятком морських левів. Приблизно 40% енергетичної потреби забезпечується лактозою. У середньому в людей активність лактази знижується з кінця 1-го року життя. Протягом

перших 3-5 років життя цей процес відбувається найбільш інтенсивно, в тому числі до 24 місяців активність лактази обернено пропорційна віку. Надалі зниження, як правило, відбувається повільніше або зовсім припиняється [8, 18]. Однак у китайців і японців зниження активності лактази відзначається на 2-3 році життя, а в населення півночі Європи до 18-20 років [17]. Подібну особливість ферментативної активності пов'язують з еволюційним значенням, яке полягало в зниженні конкуренції за грудне молоко між новонародженими та старшими дітьми. Водночас розвиток тваринництва надав можливість вживання в їжу молочних продуктів тваринного походження, що послужило додатковим джерелом вітамінів і мікроелементів. Використовуючи модель генно-культурної коєволюції (зіставлення археологічних і генетичних даних), колектив авторів на чолі з Itan Yuval дійшов висновку, що близько 7500 років тому в регіоні між центральними Балканами і центральною Європою генетична толерантність до лактози вперше піддалася позитивній селекції серед фермерів, що займаються виготовленням молочної продукції. Подібні рівні лактазної персистенції в більш північних широтах автори пояснили підвищеною потребою у вітаміні D, зважаючи на коротку тривалість світлового дня [22]. Таким чином, у ході природного відбору у певних груп населення земної кулі закріпилася здатність до розщеплення лактози протягом усього життя.

Лактаза (повна назва - лактаза-флоризін гідролаза, LPH, Е.С. 3.2.1.108) є єдиним ферментом в організмі людини, який розщеплює молочний цукор лактозу. Лактаза також має: флоризин-гідролазу, глікозилцерамідазу і  $\beta$ -галактозидазу активність, у зв'язку з чим вона бере участь у розщепленні гліколіпідів. Лактаза є ферментом мембранного травлення [8, 13]. Відповідальними за синтез цього ензиму є ентероцити тонкого кишечника, ступінь диференціювання яких корелює з рівнем транскрипції гена лактази [20]. Сукупність мікроворсинок на поверхні ентероцитів утворює покреслену облямівку з добре розвиненим глікокаліксом. Лактаза, що розщеплює дисахарид лактозу до двох мономерів - глюкози і галактози, утримується глікокаліксом у безпосередній близькості від клітинної мембрани епітеліоцитів кишечника, підвищуючи тим самим ефективність всмоктування кінцевих продуктів розпаду [16].

Лактаза щіточкової облямівки порівняно з іншими дисахаридазами розташована значно ближче до вершини ворсин, особливо в два-

надцятипалій кишці. Цим зумовлено більш часте виникнення вторинної ЛН при пошкодженні слизової будь-якої етіології порівняно з дефіцитом інших ферментів. Максимальна активність лактази відзначена в дистальних відділах тонкої кишки [9]. Дитина грудного віку отримує надмірну кількість лактози, навіть у здорових дітей вона розщеплюється не повністю. Лактоза, яка не була розщеплена, надходить у товсту кишку і тільки там ферментується повністю, стаючи живильним середовищем для молочнокислих бактерій. Зброджування лактози проходить з утворенням водню ( $H_2$ ), вуглекислого газу ( $CO_2$ ), метану ( $CH_4$ ), коротколанцюгових жирних кислот [3, 15].

Ген LCT, відповідальний за синтез лактази, у людини представлений однією копією, яка локалізується в довгому плечі другої хромосоми 2q21.3. Вивчення варіацій ДНК-последовності, що кодують регіони цього гена, не виявило кореляції з толерантністю до лактози у дорослих. Подальші дослідження встановили, що рівень транскрипції гена лактази контролюється розташованим поруч *cis* регуляторним елементом MCM6 (minichromosome maintenance complex component 6) [21]. Незабаром були виявлені два основні варіанти поліморфізму енхансера MCM6, які повністю асоціювалися з біохімічно верифікованою непереносимістю лактози. [12]. Один з них являє собою заміну цитозину на тимідин у положенні -13910, приблизно за 14 kb від локусу LCT, що сприяє збереженню продукції лактази протягом життя. Точний молекулярний механізм збереження лактазної активності невідомий. Припускають, що такий поліморфізм сприяє зв'язуванню факторів, що підсилюють транскрипцію гена лактази, з регуляторної області 13000 до 14030 пар основ перед геном лактази. Другий поліморфізм картировано на 8 kb ближче до теломерної ділянки хромосоми – в положенні -22018; він характеризувався заміною гуаніну на аденін і меншою мірою асоціювався з толерантністю до лактози у дорослих. Було продемонстровано, що генотип T-13910/A-22018 супроводжувався підвищеним рівнем транскрипції лактазної мРНК порівняно з генотипом лактазної недостатності C-13910/G-22018 [17, 19]. Гетерозиготний варіант CT-13910 GA-22018 характеризується проміжним значенням лактазної активності у дорослих, що дозволяє припустити у них підвищений ризик втрати лактазної активності при захворюваннях кишечника або інших провокуючих факторах. Оскільки поліморфізм C/T-13910

