



ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ЛАКТАЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

¹Азимова Севара Баходировна

д.м.н., доцент кафедры нормальной и патологической физиологии
Ташкентской медицинской академии.

²Самиева Гулноза Уткуровна

д.м.н., доцент, заведующая кафедрой патологической физиологии
Самаркандского Государственного Медицинского Института

³Хидирова Сожида Хусниддин кизи

докторант кафедры патологической физиологии Самаркандского

Государственного Медицинского Института

<https://www.doi.org/10.5281/zenodo.7961161>

ARTICLE INFO

Received: 16th May 2023

Accepted: 22th May 2023

Online: 23th May 2023

KEY WORDS

Лактазная
недостаточность, лактоза,
грудное вскармливание,
патогенез, этиология.

ABSTRACT

Недостаточность лактазы (ЛН) является врожденным или приобретенным заболеванием, характеризующимся сниженной активностью или отсутствием лактазного фермента, который расщепляет молочные сахара (лактозу) в тонком кишечнике до глюкозы и галактозы. Этот моносахарид всасывается в тонкий кишечник активным транспортом без предварительных расщеплений. Клинические проявления ЛН отождествляют именно с активностью лактазы. Локализуется она в энтероцитах апикальной части ворсинок тонкого кишечника. Низкая ферментативная активность способствует развитию синдрома мальабсорбции. На сегодняшний день во всем мире известно, что ЛН является наиболее распространенной патологией тонкого кишечника, для которой свойственно формирование синдрома нарушенного переваривания и всасывания. Актуальность изучения лактазной недостаточности обусловлена частотой встречаемости неспецифичных симптомов, таких как нарушение стула с преобладанием диареи и метеоризма (характерны большинству заболевания желудочно-кишечного тракта). Все это приводит к гиподиагностике лактазной недостаточности. В представленной нами статье представлены современные сведения об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении лактазной недостаточности у детей посредством изучения зарубежной и отечественной литературы.



Недостаточность лактазы ЛН является патологией тонкого кишечника, характерной для которого является развитие мальдигестивного синдрома, возникающего из-за отсутствия или недостаточной активности фермента лактазы. Лактазную недостаточность, впервые, около 400 лет до нашей эры, описал Гиппократ, однако ее клинические симптомы стали признанными в практической медицине только в последние 50 лет.

Недостаточность лактазы является наиболее частой формой нарушения лактазного обмена, которая встречается практически у 4 миллиардов человек по всему миру. Количество лактозы, которое вызывает клинические проявления, варьируется в зависимости степени дефицита лактазы. Наибольшая значимость проблемы возникает у детей в раннем возрасте, так как в этот период молочные продукты являются преобладающими в рационе питания [1]. Коровье молоко и молочные продукты наиболее употребляются детьми, но в то же время являются самой распространенной причиной пищевой непереносимости. Непереносимость пищевой продукции может быть вызвана на любом компоненте молока, который развивает иммунные и не иммунные формы, и нередко их комбинации. Чаще всего в клинической практике встречается лактазная недостаточность и непереносимость белков коровьего молока. В связи с этим знания особенностей патогенеза, этиологических факторов и современных подходов к диагностике ЛН у детей являются необходимыми в ежедневной работе врача-педиатра.

По этиологии ЛН делится на первичное или вторичное. Первичная недостаточность лактазы обусловлена генетическим дефицитом лактазного фермента. Вторичный ЛН возникает из-за снижения активности лактазы в слизистой оболочке тонкого кишечника вследствие повреждения эндокринной системы и возникает при целях, обширной резекции тонкого кишечника, паразитарных болезнях, при перенесенных бактериальных инфекциях кишечника. Многие годы считали, что вторичное ЛН, которое развивается у взрослого человека, - естественное состояние, связанное с иволютивным угасанием лактозной активности и для этого не требуется специального лечения. У взрослых вторичное ЛН встречается в 30-40 случаях. В пожилых и старческих возрастах вторичное ЛН – это проявление возрастного мальдифекта, частота которого достигает 70% [2].

