

Оригинальное исследование / Original article

Особенности иммунного реагирования у детей при острых респираторных инфекциях, вызванных ДНК- и РНК-содержащими вирусами

О.О. Обухова, Т.И. Рябиченко, Г.А. Скосырева, О.М. Горбенко, А.П. Шваюк

*ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2*

Резюме

Вопросы иммунопатогенеза острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) сохраняют свою актуальность, несмотря на длительную историю их изучения. Целью исследования было изучение особенностей содержания некоторых цитокинов в сыворотке крови детей при ОРВИ, вызванных ДНК- и РНК-содержащими вирусами. **Материал и методы.** Обследовано 92 ребенка с ОРВИ в возрасте от 1 года до 15 лет, госпитализированных в стационар Детской городской клинической больницы № 6 г. Новосибирска. С целью установления этиологического фактора проведено исследование методом ПЦР в реальном времени (тест-системы АмплиСенсОРВИ-скрин-FL, «ИнтерЛабСервис», Россия) смывов слизи из носа и зева на наличие генетического материала вирусов, вызывающих ОРВИ. Содержание в сыворотке крови IL-8, IL-17, IFN- γ определяли методом твердофазного ИФА с использованием коммерческих тест-систем ООО «Цитокин» (Россия). **Результаты и их обсуждение.** Сформированы 4 группы: I группа ($n = 20$) – дети с ОРВИ, вызванными ДНК-содержащими вирусами (аденовирусы группы В, С, Е, бокавирус); II группа ($n = 53$) – дети с ОРВИ, вызванными РНК-содержащими вирусами (РС-вирус, метапневмовирус, вирусы парагриппа 1, 2, 3, 4, риновирус и коронавирусы); III группа ($n = 12$) – дети с ОРВИ, вызванными микст-инфекцией; IV группа ($n = 7$) – генетический материал возбудителя не выделен. Концентрация IL-8, IL-17, IFN- γ во всех группах достоверно превышала нормативные значения. Уровень IFN- γ и IL-8 у пациентов с ДНК-вирусами был больше, чем у детей с РНК-содержащими вирусами (в случае IL-8 – статистически значимо). При различных этиологических вирусных агентах отмечены различия содержания IFN- γ , IL-8 и IL-17, однако они не были достоверными. **Заключение.** Полученные результаты могут служить подтверждением того, что функциональные особенности реагирования иммунной системы у детей с ОРВИ обусловлены не столько этиологическим фактором, сколько ее индивидуальным состоянием. При ОРВИ у детей наличие генетического материала более чем одного вируса, видимо, не является значимым потенцирующим фактором активации иммунного реагирования. При этом отрицательный результат ПЦР при развернутой клинической картине ОРВИ не исключает вирусного генеза заболевания.

Ключевые слова: цитокины, интерлейкины, интерферон, респираторные вирусы, дети, иммунитет.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Обухова О.О., e-mail: trio188@yandex.ru

Для цитирования: Обухова О.О., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А., Горбенко О.М., Шваюк А.П. Особенности иммунного реагирования у детей при острых респираторных инфекциях, вызванных ДНК- и РНК-содержащими вирусами. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(1):72–78. doi: 10.18699/SSMJ20220108

Features of the immune response in children with acute respiratory infections caused by DNA and RNA viruses