продемонстрував більш виражену кореляцію з лактазною недостатністю у дорослих порівняно з G/A-22018, його визначення частіше використовують у клінічній практиці. Розрізняють три генотипи: C/C-13910, асоційований зі зниженням продукції лактази; C/T-13910, асоційований з помірним збереженням продукції лактази; і T/T-13910, асоційований з тривалим збереженням продукції лактази. У дорослих пацієнтів з генотипом T/T-13910 активність лактази в 10 разів вище, ніж у пацієнтів з генотипом C/C-13910 [17]. У дослідженнях, проведених у північних регіонах Індії, була продемонстрована важливість визначення варіанта мононуклеотидного поліморфізму G/A-22018 для поліпшення діагнозу первинної лактазної недостатності [11]. Водночас автори відзначили у гомозиготних дітей G/G -22018 толерантність до невеликих порцій молока без значних змін клінічних симптомів порівняно з G/A -22018 і A/A -22018 генотипами.

Лактазна недостатність (ЛН) є широкопоширеною патологією, пов'язаною з неповним розщепленням лактози (молочного цукру) в токому кишечнику ферментом лактазою. Найбільшу значущість проблема має для дітей раннього віку, оскільки в цей віковий період молочні продукти є переважаючими в раціоні харчування [1, 2, 5, 7, 9].

Непереносимість лактози може бути зумовлена не тільки поліморфізмом регуляторного елемента MCM6 (первинна), а й незрілістю кишкового епітелію (транзиторна, зустрічається у недоношених дітей і супроводжується зниженою активністю лактази) або пошкодженням каймистих ентероцитів внаслідок інфекцій, або іншою набутою патологією (вторинна) [1, 8, 16]. Диференціальна діагностика перерахованих варіантів має велике значення при виборі лікувальної тактики, тому при вірусних та бактеріальних інфекціях тонкого кишечника часто виникає необхідність визначення варіантів однонуклеотидних поліморфізмів енхансеру MCM6.

Частота первинної непереносимості лактози варіює у різних етнічних груп і залежить від критеріїв відбору досліджуваних пацієнтів. Загалом серед світового населення частота гіполактазії серед дорослого населення становить близько 70% [14].

Враховуючи, що ротавірусна інфекція, як правило, перебігає з ознаками лактазної недостатності, нами було зроблено припущення про наявність особливостей перебігу захворювання у дітей з різним генотипом LCT.

Мета дослідження – вивчити особливості перебігу ротавірусної інфекції у дітей з різним генотипом LCT.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Під нашим наглядом знаходилося 70 дітей раннього віку з ротавірусною діареєю. Середній вік хворих становив  $2,15 \pm 0,24$  року. Етіологічний діагноз ротавірусного гастроентериту в усіх обстежених дітей був верифікований на підставі позитивного результату СІТО TEST ROTA, що заснований на виявленні антигенів ротавірусу у фекаліях пацієнта за допомогою імунохроматографічного аналізу. До критеріїв тяжкості стану були віднесені такі показники: ступінь тяжкості синдрому інтоксикації, частота випорожнень і блювоти протягом доби, показники температурної реакції, наявність і ступінь тяжкості симптомів зневоднення.

Лабораторні методи діагностики включали загальноклінічні аналізи крові й сечі в динаміці захворювання, визначення рівня глюкози капілярної крові, копроцитологічне дослідження. Для виключення бактерійних діарей проводилися бактеріологічні дослідження калу.