В основном, ЛН страдают жители Азии и Африки (90%) населения, Южная Европа (70%) и Южная Америка. В Северной Европе и США недостаточность лактазы встречается чрезвычайно реже. [3, 4, 5, 6, 25]

Название страны	% встречаемости у взрослых
Голландия	1%
Швеции	3-4%
Великобритании	30%
Дании	3-4%
Финляндии	17%



Украине	5-6%
Белоруссии	13%
Латвия	24%
Литва	37%
Россия	15-20%
Франция	38%
США	70%

Уровень заболеваемости ЛН не зависит от пола, стоит заметить, что 44% женщин с гиполактазией приобретают способность к перевариванию лактозы во время беременности [5, 6, 7].

В настоящее время по всему миру известно о том, что ЛН является самым распространенным заболеванием тонких кишечника, которое имеет свойство формировать синдрома нарушения переваривания и приема пищи. У взрослых ЛН встречаемость в разных странах различается. Так что сейчас эта проблема особенно актуальна. [8, 26, 27].

Известно, что лактоза содержится в любых молочных продуктах. Это фактически единственный сахар коровьего молока (98%), его концентрация составляет 4, 5-5, 0 г/100 мл (в грудном молоке -6, 0-7, 0 г/100 мл). Лактоз является основным сахаром в рационе новорожденных и обеспечивает порядка 40% энергетических расходов. Лактоза – дисахарид с молекулой двух моносахаридов глюкозы, галактозы – основной углевод молока животных. На долю дисахаридов лактозы приходится 85% от содержания всех углеводов молока. За счет лактозы и открывается 40% энергетической потребности организма ребенка [24]. Активность лактазы в кишечнике плода до 12-13-й недели гестации низкая, далее она повышается, особенно в III триместре беременности, и достигает максимальных величин к 39–40-й неделе. Поэтому у недоношенных новорожденных этот показатель может составлять до 50 % от значения активности лактазы детей, родившихся после 36-й недели, в противоположность другим дисахаридам. В постнатальном периоде максимальная активность наблюдается в 2-4 месяца жизни, когда ребенок получает основное количество углеводов в виде лактозы. Далее после 6 месяцев жизни у носителей рецессивного генотипа отмечается постепенное снижение активности фермента со значительным падением к 1,5-5 годам. Наличие лактозы также необходимо для адекватного всасывания кальция, витаминов группы В [3, 4]. Лактоза обладает пребиотическим действием по отношению к лактобактериям, бифидобактериям, кишечной палочке с нормальными ферментативными свойствами. Усвоение лактозы зависит от активности фермента лактазы, которая в тонком кишечнике расщепляет лактозу на два всасываемых моносахарида. У большинства людей по окончании грудного вскармливания происходит постепенное физиологическое снижение активности лактазы. Однако у некоторых индивидуумов активность лактазы может



сохраняться на протяжении всей жизни, а снижение активности лактазы может быть обусловлено мутациями гена лактазы и патогенными факторами, нарушающими продукцию лактазы. В связи с этим различают: лактазную персистенцию (Сохранение высокой активности фермента лактазы у человека в зрелом возрасте) и лактазную недостаточность (снижение активности лактазы).

В настоящее время выделены такие варианты нарушения метаболизма лактозы, как мальабсорбция лактозы (неэффективность всасывания лактозы); мальдегестия лактозы (нарушение ферментации лактозы); неперенасимость лактозы (лактозная интолерантность) [9, 10, 28].

Классификация.

В зависимости от уровня дефицита выделяется гиполактазия, уровень ферментов на кишечной кайме менее 17-20 единиц международной единицы, алактазия – тяжелое заболевание, при которой энзим практически не присутствует в тонкой кишке. Большое значение в практической психотерапии уделяется классификации этиопатогенеза лактозного дефицита, по которой выделяются 2 формы заболевания. [11]:

1. Первичная. Развивается при снижении уровня фермента на фоне нормального состояния энтероцитов. По механизму возникновения подразделяется на 3 типа:

- Врожденная. Формируется при наследственных мутациях генов. При тяжелом варианте заболевания и наличии лактозурии определяется тип Durand, позднее начало и благоприятное течение характерно для варианта Holzel.
- Транзиторная. Наблюдается у недоношенных детей и изредка встречается у доношенных незрелых младенцев, чьи матери страдают сахарным диабетом. Продолжается несколько месяцев до полного функционального развития кишечника.
- Конституциональная. Лактазный дефицит «взрослого типа» связан с эволюционным и генетически обусловленным снижением количества лактазы, поэтому он проявляется не ранее 3-летнего возраста.