O.O. Obukhova, T.I. Ryabichenko, G.A. Skosyeva, O.M. Gorbenko, A.P. Shvayuk

*Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2*

Abstract

The issues of immunopathogenesis of acute respiratory viral infections (ARVI) remain relevant, despite a long history of study. The aim of the study was to investigate the characteristics of the content of some cytokines in the blood serum of children with ARVI caused by DNA and RNA-containing viruses. **Material and methods.** We examined 92 children with ARVI at the age from 1 to 15 years, hospitalized in the hospital of the Children's Clinical Hospital No. 6 (Novosibirsk). In order to determine the etiological factor, a study was carried out using the RT-PCR method (test systems AmpliSensORVI-screen-FL, "InterLabService", Russia) of mucus from the nose and throat for the presence of genetic material of viruses that cause ARVI. Determination of the content of IL-8, IL-17, IFN- γ in the blood serum in children of all groups was carried out by the method of solid-phase ELISA using commercial test systems of LLC "Cytokin" (Russia). **Results and discussion.** 4 groups were formed: group I ($n = 20$) children with ARVI caused by DNA-containing viruses (group B, C, E adenoviruses, bocaviruses); group II ($n = 53$) children with ARVI caused by RNA viruses (RS virus, metapneumovirus, parainfluenza viruses 1, 2, 3, 4, rhinovirus and coronaviruses); group III ($n = 12$) children with ARVI caused by mixed infection; group IV ($n = 7$) – the genetic material of the pathogen has not been isolated. Concentration of IL-8, IL-17, IFN- γ was significantly increased in all groups compared to the normative values. Higher values of IFN- γ and IL-8 were revealed in patients with DNA viruses compared with the group with RNA-containing viruses, although the excess of IFN- γ was not statistically significant. Differences in the content of IFN- γ , IL-8 and IL-17 were noted for various etiological viral agents, but they were not significant. **Conclusions.** The results obtained can serve as confirmation that the functional characteristics of the response of the immune system in children with ARVI are determined not so much by the etiological factor as by its individual state. With ARVI in children, the presence of genetic material from more than one virus, apparently, is not a significant potentiating factor in the activation of the immune response. At the same time, a negative PCR result with a detailed clinical picture of ARVI does not exclude the viral genesis of the disease.

Key words: cytokines, interleukins, interferon, respiratory viruses, children, immunity.

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interest.

Correspondence author: Obukhova O.O., e-mail: trio188@yandex.ru

Citation: Obukhova O.O., Ryabichenko T.I., Skosyreva G.A., Gorbenko O.M., Shvayuk A.P. Features of the immune response in children with acute respiratory infections caused by DNA and RNA viruses. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(1):72–78. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220108

Введение

Проблема острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) определяется их широким распространением, полиэтиологичностью. При этом респираторные вирусы вызывают клинически различные заболевания, от легких самоограниченных симптомов при вовлечении в процесс верхних дыхательных путей (ринит) до угрожающих жизни синдромов, связанных с поражением нижних дыхательных путей, таких как бронхолит и пневмония [1–3]. Наиболее высокие показатели заболеваемости ОРВИ регистрируют в детском возрасте, что связывается с особенностями формирования иммунного реагирования у детей, нарушением микробиологического состояния как кишечника, так и носоглотки, с достаточно частым формированием очагов хронического воспаления [4, 5].

Внедрение новых методов лабораторной диагностики не только облегчило идентификацию уже известных вирусов, но и привело к обнаружению ранее неизвестных вирусов, поражающих слизистые дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Так, идентифицированы

мета-пневмовирус человека (HMPV) и бокавирус человека (HBoV) [6, 7]. Проблема ОРВИ, несмотря на длительную историю вирусологических, клинических и патогенетических исследований, остается крайне актуальной. В группу вирусов, вызывающих поражение респираторного тракта (а также комбинированное поражение респираторного и желудочно-кишечного тракта), входят как ДНК-, так и РНК-содержащие вирусы. Известно, что при различных вирусных инфекциях достаточно часто развивается однотипная симптоматика и, наоборот, при заболеваниях, вызванных однородным этиологическим агентом, клинические проявления могут различаться [8, 9]. Это требует более активного исследования иммунологических реакций при различных ОРВИ с определением их клинко-иммунологических особенностей с целью возможного прогнозирования тяжести течения заболевания и назначения оптимальной терапии [10].

Целью исследования явилось изучение особенностей содержания некоторых цитокинов в сыворотке крови детей при ОРВИ, вызванных ДНК- и РНК-содержащими вирусами.

Материал и методы

Выполнено обследование 92 детей с ОРВИ, госпитализированных в стационар Детской городской клинической больницы № 6 г. Новосибирска в первые 2–3 суток от начала заболевания. Возраст детей составлял от 1 года до 15 лет. Постановка диагноза проводилась на основе стандартного клинического и общелабораторного обследования.

С целью определения этиологического фактора исследовали биологические образцы (смывы слизи из носа и зева) на наличие генетического материала вирусов, вызывающих острые респираторные заболевания: РНК респираторно-синцитиального вируса (human Respiratory Syncytial virus – hRSv), метапневмовируса (human Metapneumovirus – hMpv), вирусов парагриппа 1, 2, 3 и 4 типов (human Parainfluenzavirus-1-4 – hPiv), коронавирусов видов OC43, E229, NL63, HKU1 (human Coronavirus – hCov), риновирусов (human Rhinovirus – hRv), ДНК аденовирусов групп В, С, Е (human Adenovirus В, С, Е – hAdv) и бокавируса (human Bocavirus – hBov), методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени на оборудовании Real-time CFX96 (Bio-Rad, США) с помощью тест-систем Ампли Сенс ОРВИ-скрин-FL («ИнтерЛабСервис», Россия).

У детей всех групп определяли содержание в сыворотке крови IL-8, IL-17, IFN- γ с использованием коммерческих тест-систем для ИФА производства ООО «Цитокин» (Россия) по инструкции производителя. Результаты регистрировали на вертикальном фотометре Униплан (Россия) при длине волны 450 нм. Концентрацию цитокинов выражали в пг/мл. В качестве нормативных использовали значения, представленные в литературе [11, 12].

На основании полученных результатов сформированы четыре группы: I группа ($n = 20$) – дети с ОРВИ, вызванными ДНК-содержащими вирусами (аденовирусы группы В, С, Е, бокавирус); группа II ($n = 53$) – дети с ОРВИ, вызванными РНК-содержащими вирусами (RS-вирус, метапневмовирус, вирусы парагриппа 1, 2, 3, 4, риновирус и коронавирусы); III группа ($n = 12$) – дети с ОРВИ, вызванными несколькими вирусами (mixed infection); IV группа ($n = 7$) – возбудитель ОРВИ не выделен.

Клинические проявления в группах были однотипными. Критерием включения в исследование являлось наличие признаков острой респираторной инфекции не более трех дней от начала заболевания, критериями исключения – наличие сопутствующих острых бактериальных

и обострений хронических воспалительных заболеваний любой локализации, обострений аллергических реакций, а также эндокринных, аутоиммунных и опухолевых процессов (способных влиять на течение воспалительного процесса и взаимосвязи в цитокиновой сети). Пациенты в группах были сопоставимы по возрасту.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», Федеральным законом Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», а также требованиями Федерального закона от 27.07.2006 № 152-ФЗ (ред. от 21.07.2014) «О персональных данных» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.09.2015). В группе детей с ОРВИ у всех законных представителей пациентов (родителей) получено добровольное информированное согласие на забор биологических жидкостей, а также на использование данных исследования в научных целях.

Абсолютные значения исследованных количественных показателей представлены в виде средних величин и их стандартной ошибки ($M \pm m$). Сравнительный анализ показателей проводили с использованием критерия множественного сравнения Ньюмена – Кейлса. Минимальную вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при 5%-м уровне значимости ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

Наибольшее число (57,63 %) представляли инфекции, вызванные РНК-содержащими вирусами. У 21,65 % детей инфекция была обусловлена ДНК-содержащими вирусами. У 7,61 % детей генетического материала вирусных агентов не обнаружено, что, однако, не исключает наличие вируса как этиологического фактора. В 13,11 % случаев выявлена микст-инфекция. В этой группе больных определяло, как правило, разнообразное сочетание двух вирусов: риновирус + метапневмовирус, риновирус + аденовирус, аденовирус + RS-вирус, парагрипп + риновирус, коронавирус + риновирус, бокавирус + метапневмовирус и другие сочетания.

Из РНК-содержащих вирусов в качестве этиологического агента ОРВИ наиболее часто определялся RS-вирус (26,06 %). Вторым по частоте был ДНК-содержащий аденовирус (15,34 %). Затем в порядке убывания выявлялись риновирус (13,11 %), парагрипп (7,62 %), метапневмовирус (6,52 %) – РНК-содержащие, далее – бокавирус – 6,31 % (ДНК-содержащий) и коронавирус – 4,32 %

Таблица 1. Уровень цитокинов в сыворотке крови детей с ОРВИ

Table 1. Cytokine content in blood serum of children with ARVI

Группа	Содержание цитокина, пг/мл		
	IFN- γ	IL-8	IL-17
I (РНК-вирусы)	91,6 $\pm$ 28,2**	347,5 $\pm$ 37,9***	106,5 $\pm$ 9,6**
II (ДНК-вирусы)	165,6 $\pm$ 48,2***	506,9 $\pm$ 90,0***#	238,8 $\pm$ 74,9***
III (микст)	48,9 $\pm$ 10,9**^	309,8 $\pm$ 98,5***^	92,9 $\pm$ 4,6**
IV (не обнаружен)	63,3 $\pm$ 7,2**^	320,9 $\pm$ 27,7***^	197,7 $\pm$ 37,5***
Норма [11, 12]	1,69 $\pm$ 0,44	1,62 $\pm$ 0,62	4,61 $\pm$ 1,52

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих нормативных значений (** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$), показателей I группы (# – при $p < 0,05$) и II группы (^ – при $p < 0,05$).

(РНК-содержащий). То есть какой-либо закономерности в частоте определения у детей с ОРВИ ДНК- и РНК-содержащих вирусов не отмечено.

Выбор цитокинов – IFN- γ , IL-8 и IL-17 для исследования определялся особенностями их свойств и участия в патогенетических механизмах развития вирусных инфекций [13–15]. Статистически значимо более высокие концентрации IFN- γ отмечены в группе с ДНК-вирусами по сравнению с группами с микст-инфекцией и с невыявленным возбудителем (табл. 1). Содержание IFN- γ в группе с ДНК-вирусами было в 1,8 раза больше, чем в группе с РНК-содержащими вирусами, но это превышение не достигало статистической значимости. В группе с РНК-вирусами уровень IFN- γ был в 1,9 и 1,4 раза выше, чем у детей с микст-инфекцией и с невыявленным возбудителем соответственно ($p > 0,05$). Крайне интересным представляется факт выявления более низкого уровня IFN- γ (хотя и статистически незначимо) в группе с РНК-вирусами по сравнению с детьми с ДНК-вирусами, что, возможно, объяс-

няется более выраженной супрессией продукции интерферонов РНК-содержащими вирусами. Однако данное предположение требует дальнейших исследований. По сравнению с нормативными значениями содержание IFN- γ во всех группах было статистически значимо увеличено.

Уровень IL-8 в группе II достоверно больше, чем во всех остальных обследованных группах, группы I, III и IV сопоставимы по величине показателя. Концентрация IL-8 и IL-17 в сформированных группах достоверно превышала нормативные значения. По содержанию IL-17 группы значимо не различались.

Наименьшая концентрация IFN- γ выявлена у детей с парагриппом (РНК-вирус) и бокавирусом (ДНК-вирус) (табл. 2). У пациентов с неустановленным возбудителем и у детей с микст-инфекцией содержание IFN- γ также сопоставимо низкое. Более высокие показатели IFN- γ отмечены у детей с метапневмовирусом, РС-вирусом, коронавирусом (РНК-вирусы) и с аденовирусом (ДНК-вирус) ($p > 0,05$). Содержание IFN- γ при

Таблица 2. Уровень цитокинов в сыворотке крови детей с ОРВИ в зависимости от возбудителя

Table 2. Cytokine content in the blood serum of children with ARVI, depending on the pathogen

Возбудитель	Содержание цитокина, пг/мл		
	IFN- γ	IL-8	IL-17
РС-вирус	192,7 $\pm$ 92,5***	498,5 $\pm$ 120,4***	187,8 $\pm$ 65,4***
Метапневмовирус	166,8 $\pm$ 98,2***	348,6 $\pm$ 61,9***	114,8 $\pm$ 20,0**
Парагрипп	42,6 $\pm$ 5,6**	393,2 $\pm$ 89,4***	89,4 $\pm$ 5,7**
Риновирус	72,8 $\pm$ 18,1**	347,1 $\pm$ 62,9***	111,1 $\pm$ 17,4**
Коронавирус	178,7 $\pm$ 110,5***	508,5 $\pm$ 212,4***	167,8 $\pm$ 69,7***
Аденовирус	155,8 $\pm$ 44,2***	505,7 $\pm$ 75,9***	292,1 $\pm$ 122,5***
Бокавирус	53,6 $\pm$ 8,7**	124,8 $\pm$ 25,2***	97,4 $\pm$ 8,2**
Микст инфекции	48,9 $\pm$ 10,9**	309,8 $\pm$ 98,5***	92,9 $\pm$ 4,6**
Вирус не обнаружен	63,3 $\pm$ 7,2**	320,9 $\pm$ 27,7***	197,7 $\pm$ 37,5***
Норма [11, 12]	1,69 $\pm$ 0,44	1,62 $\pm$ 0,62	4,61 $\pm$ 1,52

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих нормативных значений (** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$).

любом этиологическом факторе, так же как в группах с микст-инфекцией и при невыявленном патогене, достоверно превышает нормативные значения.

Уровень IL-8 во всех группах значимо больше нормативных значений, однако у детей с бокавирусом (РНК-вирус) его концентрация несколько ниже, чем у инфицированных другими возбудителями. Кроме того, содержание IL-8 у детей с RS-вирусом, коронавирусом (РНК-вирусы) и аденовирусом (ДНК-вирус) более чем в 4 раза выше, чем при бокавирусной инфекции ($p > 0,05$). Концентрация IL-17 во всех группах достоверно превышала норму, но при этом наиболее низкой была у детей с парагриппом (РНК-вирус) и микст-инфекцией. У детей с RS-вирусом (РНК-вирус) и аденовирусом (ДНК-вирус) уровень IL-17 более чем вдвое превышал значения в группах с парагриппом, бокавирусом и микст-инфекцией, но различие не было статистически значимым.

Обращает на себя внимание достаточно большой разброс данных практически во всех группах сравнения: с ДНК- и РНК-содержащими вирусами в качестве этиологического фактора, с микст-инфекцией и с неуточненным агентом в качестве возбудителя. Можно предположить, что это обусловлено тем, что в анализируемые группы входили дети от 1 года до 15 лет, однако имеются данные, что у пациентов разных возрастных групп с ОРВИ нет статистически значимых различий содержания цитокинов в сыворотке крови [16]. При этом хорошо известно, что практически все гены цитокинов являются индуцибельными, поэтому особенности организации и функционирования цитокиновой сети могут быть выявлены в условиях активации иммунокомпетентных клеток [15]. Полученные результаты могут служить подтверждением того, что функциональные особенности реагирования иммунной системы у детей с ОРВИ обусловлены не столько этиологическим фактором, сколько ее индивидуальным состоянием.

Заключение

При исследовании уровней цитокинов у детей с ОРВИ в группах с РНК-содержащими, ДНК-содержащими вирусами, с микст-инфекцией и без определенного этиологического агента отмечено, что содержание IFN- γ , IL-8 и IL-17 достоверно превышало нормативные уровни показателей во всех обследованных группах. При этом концентрация IFN- γ и IL-8 у пациентов с ДНК-вирусами была больше, чем у детей, инфицированных РНК-содержащими вирусами (хотя и статистически не значимо), а также по сравнению с группой микст-

инфекции и группой без выявленного агента. По уровню IL-17 группы достоверно не различались. При различных этиологических вирусных агентах отмечены различия содержания IFN- γ , IL-8 и IL-17, однако они не были статистически значимыми. При этом концентрация изучаемых цитокинов независимо от этиологического агента была достоверно больше нормативных значений. При ОРВИ у детей наличие генетического материала более чем одного вируса, видимо, не является потенцирующим фактором активации иммунного реагирования. При этом отрицательный результат ПЦР при развернутой клинической картине острой респираторной инфекции не исключает вирусного генеза заболевания, что подтверждается активной иммунной реакцией с достаточно высокой продукцией IFN- γ , IL-8 и IL-17.

Список литературы

1. Гладких Р.А., Молочный В.П., Будакова Л.В., Троценко О.Е., Резник В.И., Полеско И.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика острых респираторных вирусных инфекций у госпитализированных детей г. Хабаровска в эпидемических сезонах 2014–2017 гг. *Дет. инфекции.* 2018;17(2):6–11. doi: 10.22627/2072-8107-2018-17-2-6-14
2. Рубис Л.В. Характеристика возбудителей острых респираторных вирусных инфекций и значение дезинфекционных мероприятий в предупреждении их распространения. *Дет. инфекции.* 2018;17(1):34–40. doi: 10.22627/2072-8107-2018-17-1-34-40
3. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–513 doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
4. Каннер Е.В., Максимов М.Л., Ермолаева А.С., Горелов А.В. Острые респираторные инфекции у детей: особенности иммунного ответа и пути коррекции. *РМЖ. Мед. обоз.* 2018;8(11):74–78.
5. Зайцева С.В. Рациональная терапия острых респираторных заболеваний у детей. *Педиатрия. Cons. Med.* 2019; 4:32–38. doi:10.26442/26586630.2019.4.190748
6. Cebey-Lopez M., Herberg J., Pardo-Seco J., Gomez-Carballa A., Martinon-Torres N., Salas A., Martínón-Sánchez J.M., Gormley S., Sumner E., Fink C., Martínón-Torres F., GENDRES network. Viral co-infections in pediatric patients hospitalized with lower tract acute respiratory infections. *PLoS ONE.* 2015;10(9):e0136526. doi: 10.1371/journal.pone.0136526

7. Allander T., Tammi M.T., Eriksson M., Bjerkner A., Tiveljung-Lindell A., Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005;102(36):12891–12896. doi: 10.1073/pnas.0504666102
8. Taylor S., Lopez P., Weckx L., Borja-Tabora C., Ulloa-Gutierrez R., Lazcano-Ponce E., Kerdpanich A., Weber M.A.R., Mascarenas de Los Santos A., Tino-co J.C., ... Nolan T. Respiratory viruses and influenza-like illness: epidemiology and outcomes in children aged 6 months to 10 years in a multi-country population sample. *J. Infect.* 2017;74(1):29–41. doi: 10.1016/j.jinf.2016.09.003
9. Ruohola A., Waris M., Allander T., Ziegler T., Heikkinen T., Ruuskanen O. Viral etiology of common cold in children. *Emerg. Infect. Dis.* 2009;15(2):344–346. doi: 10.3201/eid1502.081468
10. Кокорева С.П., Трушкина А.В., Большеева Г.С., Михайлова И.С., Белявская А.Г. Этиологическая структура ОРВИ у детей в эпидсезон 2014–2016 гг. *Инфекц. болезни*. 2017;15(51):133–134.
11. