

## Цитокины при гриппе у детей (обзор литературы)

Е.Д. Казанцева, А.Г. Петрова, Л.В. Рычкова, М.А. Даренская

*Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека  
664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16*

### Резюме

Данный обзор литературы был составлен по данным поисковых систем PubMed, eLIBRARY.RU, Google Scholar, поиск выполнен по ключевым словам «грипп», «цитокины», «дети» (influenza, cytokines, children). В статье освещены вопросы участия провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в патогенезе гриппа, проведено сравнение цитокинового профиля при разных штаммах вируса, при сопутствующей патологии, а также сделана попытка найти ответ на вопрос: «Почему дети младшего возраста более подвержены этой инфекции?». Представлены сведения о создании экспресс-систем для диагностики цитокинового шторма у больных гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями с учетом комплекса клинических и лабораторных данных, которые приходят на помощь практикующему врачу. Следует отметить, что присутствуют разные мнения авторов в отношении ранних маркеров тяжелого и осложненного течения гриппа в детском возрасте. Это делает тему изучения значимости цитокинов при гриппе у детей актуальной, но нуждающейся в продолжении и уточнении знаний по данному вопросу.

**Ключевые слова:** грипп A/(H1N1)pdm09, грипп A (H3N2), грипп B, цитокины, дети.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Казанцева Е.Д., e-mail: kat.smile7@yandex.ru

**Для цитирования:** Казанцева Е.Д., Петрова А.Г., Рычкова Л.В., Даренская М.А. Цитокины при гриппе у детей (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(1):124–138. doi: 10.18699/SSMJ20240113

## Cytokines in influenza in children (literature review)

E.D. Kazantseva, A.G. Petrova, L.V. Rychkova, M.A. Darenskaya

*Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problem  
664003, Irkutsk, Timiryazeva st., 16*

### Abstract

This literature review was compiled according to the data of search engines PubMed, eLIBRARY.RU, Google Scholar using key words influenza, cytokines, children. The article highlights the participation of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of influenza, compares the cytokine profile in different strains of the virus, with concomitant pathology, as well as attempts to find an answer to the question: “Why are young children more susceptible to this infection?” The article contains information about the creation of express systems for diagnosing cytokine storm in patients with influenza and other acute respiratory viral infections, taking into account a complex of clinical and laboratory data that comes to the aid of a practicing physician. It should be noted that there are different opinions among authors regarding the early markers of severe and complicated influenza in childhood. This information makes the topic of studying the significance of cytokines in influenza in children relevant, but it requires continuation and clarification of knowledge on this issue.

**Key words:** influenza A/(H1N1)pdm09, influenza A (H3N2), influenza B, cytokines, children.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author:** Kazantseva E.D., e-mail: kat.smile7@yandex.ru

**Citation:** Kazantseva E.D., Petrova A.G., Rychkova L.V., Darenskaya M.A. Cytokines in influenza in children (literature review). *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(1):124–138. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240113

## Введение

Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают первое место по частоте случаев в мире, составляя 95 % всех инфекционных заболеваний, в России ежегодно регистрируется от 27,3 до 41,2 млн заболевших. Гриппом преимущественно болеют дети в возрасте от 1 до 14 лет (37 %), что в 4 раза превышает заболеваемость пожилых людей [1]. Ежедневный национальный бюллетень по гриппу и ОРВИ сообщает о том, что на 38-й неделе 2023 г. (конец сентября) заболеваемость населения в целом по стране увеличилась и составила 88,0 на 10000 населения, что выше как базовой линии (на 25,7 %), так и еженедельного эпидемического порога (на 35,2 %) [2]. На сегодняшний день существует значительное число исследований роли цитокинов при гриппе разной степени тяжести у взрослых, в то время как работы, представляющие результаты изучения динамики показателей цитокинового профиля в зависимости от особенности течения заболевания у детей, немногочисленны и нередко противоречат друг другу. В связи с вышесказанным целью обзора явилось выяснение доминирующего мнения исследователей о значимости определенных групп цитокинов в патогенезе гриппа при разной степени тяжести течения инфекции у детей разного возраста, а также о влиянии на цитокиновый профиль детей с гриппом сопутствующей патологии.

### Цитокины – основные факторы иммунитета

В механизме защиты макроорганизма от возбудителей гриппа и других острых респираторных инфекций в первую очередь принимают участие факторы местного иммунитета: лизоцим, лактоферрин, секреторный иммуноглобулин (sIgA), естественные клетки-киллеры и цитокины, среди которых, как считают многие исследователи, особую роль играют интерфероны [3–5].

Цитокины, семейство медиаторов межклеточного взаимодействия, представляют собой небольшие пептидные информационные молекулы, которые участвуют в аутокринной, паракринной и эндокринной передаче сигналов в качестве иммуномодулирующих агентов. Они имеют молекулярную массу, не превышающую 5–25 кДа, обычно выполняют свои функции, взаимодействуя со специфическими рецепторами на поверхности клетки-мишени. Цитокины продуцируются широким спектром клеток, включая иммунные клетки, такие как макрофаги, В- и Т-лимфоциты, тучные клетки, а также эндотелиальные клетки, фибробласты и различные стромальные клетки. Отдельный цитокин может продуцироваться более чем одним типом клеток.

Спектры биологической активности цитокинов в значительной степени перекрываются. Во многих случаях в их эффектах наблюдается синергизм и плейотропность. Цитокины – антиген-неспецифические факторы, поэтому невозможна специфическая диагностика инфекционных, аутоиммунных и аллергических заболеваний с помощью определения уровня цитокинов, которое, однако, дает информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток, о тяжести воспалительного процесса, его переходе на системный уровень и о прогнозе заболевания [6].

### Интерфероны

Интерфероны (IFN) – важные цитокины врожденной и адаптивной иммунной системы. В зависимости от типа клеток, в которых они синтезируются, на какие рецепторы воздействуют и какие механизмы запускают, выделяют три типа IFN.

**I тип IFN** включает IFN- $\alpha$  (13 изоформ ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\alpha 4$ ,  $\alpha 5$ ,  $\alpha 6$ ,  $\alpha 7$ ,  $\alpha 8$ ,  $\alpha 10$ ,  $\alpha 13$ ,  $\alpha 14$ ,  $\alpha 16$ ,  $\alpha 17$ ,  $\alpha 21$ ), IFN- $\beta$  ( $\beta_1$  и  $3\beta_2$ ), IFN- $\omega$ , IFN- $\epsilon$ , IFN- $\kappa$  и IFN- $\zeta$  (лимитин)), является гликопротеином с молекулярной массой 19–26 кДа, состоящим из 166–172 аминокислот. Существует три подтипа IFN- $\alpha 2$ , отличающихся друг от друга на 1–2 аминокислоты: IFN- $\alpha 2a$  содержит лизин в 23-й позиции полипептидной цепи и гистидин в 34-й, IFN- $\alpha 2b$  – аргинин в 23-й и гистидин в 34-й, IFN- $\alpha 2c$  – аргинин в обеих указанных позициях. Более 90 % всех IFN- $\alpha$  человека относятся к подтипу  $\alpha 2b$  [7]. Основным источником IFN I типа – плазмацитоидные предшественники дендритных клеток, естественные IFN-продуцирующие клетки. Они циркулируют в кровотоке, составляя 0,2–0,8 % от числа мононуклеаров крови [8, 9]. Другими источниками IFN- $\alpha$  являются моноциты и макрофаги, но продукция IFN не является их основной функцией, и эти клетки способны синтезировать IFN лишь в небольших количествах. Кроме того, IFN- $\alpha$  секретируются эпителиальными клетками и фибробластами, а при вирусной инфекции – всеми ядродержащими клетками [10]. IFN- $\beta$ , кроме моноцитов и макрофагов, продуцируют только фибробласты и эпителиальные клетки [11].

К главным биологическим свойствам IFN I типа относятся прямая противовирусная активность (блокирование транскрипции и трансляции как ДНК, так и РНК-содержащих вирусов) и подавление пролиферации клеток, необходимое для предотвращения распространения вируса, а также стимуляция функций естественных киллеров и цитотоксических лимфоцитов, вызывающих лизис инфицированных вирусом клеток-мишеней.

IFN I типа препятствуют внутриклеточной репликации вирусов, активируя ответ клетки на инфицирование. IFN- $\alpha$  способствует увеличению числа Fc-рецепторов на мембранах макрофагов, что необходимо для осуществления их фагоцитарной функции и антителозависимой цитотоксичности. IFN I типа обладают мощной противогриппозной активностью, индуцируя транскрипцию нескольких интерферон-стимулируемых генов, которые ограничивают репликацию вируса. Практически нет клеток, не чувствительных к действию IFN I типа. Кроме того, доказано, что они регулируют процессы перекисного окисления липидов, способствуют восстановлению нарушенного гомеостаза, а также ускоряют продукцию антител. IFN- $\beta$  ингибирует Т-супрессоры и запускает в клетках каскад биохимических реакций, которые приводят к подавлению синтеза вирусных белков, а также к подавлению сборки и выхода вирусных частиц и активации процесса апоптоза инфицированной клетки [12].

**II тип IFN** представлен одним видом (IFN- $\gamma$ ) и двумя подтипами ( $\gamma$ -1 $\alpha$  и  $\gamma$ -2 $\alpha$ ). IFN- $\gamma$  продуцируется естественными киллерами (CD16+, CD56+), дендритными клетками, Th1-лимфоцитами CD4+, цитостатическими Т-клетками CD8+, клетками памяти CD45RA+, макрофагами и В-клетками и является одним из ведущих медиаторов активации Т-звена иммунитета [13]. Этот цитокин регулирует иммунный ответ и выраженность воспалительных реакций. IFN- $\gamma$ , как и IFN- $\alpha$ , влияет на активность естественных киллеров [4]. Но если под действием IFN- $\alpha$  и - $\beta$  происходит усиление экспрессии на поверхности клеток антигенов главного комплекса гистосовместимости I класса, то IFN- $\gamma$  способствует усилению экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости II класса. Это, в свою очередь, приводит к увеличению активности антигенпрезентирующих клеток, усилению сенсibilизации Т-хелперов, возрастанию цитотоксичности моноцитов, повышению секреции TNF- $\alpha$  и IL-2 [5]. IFN- $\gamma$  активирует макрофаги и поддерживает пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов [13].