2. Вторичная. Возникает при поражении энтероцитов, которые в норме продуцируют фермент лактазу. Формируется как осложнение острых и хронических заболеваний ЖКТ, носит временный характер и исчезает после ликвидации основной патологии.

Патофизиологические особенности данного заболевания заключается в том, что лактоза, нерасщепленная в тонком кишечнике, из-за снижения активности фермента лактазы щеточной каймы энтероцита, в избытке поступает в толстый кишечник, где под действием β -галактозидаз молочнокислых бактерий превращается в неразветвленные короткоцепочечные жирные кислоты (ацетат, пропионат, бутират), углекислый газ, метан, водород и воду [12]. Водород в большом количестве выводится легкими, на чем и основан водородный дыхательный тест диагностики гиполактазии. Спектр образования жирных кислот зависит от вида вскармливания ребенка. Так, у детей на грудном вскармливании преимущественно образуется ацетат, а на искусственном – бутират [13]. Бутират играет важную роль в инициации продукции провоспалительных цитокинов. Увеличение продуктов брожения лактозы ведет к повышению осмотического давления, а включение на сегодняшний день



неопределенного сигнального механизма, регулирующего межклеточную проницаемость кишечного эпителия, вызывает осмотическую диарею. При ферментации лактозы толстокишечными бактериями образуются токсические метаболиты (этанол, ацетон и другие кетоны, диолы, такие как бутан- 2,3 -диол, кислоты и альдегиды, а именно метилглиоксаль, ацетальдегид, белковые токсины), изменяют клеточный метаболизм. Данные токсины стимулируют Ca^{2+} - зависимые сигнальные каналы у бактерий (например, метилглиоксаль на 5 часов блокирует рост бактерий), вызывают дисбаланс микрофлоры, конкурирующей за субстраты, и нарушают передачу информации в системе бактериальная клетка-хозяин. Лактоза также может оказывать токсическое действие при всасывании в неферментированном виде [14, 15].

В настоящее время показано, что лактазная активность связана в основном с ферментом лактаза-флоризингидролазой, являющимся основным гликопротеином мембраны щеточной каймы микроворсин энтероцита. Указанный фермент проявляет высокую лактазную (бета-D-галактозидгидролаза) и флоризингидролазную активность (гликозил N-ацетилсфингозинглюко гид аза), обеспечивая расщепление лактозы и некоторых других глюкозидов, например, флоризина, регулирующего всасывание моносахаров. Лактаза синтезируется в виде одноцепочечного предшественника пре-/пролактазы, состоящего из 1927 аминокислотных последовательностей (4). Лактазная активность связана с участком Glu-1749.

В дальнейшем фермент претерпевает ряд последовательных изменений в эндоплазматическом ретикулуме (с образованием профермента) и комплексе Гольджи (с формированием 3-мерной структуры, характерной для «зрелого» фермента). Зрелый фермент транспортируется на мембрану щеточной каймы энтероцита. При этом N-терминальный конец молекулы располагается снаружи клеточной мембраны, а C-терминальный конец — в цитозоле. Активный фермент имеет 2 каталитических участка.

Выраженность клинических проявлений при лактазной недостаточности широко варьирует, что обусловлено уровнем активности фермента, количеством поступающей лактозы с питанием, индивидуальной чувствительностью кишечника, особенностями кишечного биоценоза. Наличие и выраженность клинических проявлений непереносимости лактозы часто не коррелируют со степенью снижения фермента. Непереносимость молочного сахара связана не только с уровнем и активностью фермента, но и с количеством ферментирующих лактозу бактерий. Сегодня известно большое количество факторов, влияющих на активность лактазы. Эпидермальный фактор роста увеличивает экспрессию энзимов щеточной каймы, имеет значение во внутриутробном развитии плода. Доказано также, что в грудном молоке имеется большое количество эпидермального фактора роста, который оказывает влияние на непереносимость лактозы. Большое значение для активности лактазы имеют также инсулин, тиреоидные гормоны, глюкокортикоиды, состояние вегетативной нервной системы. Появление клинических симптомов лактазной недостаточности также зависит от состава диеты: употребление лактозы вместе с жирами способствует уменьшению проявлений интолерантности [16].



На функциональное состояние слизистой оболочки тонкой кишки и лактазы оказывают влияние многочисленные факторы:

1. Срок гестации. Позднее созревание фермента в онтогенезе ведет к транзиторной ЛН у недоношенных. Однако бактериальная ферментация лактозы при вскармливании грудным молоком приводит к отсутствию клинической значимости ЛН у большинства недоношенных [17].