Молекулярно-генетичне дослідження поліморфізму гена LCT-13910 визначали методом полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичною детекцією в НДІ генетичних та імунних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава (д. мед. н., професор І.П. Кайдашев; к.мед.н., ст. н. с. О.А. Шликова).

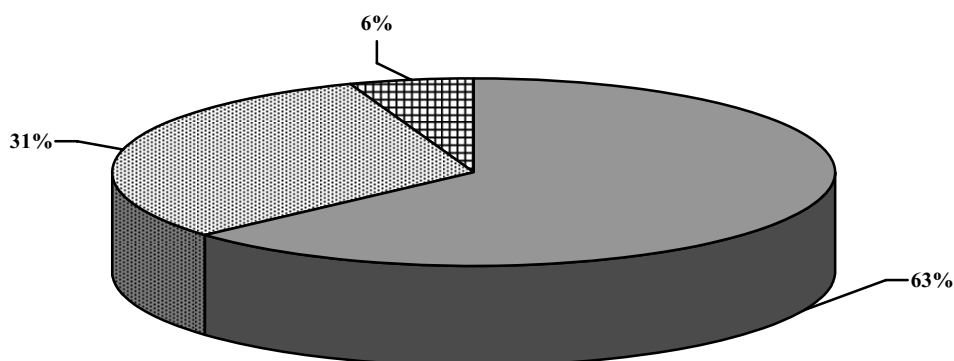
Вміст КП у фекаліях визначали за допомогою ІФА зі специфічністю 100%.

Дослідження було проведене відповідно до етичних принципів GCP (Якісна Клінічна Практика) щодо медичного дослідження. На участь у науковому дослідженні, яке проводили з дозволу локальної комісії з біоетики ДЗ «ДМА МОЗ України», було отримано інформовану згоду батьків пацієнтів.

Математична обробка даних проводилася методами варіаційної статистики за допомогою статистичних програм "Statgraf". Достовірність відмінностей оцінювалася у випадках нормального розподілу статистичних даних за допомогою t-критерію Стьюдента і у випадках розподілу, відмінного від нормального, за допомогою критерію Манна-Уїтні.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами молекулярно-генетичного дослідження всі діти були розподілені на три групи: першу групу сформували 45 дітей з генотипом C/C-13910, другу групу - 22 дитини з генотипом C/T-13910, третю групу - 3 дитини з генотипом T/T-13910 (рис.).



■ C/C-13910 ■ C/T-13910 ■ T/T-13910

### Частота зустрічальності різних генотипів гена LCT у дітей з ротавірусною інфекцією

Частота зустрічальності різних генотипів гена LCT у дітей з ротавірусною інфекцією в нашому дослідженні практично ідентична результатам, отриманим Незгода І.І. і співавт. [4].

У дослідженні, проведеному у 18 вибірках, що представляють 14 етнічних груп Євразії (всього 1171 індивід), були визначені частоти алелів і генотипів по поліморфізму C/T-13910 гена LCT. Частота генотипу C/C, асоційованого з гіполактазією, у вивчених популяціях була мінімальна для населення Півночі-Заходу Росії і зростає до Півдня і Сходу, складаючи у вибірках російських 36 - 54% (у тому числі російських Костроми - 36%, Чукотки - 46%, Башкирії - 51%, Курська - 54%, Ростова - 54%), білорусів - 40%, українців (Східна Україна) - 42%, комі-перм'яків - 42%, саамів - 48%, удмуртів - 55%, марійців - 74%, казахів - 79%, горців Паміру - 88%, чукчів - 89%, уйгурів - 90%, бурят - 90%, іранців - 91%, арабів різних країн - 83%. Також було показано, що частота генотипу C/C по поліморфізму C/T-13910 гена LCT у популяціях європейської частини Росії збігаються з частотою клінічно діагностованої гіполактазії в тих же групах, тобто, що генотип C/C по поліморфізму C/T-13910 регуляторної ділянки гена LCT є основним, а можливо, і єдиним генетичним детермінантом первинної гіполактазії в популяціях європейської частини Росії [6].

Дані різних джерел істотно варіюють: так, за даними інших авторів частота гіполактазії серед дорослого населення різних національностей країн колишнього СРСР така – росіяни – 16%, українці – 5,8%, білоруси – 13%, грузини – 66%, азербайджанці – 83 %, узбеки – 82%, таджики –

82%, казахи – 62%, вірмени – 64%, євреї – 42%, татри – 62%, естонці – 24%, латиші – 24%, литовці – 32% [10].

Клінічна характеристика ротавірусної інфекції у дітей з різними генотипами гена LCT представлена в табл. 1. Аналіз даних клінічних проявів дозволив вважати, що особливостями перебігу ротавірусної інфекції у дітей з генотипом C/C-13910 гена LCT є менш тяжкий перебіг захворювання, яке в 62,2% випадків протікає без лихоманки, з високою частотою зустрічальності респіраторного синдрому (31,1%), і захворювання має більш коротку тривалість. У той же час ротавірусна інфекція у дітей з генотипом C/T-13910 гена LCT протікає більш тяжко – у 59,1% з лихоманкою, у 31,8% з вираженою діареєю, у 63,7% з ацетонемічним синдромом.

Згідно з даними послідовного аналізу, заснованому на розрахунку діагностичної значущості ознак у вигляді діагностичних коефіцієнтів (ДК), характерними відмінностями ротавірусної інфекції у дітей раннього віку з генотипом C/C-13910 були схильність до більш тривалої субфебрильної лихоманки (ДК=2,2), короткої тривалості синдрому блювоти (ДК=-2,2), більш частоті зустрічальності респіраторного синдрому (ДК=2,3) з проявами вологого кашлю (ДК=5,9), харчової алергії (ДК=5,8). У той же час ротавірусна інфекція у дітей раннього віку з генотипом C/T-13910 відрізнялася схильністю до тяжкого (ДК=4,9) і тривалого перебігу (ДК=3,1) з проявом, як правило, фебрильної лихоманки (ДК=4,8) й ацетонемічного синдрому (ДК = 1,7), більш частоті зустрічальності медикаментозної алергії (ДК=3,1).

**Клінічні прояви ротавірусної інфекції у дітей з різними генотипами гена LСТ**

Клінічні дані	Діти раннього віку, хворі на ротавірусну інфекцію		
	з генотипом С/С-13910	з генотипом С/Т-13910	з генотипом Т/Т-13910
Анамнестичні дані непереносимості молока	22,2%	27,3%	33,3%
Наявність непереносимості молока у родичів	51,1%	36,4%	0
Алергія	95,2%	100,0%	100%
<i>харчова</i>	38,1%	100%	
<i>лікарська</i>	19,0%	40,0%	100%
<i>комбінована</i>	38,1%	40,0%	
Тяжкість захворювання			
<i>легка</i>		4,5%	
<i>середня</i>	95,6%	81,8%	100%
<i>тяжка</i>	4,4%	13,7%	
Лихоманка	37,8%	59,1%	100%
<i>субфебрильна</i>	20,0%	36,4%	33,3%
<i>фебрильна</i>	13,4%	9,1%	33,3%
<i>висока</i>	4,4%	13,6%	33,3%
Тривалість лихоманки	2,61 ± 0,18	2,29 ± 0,21	3,00 ± 0,00
Блювота	82,2%	90,9%	66,7%
<i>1-2 рази</i>	4,4%	13,6%	
<i>3 рази</i>	53,3%	59,1%	66,7%
<i>багаторазова</i>	24,4%	18,2%	
Тривалість блювоти	2,302 ± 0,19	1,667 ± 0,17	2,00 ± 0,00
Діарея	93,3%	86,4%	100%
<i>1-2 рази</i>	15,6%	13,6%	
<i>3 рази</i>	62,2%	40,9%	100%
<i>багаторазова</i>	15,6%	31,8%	
Тривалість діареї	6,62 ± 0,44	6,91 ± 0,71	7,33 ± 0,67
Кров у калі	4,4%	9,1%	0
Болі в животі	57,8%	45,5%	0
Здуття	57,8%	54,5%	33,3%
Бурчання	45,5%	40,9%	33,3%
рН у гострий період	4,67 ± 1,28	4,91 ± 2,07	4,33 ± 3,33
рН у період реконвалесценції	5,74 ± 1,04	5,76 ± 181	5,67 ± 4,41
Наявність ацетонемічного синдрому	82,2%	100%	100%
+	6,7%	4,5%	
++	13,3%	13,6%	
+++	20,0%	18,2	33,3%
++++	42,2%	63,7%	66,7%
Ознаки ураження респіраторного тракту	31,1%	18,2%	33,3%
Тривалість захворювання	7,93 ± 0,36	10,45 ± 1,60	8,00 ± 0,00

Також нами було проведено дослідження вмісту кальпротектину (КП) в калі у дітей з

різними генотипами гена LСТ під час ротавірусної інфекції (табл. 2).