**III тип IFN** – IFN- $\lambda$  ( $\lambda$ 1,  $\lambda$ 2,  $\lambda$ 3,  $\lambda$ 4). Структура генов первых трех, расположенных на 19-й хромосоме, была расшифрована в 2003 г. при выполнении международной программы «Геном человека» двумя независимыми группами ученых под руководством S.V. Kotenko et al. и G. Shepard et al. [14, 15], IFN- $\lambda$ 4 открыт в 1913 г. [16]. Это отдельное семейство цитокинов, которые структурно и генетически отличаются от IFN I типа, используют отдельную рецепторную систему, но их биологическая активность в основном аналогична активности IFN I типа. IFN- $\lambda$  имеют

большое значение для ограничения вирусных инфекций, а также обладают иммуномодулирующими свойствами при вирусных, бактериальных, грибковых и паразитарных инфекциях и могут иметь важное значение в развитии ряда аутоиммунных заболеваний [17, 18]. Вместе с тем в эксперименте на мышах было установлено, что при гриппе IFN- $\lambda$  повышает восприимчивость животных к бактериальным возбудителям пневмонии, которая возникает при последующем инфицировании метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus* [19]. Этот феномен в последующем был описан как «суперинфекция». IFN- $\lambda$  способен вызвать изменения микробиоты носовой полости, нарушает барьерную функцию эпителия, благодаря чему бактерии проникают в ткани и колонизируют их [20].

Особенностью всех IFN является способность проявлять противовирусную активность в инфицированных клетках и формировать невосприимчивость к вирусу в соседних клетках [21]. Они запускают в клетках каскад биохимических реакций, которые приводят к блокаде синтеза вирусных белков, к подавлению сборки и выхода вирусных частиц и активации процесса апоптоза инфицированной клетки [22]. При появлении чужеродных белков в цитоплазме клеток образуется сигнал о наличии инфекции, далее происходит распознавание компонентов вирусов цитоплазматическими рецепторами врожденного иммунитета, что приводит к синтезу не только IFN, но и провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ), обеспечивающих развитие воспалительной реакции, конечным итогом которой является синтез IFN- $\beta$ , который связывается с рецепторами IFN и запускает каскад процессов, усиливающих секрецию IFN- $\alpha/\beta$ . Весь этот механизм приводит к увеличению секреции IFN, препятствующих дальнейшей репликации вируса [23]. Однако вирус гриппа разработал несколько механизмов уклонения от ответа IFN: белок NS1, продуцируемый вирусом, является антагонистом IFN, белки PB1-F2 ингибируют индукцию IFN, вирусная полимераз ингибирует функцию IFN, а белок M2 предотвращает индукцию toll-подобных рецепторов (TLR) [7].

Т-клетки CD4+ в результате дифференцировки образуют две субпопуляции Т-хелперов (Th1 и Th2), которые синтезируют разный спектр цитокинов, оказывающих противоположное влияние на основные звенья иммунного ответа, в дальнейшем это понятие описывается как «поляризация иммунного ответа» [24]. Наиболее эффективным иммунным ответом при поражении организма вирусом гриппа считается клеточный иммунитет Th1-типа, в то время как гуморальный ответ Th2-типа не всегда может избавить организм от виру-

сов и чаще ассоциируется с прогрессированием заболевания [25]. При развитии инфекционного заболевания наблюдается изменение баланса Th1/Th2. Дифференцировка наивных Т-лимфоцитов на Th1 и Th2 зависит от дозы антигена, силы сигнала, который проводится через TLR, экспрессии на мембранах макрофагов антигенов МНС II, Fc-рецепторов для IgG, вида возбудителя и генетических особенностей организма [25].

А.С. Симбирцев относит к цитокинам следующие основные группы медиаторов: IFN, интерлейкины, хемокины, цитокины из группы фактора некроза опухолей, ростовые и дифференцировочные факторы [26]. По мнению Д.К. Новикова и соавт., цитокины классифицируются на IFN, регуляторы воспаления (IL-1 $\beta$ , IL-1ra, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-8), регуляторы Т-клеточного иммунного ответа (IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-12, IL-10, IL-15, IL-18), регуляторы В-клеточного антигенспецифического иммунного ответа (IL-4, IL-6, IL-10, IL-13, IL-14, IL-16) и хемокины (группа из более чем 40 цитокинов, привлекающих в очаг воспаления лейкоциты; выделяются лейкоцитами, фибробластами, клетками эпителия при повреждении тканей, при активации цитокинами) [27]. И.С. Фрейдлин и соавт. считают, что цитокины, в зависимости от типа поляризации иммунного ответа, подразделяются на провоспалительные (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, характерные для Th1-типа) и противовоспалительные (IL-4, IL-10, характерные для Th2-типа) [28].

### Роль цитокинов в патогенезе гриппозной инфекции

В любом возрасте при гриппе, как и при других вирусных инфекциях, организм хозяина вначале защищается при помощи факторов врожденного иммунитета. Большое значение в патогенезе при этом отводится цитокиновому профилю (IFN + IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ ), перекисному окислению липидов, белкам острой фазы (С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин), окиси азота [10, 21–23].

После взаимодействия вируса с иммунокомпетентной клеткой начинаются синтез и экспрессия цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18), которые необходимы для созревания Т-клеток и отвечают за формирование воспалительной реакции («цитокины первой волны») [29]. IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  относятся к основным провоспалительным цитокинам, они активируют макрофаги и полиморфно-ядерные лейкоциты, стимулируют фагоцитоз, развитие окислительного стресса, высвобождение острофазовых белков, что способствует уничтожению вируса гриппа. Ранние цитокины запускают синтез центрального регуляторного цитокина IL-2, а также IL-3, IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$  и других цитокинов

«второй волны». Далее за счет активации адгезии молекул и хемотаксиса вовлекаются новые полиморфно-ядерные клетки, которые влияют на синтез ранних цитокинов IL-1 и TNF- $\alpha$ , образуется замкнутый круг [29].

В клинической картине гриппа доминирует синдром инфекционного воспаления, при этом происходит продукция медиаторов воспаления, которые отвечают за вазодилатацию, увеличение проницаемости сосудов, плазморею, активацию экссудативных процессов, гипотензию и готовность к инфекционно-токсическому шоку. О важной роли в этих процессах фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) свидетельствуют работы [30–32]. TNF- $\alpha$  синтезируется моноцитами, макрофагами, а также эндотелиальными и мезангиальными клетками. Данный цитокин многофункциональный, и, как отметили С.А. Кетлинский и соавт., он стимулирует освобождение IL-1 из клеток эндотелия и макрофагов, а IL-1 затем стимулирует синтез других цитокинов (IL-6, IL-2). TNF- $\alpha$  активизирует также синтез цитотоксических лимфоцитов, хемоаттрактантов, адгезивных молекул (ICAM-1, VCAM-1 и др.), острофазных белков, увеличивает пролиферацию Т- и В-клеток, продукцию коллагена и коагуляцию [33]. TNF- $\alpha$  оказывает прямое воздействие на эндотелий кровеносных и лимфатических сосудов, усиливает их проницаемость, это приводит к миграции лейкоцитов в ткани. Кроме того, TNF- $\alpha$  – пирогенный фактор, который индуцирует ранний гипоталамический фебрильный ответ.

По мнению С. Wanidvoranun et al., TNF- $\alpha$  – единственный из цитокинов, обеспечивающий усиление синтеза IL-10 в 20–120 раз выше базового уровня [34]. Когда наибольшая концентрация IL-10 достигнута, цитокин начинает тормозить секрецию собственного индуктора по принципу обратной связи, обеспечивая тем самым саморегуляцию [35]. TNF- $\alpha$  является основным медиатором воспаления в ответ на инфекцию и важным регулятором иммунного ответа, он же играет важную роль при сепсисе [36].

IL-1 представляет собой один из ведущих медиаторов защитных реакций организма, главный компонент цитокиновой регуляции, играющий важную роль в опосредованном иммунном ответе [37], участвуя в локальном, системном, остром и хроническом воспалении [38]. IL-1 объединяет два полипептида с молекулярной массой около 18 кДа, которые известны как IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$ . Эти цитокины кодируются разными генами, однако имеют 26%-ю гомологию в аминокислотной последовательности. Обладая практически одинаковым спектром биологической активности, они конкурируют за связывание с одними и теми же рецепторами. IL-1 регулирует процессы проли-

ферации, дифференцировки и функциональной активности клеток иммунной системы. Иницируя клетки иммунной системы в воспалительную реакцию, он является центральным ранним «провоспалительным» цитокином, который влияет на иммуногенез, реализует местную и системную воспалительную реакцию в организме, является индуктором местного воспаления, направленного на локализацию инфекционного агента [38].

IL-1 $\beta$  более изучен, чем IL-1 $\alpha$ , он представляет собой полипептид с молекулярной массой 17 кДа, продуцируется преимущественно макрофагами и фагоцитами, в меньшей степени лимфоцитами, фибробластами, эпителиальными клетками [39]. IL-1 $\beta$  инициирует и регулирует воспалительные и иммунные процессы, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, цитокинов, молекул адгезии, простагландинов. Он также усиливает хемотаксис, фагоцитоз, гемопоэз, проницаемость сосудистой стенки, цитотоксическую и бактерицидную активность, стимулирует синтез коллагена. Е.Г. Рыбакина и соавт. пишут о том, что IL-1 $\beta$  служит медиатором взаимодействий между клетками иммунной и нервной систем, принимает участие в формировании костной ткани, секреции инсулина, регулировании аппетита, развитии лихорадки [40].

