

УДК 616.248–053.2:575.174.015.3:577.161.2/-23

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-51-56

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА Д ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

Н.Л.Потапова, А.И.Марковская, И.Н.Гаймоленко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
672090, г. Чита, ул. Горького, 39а

РЕЗЮМЕ. Введение. Развитие хронического аллергического воспаления дыхательных путей детерминировано различными генами. Предполагается, что клинические особенности течения бронхиальной астмы могут быть ассоциированы с синглетным полиморфизмом рецептора витамина Д. **Цель.** Проанализировать частоту встречаемости полиморфных вариантов гена *VDR-63980G>A* и оценить их ассоциацию с особенностями развития и течения бронхиальной астмы у детей. **Материалы и методы.** Для исследования ассоциации полиморфизма гена *VDR-63980G>A* с бронхиальной астмой у детей было отобрано 154 больных бронхиальной астмой в возрасте от 1 до 18 лет и 116 здоровых лиц. Проведена оценка объективного статуса пациентов с уточнением анамнеза, стандартным лабораторным и инструментальным обследованием. Методом полимеразной цепной реакции типировали одиночные нуклеотидные замены с детекцией результатов в режиме реального времени. Оценка распределения генотипов проводили при помощи программы «Ген-эксперт». **Результаты.** В результате проведенного ассоциативного анализа установлена взаимосвязь *VDR-63980G>A* с бронхиальной астмой у детей. Наличие генотипа -63980AA гена *VDR* увеличивает риск формирования бронхиальной астмы у ребенка в 1,85 раза (OR=1,85, [ДИ 1,02-3,38]; $\chi^2=4,22$, $p=0,04$). Гомозиготный генотип -63980GG чаще встречался у лиц контрольной группы – в 49,5% против 45,4% у больных детей. Генотип минорной гомозиготы -63980AA ассоциирован с ранним дебютом заболевания, выраженными обструктивными нарушениями легочной вентиляции. **Заключение.** Выявлена ассоциация генотипа -63980AA гена *VDR* с риском развития БА у детей в дошкольном возрасте.

Ключевые слова: бронхиальная астма, генетический полиморфизм, ген *VDR*.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF VITAMIN D RECEPTOR GENE POLYMORPHISM IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

N.L.Potapova, A.I.Markovskaya, I.N.Gaymolenko

Chita state medical academy, 39a Gorkiy Street, Chita, 672090, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. The development of chronic allergic inflammation of the respiratory tract is determined by various genes. It is assumed that the clinical features of the course of bronchial asthma may be associated with singlet polymorphism of the vitamin D receptor. **Aim.** To analyze the frequency of occurrence of polymorphic variants of the *VDR-63980G>A* gene and evaluate their association with the features of the development and course of bronchial asthma in children. **Materials and methods.** To study the association of the *VDR-63980G>A* gene polymorphism with bronchial asthma in children, 154 patients with bronchial asthma aged 1 to 18 years and 116 healthy subjects were selected. The objective status of the patients was assessed with the clarification of the anamnesis, standard laboratory and instrumental examination. Single nucleotide substitutions were typed by polymerase chain reaction with real-time detection of the results. The genotype distribution was evaluated using the “Gen-Expert” program. **Results.** As a result of the association analysis, the relationship of *VDR-63980G>A* with bronchial asthma in children was established. The presence of genotype -63980AA of the *VDR* gene increases the risk of developing bronchial asthma in a child by 1.85 times (OR=1.85, [CI 1.02-3.38];

Контактная информация

Наталья Леонидовна Потапова, канд. мед. наук, зав. кафедрой поликлинической педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672090, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а. E-mail: nataliapotap@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Natalya L. Potapova, MD, PhD (Med.), Head of Department of Outpatient Pediatrics, Chita State Medical Academy, 39a Gorkiy Str., Chita, 672090, Russian Federation. E-mail: nataliapotap@yandex.ru

Для цитирования:

Потапова Н.Л., Марковская А.И., Гаймоленко И.Н. Клиническое значение полиморфизма гена рецептора витамина Д при бронхиальной астме у детей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.80. С.51–56. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-51-56

For citation:

Potapova N.L., Markovskaya A.I., Gaymolenko I.N. Clinical significance of vitamin D receptor gene polymorphism in children with bronchial asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (80):51–56 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-51-56

$\chi^2=4.22$, $p=0.04$). The homozygous genotype -63980GG was more common in the control group – in 49.5% versus 45.4% against the sick children. The genotype of the minor homozygote -63980AA is associated with the early onset of the disease, pronounced obstructive pulmonary ventilation disorders. **Conclusion.** The association of genotype -63980AA of the VDR gene with the risk of asthma development in preschool children was revealed.

Key words: bronchial asthma, genetic polymorphism, VDR gene.

Бронхиальная астма (БА) – одно из самых распространенных неинфекционных заболеваний респираторной системы в детской популяции. Развитие хронического аллергического воспаления дыхательных путей связано с реализацией генетической модуляции на фоне неблагоприятных модифицируемых факторов внешнего воздействия.

Согласно результатам общегеномного ассоциативного исследования (GWAS), в детской популяции риск развития астмы детерминирован в 3 раза большим количеством генов в сравнении с взрослыми [1].

Накоплено достаточное количество научных исследований, позволяющих считать, что дефицит витамина Д может предрасполагать к атопическому фенотипу и развитию БА [2]. Также отмечается, что частые обострения астмы, тяжелая ее форма с прогрессирующим снижением функции легких ассоциированы с дефицитом витамина Д [3–6].

Рецептор витамина D (VDR) – ядерный белок, состоящий из 437 аминокислот, кодируемых геном VDR, расположенным на 12-й хромосоме. Ген VDR кодирует внутриклеточный рецептор витамина Д, влияя на развитие аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета, БА. Наиболее изученными синглетными полиморфизмами являются ApaI (rs7975232) и TaqAI (rs731236), менее изучен полиморфный локус BsmI (rs1544410). Известны исследования, продемонстрировавшие связь данных однонуклеотидных полиморфизмов с риском развития и тяжестью БА [7], в работах других ученых аналогичных связей не выявлено [8]. Противоречивость результатов может быть обусловлена изучением полиморфных участков гидроксивитамина в популяциях различных географических областей и этнических групп.

Отсутствие работ по изучению потенциальной роли генетического полиморфизма витамина Д в повышенной восприимчивости к астме в Забайкальском крае определило необходимость изучения корреляции полиморфного локуса VDR-63980G>A с риском развития и особенностями течения данного заболевания.

Материалы и методы исследования

Исследовано 154 образца ДНК, выделенных с помощью наборов реагента «ДНК-экспресс-кровь» (НПФ «Литех», Москва). Проанализированы полиморфные локусы гена рецептора витамина Д (VDR) G63980A у 154 пациентов с БА и 116 детей группы контроля, постоянно проживающих на территории Забайкальского края. Исследование проведено полимеразной цепной реакцией с детекцией результатов гель-электрофорезом в проходящем ультрафиолетовом свете.

С целью оценки риска развития БА сравнивались

основная и контрольная группы.

Основная группа (n=154) – пациенты с диагнозом БА, легкая астма верифицирована у 73, средняя степень тяжести – у 22, тяжелое течение – у 59 пациентов, медиана возраста 9,0 (6,0-10,0) лет. Критерии включения: соответствие анамнестических, клинических и функциональных критериев критериям Национальной программы «Бронхиальная астма. Стратегия лечения и профилактика» (2019). Критерии исключения: пациенты с хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации, психическими расстройствами.

Контрольная группа – относительно здоровые дети, медиана возраста 8,0 (4,0-10,0) лет. Критерии исключения: пациенты с аллергическими заболеваниями в собственном и семейном анамнезе.

Принципы выполнения исследования соответствовали требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с поправками 2013 г. и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утверждёнными Приказом Минздрава РФ №266 от 19.06.2003. Протокол исследования одобрен и контролировался Локальным этическим комитетом при Читинской государственной медицинской академии (протокол №64 от 23.06.2014 г.). Родители пациентов были информированы о дизайне, методах обследования, было подписано добровольное информированное согласие.

У больных БА пациентов проводили сбор анамнеза, осмотр, оценку гемограммы, рентгенологическое обследование, определение сывороточной концентрации IgE, анализ вентиляционного статуса методом спирометрии.

Распределение генотипов полиморфизмов исследуемых генов в группе больных БА и группе контроля оценивали по эквилибриуму Харди–Вайнберга (Hardy–Weinberg principle). Достоверность различий в распределении частот аллелей и генотипов между группами оценивали по критерию χ^2 Пирсона. Статистическая обработка данных молекулярно-генетического типирования проводилась с использованием online-калькулятора для исследований типа «случай-контроль» (<http://gen-exp.ru/calculator.php>). Статистически значимыми считались различия при $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В группе пациентов с БА преобладали девочки – 83 (54%). Выявлена отягощенная наследственность преимущественно по женской линии – 74 (48%), по обеим линиям аллергические заболевания встречались у каждого десятого родственника. Среди «малых» форм аллергии у родственников обеих линий отмечены ангионевротический отек, поллиноз, у 66 (43%) – БА.

Уровень эозинофилов составил в основной группе 340,0±45,0 МЕ/мл, у резидентов – 130,0±27,0 МЕ/мл. При рентгенологическом исследовании у 86 (56%) больных выявлялись признаки усиления легочного рисунка, у 2 детей с тяжелой формой БА (1,3%) определялись неравномерность вентиляции, локальные

участки фиброзирование легочной паренхимы.

В ходе молекулярно-генетического анализа выявлены однонуклеотидные полиморфизмы *G63980A* гена *VDR* в гомо- и гетерозиготном состоянии как в основной, так и контрольной группах. Распределение аллелей и генотипов представлено в таблицах 1, 2.

Таблица 1

Распределение аллельных вариантов *G63980A* в гене *VDR* среди детей с БА и здоровых лиц (Hardy–Weinberg principle)

Полиморфизм	Аллели	Частота аллели		$\chi^2=1,5;$ $p=0,22$
		Контроль (n=116)	БА (n=154)	
<i>VDR</i> <i>G63980A</i>	G	0,573	0,494	
	A	0,427	0,506	

Распределение частот генотипов между группами свидетельствует об увеличении вероятности выявления аллели А у больных БА в сравнении со здоровыми индивидуумами в 1,85 раза (OR=1,85, [ДИ 1,02-3,38]; $\chi^2=4,22$, $p=0,04$). Гомозиготный вариант *-63980GG* выявлен у здоровых в 33,0% случаев, среди больных БА – в 26,6% (OR=0,75, [ДИ 0,44-1,26]). Гетерозиготный вариант полиморфизма *63980GA* в гене *VDR* незначительно преобладал среди лиц контрольной группы, составив 49,5% против 45,4% больных астмой (табл. 2).

Литературные данные свидетельствуют о неоднородных результатах предикторных свойств изучаемого нами синглетного полиморфизма. У детей Туниса была выявлена значимая связь полиморфизма *VDR-63980G>A* с развитием БА ($p=0,006$) [9]. У подростков Кипра, напротив, доказана предикторная роль генотипа *TaqI VDR* [10]. Получены результаты, свидетельствующие об ассоциации исследуемого нами полиморфизма с предрасположенностью к развитию БА только у лиц кавказской национальности [11, 12].

