УДК 616.211-002-006.5:575.174.015.3:577.154.25
https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-2-44-52

Частота генотипа гиполактазии взрослых (первичной лактазной недостаточности) у больных хроническим полипозным риносинуситом

С. А. Реброва[1], Е. В. Тырнова[1]

[1] *Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха горла носа и речи, Санкт-Петербург, 190013, Россия*

В отечественной литературе высказано предположение о роли лактазной недостаточности в патогенезе полипозного риносинусита. Цель. Пилотное исследование частоты носительства генетического маркера гиполактазии взрослых полиморфизма C/C(-13910) гена MCM6 у больных хроническим полипозным риносинуситом; анализ сведений современной литературы о распространенности полиморфизма C/T(-13910) гена MCM6 в популяции европейской части России. Пациенты и методы. Обследовано 16 больных хроническим полипозным риносинуситом (ХПРС), европеоидов. Распространенность полипозного процесса оценивали на основании данных компьютерной томографии околоносовых пазух, генетический маркер полиморфизма C/T(-13910) гена MCM6 определяли методом ПЦР в режиме реального времени. Результаты. Тяжелое течение хронического полипозного риносинусита на основании данных КТ околоносовых пазух установлено в 69% случаев. Сопутствующая патология со стороны респираторного тракта выявлена у 75% больных: сочетание ХПРС, бронхиальной астмы (БА) и аллергического ринита (АР) 31%, ХПРС и БА 19%, ХПРС и АР 25% случаев. Ассоциированный с первичной гиполактазией генотип CC выявлен в 37,5% случаев. Ассоциированные с персистенцией лактазы генотипы установлены: CT у 56,25%, TT у 6,25% пациентов. Частота аллеля C 0,65, T 0,34. Распределение частот генотипов соответствует равновесному распределению Харди–Вайнберга (критерий χ^2 0,97, точный тест равновесия Харди–Вайнберга $p = 0{,}43$). 67% носителей генотипа CC больных ХПРС не имели никаких клинических признаков лактазной недостаточности. Среди 3 больных ХПРС, отметивших кишечный дискомфорт после употребления молочных продуктов, генотип CC у 2 человек (33% носителей генотипа), CT у 1 пациента (11% гетерозигот). Заключение. Частота носительства генотипа CC однонуклеотидного полиморфизма C/T(-13910) гена MCM6, ассоциированного с низкой активностью лактазы, у больных хроническим полипозным риносинуситом жителей Санкт-Петербурга детектирована на уровне 37,5%, что не превышает распространенности генотипа первичной гиполактазии в общей популяции европейской части России.

Ключевые слова: хронический полипозный риносинусит, ДНК-диагностика, гиполактазия взрослого типа, популяции европейской части России.

Для цитирования: Реброва С. А., Тырнова Е. В. Частота генотипа гиполактазии взрослых (первичной лактазной недостаточности) у больных хроническим полипозным риносинуситом. *Российская оториноларингология.* 2023;22(2):44–52. https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-2-44-52

Adult-type hypolactasia (primary lactase deficiency) genotype frequency in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps

S. A. Rebrova[1], E. V. Tyrnova[1]

[1] *Saint Petersburg Research Institute of Ear, Nose, Throat and Speech, Saint Petersburg, 190013, Russia*

An assumption has been made about the role of lactase deficiency in the pathogenesis of polypous rhinosinusitis in the domestic literature. Objective. A pilot study of the frequency of carriage of the genetic marker of adult hypolactasia of the C/C(-13910) polymorphism of the MCM6 gene in patients with chronic polypous rhinosinusitis; analysis of modern literature data on the prevalence of C/T(-13910) polymorphism of the MCM6 gene in the population of the European part of Russia. Patients and methods. 16 Caucasian patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) were examined. The prevalence of the nasal polyposis was assessed on the basis of computed tomography of the paranasal sinuses, the determination of the genetic marker of the C/T(-13910) polymorphism of the MCM6 gene was determined by real-time PCR. Results. Severe course of CRSwNP based on CT data of the paranasal sinuses was established in 69% of cases. Concomitant pathology of the respiratory tract was detected in 75% of patients: a combination of CRSwNP, bronchial asthma (BA), and allergic rhinitis (AR) 31%; CRSwNP and BA 19%; CRSwNP and AR 25% of cases. The CC genotype associated with primary hypolactasia was detected in 37.5% of cases. The genotypes associated with lactase

© Коллектив авторов, 2023

persistence were established: CT in 56.25%, TT in 6.25% of patients. Allele frequency C 0.65, T 0.34. The distribution of genotype frequencies corresponds to the Hardy–Weinberg equilibrium distribution (χ^2 test 0.97, Hardy–Weinberg exact equilibrium test $p = 0.43$). 67% of carriers of the CC genotype in patients with CRSwNP did not have any clinical signs of lactase deficiency. Among 3 patients with CRSwNP who noted intestinal discomfort after eating dairy products, CC genotype was in 2 people (33% of genotype carriers), CT in 1 patient (11% of heterozygotes). Conclusion. The frequency of carriage of the CC genotype of the single nucleotide polymorphism C/T (-13910) of the MCM6 gene associated with low lactase activity in patients with CRSwNP (Saint Petersburg residents) was detected at the level of 37.5%, which does not exceed the prevalence of the primary hypolactasia genotype in the general population of the European part of Russia.
Keywords: chronic rhinosinusitis with nasal polyps, DNA diagnostics, adult-type hypolactasia, populations of Russia European part.

For citation: Rebrova S. A., Tyrnova E. V. Adult-type hypolactasia (primary lactase deficiency) genotype frequency in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Russian Otorhinolaryngology*. 2023;22(2):44-52. https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-2-44-52

В отечественной литературе высказано предположение о роли лактазной недостаточности в патогенезе полипозного риносинусита [1–3]. Патофизиология хронического полипозного риносинусита (ХПРС) включает генетические факторы, аллергические реакции, нарушения мукоцилиарного клиренса, иммунные дисфункции, нарушение эпителиальной защиты, воздействие микробов и окружающей среды [4–6]. Имеются данные об ассоциациях ХПРС с однонуклеотидными полиморфизмами (single nucleotide polymorphism – SNP) генов, кодирующих участвующие в ремоделировании матриксные металлопротеиназы MMP1, MMP2 и MMP9, гена регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе CFTR, с точечными мутациями генов воспалительных и аллергических метаболических путей лейкотриен-С4-синтазы LTC4S, цистеиниллейкотриеновых рецепторов 1 и 2 CYSLTR1 и CYSLTR2, рецептора простагландина D2 PTGDR, индуцируемой синтазы оксида азота NOS2, циклооксигеназы-2 COX-2, протоонкогена трансмембранного тирозинкиназного рецептора MET, медиатора реакций на повреждение тканей специфического фактора-2 остеобластов OSF-2, генов главного комплекса гистосовместимости HLA, рецепторов горького вкуса TAS2R13, TAS2R19, TAS2R38, TAS2R49 и многих других [4, 5, 6]. Большинство генетических исследований ХПРС сосредоточены на роли врожденного иммунитета в патофизиологии заболевания: однонуклеотидные полиморфизмы генов, кодирующих цитокины IL-1a и IL-1b, фактор некроза опухоли TNF, интерфероны I и III типов IFN-β и IFN-λ, инактивирующего липополисахарид фермента ацилоксиацилгидролазы AOAH, IL-1-рецептор-ассоциированной киназы 4 IRAK4, синтазы оксида азота NOS, протоонкогена тирозинкиназного рецептора MET, кодируемого геном SERPINA1 ингибитора сериновых протеаз и регулятора иммунного ответа альфа-1-антитрипсина, множества медиаторов воспаления, в частности IL-4, IL-6, IL-13, IL-33, IL-22RA1, антимикробного белка лактоферрина LF, участвующих в метаболизме арахидоновой кислоты и ремоделировании тканей генов металлопротеиназы MMP-9 и цитокина трансформирующего фактора роста бета TGFB1 и др. [4–6]. К настоящему времени идентифицировано свыше 80 генов, значимо ассоциированных с хроническим риносинуситом, для части генов установлены множественные однонуклеотидные полиморфизмы в различных локусах, для других – варьирующие по числу тандемные повторы (variable number tandem repeats – VNTR), отмечены различные варианты неравновесного сцепления генов (linkage disequilibrium – LD) и экспрессии локусов количественных признаков (expression quantitative trait locus – eQTL) [4–6]. Наиболее многообещающие результаты исследований генов-кандидатов включают гены ионного транспорта (хлоридных, калий-кальциевых и калиевых каналов), а также гены, участвующие в презентации антигена, врожденных и адаптивных иммунных реакциях, ремоделировании тканей и метаболизме арахидоновой кислоты [4–6]. В доступной нам зарубежной литературе сведения об ассоциации непереносимости лактозы и заболеваемости полипозным риносинуситом отсутствуют.

Цель исследования

Пилотное исследование частоты детекции генетического маркера гиполактазии взрослого типа (первичной лактазной недостаточности) – однонуклеотидного полиморфизма C/C(-13910) гена MCM6 – регуляторного элемента гена лактазы LCT – у больных хроническим полипозным риносинуситом. Анализ сведений современной литературы о частоте носительства генотипа CC полиморфизма C/T(-13910) гена MCM6 в популяции европейской части России.

Пациенты и методы исследования

В лечебно-диагностическом отделении СПб НИИ ЛОР обследовано 16 больных хроническим

полипозным риносинуситом (ХПРС) в возрасте 30–51 год (медиана Me 39, межквартильный диапазон Q0,25 – Q0,75 32–47), мужчин 69% (11 чел.), европеоидного фенотипа. Проведено клинико-лабораторное обследование: сбор анамнеза жизни и заболевания, осмотр аллерголога, ЛОР-специалиста, оценка распространенности полипозного процесса на основании данных компьютерной томографии (КТ) околоносовых пазух. Диагноз ХПРС установлен оториноларингологами СПб НИИ ЛОР по результатам субъективного и объективного клинического обследования: эндоскопические признаки включали полипы носа и/или слизисто-гнойные выделения преимущественно из среднего носового хода и/или отек/обструкцию слизистой оболочки среднего носового хода, часто ассоциированные со снижением/потерей обоняния; изменения на КТ включали характерные изменения слизистой в остиомеатальном комплексе и/или пазухах. Продолжительность заболевания составила от 3 до 15 лет. Сопутствующей патологии со стороны желудочно-кишечного тракта больные ХПРС не отмечали. На момент обращения в ЛОР НИИ проявления любых острых или хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта отсутствовали, к гастроэнтерологу пациенты никогда не обращались, на диспансерном учете у него не состояли, признаки синдромального поражения печени, поджелудочной железы, кишечника отсутствовали. Определение генетического маркера полиморфизма C/T(-13910) гена MCM6 (регуляторного элемента гена LCT), ассоциированного с непереносимостью лактозы, выполнено методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени, материалом для исследования служила цельная венозная кровь (с ЭДТА). При обработке данных использовали пакет статистического анализа Statistica V.10. Статистическую значимость частотных различий оценивали с использованием критерия χ^2 и двустороннего точного критерия Фишера.

Результаты и анализ исследования

В обследованной группе оценка распространенности полипозного процесса на основании данных КТ околоносовых пазух установила преимущественно тяжелое течение ХПРС у 69% (11 больных). Аллергологическое обследование выявило у 75% больных сопутствующую патологию со стороны респираторного тракта: сочетание ХПРС, бронхиальной астмы (БА) и аллергического ринита (АР) 31% (5 пациентов), ХПРС и БА 19% (3 больных), ХПРС и АР 25% (4 чел.). При активном опросе 18,75% (3 пациента) отметили клинические проявления в виде неустойчивого стула, метеоризма, спастических болей в области живота после употребления молочных продуктов.

Ассоциированный с первичной гиполактазией (низкой активностью фермента лактазы и непереносимостью дисахарида лактозы у взрослых) генотип CC выявлен в 37,5% случаев (6 пациентов) (таблица). Ассоциированные с персистенцией (стойкой активностью фермента лактазы и хорошей переносимостью углевода лактозы у взрослых) генотипы установлены: CT у 56,25% (9 пациентов), генотип TT у 6,25% (1 больной). Частота аллелей полиморфизма C/T-13910 в гене MCM6 составила: аллель C 0,65, аллель T 0,34. Распределение частот генотипов в исследованной группе соответствует равновесному распределению Харди–Вайнберга [критерий χ^2 0,97, число степеней свободы (df) = 1; точный тест равновесия Харди–Вайнберга: значение корректировки среднего p = 0,43]. Среди носителей генотипа CC 67% не имели никаких клинических признаков лактазной недостаточности. Среди больных, предъявивших жалобы на кишечный дискомфорт после употребления молочных продуктов, генотип CC установлен у 2 человек (33%), CT у 1 пациента (11% гетерозигот). Статистическая обработка не выявила значимых связей генотипов персистенции/неперсистенции лактазы TT, CT, CC с полом, возрастом пациентов, тяжестью хронического полипозного риносинусита, наличием/отсутствием сопутствующих заболеваний респираторного тракта (бронхиальной астмы, аллергического ринита), а также клиническими проявлениями непереносимости лактозы.

Лактаза [синонимы: лактаза-флоризингидролаза (LPH), лактаза-гликозилцерамидаза] – фермент, обладающий гидролазной активностью в отношении двух субстратов: дисахарида лактозы (молочного сахара) [классификация энзимов (EC) 3.2.1.23] и флавоноида флоризина (EC 3.2.1.62), у взрослых вырабатывается преимущественно энтероцитами тонкой кишки. Во второй половине XX века исследователи обнаружили, что продукцию фермента кодирует один генетический локус размером примерно 50 тысяч пар нуклеотидов (оснований) (п.н.) – ген LCT (синонимы: Lactase, LPH; LPH1, LAC), расположенный на хромосоме 2q21. Персистенция (стойкая продукция, стабильная активность) лактазы является наследуемым аутосомно-доминантным состоянием, которое приводит к устойчивой способности переваривать молочный сахар на протяжении всей жизни [7]. Известно, что здоровые дети младшего возраста (до 3–5 лет) обладают высокой активностью лактазы. По мере взросления происходит генетически обусловленное физиологическое снижение продукции фермента: развивается лактазная недостаточность (синонимы: непереносимость лактозы, первичная гиполактазия) [7–9]. Транскрипционный контроль активации промотора гена лактазы осуществляет цис-действующий

Таблица

Частота генотипа CC однонуклеотидного полиморфизма C/T(-13910) гена MCM6 в некоторых этнических и географических группах населения России и некоторых группах больных ЛОР-патологией

Table

The frequency of the CC genotype of the single nucleotide polymorphism C/T(-13910) of the MCM6 gene in some ethnic and geographical groups of the Russian population and some groups of patients with ENT pathology

Популяция	*N* (возраст)	Частота генотипа, % (N)			Источник литературы
		CC	CT	TT	
Русские Москвы	14 (18–55)	21,4 (3)	78,6 (11)	0	[16]
Русские Предуралья	80 (18–55)	45,0 (36)	50,0 (40)	5,0 (4)	[16]
Якуты	41 (18–55)	41,4 (17)	53,7 (22)	4,8 (2)	[16]
Чукчи	35 (старше 20)	88,6 (31)	11,4 (4)	0	[17]
Русские (Костромская область)	102 (старше 20)	36,2 (37)	45,1 (46)	18,6 (19)	[17]
Русские (Курск)	112 (старше 20)	53,6 (60)	38,4 (43)	8,0 (9)	[17]
Русские (Ростов)	114 (старше 20)	53,5 (61)	40,4 (46)	6,1 (7)	[17]
Русские (Чукотка)	26 (старше 20)	46,2 (12)	38,4 (10)	15,4 (4)	[17]
Русские (Башкирия)	69 (старше 20)	50,7 (35)	42,0 (29)	7,2 (5)	[18]
Русские (суммарно)	423 (старше 20)	48,5 (205)	41,1 (174)	10,4 (44)	[18]
Буряты	78 (старше 20)	89,7 (70)	10,3 (8)	0	[18]
Жители Москвы (добровольцы)	12 (22–54)	58,3 (7)	41,7 (5)	0	[19]
Украинцы	122 (старше 20)	41,8 (51)	44,3 (54)	13,9 (17)	[19]
Белорусы	101 (старше 20)	39,6 (40)	44,6 (45)	15,8 (16)	[19]
Больные СПб – диагноз: полипозный риносинусит, хронический персистирующий аллергический ринит, хронический дуоденит	57 (24–65)	96,5 (55)	3,5 (2)	[1, 2]	
Больные СПб – диагноз: хронический риносинусит с полипами	50 (18–65)	52 (26)	42 (21)	6 (3)	[3]
СПб группа контроля (здоровые добровольцы)	14 (18–65)	57,2 (8)	21,4 (3)	21,4 (3)	[3]
Больные СПб – диагноз: хронический декомпенсированный тонзиллит, дисбиоз кишечника, лактазная недостаточность	27 (18–63)	100 (27)	–	–	[21]
Больные СПб – диагноз: хронический компенсированный тонзиллит, дисбиоз кишечника	91	50,55 (46)	49,45 (45)	–	[22]
Больные СПб – диагноз: хронический тонзиллит, дисбиоз кишечника	106 (19–62)	53,8 (57)	46,2 (49)	–	[23]
Больные СПб – диагноз: хронический полипозный риносинусит	16 (30–51)	37,5 (6)	56,25 (9)	6,25 (1)	Собственные данные

(соседний), расположенный на 14 000 п.н. выше кодона инициации трансляции гена LCT, регуляторный элемент – ген MCM6 (MiniChromosome Maintenance complex component 6 – 6 компонент комплекса обслуживания минихромосомы), который служит энхансером (усилителем) и предотвращает его подавление [7]. Гены MCM6 и LCT считают аффилированными [8]. Установлено, что в финских семьях с персистенцией/неперсистенцией лактазы ассоциированы 2 интронные вариации гена MCM6 (в интронах 13 и 9 гена MCM6), расположенные примерно на 14 000 п.н. и 22 000 п.н. выше гена лактазы – однонуклеотидные полиморфизмы C/T(-13910) и G/A(-22018), соответственно [7–10]. В арабской популяции (Саудовская Аравия, Оман, Катар) основополагающим аллелем персистенции лактазы считают находящийся в 13 интроне гена MCM6 вариант T/G(-13915), расположенный на 5 п.н. выше C/T-13910 локуса гена, кодирующего лактазу [11]. В некоторых африканских популяциях (Танзания, Кения, Судан) идентифицированы 3 однонукле-

отидных полиморфизма с персистенцией лактазы: G/C(-14010), T/G(-13915) и C/G(-13907), значительно усиливающих транскрипцию промотора гена лактазы. В большинстве европейских популяций гиполактазия взрослого типа ассоциирована с полиморфизмом C/T(-13910) гена MCM6 [7, 9, 10, 12]. Электронный каталог генов человека и генетических нарушений и признаков «Менделевское наследование у человека» (Online Mendelian Inheritance in Man – OMIM) идентифицирует генно-фенотипические отношения фенотипа персистенции/неперсистенции лактазы (OMIM #223100) с локусами гена MCM6 (OMIM *601806) [13].

Патофизиологические механизмы, приводящие к непереносимости лактозы, в настоящее время неясны и могут быть связаны с аллергией на молочный белок или непереносимостью жиров [ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов (fermentable oligo-, di-, monosaccharides and polyols – FODMAP)] при приеме нелактозных сахаров вместе с лактозой или с функциональными желудочно-кишечными расстройствами [14, 15]. Биологический механизм и мальабсорбция лактозы установлены, доступно несколько типов исследований, включая генетические, эндоскопические и физиологические тесты [14]. Клиническую диагностику фенотипа лактазной недостаточности гастроэнтерологи проводят инвазивными (измерение активности лактазы в биоптатах слизистой тонкой кишки) и неинвазивными методами (биохимическая диагностика: оценка активности лактазы по возрастанию уровня глюкозы сыворотки крови и/или по уровню возрастания/появления галактозы в моче после нагрузки водным раствором лактозы; дыхательные тесты измерения экскреции водорода и метана с выдыхаемым воздухом после провокационного пробного введения лактозы методом газовой хроматографии) [9, 10, 12, 14, 15–20]. Респираторные тесты основаны на том, что в отсутствие эндогенной лактазы в дистальном отделе подвздошной кишки и ободочной кишке бактерии (а также бактероиды, клостридии и др.) ферментируют потребленную лактозу в газы – водород и углекислый газ, археи (Archaea) метаболизируют молочный сахар в метан. Отмечена отличная согласованность генотипа C/C(-13910) и лактозного водород-метанового дыхательного теста (Lactose Hydrogen Methane Breath Test – LHMBT) [к-статистика Кохена (Cohen's kappa) 0,83] [10]. Несмотря на их широкое распространение, самоотчеты о непереносимости лактозы считают плохим индикатором (ненадежным диагностическим инструментом) [12] генотипа C/C(-13910), в частности, субъективная самооценка чувствительности к молочным продуктам не выявила совпадения с генотипом неперсистенции лактазы ни у больных с синдромом раздраженного кишечника, ни у здорового контроля (к-статистика Кохена 0,06 и 0,07 соответственно) [10].

Диагностика непереносимости лактозы требует одновременной оценки переваривания лактозы и абдоминальных симптомов [14, 15]. Первичная гиполактазия проявляется неспецифическими абдоминальными симптомами (вздутие кишечника, расстройства стула, тошнота), развивающимися после употребления продуктов, содержащих лактозу в значительных количествах. Симптомы, возникающие после приема молочных продуктов, могут быть вызваны скорее аллергией на молочный белок или непереносимостью жиров, чем непереносимостью лактозы [12, 15]. Обратимая недостаточность лактазы может возникать в любом возрасте в результате транзиторного повреждения тонкой кишки, связанного с острыми диарейными заболеваниями [14]. Недостаточность лактазы у гетерозигот C/T-13910 может быть связана либо со вторичной гиполактазией, при которой временное или постоянное снижение активности фермента происходит вследствие перенесенных заболеваний, либо с генетической гетерогенностью данного признака [16–18]. При вторичном дефиците лактазы способность переваривать лактозу может быть потеряна вследствие инфекций, хирургических вмешательств, острых или хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта [12, 14, 15]. Непереносимость лактозы зависит не только от экспрессии лактазы, но и от дозы лактозы, кишечной микробиоты, моторики желудочно-кишечного тракта, избыточного бактериального роста в тонком кишечнике и чувствительности желудочно-кишечного тракта к образованию газов и других продуктов брожения при переваривании лактозы [14]. Показано, что генотипы C/C(-13910) и G/G(-22018) гиполактазии взрослого типа не ассоциированы с такими воспалительными заболеваниями кишечника, как болезнь Крона и неспецифический язвенный колит [9], синдром раздраженного кишечника [10].

Среди гастроэнтерологов обсуждаются методы лечения, в том числе нецелесообразность (неуместность) полного отказа от молочных продуктов [12]. Долгосрочные эффекты безмолочной диеты с низким содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов FODMAP на здоровое питание и фекальный микробиом четко не определены [14]. Гиполактазия взрослого типа может быть фактором риска развития остеопороза и переломов костей либо из-за отказа пациентов от молочных продуктов, основного источника витамина D в рационе питания, либо вследствие нарушения всасывания кальция [15]. Большинство здоровых людей с лактазной недо-

статочностью без труда переносят до 20 г лактозы (например, до чашки молока) [14, 15].

Гиполактазия взрослых является наиболее распространенной формой лактазной недостаточности во всем мире [14, 15]. Снижение активности лактазы – многофакторный процесс, который регулируется на уровне транскрипции генов и приводит к снижению биосинтеза, замедлению внутриклеточного транспорта или созревания фермента лактаза-флоризингидролазы. Поскольку первичная лактазная недостаточность имеет место у большей части взрослого населения, а высокая кишечная лактазная активность у взрослых является необычной ситуацией для всех млекопитающих, включая человека, утрату экспрессии лактазы во взрослом возрасте считают скорее нормальным («диким») состоянием, а персистенцию лактазы – аномальным («мутантным») состоянием [13–15].

В рамках программы Президиума РАН «Биоразнообразие и динамика генофондов» для населения различных этнических и географических групп Российской Федерации установлена ассоциация низкой способности усваивать лактозу с аллелем С полиморфизма С/Т(-13910) гена MCM6, а генотипа СС с гиполактазией [16–20]. Для населения России локус С/Т-13910 гена MCM6 считают ключевой детерминантой развития первичной гиполактазии в различных популяциях. Генетически детерминированную особенность физиологии пищеварения (первичную гиполактазию) рассматривают как специфический физиолого-антропологический признак [16–20]. На территории России частота фенотипа лактазной недостаточности варьирует от 35–50% в некоторых группах русских до 95% у коренного населения Сибири и Дальнего Востока.

В различных популяциях России частота генотипа СС варьирует от 36,6% у русских до 88,2% у чукчей (таблица). В популяциях европейской части России частота генотипа СС варьирует от 36 до 58%, в среднем составляет 49%. В славянских группах частота генотипа СС варьирует от 36–40% в популяциях северных русских, украинцев и белорусов до 50% и более у русских южных регионов, Поволжья и Сибири [16–20]. Для русских возрастом фенотипического проявления различий между носителями генотипа СС локуса С/Т(-13910) гена MCM6 и аллеля Т считают 22 года [20].

В большинстве работ, посвященных изучению лактазной недостаточности в некоторых группах ЛОР-больных [1, 2, 21–23], по-видимому, основной патологией являются хронические заболевания кишечника, наличие которых служило критерием включения пациентов в исследование. Полученные нами данные о частоте генотипа первичной гиполактазии у больных полипозным риносинуситом согласуются с результатами авторов [3], в работе которых эмпирическое распределение частот генотипов также соответствует теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди–Вайнберга: в группе больных ХПРС критерий χ^2 0,21, $p = 0{,}64$, частота аллелей С 0,73, Т 0,27; в группе контроля χ^2 3,62, $p = 0{,}06$, частота аллелей С 0,68, Т 0,32 [3]. Полученные нами и авторами [3] данные о частоте генотипа гиполактазии взрослых у больных ХПРС соответствуют популяционным данным европейской части России [16–18, 20] на уровне свыше трети – половины населения. В то же время оценочная глобальная распространенность хронического риносинусита затрагивает 5–15% населения в целом, для Европы, по данным Глобальной европейской сети по аллергии и астме (The global allergy and asthma European network – GA2LEN), подтверждена распространенность хронического риносинусита на уровне 10,9% [4–6], в Москве 8,3% всех госпитализированных пациентов с ЛОР-патологией [24], в Приморском крае полипозный риносинусит составляет 1,1–1,6% госпитализированных [25].

Заключение

Проведенное пилотное исследование и анализ сведений современной литературы о распространенности генотипа, предсказывающего непереносимость лактозы, в популяции европейской части России показало, что частота ассоциированного с низкой активностью фермента лактазы генотипа СС однонуклеотидного полиморфизма С/Т(-13910) гена MCM6 у больных хроническим полипозным риносинуситом жителей Санкт-Петербурга детектирована на уровне 37,5%, что не превышает частоту носительства генотипа первичной гиполактазии в общей популяции европейской части России. Преобладающей коморбидной патологией у больных хроническим полипозным риносинуситом явилась другая (связанная, родственная) патология объединенных дыхательных путей, а именно бронхиальная астма и аллергический ринит. На основании полученных данных не удалось установить причинно-следственную связь между генотипом С/С(-13910) гиполактазии взрослых и хроническим полипозным риносинуситом. Учитывая взаимосвязь хронического риносинусита с другими заболеваниями дыхательных путей с хорошо изученными генетическими компонентами (в частности, астмой), изучение генетики хронического риносинусита заслуживает повышенного внимания для углубления знаний о патофизиологии заболевания, на которое, вероятно, влияют множественные генетические факторы и другие негенетические воздействия.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Тимчук Л. Э., Янов Ю. К., Корниенко Е. А., Ботина А. В., Барановский А. Ю., Дворянчиков В. В., Маркова Е. А., Мироненко А. Н. Результаты обследования больных полипозным риносинуситом лактаза-релевантной этиологии. *Клиническая больница.* 2014;2(8):16–20. https://elibrary.ru/item.asp?id=23275176
   Timchuk L. E., Yanov Yu. K., Kornienko E. A., Botina A. V., Baranowski A. Yu., Dvoryanchikov V. V., Markova E. A., Mironenko A. N. Results of examination of patients polyposis rhinosinusitis lactase-relevant etiology. *Klinicheskaya bol'nitsa*. 2014;2(8):16-20. (In Russ.) https://elibrary.ru/item.asp?id=23275176
2. Тимчук Л. Э., Янов Ю. К., Корниенко Е. А., Ботина А. В., Барановский А. Ю., Дворянчиков В. В., Маркова Е. А., Мироненко А. Н. Результаты обследования больных полипозным риносинуситом лактаза-релевантной этиологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2014;102(2):80. https://elibrary.ru/download/elibrary_22569090_93516366.pdf
   Timchuk L. E., Yanov Yu. K., Kornienko E. A., Botina A. V., Baranowski A. Yu., Dvoryanchikov V. V., Markova E. A., Mironenko A. N. Results of examination of patients polyposis rhinosinusitis lactase-relevant etiology. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2014;102(2):80. (In Russ.) https://elibrary.ru/download/elibrary_22569090_93516366.pdf
3. Боева В. И., Кокорина О. В., Арчба Р. Р., Дворянчиков В. В., Колюбаева С. Н. Влияние уровня витамина D3 в сыворотке крови и полиморфизма гена лактазы на развитие хронического риносинусита с полипами. *Вестник оториноларингологии.* 2018;5:49–54. https://doi.org/10.17116/otorino20188305149
   Boeva V. I., Kokorina O. V., Archba R. R., Dvoryanchikov V. V., Kolhyubaeva S. N. The influence of the vitamin D3 level in the blood serum of lactase gene polymorphism on the development of chronic polypous rhinosinusitis. *Vestnik otorinolaringologii.* 2018;5:49-54. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/otorino20188305149
4. Hsu J., Avila P. C., Kern R. C., Hayes M. G., Schleimer R. P., Pinto J. M. Genetics of chronic rhinosinusitis: state of the field and directions forward. *The journal of allergy and clinical immunology.* 2013;131(4):977-993.e1-5. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.01.028. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23540616/
5. Dinarte V. R. P., Santos A. R. D. D., Araújo L. F., Reis M. G. A. D., Tamashiro E., Valera F. C. P., Silva Júnior W. A. D., Anselmo-Lima W. T. Polymorphisms in chronic rhinosinusitis with nasal polyps – a systematic review. *Brazilian journal of otorhinolaryngology.* 2017;83(6):705-711. https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.03.002 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28400178/
6. Antonino M., Nicolò M., Jerome Renee L., Federico M., Chiara V., Stefano S., Maria S., Salvatore C., Antonio B., Calvo-Henriquez C., Stefania S., La Mantia I. Single-nucleotide polymorphism in chronic rhinosinusitis: A systematic review. *Clinical otolaryngology.* 2022;47(1):14-23. https://doi.org/10.1111/coa.13870 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34599556/
7. Olds L. C., Sibley E. Lactase persistence DNA variant enhances lactase promoter activity in vitro: functional role as a cis regulatory element. *Human molecular genetics.* 2003;12(18):2333-2340. https://doi.org/10.1093/hmg/ddg244 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12915462/
8. Enattah N. S., Sahi T., Savilahti E., Terwilliger J. D., Peltonen L., Jarvela I. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nature Genetics.* 2002;30:233-237. https://doi.org/10.1038/ng826 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11788828/
9. Büning C., Ockenga J., Krüger S., Jurga J., Baier P., Dignass A., Vogel A., Strassburg C., Weltrich R., Genschel J., Lochs H., Schmidt H. The C/C_{-13910} and G/G_{-22018} genotypes for adult-type hypolactasia are not associated with inflammatory bowel disease. *Scandinavian journal of gastroenterology.* 2003;38(5):538-542. https://doi.org/10.1080/00365520310000555a https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12795467/
10. Almazar A. E., Chang J. Y., Larson J. J., Atkinson E. J., Locke G. R., Talley N. J., Saito Yu. A. Comparison of lactase variant MCM6 -13910 C>T testing and self-report of dairy sensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *Journal of clinical gastroenterology*. 2019;53(6):e227-e231. https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001065 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29912753/
11. Imtiaz F., Savilahti E., Sarnesto A., Trabzuni D., Al-Kahtani K., Kagevi I., Rashed M. S., Meyer B. F., Järvelä I. The T/G 13915 variant upstream of the lactase gene (LCT) is the founder allele of lactase persistence in an urban Saudi population. *Journal of medical genetics.* 2007;44(10):e89. https://doi.org/10.1136/jmg.2007.051631 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17911653/
12. Szilagyi A., Ishayek N. Lactose intolerance, dairy avoidance, and treatment options. *Nutrients*. 2018;10(12):1994. https://doi.org/10.3390/nu10121994 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30558337/
13. https://omim.org/
14. Deng Y., Misselwitz B., Dai N., Fox M. Lactose intolerance in adults: biological mechanism and dietary management. *Nutrients*. 2015;7:8020-8035. https://doi.org/10.3390/nu7095380 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26393648/
15. Höegenauer C., Hammer H. F. Chapter 104 Maldigestion and malabsorption. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Eleventh Edition: Elsevier, 2021. pp. 1677-1710.e7 https://www.elsevier.com/books/sleisenger-and-fordtrans-gastrointestinal-and-liver-disease-2-volume-set/feldman/978-0-323-60962-3
16. Козлов А. И. Лактазная недостаточность (первичная гиполактазия) в различных группах населения Евразии: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 2004. 48 с. https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15801713
   Kozlov A. I. Lactase deficiency (primary hypolactasia) in various population groups of Eurasia. Avtoref. diss... doct. biol. nauk. Moscow, 2004. 48 p. (In Russ.) https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15801713
17. Боринская С. А., Ребриков Д. В., Нефёдова В. В., Кофиади И.А., Соколова М. В., Колчина Е. В., Куликова Е. А., Чернышев В. Н., Куцев С. И., Половиков А. В., Иванов В. П., Козлов А. И., Янковский Н. К. Молекулярная

диагностика и распространенность первичной гиполактазии в популяциях России и сопредельных стран. *Молекулярная биология.* 2006;40(6):1031–1036. https://doi.org/10.1134/S0026893306060124
Borinskaia S. A., Rebrikov D. V., Nefedova V. V., Kofiadi I. A., Sokolova M. V., Kolchina E. V., Kulikova E. A., Chernyshov V. N., Kutsev S. I., Polonikov A. V., Ivanov V. P., Kozlov A. I., Iankovskii N. K. Molecular diagnosis and frequencies of primary hypolactasia in populations of Russia and neighboring countries. *Molecular Biology.* 2006;40(6):931-935. (In Russ.) https://doi.org/10.1134/S0026893306060124 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17209431/

18. Соколова М. В., Васильев Е. В., Козлов А. И., Ребриков Д. В., Сенкеева С. С., Кожекбаева Ж. М., Люндуп А. В., Свечникова Н. С., Огурцов П. П., Хуснутдинова Э. К., Янковский Н. К., Боринская С. А. Полиморфизм С/Т-13910 регуляторного участка гена лактазы LCT и распространенность гиполактазии в популяциях Евразии. *Экологическая генетика*. 2007; V(3):25–34. https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12945530
Sokolova M. V., Vasilyev E., Kozlov A. I., Rebrikov D. V., Senkeeva S. S., Kozhekbaeva Zh. M., Lundup A. V., Svechnikova N. S., Ogurtsov P. P., Khusnutdinova E. K., Yankovsky N. K., Borinskaya S. A. Polymorphism C/T-13910 of the LCT gene regulatory region and lactase deficiency in Eurasian populations. *Ekologicheskaya genetika.* 2007; V(3):25-34. (In Russ.) https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12945530
19. Соколова М. В. Полиморфизм С/Т -13910 регуляторного участка гена лактазы LCT, ассоциированного с первичной гиполактазией у человека, в популяциях Евразии: автореф. дис. … канд. биол. наук. М., 2008. 21 с. https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15869012
Sokolova M. V. Polymorphism C/T -13910 of the regulatory region of the LCT lactase gene associated with primary hypolactasia in humans in populations of Eurasia. Avtoref. diss… kand. biol. nauk. Moscow, 2008. 21 p. (In Russ.) https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15869012
20. Боринская С. А. Генетическая адаптация популяций человека к природным и антропогенным факторам среды: автореф. дис. … д-ра биол. наук. М., 2013. 51 с. https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30386077
Borinskaya S. A. Genetic adaptation of human populations to natural and anthropogenic environmental factors. Avtoref. dis... doct. biol. nauk. (sciences). Moscow, 2013. 51 p. (In Russ.) https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30386077
21. Карпищенко С. А., Лавренова Г. В., Муратова Е. И. Современные тенденции лечения хронического тонзиллита, ассоциированного с патологией кишечника. *Практическая медицина.* 2018;16(5):76–80. https://doi.org/10.32000/2072-1757-2018-16-5-76-80
Karpishchenko S.A., Lavrenova G.V., Muratova E.I. Modern trends of treatment of the chronic tonsillitis associated with intestinal pathology. *Prakticheskaya meditsina*. 2018;16(5):76-80. (In Russ.) https://doi.org/10.32000/2072-1757-2018-16-5-76-80
22. Муратова Е. И., Лавренова Г. В. Особенности лечения хронического тонзиллита у больных на фоне непереносимости лактозы. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.* 2020;26(1):59–63. https://doi.org/10.33848/foliorl23103825-2020-26-1-59-63
Muratova E.I., Lavrenova G.V. Features of treatment of chronic tonsillitis in patients with the background of lactose intolerance. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.* 2020; 26(1): 59-63. (In Russ.) https://doi.org/10.33848/foliorl23103825-2020-26-1-59-63 https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42627194
23. Муратова Е. И., Лавренова Г. В. Лечение хронического тонзиллита у больных с лактазной недостаточностью: результаты клинического исследования. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.* 2021;27(3):85-93. (In Russ.). https://doi.org/10.33848/foliorl23103825-2021-27-3-85-93
Muratova E. I., Lavrenova G. V. Treatment of chronic tonsillitis in patients with lactase insufficiency: results of a clinical study. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.* 2021;27(3):85-93. (In Russ.) https://doi.org/10.33848/foliorl23103825-2021-27-3-85-93
24. Завалий М. А., Орел А. Н., Крылова Т. А., Балабанцев А. Г., Кушнирек П. А. Регенерация мерцательного эпителия полости носа в норме и после хирургических вмешательств. *Российская оториноларингология.* 2021;20(1):78–88. https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-1-78
Zavalii M. A., Orel A. N., Krylova T. A., Balabantsev A. G., Kushnirek P. A. Regeneration of ciliated epithelium of nasal cavity in normal conditions and after surgery. *Rossiiskaya otorinolaringologiya.* 2021;20(1):78-88. (In Russ.) https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-1-78-88
25. Павлуш Д. Г., Гилифанов Е. А., Дюйзен И. В., Даниш А. А., Егорова Т. С., Хомякова Е. Н., Горзей Ю. И. Анализ заболеваемости пациентов полипозным риносинуситом разных возрастных групп в Приморском крае за период 2015–2019 гг. *Российская оториноларингология.* 2022;21(1):51–56. https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-1-51-56
Pavlush D. G., Gilifanov E. A., Dyuizen I. V., Danish A. A., Egorova T. S., Khomyakova E. N., Gorzei Yu. I. Analysis of incidence of patients with polypous rhinosinusitis of different age groups in Primorsky Krai for period of 2015–2019. *Rossiiskaya otorinolaringologiya.* 2022;21(1):51-56. (In Russ.) https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-1-51-56

Информация об авторах

Реброва Светлана Александровна – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела лабораторно-диагностического, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха горла носа и речи (190013, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); e-mail: svetlanrebrov@yandex.ru

ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0451-8635

✉ **Тырнова Елена Валентиновна** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела лабораторно-диагностического, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха горла носа и речи (190013, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); e-mail: 7101755@mail.ru

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8421-0499

Information about authors
Svetlana A. Rebrova – MD Candidate, Junior Research Associate, Department of Laboratory Diagnostic, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Nose, Throat and Speech (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russia, 190013); e-mail: svetlanrebrov@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0451-8635
✉ **Elena V. Tyrnova** – MD Candidate, Senior Research Associate, Department of Laboratory Diagnostic, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Nose, Throat and Speech (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russia, 190013); e-mail: 7101755@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8421-0499

Статья поступила 03.02.2023
Принята в печать 14.03.2023