2. Генетические факторы. Ген, кодирующий синтез лактазы, локализуется на длинном плече 2 хромосомы в локусе 2q21. Переносимость лактозы в первую очередь определяется наличием гена персистенции активности (LCT*P). Народы, исторически ведущие кочевой образ жизни и занимающиеся животноводством, имеют существенно более высокую частоту гена персистенции лактазной активности и отличаются хорошей переносимостью молока. Ген, кодирующий синтез лактазы в организме, — LCT-ген — расположен на хромосоме 2q21. В настоящее время идентифицированы мутации, касающиеся взрослой гиполактазии. Ее генетический базис — 9 однонуклеотидный полиморфизм в регуляторном элементе (англ. single nucleotide polymorphism, SNP). SNP находятся в интроне MCM6-гена на расстоянии нескольких килобаз-пар перед 5' концом LCT, т. е. выше точки начала транскрипции. Положение нуклеотидов (замена цитозина (C) на тимин (T) в позиции 13910 (C/T-13910), а аргинина (A) на гуанин (G) (G/A-22018)) будет определять фенотип конституциональной ЛН и фенотип персистенции лактазы LAC*P (lactase persistence), т. е. высокого уровня лактазы даже у взрослого населения. У взрослых T-аллель локуса C/T < 13910 определяет на порядок более высокий уровень синтеза мРНК (78–98 % от всего количества мРНК гена LCT), чем C-аллель (2–22 %). Генотип C/C < 13910 соответствует практически полному отсутствию лактазы. Генотип C/T-13910 ассоциируется со снижением уровня лактазы, который тем не менее достаточен для нормальной дигестии. Генотип T/T < 13910 свидетельствует о высокой активности фермента [18].

3. Гормональные факторы. Данные о влиянии гормонов на активность лактазы, полученные в большинстве случаев на животных, показывают, что наибольшую роль в активации лактазы играют гормоны, относящиеся к «гормонам стресса». При этом эффект выражен только в период грудного вскармливания, во взрослом состоянии он практически отсутствует [20]. Глюкокортикоиды уменьшают цикл деления энтероцитов, повышают активность лактазы в период гестации, ускоряют снижение ее активности у животных при переходе на взрослый тип вскармливания (19). Соматотропный гормон оказывает трофическое действие на энтероцит опосредовано инсулиноподобным фактором роста. Инсулин повышает активность в период гестации.

4. Вегетативная нервная система. Как известно, у детей до 3–4-летнего возраста преобладает влияние симпатической нервной системы, которая обеспечивает ослабление моторики желудочно-кишечного тракта, процессы пищеварения замедляются, клетки печени и жировой ткани отдадут в кровь больше глюкозы и жирных кислот, а поджелудочная железа вырабатывает меньше инсулина. Парасимпатическая система повышает приток крови к пищеварительному тракту,



ускоряет продвижение пищи через кишечник и усиливает секрецию пищеварительных ферментов [20].

5. Белковые факторы роста ускоряют деление и созревание энтероцитов. Эпидермальный фактор роста влияет на размножение клеток кишечного эпителия, в первую очередь крипт, на форму мембраны щеточной каймы (вследствие изменения ее текучести) и экспрессию на ней дисахаридаз. Среди трофических факторов этот наиболее известен. Он обладает способностью независимо от гормонов воздействовать на энтероцит, оказывая трофическое действие и влияя на созревание клеток. Следует также отметить, что большое количество данного фактора содержится в грудном молоке, поэтому ребенок, находящийся на грудном вскармливании, лучше адаптируется к снижению активности фермента. Инсулиноподобные факторы роста 1 и 2 являются синергистами предыдущего фактора [21].

6. Полостные факторы. Наличие пищи в полости кишки является наиболее сильным трофическим фактором для ее слизистой (19). В грудном молоке имеются вещества, непосредственно влияющие на пролиферацию слизистой. Это аминокислоты, полиамины, нуклеотиды.

7. Факторы, повреждающие энтероцит, снижают ферментацию лактозы за счет прямого повреждения и увеличения скорости пассажа по кишечнику; это инфекционные, токсические, аллергические воздействия на организм [22].