А. Charles et al. и А.С. Симбирцевым описан третий белок со структурой, сходной со структурами IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$ . Этот белок обладает способностью специфически связываться с рецепторами IL-1, при этом не проявляя биологической активности [41, 42]. Конкурируя с IL-1 $\alpha$  или IL-1 $\beta$  за один и тот же рецептор, он блокирует биологическую активность IL-1, а из-за наличия схожих свойств получил название «рецепторный антагонист IL-1» (IL-1ra). Если одна и та же популяция моноцитов продуцирует одновременно как агонисты (IL-1), так и антагонисты (IL-1ra), то по мере созревания моноцитов в макрофаги высвобождение IL-1 снижается, а продукция IL-1ra, наоборот, возрастает. IL-1ra представляет собой мономерный гликозилированный белок с молекулярной массой 25 кДа, который синтезируется моноцитами и другими клетками. Он связывается с рецепторами IL-1 с той же аффинностью, но не вызывает дальнейшего проведения внутриклеточного сигнала. Выступая в качестве ингибитора IL-1, IL-1ra регулирует его экспрессию. Баланс между данными цитокинами играет важную роль в ограничении дальнейшего повреждения пораженных тканей и защите организма от инфекции [29].

Лихорадка является клиническим маркером системного повышения содержания TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  (главных медиаторов воспаления), а ее интенсивность и продолжительность коррелируют с гиперцитокинемией [44]. На фоне лихорадки

многие бактерии и вирусы погибают, при этом в организме формируется иммунный ответ Th1-типа, активируется синтез IFN- $\gamma$  и IL-2, которые стимулируют выработку специфических иммуноглобулинов.

Содержание IL-6 в сыворотке крови здоровых людей не превышает 10–15 пг/мл. Синтез IL-6 осуществляется как лимфоидными, так и нелимфоидными клетками (лимфоцитами, макрофагами, фибробластами, гепатоцитами, васкулярными, эндотелиальными, опухолевыми и другими), стимулируют этот синтез и вирусы [45, 46]. По данным И.С. Фрейдлин и соавт., содержание IL-6 коррелирует с массой тела, возрастает при ожирении и атеросклерозе, что способствует повышению уровня триглицеридов и глюкозы, при этом стимулируется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, активность которой играет важную роль при заболеваниях, связанных с метаболическими нарушениями [28]. IL-6 участвует в активации Т-лимфоцитов, индуцирует синтез многих острофазных белков (фибриногена,  $\alpha$ 1-антихимотрипсина, гаптоглобина, сывороточного амилоида А, СРБ и др.), Кроме того, он способен ингибировать синтез провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ ), может оказывать гормоноподобное действие на печень. Одна из основных функций IL-6 состоит в регуляции процессов созревания антителообразующих клеток и продукции ими иммуноглобулинов [47].

IL-8, один из важных провоспалительных цитокинов, хемотаксический фактор полиморфноядерных нейтрофилов, играет важную роль в их привлечении в очаг воспаления. Так, инъекция IL-8 кроликам вызывает сильную воспалительную реакцию, которая сопровождается массивной лейкоцитарной инфильтрацией [48]. Кроме того, IL-8, связанный с нейтрофилами, является центральным медиатором неспецифической защиты организма. Синтез IL-8, по мнению А.С. Симбирцева, быстро включается под действием неспецифических факторов, таких как травма и гипоксия, а также провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  [49]. По мнению Р. Glynn et al., для прогнозирования тяжести болезни более информативно определение уровня IL-8, чем СРБ, так как пик его концентрации наступает раньше [50].

Помимо исследований, посвященных изучению провоспалительных цитокинов, особый интерес вызывают противовоспалительные цитокины, которые блокируют процесс воспаления. К ним относятся ингибиторы лейкотриенов (IL-4, IL-13, IL-10, IL-11), а также растворимые рецепторы к IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  [51]. Каждый из перечисленных цитокинов блокирует синтез или функцию одного или нескольких провоспалительных медиаторов, и только IL-10 работает как

универсальный ингибитор синтеза всех монокинов. IL-10, ингибирующий пролиферацию и синтез IFN- $\gamma$ , впервые описан у мышей [52]. Человеческий IL-10, в отличие от мышинового, синтезируется не только клетками, участвующими в Th2-воспалении (IL-4, IL-5, IL-13), но и цитотоксическими лимфоцитами [53]. Как отмечают E.J. Miller et al., главным эффектом IL-10 является угнетение секреции IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12, TNF- $\alpha$ , колониестимулирующих факторов [54], простагландина E2, продукции активных форм кислорода и азота [55].

### Особенности иммунной системы у детей

К особенностям развития иммунной системы у детей раннего возраста относятся «физиологическая» гуморальная иммунная недостаточность, сниженная активация системы комплемента, недостаточный синтез цитокинов, в особенности интерферонов, T-клеточная иммуносупрессия, нарушение межклеточной кооперации, слабая функциональная активность естественных киллеров и фагоцитов. Иными словами, иммунная система детей первого полугодия жизни находится в состоянии физиологической супрессии [56].

У практически здоровых детей первых месяцев жизни в носоглоточных аспиратах обнаружены низкий уровень sIgA, высокое содержание макрофагов и лимфоцитов, при этом клеточная активность остается слабой [57]. У детей в возрасте от 6 мес. до трех лет в носовом секрете концентрация sIgA и лизоцима все еще существенно меньше, чем у взрослых [58]. При грудном вскармливании физиологический дефицит местного иммунитета кишечника ребенка восполняется защитными факторами материнского молока, однако начиная с годовалого возраста и до трех лет респираторный тракт лишен такой защиты, поэтому дети в раннем возрасте сохраняют высокую восприимчивость к инфекциям [59, 60].

У детей снижена передача сигналов от рецепторов распознавания образов, включая TLR3 и TLR7, что может приводить к нарушению вирусного клиренса, чрезмерному воспалению, а также к повышенной восприимчивости к вторичным инфекциям. Кроме того, у детей младшего возраста наблюдается снижение секреции белков, играющих важную роль в контроле за репликацией вируса, а также интерферонов IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и цитокина IL-12 [61].

### Изменения цитокинового профиля при неосложненном гриппе у детей

При гриппе средней степени тяжести наблюдается повышение содержания IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-10 на фоне снижения уровня IFN- $\gamma$  [62]. Концентра-

ция IL-1 $\beta$  и его рецепторного антагониста IL-1ra, а также IL-8, IL-6, IFN- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  в носовых секретах и в сыворотке крови значительно ниже у детей, чем у взрослых при всех вариантах иммунного реагирования [63]. При гриппе A/(H1N1)pdm09 уровень цитокинов IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-18, IL-4 и TGF- $\beta$ 1 обычно выше, чем при гриппе A H3N2, при этом тяжелые формы пандемического гриппа сопровождаются их повышенной секрецией [64, 65]. При тяжелом течении гриппа B содержание TNF- $\alpha$  и IFN- $\alpha$  снижается [66].

Характер секреции TNF- $\alpha$  и IL-6 одинаков при гриппе A и B. Однако после гриппозной инфекции, вызванной вирусом гриппа A, наблюдается выработка цитокинов с преобладанием Th2-воспаления (IL-4, IL-5, IL-13), отмечена также гиперпродукция IL-4, чего не выявлено при гриппе B [66]. Уровень IL-6 достоверно выше у больных при гриппе типа A, чем у больных метапневмовирусной инфекцией [67]. При тяжелой форме гриппа A/(H1N1)pdm09 отмечается прогностически значимое увеличение синтеза цитокинов IL-2, IL-6, IL-12, IL-10, IL-15 [68, 69]. Содержание IL-1 $\beta$ , IFN- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  в острый период гриппа (особенно при моноинфекции) больше, чем при ОРВИ иной этиологии [70]. Лабораторными маркерами тяжелого течения гриппа A/(H1N1)pdm09 у подростков является повышение в крови концентрации TNF- $\alpha$  и IL-6 [71].

### Изменения параметров цитокинового профиля при осложненном гриппе у детей

При первичной гриппозной пневмонии происходит поражение легочной паренхимы непосредственно вирусом гриппа, а при вторичной пневмонии доминирующая роль принадлежит вирусно-бактериальной ассоциации возбудителей [72]. Грипп A/(H1N1)pdm09 с нетяжелой пневмонией протекает с гиперпродукцией IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-18, TGF- $\beta$ 1 и увеличением синтеза IL-4, IL-10, тяжелая пневмония сопровождается повышенным образованием противовоспалительных цитокинов и снижением концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  [73]. Вместе с тем при внебольничных пневмониях в период эпидемии гриппа A/(H1N1)pdm09 наблюдалось развитие иммунных сдвигов с увеличением содержания IgM и IgG, наиболее выраженных у детей 7–16 лет, а также с повышением концентрации IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  независимо от возраста детей [74].

IL-1 $\beta$  и IL-6 являются ранними маркерами тяжести острого повреждения легких при гриппе H1N1; содержание IL-1 $\beta$  отражает тяжесть и прогрессирование пневмонии у больных, находящихся на искусственной вентиляции легких [75]. У пациентов с легочными осложнениями кон-

центрация IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12 и IFN- $\gamma$  значительно больше, чем у поступивших без легочных осложнений [76]. IL-1 $\alpha/\beta$  смягчает тяжелое воспаление легких и увеличивает выживаемость при гриппе, возможно, увеличивая обратную связь с антителами к IgM и привлекая Т-клетки CD4+ к месту воспаления [77, 78].

T. Ishige et al. оценили значимость цитокинов у пациентов с гриппом А H1N1. Описано повышение уровня IFN- $\gamma$ , IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, MCP-1 у больных с пневмонией, чего не наблюдается у пациентов без пневмонии; по мнению авторов, это косвенно указывает на участие данных цитокинов в патогенезе воспаления легочной паренхимы при гриппе [79]. При развитии бактериальных осложнений или синдрома обструкции при гриппе отмечается увеличение содержания IL-6 и IL-8 [80]. Возрастание концентрации IL-10, IL-6 связано с увеличением риска развития пневмонии и госпитализации [81]. Выработка IL-10 и IL-5 значительно выше у пациентов с пневмонией, чем у пациентов без пневмонии, а сывороточные концентрации IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-4 и IL-2 значительно ниже у больных пневмонией с нейтрофильным лейкоцитозом [82]. IL-13 изучен мало, но M.W. Hall et al. считают, что увеличение его уровня, возможно, защищает от развития пневмонии при гриппе [83]. Мнения исследователей в отношении роли IL-5 при гриппе противоречивы. M.Teraï et al. убеждены, что этот цитокин играет ведущую роль на ранней стадии острой пневмонии, вызванной вирусом А/(H1N1) pdm2009 [84], а S.A. Gorski et al. считают, что IL-5 секретируется после гриппозной инфекции и вызывает продолжающееся накопление эозинофилов в легких, способствуя аллергизации [85].

IL-6 является индикатором тяжести гриппозной энцефалопатии [86], его содержание в значительной степени коррелирует с тяжестью дыхательных нарушений и лихорадкой, а активация нейротрофического фактора роста нервов (NGF) связана с продолжительностью кашля. Повышенная продукция этих цитокинов играет нейроиммунотендирующую роль при гриппе H1N1 и способствует воспалению дыхательных путей, а также гиперреактивности бронхов у инфицированных детей, что может быть прогностически значимым [87]. Роль IL-27 мало изучена. Увеличение его содержания отмечено при тяжелой форме гриппа, возможно, IL-27 способствует развитию пневмонии при гриппе [88]. IL-22 является также малоизученным цитокином, но, как считают G. Agias-Bravo et al., он необходим для нормального восстановления легких после инфицирования вирусом гриппа [89].

### Изменения цитокинового профиля при гриппе у детей с сопутствующей патологией

У детей с избыточной массой тела в плазме крови и в образцах из носоглотки выявляется более высокая концентрация IL-6 и TNF- $\alpha$  [89]. При выявлении *Moraxella catarrhalis* у них также обнаруживается увеличение содержания провоспалительных цитокинов, в меньшей степени – при обнаружении *Streptococcus pneumoniae* [90]. У таких детей выше риск развития вторичных бактериальных инфекций, заболеваемость гриппом и смертность от него [91].

Для лиц с атопической предрасположенностью (атопический дерматит, аллергический ринит, бронхиальная астма) характерно нарушение регуляции TLR3, TLR7, TLR8, TLR9, распознающих РНК респираторных вирусов и стимулирующих продукцию интерферонов. Так, у лиц, страдающих бронхиальной астмой в раннем детстве, при респираторно-синцитиальной инфекции, в отличие от гриппозной, повышено образование IL-11 и IL-6 в клетках носоглоточного эпителия [92]. У таких пациентов описано подавление фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов с блокадой внутриклеточных бактерицидных процессов. Все это приводит к активации бактериальной флоры и возникновению микстинфекции [93].

У пациентов с заболеваниями ЦНС прослеживается значительное повышение содержания провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$ , что клинически проявляется длительной лихорадкой с судорожным синдромом. Уровень IL-1 $\alpha$  у этих детей также больше, чем у пациентов без фоновых заболеваний [87]. Увеличение концентрации IL-10 в сочетании с повышением содержания IgE и IL-8 в сыворотке крови детей любого возраста в начальном периоде гриппа является неблагоприятным маркером развития бронхолегочных осложнений [94]. Более низкие показатели интерферонообразования отмечаются у часто и длительно болеющих детей с кожными и респираторными аллергиями [95].

У детей в возрасте от 6 месяцев до 6 лет отмечается максимальная частота острых респираторных заболеваний, в это время происходит смена иммунного ответа Th2-типа, который преобладает с рождения, на Th1-тип, который обеспечивает противомикробную защиту. У часто и долго болеющих детей раннего возраста встречается отсроченное развитие иммунной системы (поздний старт), о чем свидетельствует снижение способности клеток периферической крови к синтезу интерферонов, уровня IgA, sIgA и антимикробных пептидов в слюне, а также уменьшение синтеза IFN- $\alpha$  (в 34,4 % случаев), увеличение

содержание цитокинов IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, что в сочетании с уменьшением активности синтеза иммуноглобулинов способствует хронизации воспаления [96].

Отмечается понижение фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов крови у недоношенных детей в постнатальном периоде (уменьшение поглотительной и переваривающей способности фагоцитов, генерации активных форм кислорода, синтеза провоспалительных цитокинов, незавершенный фагоцитоз) [57]. У реципиентов различных трансплантатов при гриппе наблюдается снижение содержания цитокинов Th2-воспаления и повышение уровня IL-10 [97].

### «Цитокиновый шторм» при гриппе

Цитокиновый шторм представляет собой иммунопатологическую реакцию организма человека с развитием системных жизнеугрожающих состояний, которая характеризуется синтезом большого количества провоспалительных цитокинов (гиперцитокинемией) [88]. Термин впервые использовали J.H. Antin и J.L. Ferrara при характеристике прямого цитопатического действия цитокинов (IL-1, TNF- $\alpha$ ) в реакции «трансплантат против хозяина» [99]. Вирус гриппа может вызвать нарушение регуляции врожденной иммунной системы с избыточным выбросом цитокинов, что приводит к опасным последствиям [100]. При пандемическом гриппе A/(H1N1)pdm09 у детей описана прогрессирующая иммуносупрессия с цитокиновым штормом, при котором происходит развитие тяжелых и осложненных форм гриппозной инфекции [101–104].

По мнению М.В. Шпиловой, ведущую роль при развитии цитокинового шторма у пациентов с гриппом играют TNF- $\alpha$  и IL-6 [105]. У взрослых больных с тяжелым течением гриппа H1N1 и типичной клинической картиной цитокинового шторма на фоне отсутствия противовоспалительного цитокина IL-4 определяли резкое повышение уровня TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 и IL-18, которые могут служить маркерами развития тяжелой формы течения заболевания [106]. Цитокиновый шторм при гриппе может вызвать повреждение эндотелия сосудов с повышением проницаемости, что приводит к отеку тканей и шоку [82]. Такая сосудистая гиперпроницаемость и полиорганная недостаточность с тяжелым отеком, шоком, острым повреждением легких и даже острой энцефалопатией были описаны при тяжелой гриппозной инфекции у педиатрических пациентов [107].

### Практическая значимость применения цитокинов

Углубленное изучение состояния системы цитокинов позволяет разрабатывать способы прогнозирования тяжести респираторных заболеваний и продолжительности катаральных синдромов. Так, О.И. Афанасьева и соавт. предлагают использовать коэффициенты поляризации (КП), полученные в результате расчета соотношения содержания в сыворотке крови IL-4 и IL-10 к IFN- $\gamma$  (КП1 = IL-4/IFN- $\gamma$  и КП2 = IL-10/IFN $\gamma$ ), увеличение которых в несколько раз позволяет прогнозировать неблагоприятное течение ОРВИ и гриппа [108]. М.В. Шпилов рекомендует создание экспертных систем «Экспресс-диагностика и прогноз течения ОРВИ» и «Нарушения функционирования цитокиновой сети у больных ОРВИ», предназначенных для диагностики цитокинового шторма у больных гриппом и другими ОРВИ с учетом комплекса клинических и лабораторных данных [109].

Рекомбинантные IFN по степени изученности и по масштабам применения занимают ведущее положение среди цитокинов, применяемых в клинической практике. Диапазон заболеваний, при которых назначаются препараты интерферонов, широк. Условно его можно разделить на три большие группы: вирусные инфекции, онкологические заболевания и другие виды патологии. Наиболее широко IFN используются при вирусных инфекциях: грипп и другие ОРВИ, герпес, вирусные гепатиты, СПИД [110]. Широкое применение в практике как у взрослых, так и у детей для лечения различных вирусных инфекций, в том числе гриппа, нашли препараты ряда IFN в виде мазей, капель, спрея, суппозиториев (рекомбинантный IFN-2 $\alpha$ b: гриппферон, виферон, генферон, офтальмоферон и др.) [4, 23].

Препаратов на основе других цитокинов немного. Описаны ронколейкин (IL-2) и беталейкин (IL-1 $\beta$ ), которые применяются с противовоспалительной целью. Доказана эффективность включения в комплексную терапию гриппа и гриппоподобных заболеваний у взрослых интерферала (IFN- $\alpha$ 2в) (при неосложненном течении гриппа) и беталейкина (при гриппе, осложненном пневмонией) [23]. Вопрос изучения действия и применения других цитокинов для лечения гриппа в детской практике остается открытым.

### Заключение

По мнению большинства авторов, дети младшего возраста характеризуются уменьшением способности к продукции IFN- $\alpha$  и - $\gamma$  иммунокомпетентными клетками, имеют сниженную функцию sIgA, угнетение функциональной активности естественных киллеров, уменьшение антиоксидантного потенциала сыворотки крови.

Обобщенные результаты обзора литературы «Цитокины при гриппе у детей»  
Summarized results of a literature review of studies on “Cytokines in influenza in children”

Цитокин	Функция	Ссылка
IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\lambda$ , IFN- $\gamma$	Обладают противовирусной и противоопухолевой активностью. Синтез повышен в начале заболевания, очень высокий при тяжелом течении, одинаковый при разных штаммах вируса гриппа А и В. Обладают иммуномодулирующими свойствами	29, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 61, 62, 64, 65, 70, 73
IL-1 $\beta$ + TNF- $\alpha$	Участвует в воспалительных реакциях	10, 21, 22, 23, 29, 73, 74, 75
	Синтез повышен в начале заболевания	30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 44, 48
	Синтез при гриппе А и В не отличается	66, 66, 71, 73, 74, 90, 104
IL-2, IL-15	Пролиферация Т-лимфоцитов, индукция синтеза IFN- $\gamma$ , их дифференцировка. Синтез повышен в начале заболевания	68, 68
IL-4	Фактор роста и дифференцировки В-лимфоцитов, стимулируют синтез IgE, созревание тучных клеток. Синтез повышен в начале заболевания	29, 51, 62, 64, 66, 73
IL-13	Угнетает синтез медиаторов воспаления. Синтез повышен как в начале заболевания, так и в период реконвалесценции гриппа	78, 83
IL-10	Участвует в воспалительных реакциях, стимулирует продукцию белков острой фазы воспаления. Синтез повышен как на ранней стадии гриппа, так и в период выздоровления	23, 29, 52, 53, 54, 55, 62, 68, 69, 73, 79, 812, 95, 98
IL-6	Фактор хемотаксиса нейтрофилов. Синтез повышен как на ранней стадии гриппа, так и в период реконвалесценции, при осложнении пневмонией синтез выше	23, 28, 29, 45, 46, 47, 63, 66, 67, 71, 75, 77, 56, 88, 104
IL-8	Ключевой медиатор в активации эозинофилов	48, 49, 50, 63, 74, 79
IL-5	Синтез повышен в начале заболевания	29, 51, 84
	Синтез повышен в начале заболевания	67
IL-11, IL-12, IL-18	Провоспалительные цитокины, стимулируют рост и активацию Т-клеток	29, 61, 64, 68, 69, 74, 93, 105
BDNF, NGF, GDNF	Увеличивают гиперреактивность бронхов, продолжительность кашля	87
IL-22, IL-23, IL-27, IL -33	Провоспалительные цитокины. Роль при гриппе до сих пор мало изучена	61, 68, 69, 88, 89

В патогенезе гриппа велика роль IFN I, II, III типов, IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL -11, IL -12, IL -13, IL-15, IL-18, TNF- $\alpha$ , мало изучена роль IL-22, IL-23, IL-27, IL-33. При гриппе А и В у детей не отмечается существенных различий в синтезе цитокинов. Специфическими маркерами тяжести острого повреждения легких при гриппе является повышение содержания IL-1 $\beta$  и IL-6. Наличие коморбидной патологии (ожирение, недоношенность, бронхиальная астма, заболевания ЦНС) утяжеляет течение гриппа у детей (таблица). Следует продолжить изучение роли цитокинов при гриппе у детей, соотношения и действия разных цитокинов между собой.

### Список литературы / References

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации в 2022 году. Режим доступа: <https://www.rosпотребнадзор.ru/>

On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population of the Russian Federation in 2022. Available at: <https://www.rosпотребнадзор.ru/>

2. Еженедельный национальный бюллетень по гриппу и ОРВИ за 38 неделю 2023 года (18.09.23–24.09.23). Режим доступа: [https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic\\_situation/laboratory\\_diagnostics/?year=2023&week=38](https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics/?year=2023&week=38)

Weekly national bulletin on influenza and ARVI for the 38th week of 2023 (09/18/23–09/24/23). Available at: [https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic\\_situation/laboratory\\_diagnostics/?year=2023&week=38](https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics/?year=2023&week=38)

3. Симбирцев А.С. Иммунофармакологические аспекты системы цитокинов. *Бюл. сиб. мед.* 2019; 18(1):84–95. doi: 10.20538/1682-0363-2019-1-84-95

Simbirtsev A.S. Immunopharmacological aspects of the cytokine system. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine.* 2019; 18(1):84–95. [In Russian]. doi: 10.20538/1682-0363-2019-1-84-95

4. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 368 с.

Ershov F.I., Kiselev O.I. Interferons and their inducers. Moscow: GEOTAR-Media, 2005. 368 p. [In Russian].

5. Косенкова Т.В., Никитина И.Л., Иванов Д.О., Лобзин Ю.В., Дондурей Е.А., Тименко В.Н., Горелов А.В., Акимкин В.Г., Захарова И.Н., Османов И.М., ... Мартынова Г.П. Интерфероны:

- роль в патогенезе и место в терапии и профилактике COVID-19: учеб. пособие для врачей. СПб., 2020. 63 с.
- Kosenkova T.V., Nikitina I.L., Ivanov D.O., Lobzin Yu.V., Dondurei E.A., Timenko V.N., Gorelov A.V., Akimkin V.G., Zakharova I.N., Osmanov I.M., ... Martynova G.P. Interferons: role in pathogenesis and place in therapy and prevention of COVID-19. Training manual for doctors. Saint-Petersburg, 2020. 63 p. [In Russian].
6. Пинегин Б.В. Принципы применения иммуномодуляторов в комплексном лечении инфекционных процессов. *Лечащий врач*. 2000;8:34–38.
- Pinegin B.V. Principles of using immunomodulators in the complex treatment of infectious processes. *Lechashchiy vrach = Therapist*. 2000;8:34–38. [In Russian].
7. Garcia-Sastre A. Induction and evasion of type I interferon responses by influenza viruses. *Virus Res*. 2011;162(1-2):12–18. doi: 10.1016/j.virusres.2011.10.017
8. Ярилин А.А. Интерфероны. Молекулярное многообразие и биологические свойства. *Биопрепараты*. 2006;(1):2–4.
- Yarilin A.A. Interferons. Molecular diversity and biological properties. *Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lecheniye = Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2006;1:2–4. [In Russian].
9. Liu Y.J. IPC: professional type 1 interferon-producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors. *Annu. Rev. Immunol*. 2005;23:275–306. doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115633
10. Hardy M.P., Owczarek C.M., Jermini L.S., Ejdebäck M., Hertzog P.J. Characterization of the type I interferon locus and identification of novel genes. *Genomics*. 2004;84(2):331–345. doi: 10.1016/j.ygeno.2004.03.003
11. Тазулахова Э.Б., Мезенцева М.В., Ершов Ф.И. Роль макрофагов в продукции интерферонов. *Антибиотики и химиотерапия*. 1990;35(11):40–44.
- Tazulakhova E.B., Mezentseva M.V., Ershov F.I. The role of macrophages in the production of interferons. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 1990;35(11):40–44. [In Russian].
12. Moiseeva O., Mallette F.A., Mukhopadhyay U.K., Moores A., Ferbeyre G. DNA Damage Signaling and p53-dependent Senescence after Prolonged  $\beta$ -Interferon Stimulation. *Mol. Biol. Cell*. 2006;17(4):1583–1592. doi: 10.1091/mbc.e05-09-0858
13. Schroder K., Hertzog P.J., Ravasi T. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J. Leukoc. Biol*. 2004;75(2):163–189. doi: 10.1189/jlb.0603252
14. Kottenko S.V., Gallagher G., Baurin V.V., Lewis-Antes A., Shen M., Shah N.K., Langer J.A., Sheikh F., Dickensheets H., Donnelly R.P. IFN-lambdas mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nat. Immunol*. 2003;4(1):69–77. doi: 10.1038/ni875
15. Sheppard P., Kindsvogel W., Xu W., Henderson K., Schlutsmeyer S., Whitmore T.E., Kuestner R., Garrigues U., Birks C., Roraback J., ... Klucher K.M. IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R. *Nat. Immunol*. 2003;4(1):63–68. doi: 10.1038/ni873
16. Prokunina-Olsson L., Muchmore B., Tang W., Pfeiffer R.M., Park H., Dickensheets H., Hergott D., Porter-Gill P., Mumy A., Kohaar I., Chen S., ... O'Brien T.R. A variant upstream of IFNL3 (IL28B) creating a new interferon gene IFNL4 is associated with impaired clearance of hepatitis C virus. *Nat. Genet*. 2013;45(2):164–171. doi: 10.1038/ng.2521
17. Николаева Л.И., Сапронов Г.В., Куприянов В.В. Роль интерферонов-лямбда в иммунной защите от вируса гриппа. *Инфекц. болезни*. 2019;17(1):86–92. doi: 10.20953/1729-9225-2019-1-86-92
- Nikolaeva L.I., Saponov G.V., Kupriyanov V.V. The role of the interferons-lambda in immune protection against influenza. *Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases*. 2019;17(1):86–92. [In Russian]. doi: 10.20953/1729-9225-2019-1-86-92
18. Кихтенко Н.А., Олейник Л.А., Макаров В.К., Нагорская Е.П., Мадонов П.Г. Интерфероны лямбда – возможности терапевтического применения. *Сиб. науч. мед. ж.* 2020;40(2):15–23. doi: 10.15372/SSMJ20200202
- Kikhtenko N.A., Oleinik L.A., Makarov V.K., Nagorskaya E.P., Madonov P.G. Interferons lambda – therapeutic application. *Sibirskiy nauchnyy medicinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020;40(2):15–23. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200202
19. Planet P.J., Parker D., Cohen T.S., Smith H., Leon J.D., Ryan C., Hammer T.J., Fierer N., Chen E.I., Prince A.S. Lambda interferon restructures the nasal microbiome and increases susceptibility to *Staphylococcus aureus* superinfection. *mBio*. 2016;7(1):e01939-15. doi: 10.1128/mBio.01939-15
20. Rich H.E., McCourt C.C., Zheng W.Q., McHugh K.J., Robinson K.M., Wang J.A., John F. Interferon lambda inhibits bacterial uptake during influenza super-infection. *Infect. Immun*. 2019;87(5):e00114–e00119. doi: 10.1128/IAI.00114-19
21. Rodero M.P., Decalf J., Bondet V., Hunt D., Rice G.I., Werneke S., McGlasson S.L., Alyanaki M.A., Bader-Meunier B., Barnerias C., ... Duffy D. Detection of interferon alpha protein reveals differential levels and cellular sources in disease. *J. Exp. Med*. 2017;214(5):1547–1555. doi: 10.1084/jem.20161451
22. de Veer M.J., Holko M., Frevel M., Walker E., Der S., Paranjape J.M., Silverman R.H., Williams B.R. Functional classification of interferon-stimulated genes identified using microarrays. *J. Leukoc. Biol*. 2001;69(6):912–920.
21. Волощук Л.В., Головачева Е.Г., Мушкатина А.Л., Осидак Л.В., Заришнюк П.В., Рожкова Е.Г., Тумина Т.Л., Го А.А. Результаты изучения цитокинового профиля при гриппе, осложненном пневмонией. *Мед. иммунол.* 2014;16(3):265–272.
- Voloshchuk L.V., Golovacheva E.G., Mushkatina A.L., Osidak L.V., Zarishnyuk P.V., Rozhkova E.G., Tumina T.L., Go A.A. Study of cytokine profile in influenza complicated by pneumonia. *Meditsinskaya immu-*

- nologiya = *Medical Immunology*. 2014;16(3):265–272. [In Russian].
22. Железникова Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций. *Цитокины и воспаление*. 2009;(1):56–59.
- Zheleznikova G.F. Cytokines as predictors of the course and outcome of infections. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*. 2009;(1):56–59. [In Russian].
23. Головачева Е.Г. Концептуально-диагностические закономерности иммунного ответа при гриппе, иммунокоррекция в терапии и вакцинопрофилактике: автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2015.
- Golovacheva E.G. Conceptual and diagnostic patterns of the immune response in influenza, immunocorrection in therapy and vaccination: abstract of thesis ... doct. med. sci. Saint-Petersburg, 2015. [In Russian].
24. Mossman T.R., Sad S. The expanding universe of T cell subset: Th1, Th2 and more. *Immunol. Today*. 1998;17(3):138–146. doi: 10.1016/0167-5699(96)80606-2
25. Щеплягина Л.А., Круглова И.В. Возрастные особенности иммунитета у детей. *РМЖ*. 2009;(23):39–43.
- Shcheplyagina L.A., Kruglova I.V. Age-related features of immunity in children. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2009;(23):39–43. [In Russian].
26. Симбирцев А.С. Цитокины в иммунопатогенезе аллергии. *РМЖ*. 2021;5(1):32–37. doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37
- Simbirtsev A.S. Cytokines in the immunopathogenesis of allergy. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2021;5(1):32–37. [In Russian]. doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37
27. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунология. Витебск: ВГМУ, 2006. 392 с.
- Novikov D.K., Novikov P.D. Clinical Immunology. Vitebsk: VSMU, 2006. 392 p. [In Russian].
28. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Клетки иммунной системы. СПб.: Наука, 2001. 231 с.
- Freidlin I.S., Totolyan A.A. Cells of the immune system. Saint Petersburg: Nauka, 2001. 231 p. [In Russian].
29. Opal S.M., dePalo V.A. Anti-inflammatory cytokines. *Chest*. 2000;117(4):1162–1172. doi: 10.1378/chest.117.4.1162
30. Khaiboullina S.F., Netski D.M., Krump P., St. Jeor S.C. Effects of tumor necrosis factor alpha on Sin Nombre virus infection *in vitro*. *J. Virol*. 2000;74(24):11966–11971. doi: 10.1128/JVI.74.24.11966-11971.2000
31. Lapiński T.W. The levels of IL-1beta, IL-4 and IL-6 in the serum and the liver tissue of chronic HCV-infected patients. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. 2001;49(4):311–316.
32. Иванис В.А., Маркелова Е.В., Скляр Л.Ф., Симакова А.И., Мандракова Н.В. Значение цитокинового статуса в изучении иммунопатогенеза инфекционных болезней. *Тихоокеан. мед. ж.* 2004;(2):36–39.
- Ivanis V.A., Markelova E.V., Sklyar L.F., Simakova A.I., Mandrakova N.V. Importance of cytokine state in researching into the immunopathogenesis of infectious diseases. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*. 2004;(2):36–39.
33. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 552 с.
- Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines. Saint Petersburg: Folio, 2008. 552 p. [In Russian].
34. Wanidvoranun C., Strober W. Predominant role of tumor necrosis factor- $\alpha$  in human monocyte IL-10 synthesis. *J. Immunol*. 1993;151(12):6853–6861.
35. Zahnoun Z., Jamoussi K., Zeghal K.M. Free radicals and antioxidants: human physiology, pathology and therapeutic aspects. *Therapie*. 1997;54(4):251–270.
36. Wang L., Bastarache J.A., Ware L.B. The coagulation cascade in sepsis. *Curr. Pharm. Des.* 2008;14(19):1860–1869. doi: 10.2174/138161208784980581
37. Knipe D.M. Fields Virology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. 353 p.
38. Симбирцев А.С., Попович А.М. Сфера применения рекомбинантного интерлейкина-1 бета при лечении больных с иммунодефицитными состояниями при травме и сепсисе. *Анестезиол. и реаниматол.* 1996;(4):76–78.
- Simbirtsev A.S., Popovich A.M. Scope of application of recombinant interleukin-1 beta in the treatment of patients with immunodeficiency states due to trauma and sepsis. *Anesteziologiya i reanimatologiya = Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 1996;(4):76–78. [In Russian].
39. Васильева И.А., Киселев О.И., Чепик Е.Б. Опыт ингаляционного применения комбинированного препарата интерферона солифеном в комплексной терапии гриппа и ОРЗ, осложненных пневмонией. *Мед. акад. ж.* 2002;2(3):73–78.
- Vasilyeva I.A., Kiselev O.I., Chepik E.B. Experience of inhalation use of a combined drug of interferon with olifen in the complex therapy of influenza and acute respiratory infections complicated by pneumonia. *Meditsinskiy akademicheskij zhurnal = Medical Academic Journal*. 2002;2(3):73–78. [In Russian].
40. Рыбакина Е.Г., Корнева Е.А. Трансдукция сигнала интерлейкина-1 в процессах взаимодействия нервной и иммунной систем организма. *Вестн. РАМН*. 2005;(7):3–8.
- Rybakina E.G., Korneva E.A. Interleukin-1 signal transduction in the processes of interaction between the nervous and immune systems of the body. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2005;(7):3–8. [In Russian].
41. Charles A., Dinarello A., Thomson A.W. The Cytokine Handbook. London: Academic Press, 2003 668 p.
42. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. *Цитокины и воспаление*. 2004;3(2):16–21.
- Simbirtsev A.S. Cytokines: classification and biological functions. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*. 2004;3(2):16–21. [In Russian].
43. Афанасьева О.И., Головачева Е.Г., Милькинт К.К., Осидак Л.В., Дринеvский В.П. Клини-

ческая характеристика гриппа у детей в современном мегаполисе. *Дет. инфекции.* 2009;(3):10–13.

Afanasyeva O.I., Golovacheva E.G., Milkint K.K., Osidak L.V., Drinevsky V.P. Clinical characteristics of influenza in children in a modern metropolis. *Detskie infektsii = Children Infections.* 2009;(3):10–13.

44. Заплатников А.Л., Захарова И.Н., Овсянникова Е.М. Симптоматическая терапия острых респираторных инфекций у детей. *РМЖ.* 2002;(2):32–33.

Zaplatnikov A.L., Zakharova I.N., Ovsyannikova E.M. Symptomatic treatment of acute respiratory infections in children. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal.* 2002;(2):32–33. [In Russian].

45. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Иммунология для врача. СПб.: Гиппократ, 1998. 156 с.

Ketlinsky S.A., Kalinina N.M. Immunology for the doctor. Saint Petersburg: Hippocrat, 1998. 156 p. [In Russian].

46. Noronha I.L., Niemir Z., Stein H., Waldherr R. Cytokines and growth factors in renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995;10(6):775–786.

47. Baggolini M., Devald B., Moser B. Interleukin-8 and related chemotactic cytokines: CXC and CC chemokines. *Adv. Immunol.* 1994;55:97–179.

48. Foster S., Aked D., Schreder J. Acute inflammatory effects of a monocyte-derived neutrophil-activated peptide in rabbit skin. *Immunology.* 1989;67(2):181–183.

49. Симбирцев А.С. Интерлейкин-8 и другие хемокины. *Иммунология.* 1999;(4):9–14.

Simbirtsev A.S. Interleukin-8 and other chemokines. *Immunologiya = Immunology.* 1999;(4):9–14. [In Russian].

50. Glynn P., Coakley R., Kilgallen I., Murphy N., O'Neill S. Circulating interleukin-6 and interleukin-10 in community acquired pneumonia. *Thorax.* 1999;54(1):51–55.

51. Bauer T.T., Monton C., Torres A., Cabello H., Fillela X., Maldonado A., Nicolás J.M., Zavala E. Comparison of systemic cytokine levels in patients with acute respiratory distress syndrome, severe pneumonia, and controls. *Thorax.* 2000;55(1):46–52. doi: 10.1136/thorax.55.1.46

52. Cheung C.Y., Poon L.L., Lau A.S., Luk W., Lau Y.L., Shortridge K.F., Gordon S., Guan Y., Peiris J.S. Induction of proinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A (H5N1) viruses: a mechanism for the unusual severity of human disease? *Lancet.* 2002;360(9348):1831–1837. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11772-7

53. Taga K., Mostouwski H., Tosato G. IL-10 can directly inhibit T-cell growth. *Blood.* 1993;81(11):2964–2971.

54. Miller E.J., Cohen A.B., Nagao S., Griffith D., Maunder R.J., Martin T.R., Weiner-Kronish J.P., Sticherling M., Christophers E., Matthay M.A. Elevated levels of NAP-1 interleukin-8 are present in the airspaces of patients with the adult respiratory distress syndrome and are associated with increased mortality. *Am. Rev.*

*Respir. Dis.* 1992;146(2):427–432. doi: 10.1164/ajrcm/146.2.427

55. Maus U., Rosseau S., Knies U., Seeger W., Lohmeyer J. Expression of pro-inflammatory cytokines by flow-sorted macrophages in severe pneumonia. *Eur. Respir. J.* 1998;11(3):534–541.

56. Кушнарева М.В., Виноградова Т.В., Кешишян Е.С., Парфенов В.В., Кольцов В.Д., Брагина Г.С., Паршина О.В., Гусева Т.С. Особенности иммунного статуса и системы интерферона у детей раннего возраста. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии.* 2016;(3):12–21.

Kushnareva M.V., Vinogradova T.V., Keshishyan E.S., Parfenov V.V., Koltsov V.D., Bragina G.S., Parshina O.V., Guseva T.S. Specific features of the immune status and interferon system of infants. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2016;(3):12–21. [In Russian].

57. Ветрова Е.В., Кушнарева М.В., Деметьева Г.М., Житова Е.П. Местный иммунитет дыхательных путей и коррекция его нарушений иммуноглобулинами для внутривенного введения у недоношенных новорожденных детей с ИВЛ-ассоциированной пневмонией. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии.* 2007;(6):13–20.

Vetrova E.V., Kushnareva M.V., Demytyeva G.M., Zhitova E.P. Local respiratory tract immunity and correction of its disorders with intravenous immunoglobulins in preterm neonatal infants with artificial ventilator-associated pneumonia. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2007;(6):13–20.

58. Ahrens P., Zielen S., Kitz R., Hofmann D. Differential cytology of bronchoalveolar lavage fluid in healthy children in comparison with children colonized by lung-specific pathogens. *Pneumologie.* 1997;51(2):99–103. [In German].

59. Godfrey S., Avital A., Maayan C., Rothschild M., Springer C. Yield from flexible bronchoscopy in children. *Pediatr. Pulmonol.* 1997;23(4):261–269. doi: 10.1002/(sici)1099-0496(199704)23:4<261::aid-ppul3>3.0.co;2-p

60. Кушнарева М.В., Зенина О.М., Кешишян Е.С., Карахан Н.М. Состояние местного иммунитета слизистой носа при различных вариантах профилактики респираторной инфекции у детей раннего возраста в закрытом коллективе. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии.* 2014;59(5):28–29.

Kushnareva M.V., Zenina O.M., Keshishyan E.S., Karakhan N.M. The state of local immunity of the nasal mucosa at various options of prevention of respiratory infection in young children in closed group. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2014;59(5):28–29. [In Russian].

61. Gill P.J., Ashdown H.F., Wang K., Heneghan C., Roberts N.W., Harnden A., Mallett S. Identification of children at risk of influenza-related complications in primary and ambulatory care: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir. Med.* 2015;3(2):139–149. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70252-8

62. Troshina E.A. The role of cytokines in the processes of adaptive integration of immune and neuroendocrine reactions of the human body. *Probl. Endokrinol. (Mosk)*. 2021;67(2):4–9. doi: 10.14341/probl12744
63. Афанасьева О.И., Головачева Е.Г., Осидак Л.В., Тимонина В.С., Гончар В.В., Образцова Е.В., Дондурей Е.А., Гончарова Е.С., Симбирцев А.С., Лиознов Д.А. Показатели цитокинового статуса у детей с ОРВИ на фоне терапии интраназальными препаратами интерферона. *Дет. инфекции*. 2021;20(4):6–12. doi: 10.22627/2072-8107-2021-20-4-6-12
- Afanasyeva O.I., Golovacheva E.G., Osidak L.V., Timonina V.S., Gonchar V.V., Obratsova E.V., Dondurey E.A., Goncharova E.S., Simbirtsev A.S., Lioznov D.A. Cytokine status indicators in children with acute respiratory viral infections after treatment with intranasal interferon-based medicine. *Detskie infektsii = Children Infections*. 2021;20(4):6–12. [In Russian]. doi: 10.22627/2072-8107-2021-20-4-6-12
64. Мироманова Н.А., Мироманов А.М. Особенности продукции цитокинов у детей при различных вариантах течения гриппа. *Фундам. исслед.* 2014;10(6):1160–1165.
- Miromanova N.A., Miromanov A.M. Features of cytokine production in children with different variants of influenza. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research*. 2014;10(6):1160–1165. [In Russian].
65. Li W., Liu L.F., Xu J.L., Shang S.Q. Epidemiological and immunological features of influenza viruses in hospitalized children with influenza illness in Hangzhou. *Fetal Pediatr. Pathol.* 2019;39(1):21–28. doi: 10.1080/15513815.2019.1636429
66. Sato M., Hosoya M., Wright P.F. Differences in serum cytokine levels between influenza virus A and B infections in children. *Cytokine*. 2009;47(1):65–68. doi: 10.1016/j.cyto.2009.05.003
67. Xiang W.Q., Li L., Wang B.H., Ali A.F., Li W. Profiles and predictive value of cytokines in children with human metapneumovirus pneumonia. *Virol. J.* 2022;19(1):214. doi: 10.1186/s12985-022-01949-1
68. Heltzer M.L., Coffin S.E., Maurer K., Bagashev A., Zhang Z., Orange J.S., Sullivan K.E. Immune dysregulation in severe influenza. *J. Leukoc. Biol.* 2009;85(6):1036–1043. doi: 10.1189/jlb.1108710
69. Bradley-Stewart A., Jolly L., Adamson W., Gunson R., Frew-Gillespie C., Templeton K., Aitken C., Carmana W., Cameron S., McSharry C. Cytokine responses in patients with mild or severe influenza A(H1N1)pdm09. *J. Clin. Virol.* 2013;58(1):100–107. doi: 10.1016/j.jcv.2013.05.011
70. Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L., Corneau A., Boussier J., Smith N., Péré H., Charbit B., Bondet V., Chenevier-Gobeaux C., ... Terrier B. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020;369(6504):718–724. doi: 10.1126/science.abc6027
71. Иванов В.В., Шипилов М.В. Провоспалительные цитокины и их значение при гриппе pH1N1. *Мед. вестн. Сев. Кавказа*. 2012;(4):70–72.
- Ivanov V.V., Shipilov M.V. Proinflammatory cytokines and their significance in influenza pH1N1. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of the North Caucasus*. 2012;(4):70–72. [In Russian].
72. Pociask D.A., Scheller E.V., Mandalapu S., McHugh K.J., Enelow R.I., Fattman C.L., Kolls J.K., Alcorn J.F. IL-22 is essential for lung epithelial repair following influenza infection. *Am. J. Pathol.* 2013;182(4):1286–1296. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.12.007
73. Biron C.A. Role of early cytokines, including alpha and beta interferons IFN- (arb), in innate and adaptive immune responses to viral infections. *Semin. Immunol.* 1998;10(5):383–390.
74. Чаванина С.А., Богомолова И.К., Левченко Н.В. Изменение уровней цитокинов при осложненном течении гриппа А/Н1 N1/09 у детей. *Педиатрия и инфекция: сб. тр. XI Конгресса детских инфекционистов. М., 2012.* 90–91.
- Chavanina S.A., Bogomolova I.K., Levchenko N.V. Changes in cytokine levels during the complicated course of influenza A/H 1 N1/09 in children. *Pediatrician and infections: proc. XI Congress of Children's Infectious Diseases. Moscow, 2012.* P. 90–91.
75. Chiaretti A., Pulitano S., Barone G., Ferrara P., Romano V, Capozzi D., Riccardi R. IL-1 β and IL-6 upregulation in children with H1N1 influenza virus infection. *Mediators. Inflamm.* 2013;2013:495848. doi: 10.1155/2013/495848
76. Wang S.M., Liao Y.T., Hu Y.S., Ho T.S., Shen C.F., Wang J.R., Lin Y.S., Liu C.C. Immunophenotype Expressions and Cytokine Profiles of Influenza A H1N1 Virus Infection in Pediatric Patients in 2009. *Dis. Markers*. 2014;2014:195453. doi: 10.1155/2014/195453
77. Maeda K., Baba Y., Nagai Y., Miyazaki K., Malykhin A., Nakamura K., Kincaid P.W., Sakaguchi N., Coggeshall K.M. IL-6 blocks a discrete early step in lymphopoiesis. *Blood*. 2005;106(3):879–885. doi: 10.1182/blood-2005-02-0456
78. Hasegawa S., Wakiguchi H., Okada S., Gui Kang Y., Fujii N., Hasegawa M., Hasegawa H., Aina A., Atsuta R., Shirabe K., Toda S., Wakabayashi-Takahara M., Morishima T., Ichiyama T. Cytokine profile of bronchoalveolar lavage fluid from a mouse model of bronchial asthma during seasonal H1N1 infection. *Cytokine*. 2014;69(2):206–210. doi: 10.1016/j.cyto.2014.06.006
79. Ishige T., Igarashi Y., Hatori R., Tatsuki M., Sasahara Y., Takizawa T., Arakawa H. IL-10RA mutation as a risk factor of severe influenza-associated encephalopathy. *Pediatrics*. 2018;141(6):e20173548. doi: 10.1542/peds.2017-3548
80. Fiore-Gartland A., Panoskaltsis-Mortari A., Agan A.A., Mistry A.J., Thomas P.G., Matthay M.A., PALISI PICFlu Investigators, Hertz T., Randolph A.G. Cytokine profiles of severe influenza virus-related complications in children. *Front. Immunol.* 2017;8:1423. doi: 10.3389/fimmu.2017.01423
81. Oshansky C.M., Gartland A.J., Wong S.S., Jevan T., Wang D., Roddam P.L., Caniza M.A., Hertz T., Devincenzo J.P., Webby R.J., Thomas P.G. Mucosal im-

- immune responses predict clinical outcomes during influenza infection independently of age and viral load. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014;189(4):449–462. doi: 10.1164/rccm.201309-1616OC
82. Matsumoto Y., Kawamura Y., Nakai H., Sugata K., Yoshikawa A., Ihira M., Ohashi M., Kato T., Yoshikawa T. Cytokine and chemokine responses in pediatric patients with severe pneumonia associated with pandemic A/H1N1/2009 influenza virus. *Microbiol. Immunol.* 2012;56(9):651–655. doi: 10.1111/j.1348-0421.2012.00489.x
83. Hall M.W., Geyer S.M., Guo C.Y., Panoskaltis-Mortari A., Jouvet P., Ferdinands J., Randolph A.G., Shay D.K., Nateri J., Greathouse K., Sullivan R., ... Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators. Innate immune function and mortality in critically ill children with influenza. *Crit. Care Med.* 2013;41(1):224–236. doi: 10.1097/ccm.0b013e318267633c
84. Terai M., Honda T., Yamamoto S., Yoshida M., Tsuchiya N., Moriyama Y., Matsui T., Tokutake S., Suzuki E., Shirato Y., Muto A., Hayashi K., Hamada H. Early induction of interleukin-5 and peripheral eosinophilia in acute pneumonia in Japanese children infected by pandemic 2009 influenza A in the Tokyo area. *Microbiol. Immunol.* 2011;55(5):341–346. doi: 10.1111/j.1348-0421.2011.00320.x
85. Gorski S.A., Hahn Y.S., Braciale T.J. Group 2 innate lymphoid cell production of IL-5 is regulated by NKT cells during influenza virus infection. *PLoS Pathog.* 2013;9(9):e1003615. doi: 10.1371/journal.ppat.1003615
86. Fukumoto Y., Okumura A., Hayakawa F., Suzuki M., Kato T., Watanabe K., Morishima T. Serum levels of cytokines and EEG findings in children with influenza associated with mild neurological complications. *Brain Dev.* 2007;29(7):425–430. doi: 10.1016/j.braindev.2006.12.005
87. Chiaretti A., Pulitano S., Conti G., Barone G., Buonsenso D., Manni L., Capozzi D., Ria F., Riccardi R. Interleukin and neurotrophin up-regulation correlates with severity of H1N1 infection in children: a case-control study. *Int. J. Infect. Dis.* 2013;17(12):1186–1193. doi: 10.1016/j.ijid.2013.07.006
88. Robinson K.M., Lee B., Scheller E.V., Mandalapu S., Enelow R.I., Kolls J.K., Alcorn J.F. The role of IL-27 in susceptibility to post-influenza *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Respir. Res.* 2015;16(1):10. doi: 10.1186/s12931-015-0168-8
89. Arias-Bravo G., Valderrama G., Inostroza J., Tapia C., Toro-Ascuy D., Ramilo O., Orellana P., Cifuentes-Muñoz N., Zorondo-Rodríguez F., Mejias A., Fuenzalida L.F. Overnutrition, nasopharyngeal pathogenic bacteria and proinflammatory cytokines in infants with viral lower respiratory tract infections. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022;19(14):8781. doi: 10.3390/ijerph19148781
90. Лузина Е.В., Ларева Н.В. Тяжелые респираторные осложнения как причина неблагоприятного исхода при гриппе А (H1N1sw2009) у больных с ожирением. *Пульмонология.* 2011;(3):96–100. doi: 10.18093/0869-0189-2011-0-3-96-100
- Luzina E.V., Lareva N.V. Severe respiratory complications as a cause of poor outcome of influenza A (H1N1sw2009) in obese patients. *Pulmonologiya = Pulmonology.* 2011;(3):96–100. [In Russian]. doi: 10.18093/0869-0189-2011-0-3-96-100
91. Gu Y., Zuo X., Zhang S., Ouyang Z., Jiang S., Wang F., Wang G. The mechanism behind influenza virus cytokine storm. *Viruses.* 2021;13(7):1362. doi: 10.3390/v13071362
92. Oh J.W., Lee H.B., Park I.K., Kang J.O. Interleukin-6, interleukin-8, interleukin-11, and interferon-gamma levels in nasopharyngeal aspirates from wheezing children with respiratory syncytial virus or influenza A virus infection. *Pediatr. Allergy. Immunol.* 2002;13(5):350–356. doi: 10.1034/j.1399-3038.2002.02018.x
93. Царев С.В. Инфекция и аллергия: взаимосвязь и взаимовлияние. *PMЖ.* 2016;(12):800–803.
- Tsarev S.V. Infection and allergy: interrelation and mutual influence. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal.* 2016;(12):800–803. [In Russian].
94. Mudd P.A., Crawford J.C., Turner J.S., Souquette A., Reynolds D., Bender D., Bosanquet J.P., Anand N.J., Striker D.A., Martin R.S., ... Ellebedy A.H. Distinct inflammatory profiles distinguish COVID-19 from influenza with limited contributions from cytokine storm. *Sci. Adv.* 2020;6(50):3024. doi: 10.1126/sciadv.abe3024
95. Эрман Е.С. Оценка клинико-эпидемиологической эффективности новых средств для профилактики гриппа и ОРИ другой этиологии у часто болеющих детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2009.
- Erman E.S. Evaluation of the clinical and epidemiological effectiveness of new drugs for the prevention of influenza and acute respiratory infections of other etiologies in frequently ill children: abstract of thesis ... cand. med. sci. Saint Petersburg, 2009. [In Russian].
96. Чеботарева Т.А., Каряева С.К., Малиновская В.В., Мазанкова Л.Н., Паршина О.В., Гусева Т.С., Лазарева В.В., Хохоева А.Г. Особенности иммунитета часто болеющих детей: иммунодефицит или транзиторные нарушения? *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии.* 2010;(4):70–74.
- Chebotareva T.A., Karyayeva S.K., Malinovskaya V.V., Mazankova L.N., Parshina O.V., Guseva T.S., Lazareva V.V., Khokhueva A.G. Features of immunity of frequently ill children: immunodeficiency or transient disorders? *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2010;(4):70–74. [In Russian].
97. L'Huillier A.G., Ferreira V.H., Hirzel C., Cordeiro E., Limaye A.P., Reid G., Englund J., Blumberg E., Kumar D., Humar A. Cytokine profiles and severity of influenza infection in transplant recipients. *J. Infect. Dis.* 2019;219(4):535–539. doi: 10.1093/infdis/jiy535
98. Потапнев М.П. Цитокиновый шторм: причины и последствия. *Иммунология.* 2021;42(2):175–188. doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-2-175-188
- Potapnev M.P. Cytokine storm: causes and consequences. *Immunologiya = Immunology.* 2021;42(2):175–188. [In Russian]. doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-2-175-188

99. Ferrara J.L. Cytokine dysregulation as a mechanism of graft versus host disease. *Curr. Opin. Immunol.* 1993;5(5):794–799. doi: 10.1016/0952-7915(93)90139-j
100. Teijaro J.R., Walsh K.B., Cahalan S., Fremgen D.M., Roberts E., Scott F., Martinborough E., Peach R., Oldstone M.B.A., Rosen H. Endothelial cells are central orchestrators of cytokine amplification during influenza virus infection. *Cell.* 2011;146(6):980–991. doi: 10.1016/j.cell.2011.08.015
101. Bermejo-Martin J.F., de Lejarazu R.O., Pumarola T., Rello J., Almansa R., Ramirez P., Martin-Loeches I., Varillas D., Gallegos M.C., Seron C., ... Kelvin D.J. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza. *Crit. Care Medicine.* 2009;13(6):201. doi: 10.1186/cc8208
102. Cheng X.W., Lu J., Wu C.L., Yi L.N., Xie X., Shi X.D., Fang S.S., Zan H., Kung H.F., He M.L. Three fatal cases of pandemic 2009 influenza A virus infection in Shenzhen are associated with cytokine storm. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2011;175(1):185–187. doi: 10.1016/j.resp.2010.11.004
103. de Jong M.D., Simmons C.P., Thanh T.T., Hien V.M., Smith G.J., Chau T.N., Hoang D.M., Chau N.V., Khanh T.H., Dong V.C., ... Farrar J. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nat. Med.* 2006;12:1203–1207. doi: 10.1038/nm1477
104. Шипилов М.В., Тутельян А.В. Метаанализ исследования интерлейкина-6 в периферической крови больных гриппом А(N1N1)pdm09. *Инфекц. и иммунитет.* 2017;7(1):61–68.
- Shipilov M.V., Tutelyan A.V. Meta-analysis of a study of interleukin-6 in the peripheral blood of patients with influenza A(N1N1)pdm09. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity.* 2017;7(1): 61–68.
105. Шипилов М.В. Молекулярные механизмы «цитокинового шторма» при инфекционных заболеваниях. *Лечеб. дело.* 2013;(1):81–85.
- Shipilov M.V. Molecular mechanisms of the “cytokine storm” in infectious diseases. *Lechebnoye delo = Medical Care.* 2013;(1):81–85. [In Russian].
106. Steinberg B.E., Goldenberg N.M., Lee W.L. Do viral infections mimic bacterial sepsis? The role of microvascular permeability: a review of mechanisms and methods. *Antiviral. Res.* 2012;93(1):2–15. doi: 10.1016/j.antiviral.2011.10.019
107. Takano T., Tajiri H., Kashiwagi Y., Kimura S., Kawashima H. Cytokine and chemokine response in children with the 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2011;30(1):117–120. doi: 10.1007/s10096-010-1041-9
108. Афанасьева О.И., Головачева Е.Г., Калинина Н.М., Образцова Е.В., Осидак Л.В. Способ прогнозирования течения заболевания у детей при острых респираторных вирусных инфекциях. Пат. 2424768 РФ; Опубл. 19.06.2009.
- Afanasyeva O.I., Golovacheva E.G., Kalinina N.M., Obratsova E.V., Osidak L.V. A method for predicting the course of the disease in children with acute respiratory viral infections. Patent 2424768 RF; Published 06.19.2009. [In Russian].
109. Шипилов М.В. «Цитокиновый шторм» при гриппе: перспективы диагностики. *Урал. мед. ж.* 2011;(7):67–71.
- Shipilov M.V. «Cytokine storm» in influenza: diagnostic perspectives. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal.* 2011;7:67–71. [In Russian].
110. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Основные итоги изучения системы интерферона к 2011 году. В кн.: *Интерферон.* М., 2012. С. 14–34.
- Ershov F.I., Narovlyansky A.N. The main results of the study of the interferon system by 2011. In: *Interferon.* Moscow, 2012. P. 14–34. [In Russian].

#### Сведения об авторах:

**Казанцева Екатерина Дмитриевна**, ORCID: 0000-0003-0692-2295, e-mail: kat.smile7@yandex.ru  
**Петрова Алла Германовна**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-7965-8061, e-mail: rudial75@gmail.com  
**Рычкова Любовь Владимировна**, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-0117-2563, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru  
**Даренская Марина Александровна**, д.б.н., проф. РАН, ORCID: 0000-0003-3255-2013, e-mail: marina\_darenskaya@inbox.ru

#### Information about the authors:

**Ekatерina D. Kazantseva**, ORCID: 0000-0003-0692-2295, e-mail: kat.smile7@yandex.ru  
**Alla G. Petrova**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-7965-8061, e-mail: rudial75@gmail.com  
**Lyubov V. Rychkova**, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of the RAS, ORCID: 0000-0002-0117-2563, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru  
**Marina A. Darenskaya**, doctor of biological sciences, professor of the RAS, ORCID: 0000-0003-3255-2013, e-mail: marina\_darenskaya@inbox.ru

Поступила в редакцию 03.07.2023  
После доработки 30.10.2023  
После повторной доработки 29.12.2023  
Принята к публикации 29.12.2023

Received 03.07.2023  
Revision received 30.10.2023  
Second revision received 29.12.2023  
Accepted 29.12.2023