**Вміст КП (мкг/г) в калі у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією з різними генотипами гена LCT**

Показник	Гострий період	Період реконвалесценції
КП у дітей з генотипом С/С-13910	538,53± 168,15	130,52± 53,61
КП з генотипом С/Т-13910	776,32± 309,59	165,71 ± 59,78

Результати середнього вмісту КП в калі у дітей, хворих на ротавірусну інфекцію, з різними генотипами гена LCT показали тільки тенденційно підвищений вміст КП в калі у дітей з генотипом С/Т-13910 на початку захворювання. Однак дискретний аналіз дозволив встановити, що дійсно у дітей з генотипом С/Т-13910 характерно більш високий вміст КП в калі як у гострому періоді (ДК=3,2), так і в періоді реконвалесценції ротавірусної інфекції (ДК=5,0). Цілком ймовірно, рівень вмісту КП в калі у дітей з генотипом С/Т-13910 матиме значно менше клінічне значення для діагностики участі бактеріальних агентів у процесі запалення кишечника.

#### ВИСНОВКИ

1. У дітей раннього віку, хворих на ротавірусну інфекцію, найбільш часто (63%) зустрічається генотип С/С-13910 гена LCT.

2. Особливостями перебігу ротавірусної інфекції у дітей з генотипом С/С-13910 гена LCT є менш тяжка форма захворювання, яка в більшості випадків перебігає без лихоманки, з коротким за тривалістю синдромом блювоти, високою частотою зустрічальності респіраторного синдрому, має коротку тривалість хвороби.

3. Особливостями перебігу ротавірусної інфекції у дітей з генотипом С/Т-13910 гена LCT можна вважати схильність до тяжкого перебігу з фебрильною лихоманкою, вираженою діареєю, високою частотою зустрічальності вираженого ацетонемічного синдрому та більшу тривалість захворювання.

4. Під час ротавірусної інфекції у дітей з генотипом С/Т-13910 відзначається схильність до більш підвищеної продукції кальпротектину, особливо в гострому періоді захворювання.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабаян М.Л. Лактазная недостаточность: современные методы диагностики и лечения / М.Л. Бабаян // Медицинский совет. – 2013. – № 1. – С. 24-27.
2. Бельмер С.В. Современный взгляд на непереносимость лактозы / С.В. Бельмер // Педиатрия. – 2012. – № 4. – С. 7-10.
3. Вторичная лактазная недостаточность в клинике ротавирусных кишечных инфекций у детей / С.В. Халиуллина, В.А. Анохин, И.А. Гутор [и др.] // Практическая медицина. – 2010. – № 6 (45). – С. 110-112.
4. Генетичні аспекти в патогенезі ротавірусної інфекції в дітей / І.І. Незгода, О.М. Науменко, Г.В. Макух., А.Я. Бук // Здоровье ребенка. – 2013. – № 5 (48). – <http://www.mif-ua.com/archive/article/36729#prettyPhoto>
5. Лактазная недостаточность у детей раннего возраста и ее коррекция на современном этапе / Е.Ф. Лукушкина, М.Г. Афраймович, К.А. Мошкова, Д.О. Походенько // Журнал МедиАль. – 2011. – № 2. – С. 7.
6. Соколова М.В. Полиморфизм С/Т-13910 регуляторного участка гена лактазы LCT и распространенность гиполактазии в популяциях Евразии / М.В. Соколова, Е.В. Васильев, А.И. Козлов [и др.] // Экологическая генетика. – 2007. – Т. 5, № 3. – С. 25-34.
7. Усенко Д.В. Лактазная недостаточность у детей / Д.В.Усенко, А.В. Горелов // Педиатрия. – 2009. – № 1. – С. 33-36.
8. Хавкин А.И. Лактазная недостаточность / А.И. Хавкин, Н.С. Жихарева // Доктор.Ру. – 2009. – № 1 (44). – С. 78-82.
9. Шрайнер Е.В. Лактазная недостаточность у детей: современное состояние проблемы / Е.В. Шрайнер, М.Ю. Денисов // Вестник Новосибирск. гос. унта. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2009. – Т. 7, № 4. – С. 154-162.
10. Яхонтова О.И. Распространенность дефицита лактазы среди населения северо-западного региона России / О.И. Яхонтова, Л.Н. Валенкевич // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. – 2005. – № 1. – С. 97-100.
11. Correlation of G/A -22018 single-nucleotide polymorphism with lactase activity and its usefulness in improving the diagnosis of adult-type hypolactasia among North Indian children / R.A. Kuchay, M. Anwar, B.R. Thapa [et al.] // Genes Nutr. – 2013. – Vol. 8, N 1. – P. 145-51.
12. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia / N.S. Enattah, T. Sahi, E. Savilahti // Nat. Genet. – 2002. – Vol. 30, N 2. – P. 233-237.

13. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment / B. Misselwitz, D. Pohl, H. Frühauf, [et al.] // *United Eur. Gastroenterol J.* – 2013. – Vol. 1, N 3. – P. 151-159.

14. Mattar R. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors / R. Mattar, de D.F. Campos Mazo, F.J. Carrilho // *Clin. Exp. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 5. – P. 113-121.

15. Methodology and indications of H<sub>2</sub>-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference / A. Gasbarrini, G.R. Corazza, G. Gasbarrini, [et al.]; 1st Rome H<sub>2</sub>-Breath Testing Consensus Conference Working Group // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2009. – Vol. 29, Suppl 1. – P.1-49.

16. Premature delivery reduces intestinal cytoskeleton, metabolism, and stress response proteins in newborn formula-fed pigs / P. Jiang, J.M. Wan, M.S. Cilieborg, W.H. Sit [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2013. – Vol. 56, N 6. – P. 615-622.

17. Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem / S.B. Matthews, J.P. Waud, A.G. Ro-

berts, A.K. Campbell // *Postgrad. Med. J.* – 2005 – Vol. 81, N 953. – P. 167-173.

18. Transcriptional downregulation of the lactase (LCT) gene during childhood / H. Rasinperä, M. Kuokkanen, K.L. Kolho, H. Lindahl [et al.] // *Gut.* – 2005. – Vol. 54, N 11. – P. 1660-1661.

19. Transcriptional regulation of the lactase-phlorizin hydrolase gene by polymorphisms associated with adult-type hypolactasia / M. Kuokkanen, N.S. Enattah, A. Oksanen, E. Savilahti [et al.] // *Gut.* – 2003. – Vol. 52, N 5. – P. 647-652.

20. The homeodomain protein Cdx2 regulates lactase gene promoter activity during enterocyte differentiation / R. Fang, N.A. Santiago, L.C. Olds, E. Sibley // *Gastroenterology.* – 2000. – Vol. 118, N 1. – P. 115-127.

21. 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. – Vol. 4, N 4. – P. 657-662.

22. The origins of lactase persistence in Europe / Y. Itan, A. Powell, M.A. Beaumont, J. Burger [et al.] // *PLoS Comput Biol.* – 2009. – Vol. 5, N 8. – P. e1000491.

## REFERENCES

1. Babayan ML. [Lactase deficiency: modern methods of diagnosis and treatment]. *Medical council.* 2013;1:24-27. Russian.

2. Belmer SV. [A modern view on intolerance of lactose]. *Pediatrics. Annex to the Consilium Medicum magazine.* 2012;4:7-10. Russian.

3. Khaliullina NE, VA Anokhin, Gutor IA, Amerkhanova AM Alyoshkin AB. [Secondary lactase deficiency in the clinical picture of rotavirus intestinal infections in children]. *Practical medicine.* 2010;6(45):110-2. Russian.

4. Nezgoda II, Naumenko OM, Makuh GV, Buk AJa. [Genetic aspects in the pathogenesis of rotavirus infection in children]. *Zdorov'e rebenka.* 2013;5(48). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/36729#prettyPhoto>. Ukrainian.

5. Lukushkina EF, Afraymovich MG, Moshkova KA, Pokhodenko DO. [Lactose insufficiency in children of early age and its correction at a modern stage]. *Zhurnal MediA!*. 2011;2:7. Russian.

6. Sokolova MV, Vasil'ev EV, Kozlov AI, Rebrikov DV, Senkeevu SS, Kozhekbaeva ZhM, Ljundup V, Svechnikova NS, Ogurcov PP, Husnutdinova JeK, Jankovskij NK, Borinskaja SA. [Polymorphism C/T-13910 of regulatory region of the lactase gene LCT and the prevalence of hypolactasia in populations of Eurasia]. *Jekologicheskaja genetika.* 2007;5(3):25-34. Russian.

7. Usenko DV, Usenko DV, Gorelov AV. [Lactase deficiency in children]. *Pediatrics.* 2009;1:33-6. Russian

8. Khavkin AI, Havkin AI, Zhihareva NS. [Lactase deficiency]. *Doktor.Ru.* 2009;1(44):78-82. Russian.

9. Schreiner U, Denisov MJ. [Lactase deficiency in children: current state of the problem]. *Bulletin of the Novosibirsk State University. Series: Biology, Clinical Medicine.* 2009;7(4):154-62. Russian.

10. Yakhontova OI, Valenkevich LN. [Prevalence of lactase deficiency among the population of the north-western region of Russia]. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2005;1:97-100. Russian.

11. Kuchay RA, Anwar M, Thapa BR, Mahmood A, Mahmood S. Correlation of G/A -22018 single-nucleotide polymorphism with lactase activity and its usefulness in improving the diagnosis of adult-type hypolactasia among North Indian children. *Genes Nutr.* 2013;8(1):145-51. doi: 10.1007/s12263-012-0305-7.

12. Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, Terwilliger JD, Peltonen L, Järvelä I. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet.* 2002 Feb;30(2):233-7.

13. Misselwitz B, Pohl D, Frühauf H, Fried M1, Vavricka SR, Fox M. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. *United European Gastroenterol J.* 2013;1(3):151-9. doi: 10.1177/2050640613484463.

14. Mattar R, de Campos Mazo DF, Carrilho FJ. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clin Exp Gastroenterol.* 2012;5:113-21. doi: 10.2147/CEG.S32368.

15. Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G, Montalto M, Di Stefano M, Basilisco G, Parodi A, Usai-Satta P, Vernia P, Anania C, Astegiano M, Barbara G, Benini L, Bonazzi P, Capurso G, Certo M, Colecchia A, Cuoco L, Di Sario A, Festi D, Lauritano C, Miceli E, Nardone G, Perri F, Portincasa P, Risicato R, Sorge M. Tursi AMethodology and indications of H<sub>2</sub>-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference; 1st Rome H<sub>2</sub>-Breath Testing Consensus Conference Working Group. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;1:1-49. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.03951.x.

16. Jiang P, Wan JM, Cilieborg MS, Sit WH, Sangild PT. Premature delivery reduces intestinal cytoskeleton, metabolism, and stress response proteins in newborn formula-fed pigs. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(6):615-22. doi: 10.1097/MPG.0b013e318288cf71.
17. Matthews SB, Waud JP, Roberts AG, Campbell AK. Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem. *Postgrad Med J.* 2005;81(953):167-73.
18. Rasinperä H, Kuokkanen M, Kolho KL, Lindahl H, Enattah NS, Savilahti E, Orpana A, Järvelä I. Transcriptional downregulation of the lactase (LCT) gene during childhood. *Gut.* 2005;54(11):1660-1.
19. Kuokkanen M, Enattah NS, Oksanen A, Savilahti E, Orpana A, Järvelä I. Transcriptional regulation of the lactase-phlorizin hydrolase gene by polymorphisms associated with adult-type hypolactasia. *Gut.* 2003;52(5):647-52.
20. Fang R, Santiago NA, Olds LC, Sibley E. The homeodomain protein Cdx2 regulates lactase gene promoter activity during enterocyte differentiation. *Gastroenterology.* 2000;118(1):115-27.
21. Wang Y, Harvey CB, Pratt WS, Sams VR, Sarner M, Rossi M, Auricchio S, Swallow DM. The lactase persistence/non-persistence polymorphism is controlled by a cis-acting element. *Hum Mol Genet.* 1995;4(4):657-62. doi: 10.1093/hmg/4.4.657.
22. Itan Y, Powell A, Beaumont MA, Burger J, Thomas MG. The origins of lactase persistence in Europe. *PLoS Comput Biol.* 2009;5(8):e1000491. doi: 10.1371/journal.pcbi.1000491.

Стаття надійшла до редакції  
05.09.2014