Большинство методов лабораторной диагностики либо малоинформативны, либо являются инвазивными и дорогостоящими, поэтому именно тщательный сбор анамнеза, правильная интерпретация клинических симптомов и проведение дополнительных методов исследования помогают врачу поставить правильный диагноз [23]. При исследовании клинической картины ЛН оказалось, что наиболее часто пациенты жаловались на ноющие боли в эпигастрии после еды, отрыжку воздухом, изжогу вздутие, нарушение стула. В связи с тем, что диагноз каждого пациента включал в себя помимо ЛН другие заболевания (гастрит, синдром избыточного бактериального роста, синдром раздраженного кишечника и др.), то некоторые клинические проявления могут быть связаны с ними, а не с ЛН. Также было выявлено, что часто с ЛН ассоциируется пищевая аллергия. При физикальном обследовании пациента в большинстве случаев отмечались налет и отпечатки зубов на языке, болезненность в эпигастрии и вздутие при пальпации живота.

В настоящее время предметом научных исследований является, с одной стороны, пребиотический потенциал лактозы, противодействующий развитию воспалительных заболеваний кишечника, а с другой — индуцируемая галактозой сенильная кортикальная катаракта у людей, переносящих молочный сахар, в также интолерантность лактозы в защите от малярии, атеросклероза и карциномы яичника.

Заключение. Таким образом, учитывая высокий уровень распространенности гиполактазии, полиморфизм ее клинических проявлений, можно рекомендовать расширение показаний для проведения диагностических мероприятий, определяющих наличие ЛН. Однако для определения конкретных показаний необходимо дополнительное проведение исследований уровня ассоциации отдельных признаков или симптомокомплексов с наличием ЛН. Разнообразие нарушений метаболизма



лактозы требует разработки новых и доступных методов диагностики. Генотип LCT C/C-13910, определяющий непереносимость лактозы сравнительно выше среди детей с atopическими заболеваниями (бронхиальной астмой, поллинозом, atopическим дерматитом, аллергией к белкам коровьего молока), чем в общей популяции. Отсутствие лактазной персистенции - это не болезнь, а нормальный человеческий фенотип, который сформировался в процессе эволюции. Однако распространение лактотрофной диеты на периоды жизни человека, которые сопровождаются подавлением продукции лактазы, требует для лиц с генотипом LCT*R диетической модификации, а возможно и медикаментозной коррекции. Инициацию лечения ЛН необходимо начинать с назначения безлактозной диеты, а после обеспечения клинической ремиссии постепенно увеличивать лактозную нагрузку до индивидуальной пороговой дозы. Соответствие дозы лактозы и уровня толерантности можно оценивать на основании данных водородного дыхательного теста. Для увеличения пороговой дозы лактозы и безопасности лечения мы рекомендуем использовать препараты экзогенной лактозы, в частности, произведенные из *Aspergillus oryzae*. Лечение первичной ЛН проводится на протяжении всей жизни, а вторичной ЛН только до восстановления продукции собственной лактазы в слизистой оболочке кишечника. Назначение препаратов кальция и витаминов, по нашему мнению, должно быть проведено в зависимости от наличия их дефицита.

References:

1. Бельмер С. В. Лактазная недостаточность: происхождение и пути коррекции //Лечащий врач. – 2018. – №. 2. – С. 41.
2. Фадеева Н.А., Ручкина И.Н., Щербачев П.Л., Парфенов А.И. Особенности клинических проявлений вторичной лактазной недостаточности у пожилых больных и методы исследования // XXXIX сессия ЦНИИГ, 5-6 марта 2013г., Москва. – №1. - С. 110.
3. Абатуров О. Є. и др. Підходи до лікування ротавірусної інфекції у дітей //Современная педиатрия. – 2013. – №. 1. – С. 129-133.
4. Heaney R. P. Dairy intake, dietary adequacy, and lactose intolerance //Advances in nutrition. – 2013. – Т. 4. – №. 2. – С. 151-156.
5. Mattar R., Mazo D. F. C. Intolerância à lactose: mudança de paradigmas com a biologia molecular //Revista da Associação Médica Brasileira. – 2010. – Т. 56. – С. 230-236.
6. Savaiano D. A. et al. Improving lactose digestion and symptoms of lactose intolerance with a novel galacto-oligosaccharide (RP-G28): a randomized, double-blind clinical trial //Nutrition journal. – 2013. – Т. 12. – №. 1. – С. 1-9.
7. Raithel M. et al. The malabsorption of commonly occurring mono and disaccharides: levels of investigation and differential diagnoses //Deutsches Ärzteblatt International. – 2013. – Т. 110. – №. 46. – С. 775.
8. Ощепкова С. Ю., Зязева И. П. ЛАКТАЗНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ДИАГНОСТИКИ //Международный студенческий научный вестник. – 2021. – №. 3. – С. 20-20.
9. Pereira P. C. Milk nutritional composition and its role in human health //Nutrition. – 2014. – Т. 30. – №. 6. – С. 619-627.



10. Savaiano D. A. Lactose digestion from yogurt: mechanism and relevance //The American journal of clinical nutrition. – 2014. – Т. 99. – №. 5. – С. 1251S-1255S.
11. Бабаян М. Л. Лактазная недостаточность: современные методы диагностики и лечения //Медицинский совет. – 2013. – №. 1. – С. 24-27.
12. Szilagyí A. et al. Differential impact of lactose/lactase phenotype on colonic microflora //Canadian journal of gastroenterology. – 2010. – Т. 24. – №. 6. – С. 373-379.
13. Шадрін О. Г., Хомутовська К. О. Проблеми діагностики лактазної недостатності у дітей раннього віку //Дитячий лікар. – 2014. – Т. 5. – №. 34. – С. 5.
14. Suchy F. J. et al. NIH consensus development conference statement: Lactose intolerance and health //NIH consensus and state-of-the-science statements. – 2010. – Т. 27. – №. 2. – С. 1-27.
15. Campbell A. K. et al. Methylglyoxal and other carbohydrate metabolites induce lanthanum-sensitive Ca²⁺ transients and inhibit growth in E. coli //Archives of biochemistry and biophysics. – 2007. – Т. 468. – №. 1. – С. 107-113.
16. Lomer M. C. E., Parkes G. C., Sanderson J. D. lactose intolerance in clinical practice—myths and realities //Alimentary pharmacology & therapeutics. – 2008. – Т. 27. – №. 2. – С. 93-103.
17. Абатуров А.Е., Никулина А.А., Петренко Л.Л. Лактазная недостаточность у детей// Международный журнал акушерства и гинекологии. – 2015. – №2;65-68с.
18. Саванович И. И., Сикорский А. В. Лактазная недостаточность у детей. – 2013.
19. Мухина Ю. Г., Чубарова А. И., Гераськина В. П. Современные аспекты проблемы лактазной недостаточности у детей раннего возраста //Вопросы детской диетологии. – 2003. – Т. 1. – №. 1. – С. 50-56.
20. Бельмер С. В. и др. Непереносимость лактозы у детей и взрослых //Лечащий врач. – 2005. – Т. 1. – С. 34-38.
21. Конь И. Я., Гмошинская М. В., Шилина Н. М. Особенности состава женского молока //Питание здорового и больного ребенка. М. – 2008. – С. 6-9.
22. Хавкин А.И., Мухина Ю.Г., Бельмер С.В. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии // Гастроэнтерология // под общ. ред. АД. Царегородцева, В.А. Таболина. М.: Медпрактика-М, 2008. 776 с.
23. Филатова Т. А. и др. Дифференцированный подход к лечению лактазной недостаточности и аллергии на белок коровьего молока у детей раннего возраста //Детские инфекции. – 2016. – Т. 15. – №. 2. – С. 24-30.
24. Lember M. Hypolactasia: a common enzyme deficiency leading to lactose malabsorption and intolerance //Pol Arch Med Wewn. – 2012. – Т. 122. – №. Suppl 1. – С. 60-4.
25. Ji J., Sundquist J., Sundquist K. Lactose intolerance and risk of lung, breast and ovarian cancers: aetiological clues from a population-based study in Sweden //British journal of cancer. – 2015. – Т. 112. – №. 1. – С. 149-152.
26. Szilagyí A. et al. Differential impact of lactose/lactase phenotype on colonic microflora //Canadian journal of gastroenterology. – 2010. – Т. 24. – №. 6. – С. 373-379.
27. Ручкина И. Н. и др. Роль микрофлоры тонкой кишки в развитии вторичной лактазной недостаточности и возможности ее лечения пробиотиками //Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85. – №. 2. – С. 21-26.



28. Misselwitz B. et al. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment //United European gastroenterology journal. – 2013. – T. 1. – №. 3. – C. 151-159.