Таблица 2

Распределение генотипов *G63980A* гена *VDR* среди детей с БА и здоровых лиц (Hardy–Weinberg principle)

Полиморфизм	Генотипы	Частота генотипа		$\chi^2=4,22;$ $p=0,04$
		Контроль (n=116)	БА (n=154)	
<i>VDR</i> <i>G63980A</i>	GG	0,330	0,266	
	GA	0,495	0,454	
	AA	0,175	0,280	

Таблица 3

Ассоциации некоторых параметров пациентов с генотипами полиморфизма гена *VDR*

Параметры	Генотипы <i>G63980A</i>			p
	GG (n=41)	GA (n=70)	AA (n=43)	
Дебют, лет	6,1±4,1	5,7±3,6	3,5±2,6	$p_1=0,002$ $p_2=0,001$
Длительность, лет	3,5±3,7	3,5±3,1	4,4±3,2	$p_1=0,2$
Эозинофилы, %	245,0±28,0	350,0±35,0	337,0±45,0	$p_2=0,04$ $p_3=0,01$
Общий IgE, МЕ/мл	642±401	474±424	371±474	$p_2=0,043$
МОС ₅₀ , %	44,4±22,5	51,3±24,3	43,3±15,7	$p_1=0,06$
ОФВ ₁ , %	61,2±19,1	69,5±20,9	62,4±18,8	$p_1=0,07$

Примечание: представление данных M±SD; сравнение групп по критерию t Стьюдента; p_1 – уровень значимости различий показателей AA и GA; p_2 – AA и GG; p_3 – GA и GG.

Доказано, что полиморфизмы гена *VDR* связаны с некоторыми клиническими особенностями течения БА. Так, наличие мажорной гомозиготы гена *VDR* - *63980G>A* было связано с избыточной массой тела у школьников-астматиков Бразилии [13].

С целью уточнения возможной ассоциации исследуемого полиморфизма витамина Д с другими параметрами пациентов с БА проведен анализ количественных показателей «внутри» генотипов. Отмечено, что носители гомозиготного генотипа - *63980AA* имели практически в 2 раза более ранний дебют астмы, низкие показатели бронхиальной проходимости на уровне средних бронхов, значения $ОФВ_1$ в данной группе приближались к «границе» тяжелого течения БА. У пациентов – носителей генотипа - *63980GG*, несмотря на протективный эффект, было выявлено значимое по сравнению генотипом *AA* повышение уровня общего IgE. Данный факт может свидетельствовать о возможной детерминации развития БА другими полиморфными локусами гена *VDR*. Кроме того, носители данного генотипа имели низкие значения скоростных показателей на уровне средних бронхов и $ОФВ_1$ (табл. 3).

Выявленные изменения демонстрируют ассоциацию однонуклеотидного полиморфизма - *63980AA* гена *VDR* с ранним появлением клинических признаков БА, что может модулировать более выраженные процессы ремоделирования, раннюю инвалидизацию детей.

Выводы

1. В группе здоровых лиц преобладает полиморфный вариант гомозиготы - *63980GG* гена *VDR*. У детей с БА выявлено более частое носительство генотипа - *63980AA* гена *VDR*, что может свидетельствовать о предрасполагающей роли данного генотипа в развитии данного заболевания.

2. Носительство генотипа - *63980AA* гена *VDR* увеличивает шанс развития БА в 1,85 раза ($\chi^2=4,22$, $p=0,04$; ДИ [1,02-3,38]).

3. Носительство генотипа - *63980AA* чаще встречается среди детей с ранним дебютом БА, сопровождается выраженными нарушениями легочной вентиляции. Генотип - *63980GG* сочетается с высоким уровнем сывороточного IgE, более поздним началом заболевания.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Pividori M., Schoettler N., Nicolae D.L., Ober C., Im H.K. Shared and distinct genetic risk factors for childhood-onset and adult-onset asthma: genome-wide and transcriptome-wide studies // *Lancet. Respir. Med.* 2019. Vol.№7, №6. P. 509–522. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30055-4
2. Бухалко М.А., Скрипченко Н.В., Скрипченко Е.Ю., Имянитов Е.Н. Значение полиморфизма гена рецептора витамина Д в патологии человека // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2017. Т.62, №6. С.23–28. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-6-23-28>
3. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Ассоциация полиморфизма генов системы витамина Д с некоторыми заболеваниями человека // *Вятский медицинский вестник.* 2017. №2(54). С.30–40.
4. Hou C., Zhu X., Chang X. Correlation of vitamin D receptor with bronchial asthma in children // *Exp. Ther. Med.* 2018. Vol.15, №3. P.2773–2776. doi: 10.3892/etm.2018.5739
5. Bai Y., Dai R.-J. Serum levels of vitamin A and 25-hydroxyvitamin D3 (25OHD3) as reflectors of pulmonary function and quality of life (QOL) in children with stable asthma: A case-control study // *Medicine (Baltimore).* 2018. Vol.97, №7. Article number: e9830. doi: 10.1097/MD.0000000000009830
6. Liu J., Dong Y.Q., Yin J., Yao J., Shen J., Sheng G.J., Li K., Lv H.F., Fang X., Wu W.F. Meta-analysis of vitamin D and lung function in patients with asthma // *Respir. Res.* 2019. Vol.20, №1. Article number: 161. doi: 10.1186/s12931-019-1072-4
7. Zhang L., Zhang S., He C., Wang X. VDR Gene Polymorphisms and Allergic Diseases: Evidence from a Meta-analysis // *Immunol. Invest.* 2020. Vol.49, №1-2. P.166–177. doi: 10.1080/08820139.2019.1674325
8. Tizaoui K., Berraies A., Hamdi B., Kaabachi W., Hamzaoui K., Hamzaoui A. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with asthma risk: systematic review and updated meta-analysis of case-control studies // *Lung.* 2014. Vol.192, №6. P.955–965. doi: 10.1007/s00408-014-9648-8
9. Ashok N., Kirubakaran R., Saraswathy R. Association of vitamin D gene polymorphisms in children with asthma - A systematic review // *Heliyon.* 2020. Vol.6, №9. Article number: e04795. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e04795
10. Papadopoulou A., Kouis P., Middleton N., Kolokotroni O., Karpathios Th., Nicolaidou P., Yiallourous P. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms and vitamin D levels with asthma and atopy in Cypriot adolescents: a case-control study // *Multidiscip. Resp. Med.* 2015. Vol.10, №1. Article number: 26. doi:10.1186/s40248-015-0025-0
11. Zhao D.D., Yu D.D., Ren Q.Q., Dong B., Zhao F., Sun Y.H. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms

with susceptibility to childhood asthma: A meta-analysis // *Pediatr. Pulmonol.* 2017. Vol.52, №4. P.423–429. doi: 10.1002/ppul.23548

12. Zhang Y., Wang Zh., Ma T. Associations of Genetic Polymorphisms Relevant to Metabolic Pathway of Vitamin D3 with Development and Prognosis of Childhood Bronchial Asthma // *DNA Cell Biol.* 2017. Vol.36, №8. P.682–692. doi: 10.1089/dna.2017.3730

13. Simões R., da Silva R., Bianco B., Fonseca F., Solé D., Sarni R. Vitamin D Levels, Frequency of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms, and Associations with Overweight and Asthma in Brazilian Schoolchildren // *Ann. Nutr. Metab.* 2019. Vol.75, №4. P.238–245. doi: 10.1159/000504872

REFERENCES

1. Pividori M., Schoettler N., Nicolae D.L., Ober C., Im H.K. Shared and distinct genetic risk factors for childhood-onset and adult-onset asthma: genome-wide and transcriptome-wide studies. *Lancet. Respir. Med.* 2019; 7(6):509–522. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30055-4

2. Bukhalko M.A., Skripchenko N.V., Skripchenko E.Yu., Imanyitov E.N. Significance of gene polymorphism of vitamin D receptor in human pathology. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2017; 62(6):23–28 (in Russian). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-6-23-28>

3. Maylyan E.A., Reznichenko N.A., Maylyan D.E. Association between polymorphism of vitamin D system genes and different diseases. *Iyatskiy meditsinskiy vestnik* 2017; (2):30–40 (in Russian).

4. Hou C., Zhu X., Chang X. Correlation of vitamin D receptor with bronchial asthma in children. *Exp. Ther. Med.* 2018; 15(3):2773–2776. doi: 10.3892/etm.2018.5739

5. Bai Y., Dai R.-J. Serum levels of vitamin A and 25-hydroxyvitamin D3 (25OHD3) as reflectors of pulmonary function and quality of life (QOL) in children with stable asthma: A case-control study. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(7):e9830. doi: 10.1097/MD.00000000000009830

6. Liu J., Dong Y.Q., Yin J., Yao J., Shen J., Sheng G.J., Li K., Lv H.F., Fang X., Wu W.F. Meta-analysis of vitamin D and lung function in patients with asthma. *Respir. Res.* 2019; 20(1):161. doi: 10.1186/s12931-019-1072-4

7. Zhang L., Zhang S., He C., Wang X. VDR Gene Polymorphisms and Allergic Diseases: Evidence from a Meta-analysis. *Immunol. Invest.* 2020; 49(1-2):166–177. doi: 10.1080/08820139.2019.1674325

8. Tizaoui K., Berraies A., Hamdi B., Kaabachi W., Hamzaoui K., Hamzaoui A. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with asthma risk: systematic review and updated meta-analysis of case-control studies. *Lung* 2014; 192(6):955–965. doi: 10.1007/s00408-014-9648-8

9. Ashok N., Kirubakaran R., Saraswathy R. Association of vitamin D gene polymorphisms in children with asthma - A systematic review. *Heliyon* 2020; 6(9):e04795. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e04795

10. Papadopoulou A., Kouis P., Middleton N., Kolokotroni O., Karpathios Th., Nicolaidou P., Yiallourous P. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms and vitamin D levels with asthma and atopy in Cypriot adolescents: a case-control study. *Multidiscip. Resp. Med.* 2015; 10(1):26. doi:10.1186/s40248-015-0025-0

11. Zhao D.D., Yu D.D., Ren Q.Q., Dong B., Zhao F., Sun Y.H. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to childhood asthma: A meta-analysis. *Pediatr. Pulmonol.* 2017; 52(4):423–429. doi: 10.1002/ppul.23548

12. Zhang Y., Wang Z., Ma T. Associations of Genetic Polymorphisms Relevant to Metabolic Pathway of Vitamin D3 with Development and Prognosis of Childhood Bronchial Asthma. *DNA Cell Biol.* 2017; 36(8):682–692. doi: 10.1089/dna.2017.3730

13. Simões R., da Silva R., Bianco B., Fonseca F., Solé D., Sarni R. Vitamin D Levels, Frequency of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms, and Associations with Overweight and Asthma in Brazilian Schoolchildren. *Ann. Nutr. Metab.* 2019; 75(4):238–245. doi: 10.1159/000504872

Информация об авторах:

Наталья Леонидовна Потапова, канд. мед. наук, зав. кафедрой поликлинической педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9670-9211672090>; e-mail: nataliapotap@yandex.ru

Анжелика Игоревна Марковская, ассистент кафедры педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1796-2711>; e-mail: anzhelika_petrova_1992@mail.ru

Author information:

Natalya L. Potapova, MD, PhD (Med.), Head of Department of Out-patient Pediatrics, Chita State Medical Academy; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9670-9211672090>; e-mail: nataliapotap@yandex.ru

Anzhelika I. Markovskaya, MD, Assistant of Department of Pediatrics, Chita State Medical Academy; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1796-2711>; e-mail: anzhelika_petrova_1992@mail.ru

Инеcса Никандровна Гаймоленко, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-5230>; e-mail. ingaim@mail.ru

Inessa N. Gaymolenko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Pediatrics, Chita State Medical Academy; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-5230>; e-mail. ingaim@mail.ru

*Поступила 29.04.2021
Принята к печати 19.05.2021*

*Received April 29, 2021
Accepted May 19, 2021*
