

Взаимосвязь между обеспеченностью витамином D и уровнем интерферона- γ у детей с хроническими заболеваниями легких

С.В. Долбня^{1,2}✉, svet-lana.dolbnya@yandex.ru, А.А. Дятлова³, Л.Я. Климов¹, Е.И. Кондратьева^{4,5}, И.Н. Захарова³, Е.А. Енина^{1,2}

¹ Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

² Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

⁴ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1

⁵ Научно-исследовательский клинический институт детства; 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62

Резюме

Введение. Роль и механизм влияния витамина D на течение хронических заболеваний легких у детей изучены не до конца. В частности, недостаточно исследований о влиянии обеспеченности витамином D на продукцию интерферона- γ (IFN- γ) у детей с муковисцидозом и бронхиальной астмой.

Цель. Проанализировать динамику показателей IFN- γ у детей с муковисцидозом и бронхиальной астмой в зависимости от уровня 25(OH)D сыворотки крови до дотации препаратами холекальциферола и на ее фоне.

Материалы и методы. Обследованы 114 детей (от 3 мес. до 18 лет), из них с бронхиальной астмой – 51 (44,7%), с муковисцидозом – 34 (29,8%), контрольная группа – 29 (25,5%) детей. При наличии гиповитаминоза D назначался трехмесячный курс холекальциферола, дозы в соответствии с рекомендациями национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» и национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». Всем детям двукратно определяли показатели 25(OH)D и IFN- γ .

Результаты. Медианы 25(OH)D у пациентов с муковисцидозом и бронхиальной астмой не достигали уровня здоровых детей ни до, ни после дотации препаратами холекальциферола в рекомендованных консенсусами дозах. Прием витамина D приводил к снижению IFN- γ у здоровых детей с 3,07 [2,29; 4,81] пг/мл до 2,18 [1,74; 3,45] пг/мл ($p < 0,05$), у пациентов детского возраста с муковисцидозом и бронхиальной астмой данных изменений в общей популяции выявлено не было, однако после дотации холекальциферола уровень IFN- γ был значимо выше у пациентов с муковисцидозом и бронхиальной астмой – 2,86 [2,13; 3,86] пг/мл и 3,11 [0,89; 5,0] пг/мл соответственно, чем у здоровых детей – 2,18 [1,74; 3,45] пг/мл ($p < 0,05$). У девочек с муковисцидозом и у здоровых девочек отмечено статистически значимое снижение IFN- γ после дотации холекальциферола, в группах мальчиков значимых изменений уровней IFN- γ не получено.

Заключение. Модуляция уровня IFN- γ , по-видимому, является одним из механизмов иммуотропного воздействия витамина D на течение хронического воспаления инфекционной (муковисцидоз) и аллергической (бронхиальная астма) этиологии у детей.

Ключевые слова: муковисцидоз, бронхиальная астма, витамин D, кальцидиол, цитокины, врожденный иммунитет, дети

Для цитирования: Долбня С.В., Дятлова А.А., Климов Л.Я., Кондратьева Е.И., Захарова И.Н., Енина Е.А. Взаимосвязь между обеспеченностью витамином D и уровнем интерферона- γ у детей с хроническими заболеваниями легких. *Медицинский совет.* 2023;17(12):231–239. <https://doi.org/10.21518/ms2023-221>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Relationship between vitamin D sufficiency and interferon- γ levels in children with chronic lung diseases

Svetlana V. Dolbnya^{1,2}✉, svet-lana.dolbnya@yandex.ru, Anna A. Dyatlova³, Leonid Ya. Klimov¹, Elena I. Kondratyeva^{4,5}, Irina N. Zakharova³, Elena A. Enina^{1,2}

¹ Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia

² Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

⁴ Medical Genetic Research Center named after Academician N.P. Bochkov; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115478, Russia

⁵ Research Clinical Institute of Childhood; 62, Bolshaya Serpuhovskaya St., Moscow, 115093, Russia

Abstract

Introduction. The role and mechanism of the effect of vitamin D on the course of chronic lung diseases in children are not yet fully understood. In particular, there are not enough studies on the effect of vitamin D status on the production of interferon- γ (IFN- γ) in children with cystic fibrosis and bronchial asthma.

Aim. To analyse the changes in IFN- γ levels in children with cystic fibrosis and bronchial asthma according to the serum 25(OH)D level before and during cholecalciferol supplementation.

Materials and methods. A total of 114 children (aged from 3 months to 18 years old) were examined, including 51 (44.7%) children with bronchial asthma, 34 (29.8%) children with cystic fibrosis, and 29 (25.5%) children of the control group. If hypovitaminosis D was diagnosed, the children received a three-month cholecalciferol course at doses in accordance with the recommendations of the national consensus – Cystic Fibrosis: Definition, Diagnostic Criteria, Therapy and the national program – Vitamin D Deficiency in Children and Adolescents of the Russian Federation: Current Approaches to Management. The 25(OH)D and IFN- γ levels were twice determined in all children.

Results. Median 25(OH)D levels in patients with cystic fibrosis and bronchial asthma did not reach the level of healthy children either before or after supplementation with cholecalciferol drugs at the recommended doses. Vitamin D intake resulted in a decrease in IFN- γ levels in healthy children from 3.07 [2.29; 4.81] pg/ml to 2.18 [1.74; 3.45] pg/ml ($p < 0.05$), whereas such changes were not detected in the paediatric patients with cystic fibrosis and bronchial asthma in the general population. However, after supplementation with cholecalciferol, the IFN- γ level was significantly higher in patients with cystic fibrosis and bronchial asthma – 2.86 [2.13; 3.86] pg/ml and 3.11 [0.89; 5.0] pg/ml, respectively, than in healthy children – 2.18 [1.74; 3.45] pg/ml ($p < 0.05$). A statistically significant decrease in IFN- γ level was observed in girls with cystic fibrosis and in healthy girls after supplementation with cholecalciferol, whereas no significant changes in IFN- γ levels were detected in the groups of boys.

Conclusion. Modulation of IFN- γ levels appears to be one of the mechanisms of immunotropic effect of vitamin D on the course of chronic inflammation of infectious (cystic fibrosis) and allergic (bronchial asthma) etiology in children.

Keywords: cystic fibrosis, bronchial asthma, vitamin D, calcidiol, cytokines, innate immunity, children

For citation: Dolbnya S.V., Dyatlova A.A., Klimov L.Ya., Kondratyeva E.I., Zakharova I.N., Enina E.A. Relationship between vitamin D sufficiency and interferon- γ levels in children with chronic lung diseases. *Meditinskiy Sovet.* 2023;17(12):231–239. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-221>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания органов дыхания являются наиболее распространенной группой болезней среди детского населения и занимают первое место в структуре общей заболеваемости. В свою очередь, в структуре болезней органов дыхания у детей важное место занимают хронические воспалительные заболевания легких [1].

Муковисцидоз (МВ) – наиболее часто встречающееся среди европеоидов моногенное генетическое заболевание, обусловленное мутацией гена *CFTR* (трансмембранного регулятора проводимости МВ) [2]. Ключевым признаком, в значительной степени определяющим прогноз выживаемости, у больных МВ является хроническая инфекция нижних дыхательных путей. Тяжесть инфекционного процесса в легких зависит от многих факторов: характеристики патогенной микрофлоры, морфологических изменений, сформированных в бронхолегочной системе вследствие хронического воспаления, сывороточной концентрацией витамина D [3]. Однако у больных МВ доказано наличие признаков асептического воспаления, что выражалось в достоверном повышении уровня провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин (IL) 1 β , IL-6, IL-8) в их легких еще до рождения, т. е. до развития инфекции [4].

Особенности географического расположения России обуславливают широкое распространение дефицита витамина D у населения, однако у пациентов с МВ высокая частота гиповитаминоза D также определяется дополнительными факторами риска [5, 6]. В первую очередь вторичный дефицит жирорастворимых витаминов, в том

числе витамина D, при МВ является характерным проявлением мальабсорбции. Кроме того, пациенты с МВ демонстрируют нарушение гидроксилирования холекальциферола (ХКФ) в печени в связи с ранним развитием патологии гепатобилиарного тракта.

У больных МВ снижение эндогенного синтеза витамина D обусловлено такими факторами, как ограничение воздействия солнечного света из-за повышенной фоточувствительности вследствие использования некоторых антибиотиков, истонченный подкожный жировой слой, не способный депонировать должные объемы ХКФ. Снижение депонирования как продуцируемого, так и потребляемого витамина D у пациентов с МВ также связано с уменьшением уровня витамин D-связывающего белка [7]. Современные исследования показывают, что до 90% пациентов с МВ имеют недостаточный уровень 25(OH)D сыворотки крови [8].

Бронхиальная астма (БА) имеет наиболее серьезный прогноз для жизни среди всех известных аллергических заболеваний. По меньшей мере 348 млн пациентов во всем мире страдают БА, что составляет от 1 до 18% населения разных стран [1].

В соответствии с обновленным консенсусом GINA (Global Initiative for Asthma, 2021), БА является гетерогенным хроническим воспалительным респираторным заболеванием, характеризующимся различными симптомами в виде хрипов, одышки, стеснения в груди и (или) кашля, а также переменного ограничения потока выдыхаемого воздуха, причем как сочетание симптомов, так и ограничение воздушного потока изменяется со временем и по интенсивности. В России распространенность БА

среди детей и подростков составляет около 10% [9]. Высокая распространенность в популяции и социально-экономическое бремя заболевания способствуют активному изучению как экзогенных, так и генетических факторов, влияющих на течение БА [10].

Недостаточная обеспеченность витамином D ассоциирована со снижением функции легких, увеличением частоты обострений БА и использованием лекарственных препаратов. Активные метаболиты витамина D при соединении с геном рецептора витамина D (*VDR*) регулируют транскрипцию генов, принимающих участие в воспалении и иммуномодуляции на уровне респираторного эпителия и гладкой мускулатуры дыхательных путей пациентов с БА. Взаимосвязь низкого уровня 25(OH)D и респираторных симптомов (свистящее дыхание, одышка), а также атопического марша показана в значительном количестве исследований [11–15].

Результаты метаанализа демонстрируют, что поддержание уровня 25(OH)D не менее 30 нг/мл на протяжении всего периода беременности ассоциировано с уменьшением риска возникновения симптомов БА у детей младшего возраста на 25%, в связи с чем GINA рекомендует проводить первичную профилактику астмы у детей путем выявления и коррекции гиповитаминоза D у беременных, а также у планирующих беременность женщин с астмой [10].

По данным исследований, проведенных в разных странах, частота недостаточности витамина D у детей с БА достигает 92,5%, в соответствии с данными отечественных авторов распространенность дефицита витамина D среди пациентов с БА составляет 82,9% в общей популяции, 74% – в детской [10, 16]. Низкая обеспеченность витамином D у пациентов усугубляется в весеннее время года, а минимальные значения 25(OH)D регистрируются в зимне-весенний период. Показано, что возраст детей, страдающих БА, отрицательно коррелирует с уровнем сывороточного 25(OH)D независимо от региона проживания и продолжительности солнечного сияния [17, 18].

Адекватные уровни витамина D могут обеспечивать защиту от таких патологических процессов при хронических воспалительных заболеваниях легких, как аберранные иммунные реакции, измененный состав микробиома бронхолегочной системы, нарушение барьерной функции эпителия за счет поддержания целостности слизистого барьера у пациентов с МВ и БА [18, 19].

Ведущая роль витамина D у детей с МВ и БА связана с его иммуномодулирующими эффектами. Мишенью для витамина D являются фактор транскрипции *forkhead box P3* (*FoxP3*), главный регулятор регуляторных Т-клеток (*Tregs*) и выработки интерферона- γ (*IFN-\gamma*). Цитокины по праву считаются одними из ключевых медиаторов воспаления. В течение последних лет уточняется информация о сигнальных путях и точечных эффектах цитокинов, включая их роль в патогенезе БА и МВ. Воздействие витамина D на активность воспалительного процесса в респираторном тракте осуществляется в том числе за счет модулирования нарушенного при БА и МВ баланса в продукции про- и противовоспалительных цитокинов [20].

IFN-\gamma – провоспалительный цитокин, связанный с клеточным иммунным ответом и Т-хелперами 1-го типа (*Th1*). Продукция *IFN-\gamma* запускается натуральными киллерами преимущественно при взаимодействии с микроорганизмами и вирусами, имеющими внутриклеточное расположение. Наряду с провоспалительными, *IFN-\gamma* обладает и рядом противовоспалительных эффектов, имеющих значение при МВ и БА: подавление миграции нейтрофилов, активация Т-регуляторных клеток, подавление дифференциации *Th2*- и *Th17*-клеток, активация апоптоза клеток эффекторов [16, 21].

Стимуляция *IFN-\gamma* макрофагов может привести к стероидрезистентному воспалению дыхательных путей и гиперреактивности дыхательных путей через выработку *IL-27*. Эти результаты подтверждают представление о том, что патогенез поражений при астме включает цитокины *Th1* и *Th2* опосредованных иммунных реакций, а также взаимодействие между аллергической реакцией и врожденной системой защиты хозяина. Целенаправленное воздействие *IFN-\gamma* на легочные макрофаги может иметь особое значение для лечения стероидрезистентных острых обострений астмы [21]. Пациенты со стероидрезистентной БА продуцируют значимо более высокие уровни *IL-17A* и *IFN-\gamma*, чем пациенты со стероидчувствительной БА. Показано, что дотация рациона препаратами ХКФ способствует снижению экспансии *IL-17A* в *Th17* и модулирует уровень *IFN-\gamma* у пациентов со стероидрезистентной БА [22].

В отношении пациентов с МВ была выявлена положительная корреляция между уровнем *IFN-\gamma* и функцией легких, особенно у пациентов, хронически инфицированных синегнойной палочкой [23]. Механизм влияния витамина D на выработку *IFN-\gamma* сложен и до конца не изучен. Было показано влияние дотации препаратами ХКФ на концентрацию *IFN-\gamma* *in vitro*, а также изменение сезонной динамики у здоровых взрослых, принимающих витамин D, заключающееся в сокращении амплитуды колебаний и уменьшении прироста концентраций *IFN-\gamma* в зимне-весенний период года, когда отмечается естественное снижение обеспеченности витамином D при отсутствии его дополнительного приема [24].

Таким образом, иммуномодулирующие эффекты витамина D, включая влияние на продукцию *IFN-\gamma*, играют значительную роль в модуляции хронического воспаления, которое, в свою очередь, является центральным звеном патогенеза при БА и вторым по значимости после нарушения работы ионных каналов при МВ.

Цель – проанализировать динамику показателей *IFN-\gamma* у детей с МВ и БА в зависимости от уровня 25(OH)D сыворотки крови до дотации препаратами ХКФ и на ее фоне.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 114 детей, проживающих в Ставропольском крае. Исследование проводилось в течение 2018–2021 гг., забор крови производился дважды – до приема ХКФ (витамин D₃) и на его фоне.

В анализируемую группу вошел 51 пациент с БА: 35 (68,6%) мальчиков и 16 (31,4%) девочек в возрасте от 3 до 18 лет и 34 ребенка с МВ: 15 (44,1%) мальчиков и 19 (55,9%) девочек в возрасте от 3 мес. до 18 лет. Возраст обследованных пациентов с БА составил 12,76 [9,46; 14,62] года, возраст пациентов с МВ – 6,63 [3,83; 12,90] года.

В зависимости от механизма развития заболевания у 39 (76,5%) детей диагностирована atopическая БА, у 12 (23,5%) – неатопическая, по степени тяжести у 25 (49,0%) – легкое течение, у 11 (21,6%) – среднетяжелое и у 15 (29,4%) – тяжелое течение БА. По степени контроля над симптомами у 23 (45,1%) детей БА была контролируемой, у 6 (11,8%) – частично контролируемой и у 22 (43,1%) – неконтролируемой.

Контрольная группа представлена 29 здоровыми детьми, не имеющими хронических заболеваний, в возрасте от 4 мес. до 18 лет, из которых 12 (41,4%) мальчиков и 17 (58,6%) девочек, средний возраст детей составил 7,66 [2,98; 12,09] года.

У детей анализируемых групп определяли уровни 25(OH)D и IFN- γ иммуноферментным методом.

Интерпретация результатов осуществлялась в соответствии с рекомендациями национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции»:

- тяжелый дефицит – уровень 25(OH)D менее 10 нг/мл;
- дефицит – от 10 до 20 нг/мл;
- недостаточность – 20–30 нг/мл;
- нормальное содержание – 30–100 нг/мл;
- избыточный – более 100 нг/мл [5].

Дозы ХКФ после первоначального определения 25(OH)D назначали в соответствии с рекомендациями национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» и национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» [2, 5]. Длительность дотации препаратами ХКФ составила 3 мес.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ AtteStat, STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным нашего исследования, частота недостаточности витамина D среди пациентов в целом соответствовала общероссийским и мировым данным, что отражает актуальность и целесообразность контроля уровня 25(OH)D у детей с хроническими заболеваниями легких.

Медиана 25(OH)D до начала приема дотации ХКФ и на его фоне у детей с МВ составила 12,5 [7,7; 20,1] нг/мл и 34,04 [27,2; 39,6] нг/мл соответственно ($p < 0,01$). Аналогичные уровни у детей с БА – 17,90 [12,5; 20,59] нг/мл и 32,92 [27,08; 41,09] нг/мл соответственно ($p < 0,001$). В контрольной группе показатели были значимо выше, чем у детей обеих анализируемых групп: до приема ХКФ – 28,5 [19,5; 35,9] нг/мл и на фоне дотации – 43,9 [32,7; 51,5] нг/мл ($p < 0,01$).

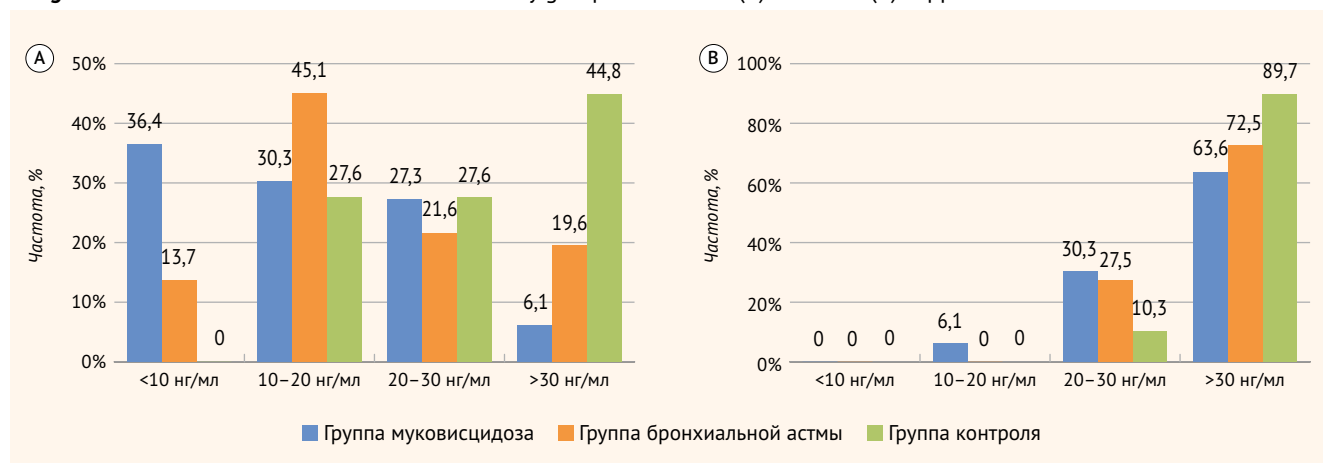
Исходно гиповитаминоз D был диагностирован у 32 (93,9%) детей с МВ и у 41 (80,4%) пациента с БА ($p > 0,05$), в то время как у здоровых детей он выявлен в 16 (55,2%) случаях ($p < 0,05$ при сравнении с группой пациентов с МВ и БА). На фоне дотации препаратами ХКФ частота гиповитаминоза D снизилась до 36,4% ($n = 12$) у детей с МВ ($p < 0,05$), до 27,5% ($n = 14$) – у пациентов с БА ($p < 0,05$) и до 10,3% ($n = 3$) – у здоровых детей ($p < 0,05$) (рис. 1).

В табл. 1 представлены медианы IFN- γ у детей анализируемых групп с различными уровнями сывороточного 25(OH)D до начала дотации препаратами ХКФ.

У пациентов с МВ и здоровых детей с разными уровнями кальцидиола значимых различий не выявлено. У здоровых детей наблюдалась тенденция к нарастанию уровней IFN- γ на фоне лучшей обеспеченности витамином D, в то время как у пациентов с МВ мы наблюдали обратную тенденцию – к снижению уровней IFN- γ на фоне достижения адекватных уровней кальцидиола,

● **Рисунок 1.** Обеспеченность витамином D детей исследуемых групп до дотации препаратами холекальциферола (А) и на ее фоне (В)

● **Figure 1.** Vitamin D status in children of the study groups before and (A) and after (B) supplementation with cholecalciferol



● **Таблица 1.** Медианы интерферона-γ у детей исследуемых групп в зависимости от исходной обеспеченности витамином D, Me [Q₂₅; Q₇₅]

● **Table 1.** Median interferon-γ level in children of the study groups according to the initial vitamin D status, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Группа	Уровень 25(ОН)D, нг/мл				p
	0–10	11–20	21–30	30–100	
Муковисцидоз	3,41 [2,85; 6,32]	3,07 [2,15; 3,08]	4,23 [2,21; 4,63]	2,89 [2,18; 3,92]	>0,05
Бронхиальная астма	4,22 [2,00; 4,22]	3,78 [2,00; 5,33]	2,00 [1,11; 2,44]	4,89 [0,89; 7,33]	0,04*
Контроль	–	2,35 [1,65; 2,42]	2,98 [2,44; 2,98]	3,15 [2,11; 3,65]	>0,05

* При сравнении дефицита и недостаточности.

что может косвенно указывать на снижение интенсивности бактериального воспаления при нормальном статусе витамина D в данной группе пациентов.

У пациентов с БА обнаружено значимое снижение медиан IFN-γ при наличии недостаточности витамина D в сравнении с пациентами, имеющими дефицит 25(ОН)D ($p < 0,05$), однако с достижением нормальной обеспеченности витамином D выявленное снижение нивелировалось.

При анализе медиан IFN-γ у детей как с МВ, так и с БА до дотации и на ее фоне не обнаружено значимых различий (табл. 2). Однако у здоровых детей на фоне дотации уровень IFN-γ был значимо ниже: 3,07 [2,29; 4,81] пг/мл и 2,18 [1,74; 3,45] пг/мл соответственно ($p < 0,05$).

Следует отметить, что исходно медианы IFN-γ у детей с хронической бронхолегочной патологией и здоровых значимо не различались, но после дотации ХКФ уровень IFN-γ был значимо выше у пациентов с МВ ($p < 0,05$) и БА ($p < 0,05$) по сравнению с детьми из группы контроля, что свидетельствует о влиянии приема витамина D на интерфероновый ответ у пациентов с МВ и БА.

При сравнении медиан IFN-γ у детей с МВ и БА значимых различий выявлено не было, что подчеркивает неспецифический характер продукции цитокина при наличии хронического воспаления дыхательных путей у детей.

Выявлена отрицательная корреляция средней силы между уровнем 25(ОН)D и IFN-γ у детей с БА исходно ($r = -0,47$, $p = 0,017$), однако после дотации ХКФ корреляционная связь уже не выявлялась ($r = -0,08$, $p = 0,72$), что, вероятно, свидетельствует о более выраженном влиянии витамина D на синтез IFN-γ в условиях гиповитаминоза, в случае же достижения оптимальных уровней 25(ОН)D модуляция выработки IFN-γ зависит от иных факторов. Корреляции между уровнем кальцидиола и IFN-γ у детей с МВ не выявлено ($r = -0,14$, $p = 0,33$), так же как и у детей из группы контроля ($r = -0,16$, $p = 0,32$).

В анализируемых группах пациентов с хроническими заболеваниями легких изменений уровней IFN-γ до дотации ХКФ и на ее фоне в нашем исследовании не наблюдалось, однако при сравнении концентраций IFN-γ

до и после дотации у детей разного пола внутри анализируемых групп были получены значимые различия (рис. 2).

Так, у девочек с МВ до дотации препаратами ХКФ уровень IFN-γ был значимо выше, чем после нее ($p < 0,05$) и составил 4,37 [3,06; 14,25] пг/мл и 2,49 [2,08; 3,31] пг/мл соответственно, у мальчиков значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$) – наоборот, наблюдалась тенденция к повышению уровней IFN-γ.

При сравнении концентраций IFN-γ до и после дотации в группах разного пола у детей с БА до дотации ХКФ значимых различий у мальчиков и девочек обнаружено не было.

В группе же здоровых детей, как и у детей с МВ, уровень IFN-γ у девочек до дотации был значимо выше, чем после нее: 3,93 [2,98; 6,32] пг/мл и 2,24 [1,29; 2,31] пг/мл соответственно ($p < 0,02$), у мальчиков значимых различий выявлено не было. Медианы 25(ОН)D у детей разного пола были сопоставимы ($p > 0,05$).

По данным российских исследований выявлены возрастные особенности в обеспеченности витамином D здоровых детей [5, 25]. В нашей работе также отмечается снижение обеспеченности 25(ОН)D с увеличением возраста исследуемых детей. Показана отрицательная корреляционная связь средней силы между возрастом и уровнем витамина D как у пациентов с хроническими заболеваниями легких: $r = -0,44$; $p = 0,014$ при МВ и $r = -0,30$; $p = 0,03$ при БА, так и у здоровых детей: $r = -0,71$; $p = 0,0001$.

При оценке уровней IFN-γ в зависимости от возраста выявлено, что у пациентов с БА и здоровых детей в возрасте от 4 до 7 лет на фоне дотации ХКФ медианы уровней IFN-γ стали значимо ниже, чем исходно: 6,11 [4,22; 7,33] пг/мл и 2,78 [1,56; 3,45] пг/мл при БА ($p < 0,05$) и 3,98 [2,98; 4,87] пг/мл и 2,09 [1,45; 3,75] пг/мл в группе контроля ($p < 0,05$) соответственно. В остальных возрастных группах значимых различий получено не было (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Медианы витамина D у пациентов с МВ и БА не достигали уровня здоровых детей ни до, ни после дотации ХКФ в рекомендованных в настоящее время национальными консенсусами дозах.

Прием витамина D приводил к снижению IFN-γ у здоровых, что соотносится с результатами исследования

● **Таблица 2.** Изменение показателей интерферона-γ у детей исследуемых групп, Me [Q₂₅; Q₇₅]

● **Table 2.** Changes in interferon-γ levels in children of the study groups, Me [Q₂₅; Q₇₅]

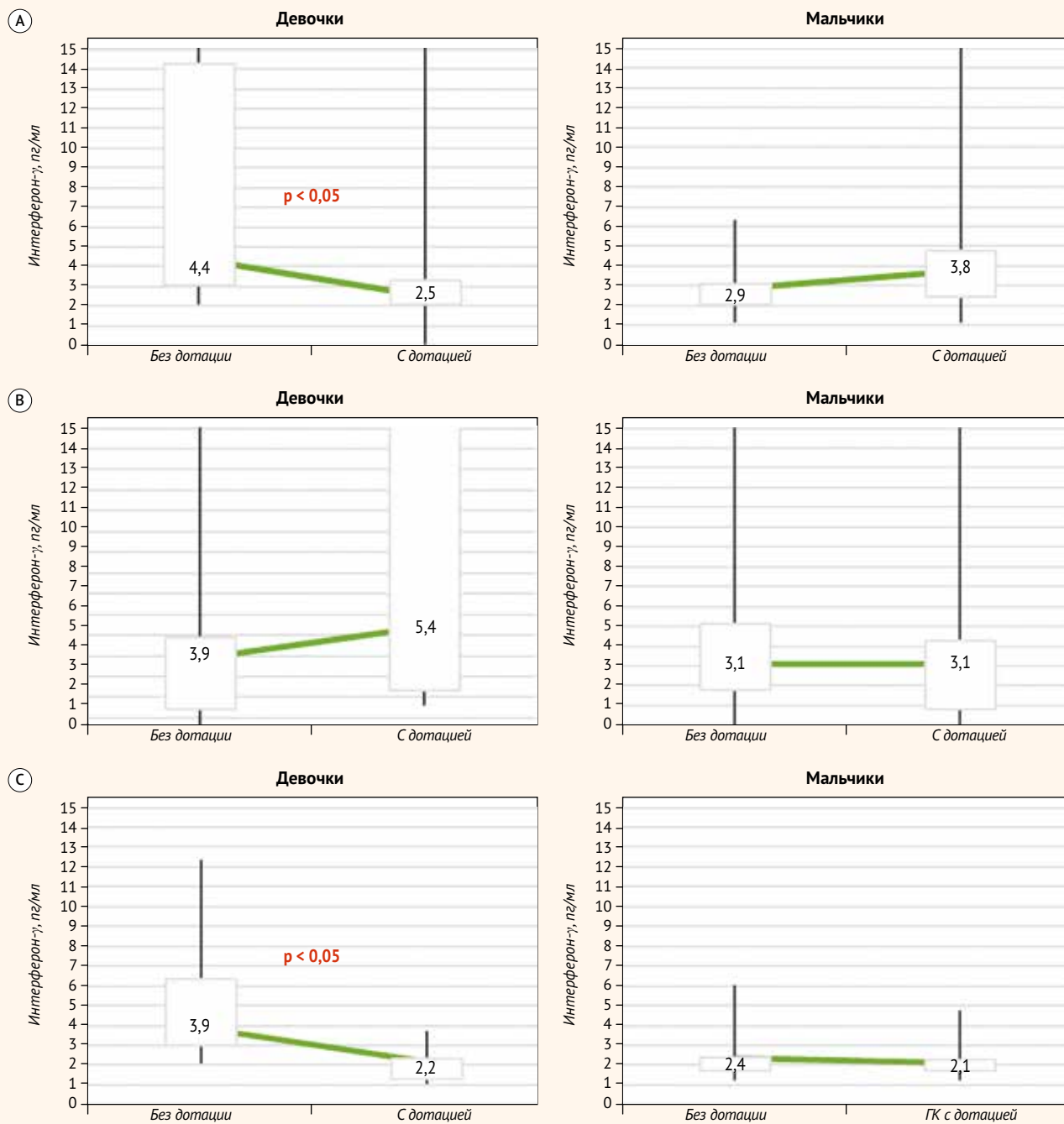
Группа	Уровень интерферона-γ, пг/мл		p (до дотации и на ее фоне)
	До дотации	На фоне дотации	
Муковисцидоз	3,13 [2,27; 4,58]	2,86 [2,13; 3,86]	>0,05
Бронхиальная астма	2,89 [1,78; 3,99]	3,11 [0,89; 5,0]	>0,05
Контроль	3,07 [2,29; 4,81]	2,18 [1,74; 3,45]	<0,05
p	>0,05*	<0,05**	–

* При сравнении анализируемых групп между собой.

** При сравнении групп муковисцидоза и контроля, бронхиальной астмы и контроля.

● **Рисунок 2.** Изменение показателей интерферона- γ у детей разного пола в группе муковисцидоза (А), бронхиальной астмы (В) и контроля (С)

● **Figure 2.** Changes in interferon- γ levels in children of different sex in the cystic fibrosis group (A), bronchial asthma group (B) and control group (C)



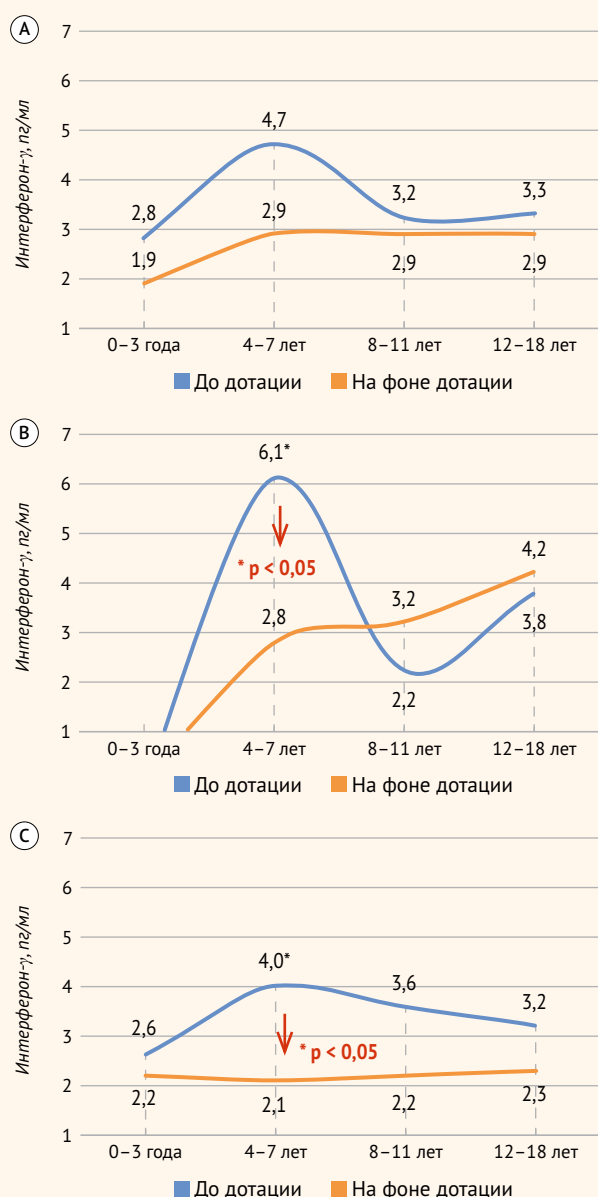
W. Maboshe et al. относительно здоровых взрослых, у которых отмечалось снижение сезонного повышения IFN- γ на фоне дотации витамином D [24]. У пациентов детского возраста с МВ и БА данных изменений в общей популяции выявлено не было, однако после дотации ХКФ уровень IFN- γ был значимо выше у пациентов с МВ и БА, чем у здоровых детей, что может свидетельствовать о том, что витамин D может частично модулировать интерфероновый ответ у пациентов с МВ и БА.

В нашем исследовании группа пациентов с БА была единственной, где отмечалась тенденция к нарастанию

уровней IFN- γ после дотации 25(OH)D, в особенности у пациентов с тяжелым течением БА и неатопической формой БА, что соотносится с результатами ряда исследований, свидетельствующих о наличии сниженного ответа IFN- γ у пациентов с БА и другими atopическими заболеваниями. В частности, в работе D.A. Stern et al. низкая продукция IFN- γ в 9 мес. жизни была связана с повышением распространенности сенсibilизации и хрипов в возрасте 2, 11 и 13 лет [26]. В исследовании M. Tian et al. уровни цитокина IFN- γ в периферической крови детей с обострением БА были значительно ниже, чем у детей без астмы,

● **Рисунок 3.** Показатели интерферона- γ у детей разных возрастов в группе муковисцидоза (А), бронхиальной астмы (В) и контроля (С)

● **Figure 3.** Interferon- γ levels in children of different ages in the cystic fibrosis group (A), bronchial asthma group (B) and control group (C)



что подчеркивает важность контроля данного цитокина у детей с БА и поиск путей модуляции его продукции [27].

В ряде исследований говорится о взаимодействии между полом и экспрессией IFN- γ при различных состояниях и заболеваниях, например при рассеянном склерозе [28]. N. Singh Dhiman et al. обнаружили зависимость от пола регуляцию экспрессии IFN- γ R1 и IFN- γ R2 у пациентов с туберкулезом легких [29]. Полиморфизмы IFN- γ , связанные с возникновением астмы у детей, зависят от пола [30].

В настоящем исследовании также наблюдались половые особенности продукции IFN- γ : наблюдалась тенденция к более высоким уровням цитокина у пациентов женского пола во всех исследуемых группах до дотации ХКФ, вместе с этим мы наблюдали у девочек с МВ и из группы контроля достоверное снижение медианы уровней IFN- γ после дотации витамином D, у пациентов мужского пола в исследуемых группах значимых изменений уровней IFN- γ получено не было.

В отношении возрастных особенностей продукции IFN- γ в работе M.L. Decker et al. показано, что способность к стимулируемой, но не базисной продукции этого цитокина у детей увеличивается с возрастом, достигая максимума в подростковом возрасте. Также отмечалась положительная корреляция между уровнями 25(OH)D и IFN- γ в образцах сыворотки, стимулированных фитогемагглютинином (РНА) [31]. В нашем исследовании наблюдалась тенденция к более высоким уровням медианы IFN- γ в исследуемых группах в возрасте от 4 до 7 лет, что, по-видимому, ассоциировано с наибольшей распространенностью острых респираторных инфекций и стимуляцией продукции IFN- γ у детей данной возрастной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Витамин D, судя по всему, может оказывать положительное влияние на течение хронического воспаления как инфекционной (МВ), так и аллергической (БА) этиологии у детей посредством механизма модулирования выработки IFN- γ Th1-клетками.

Поступила / Received 16.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 05.06.2023

Принята в печать / Accepted 18.06.2023

Список литературы / References

1. Блохин Б.М. (ред.). *Детская пульмонология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 960 с.
2. Blokhin B.M. (ed.). *Pediatric pulmonology: national guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 960 p. (Russ.)
3. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. (ред.). *Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия: национальный консенсус*. 2-е изд. М.: Компания БОРГЕС; 2018. 356 с. Режим доступа: https://mukoviscid.org/doc/konsensus/2019/konsensus_2019.pdf. Kondratieva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I. (eds.). *Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy: national consensus*. 2nd ed. Moscow: Kompaniya BORGES; 2018. 356 p. (In Russ.) Available at: https://mukoviscid.org/doc/konsensus/2019/konsensus_2019.pdf.
4. Поликарпова С.В., Кондратьева Е.И., Шабалова Л.А., Пивкина Н.В., Жилина С.В., Воронкова А.Ю. и др. Микрофлора дыхательных путей у больных муковисцидозом и чувствительность к антибиотикам в 15-летнем наблюдении (2000–2015 гг.). *Медицинский совет*. 2016;(15):84–89. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-15-84-89>. Polikarpova S.V., Kondratyeva E.I., Shabalova L.A., Pivkina N.V., Zhilina S.V., Voronkova A.Yu. et al. Microflora of the respiratory tract in patients with cystic fibrosis and sensitivity to antibiotics based on a 15-year follow-up (2000–2015 years). *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(15):84–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-15-84-89>.
5. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. (ред.). *Муковисцидоз*. М.: Медпрактика-М; 2014. 672 с. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu. (ed.). *Cystic fibrosis*. M.: Medpraktika-M; 2014. 672 p. (In Russ.)
6. Баранов А.А., Тутельян В.А., Мошетова Л.К., Намазова-Баранова Л.С., Захарова И.Н., Громова О.А. и др. *Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции: национальная программа*. М.: ПедиатрЪ; 2018. 96 с.

- Baranov A.A., Tutelyan V.A., Moshetova L.K., Namazova-Baranova L.S., Zakharova I.N., Gromova O.A. and et al. *Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction: national program*. Moscow: Pediatr; 2018. 96 p. (In Russ.)
6. Dolbnya S.V., Dyatlova A.A., Kuryaninova V.A., Klimov L.Ya., Kondratyeva E.I., Enina E.A. et al. Seasonal dynamics of the level of calcidiol in children with cystic fibrosis living in the South of Russia. *Medical News of North Caucasus*. 2022;17(2):143–148. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17035>.
 7. Daley T., Hughan K., Rayas M., Kelly A., Tangpricha V. Vitamin D deficiency and its treatment in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2019;18(Suppl. 2):S66–S73. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.08.022>.
 8. Кондратьева Е.И., Жекайте Е.К., Одинаева Н.Д., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Лошкова Е.В. и др. Динамика показателей обеспеченности витамином D страдающих муковисцидозом детей Московского региона за 2016–2018 гг. *Вопросы питания*. 2020;89(2):90–99. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10019>.
Kondratyeva E.I., Zhekaite E.K., Odinaeva N.D., Voronkova A.Yu., Sherman V.D., Loshkova E.V. et al. Dynamics of indicators of vitamin D status in children with cystic fibrosis of the Moscow Region for 2016–2018. *Voprosy Pitaniia*. 2020;89(2):90–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10019>.
 9. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Геппе Н.А. и др. Бронхиальная астма. *Российский аллергологический журнал*. 2021;18(4):40–106. <https://doi.org/10.36691/RA1500>.
Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Vasilyeva O.S., Geppe N.A. et al. Asthma. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(4):40–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RA1500>.
 10. Reddel H.K., Bacharier L.B., Bateman E.D., Brightling C.E., Brusselle G.G., Buhl R. et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: Executive Summary and Rationale for Key Changes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(1):17–35. <https://doi.org/10.1164/rccm.202109-2205PP>.
 11. Wang M., Liu M., Wang C., Xiao Y., An T., Zou M., Cheng G. Association between vitamin D status and asthma control: A meta-analysis of randomized trials. *Respir Med*. 2019;150:85–94. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.02.016>.
 12. Decker M.L., Gotta V., Wellmann S., Ritz N. Cytokine profiling in healthy children shows association of age with cytokine concentrations. *Sci Rep*. 2017;7(1):17842. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17865-2>.
 13. Iqbal S.F., Freisztat R.J. Mechanism of action of vitamin D in the asthmatic lung. *J Investig Med*. 2011;59(8):1200–1202. <https://doi.org/10.2130/JIM.0b013e31823279f0>.
 14. Ramadan A., Sallam S.F., Elsheikh M.S., Ishak S.R., Abdelsayed M., Salah M.O. et al. VDR gene expression in asthmatic children patients in relation to vitamin D status and supplementation. *Gene Rep*. 2019;15:100387. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2019.100387>.
 15. Autier P., Mullie P., Macacu A., Dragomir M., Boniol M., Coppens K. et al. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(12):986–1004. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30357-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30357-1).
 16. Esfandiari N., Alaei F., Fallah S., Babaie D., Sedghi N. Vitamin D deficiency and its impact on asthma severity in asthmatic children. *Ital J Pediatr*. 2016;42(1):108. <https://doi.org/10.1186/s13052-016-0300-5>.
 17. Ильенкова Н.А., Степанова Л.В., Коноплева О.С., Федоров М.В. Роль витамина D в формировании бронхиальной астмы у детей и ее течении. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2020;99(2):249–255. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-2-249-255>.
Ilenkova N.A., Stepanova L.V., Konopleva O.S., Fedorov M.V. The role of vitamin D in the formation of bronchial asthma in children and its course. *Pediatr iya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2020;99(2):249–255. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-2-249-255>.
 18. Лошкова Е.В., Кондратьева Е.И., Малиновская М.Г., Янкина Г.Н. Современное представление о витамине D и генетической регуляции воспаления на примере бронхиальной астмы. *Вопросы практической педиатрии*. 2022;17(3):147–155. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-3-147-155>.
Loshkova E.V., Kondratyeva E.I., Malinovskaya M.G., Yankina G.N. Current understanding of vitamin D and genetic regulation of inflammation on the example of bronchial asthma. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2022;17(3):147–155. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-3-147-155>.
 19. Juhász M.F., Varannai O., Németh D., Szakács Z., Kiss S., Izsák V.D. et al. Vitamin D supplementation in patients with cystic fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *J Cyst Fibros*. 2021;20(5):729–736. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.12.008>.
 20. Schrupp J.A., van der Does A.M., Hiemstra P.S. Impact of the Local Inflammatory Environment on Mucosal Vitamin D Metabolism and Signaling in Chronic Inflammatory Lung Diseases. *Front Immunol*. 2020;11:1433. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01433>.
 21. Kumar R.K., Yang M., Herbert C., Foster P.S. Interferon-γ, pulmonary macrophages and airway responsiveness in asthma. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2012;11(4):292–297. <https://doi.org/10.2174/187152812800958951>.
 22. Chambers E.S., Nanzer A.M., Pfeffer P.E., Richards D.F., Timms P.M., Martineau A.R. et al. Distinct endotypes of steroid-resistant asthma characterized by IL-17A(high) and IFN-γ(high) immunophenotypes: Potential benefits of calcitriol. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(3):628–637.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.026>.
 23. Muntaka S., Almuhan Y., Jackson D., Singh S., Afrye-Asante A., Cámara M., Martínez-Pomares L. Gamma Interferon and Interleukin-17A Differentially Influence the Response of Human Macrophages and Neutrophils to Pseudomonas aeruginosa Infection. *Infect Immun*. 2019;87(2):e00814–18. <https://doi.org/10.1128/IAI.00814-18>.
 24. Maboshe W., Macdonald H.M., Wassall H., Fraser W.D., Tang J.C.Y., Fielding S. et al. Low-Dose Vitamin D3 Supplementation Does Not Affect Natural Regulatory T Cell Population but Attenuates Seasonal Changes in T Cell-Produced IFN-γ: Results From the D-SiRe2 Randomized Controlled Trial. *Front Immunol*. 2021;12:623087. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.623087>.
 25. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э., Яцык Г.В., Малиновская С.И., Вахлова И.В. и др. Результаты многоцентрового исследования «РОДНИЧОК» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2015;94(1):62–67. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/344/2015_1_4189.pdf.
Zakharova I.N., Maltsev S.V., Borovik T.E., Yatsyk G.V., Malyavskaya S.I., Vakhlova I.V. et al. Results of the multicenter study "Rodnichok" on the study of vitamin D deficiency in young children in Russia. *Pediatr iya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2015;94(1):62–67. (In Russ.) Available at: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/344/2015_1_4189.pdf.
 26. Stern D.A., Guerra S., Halonen M., Wright A.L., Martinez F.D. Low IFN-gamma production in the first year of life as a predictor of wheeze during childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(4):835–841. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.05.050>.
 27. Tian M., Zhou Y., Jia H., Zhu X., Cui Y. The Clinical Significance of Changes in the Expression Levels of MicroRNA-1 and Inflammatory Factors in the Peripheral Blood of Children with Acute-Stage Asthma. *Biomed Res Int*. 2018;7632487. <https://doi.org/10.1155/2018/7632487>.
 28. Kantarci O.H., Hebrink D.D., Schaefer-Klein J., Sun Y., Achenbach S., Atkinson E.J. et al. Interferon gamma allelic variants: sex-biased multiple sclerosis susceptibility and gene expression. *Arch Neurol*. 2008;65(3):349–357. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2007.66>.
 29. Singh Dhiman N., Saini V., Kumar V. Sex-dependent regulation of interferon-γ receptor expression in pulmonary tuberculosis. *Hum Immunol*. 2022;83(8-9):656–661. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2022.06.004>.
 30. Loisel D.A., Tan Z., Tisler C.J., Evans M.D., Gangnon R.E., Jackson D.J. et al. IFNG genotype and sex interact to influence the risk of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):524–531. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.06.016>.
 31. Cassim R., Russell M.A., Lodge C.J., Lowe A.J., Koplin J.J., Dharmage S.C. The role of circulating 25 hydroxyvitamin D in asthma: a systematic review. *Allergy*. 2015;70(4):339–354. <https://doi.org/10.1111/all.12583>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.В. Долбня, А.А. Дятлова

Концепция и дизайн исследования – С.В. Долбня, Л.Я. Климов, А.А. Дятлова

Написание текста – А.А. Дятлова, С.В. Долбня

Сбор и обработка материала – С.В. Долбня, А.А. Дятлова, Е.А. Енина

Обзор литературы – А.А. Дятлова, С.В. Долбня

Перевод на английский язык – А.А. Дятлова, С.В. Долбня

Анализ материала – С.В. Долбня, Л.Я. Климов, А.А. Дятлова

Статистическая обработка – А.А. Дятлова, С.В. Долбня, Л.Я. Климов

Редактирование – Е.И. Кондратьева, И.Н. Захарова, Е.А. Енина

Утверждение окончательного варианта статьи – С.В. Долбня, Л.Я. Климов, Е.И. Кондратьева, И.Н. Захарова

Contribution of authors:

Concept of the article – Svetlana V. Dolbnya, Anna A. Dyatlova

Study concept and design – Svetlana V. Dolbnya, Leonid Ya. Klimov, Anna A. Dyatlova

Text development – Anna A. Dyatlova, Svetlana V. Dolbnya

Collection and processing of material – Svetlana V. Dolbnya, Anna A. Dyatlova, Elena A. Enina

Literature review – Anna A. Dyatlova, Svetlana V. Dolbnya

Translation into English – Anna A. Dyatlova, Svetlana V. Dolbnya

Material analysis – Svetlana V. Dolbnya, Leonid Ya. Klimov, Anna A. Dyatlova

Statistical processing – Anna A. Dyatlova, Svetlana V. Dolbnya, Leonid Ya. Klimov

Editing – Elena I. Kondratyeva, Irina N. Zakharova, Elena A. Enina

Approval of the final version of the article – Svetlana V. Dolbnya, Leonid Ya. Klimov, Elena I. Kondratyeva, Irina N. Zakharova

Информация об авторах:

Долбня Светлана Викторовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; врач-пульмонолог, Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-2056-153X>; svet-lana.dolbnya@yandex.ru

Дятлова Анна Александровна, ординатор кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6983-0967>; anndiatlova@mail.ru

Климов Леонид Яковлевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0001-7248-1614>; klimov_leo@mail.ru

Кондратьева Елена Ивановна, д.м.н., профессор, заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; руководитель центра муковисцидоза, Научно-исследовательский клинический институт детства; 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62; <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>; elenafpk@mail.ru

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

Енина Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; заведующая отделением пульмонологии, Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-5306-8223>; enina_ea@rambler.ru

Information about the authors:

Svetlana V. Dolbnya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Pulmonologist, Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2056-153X>; svet-lana.dolbnya@yandex.ru

Anna A. Dyatlova, Resident of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6983-0967>; anndiatlova@mail.ru

Leonid Ya. Klimov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7248-1614>; klimov_leo@mail.ru

Elena I. Kondratyeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Department of Genetics of Respiratory System Diseases, Institute of Higher and Additional Professional Education, Medical Genetic Research Center named after Academician N.P. Bochkov; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115478, Russia; Head of the Center for Cystic Fibrosis, Research Clinical Institute of Childhood; 62, Bolshaya Serpuhovskaya St., Moscow, 115093, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>; elenafpk@mail.ru

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

Elena A. Enina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Head of the Department of Pulmonology, Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5306-8223>; enina_ea@rambler.ru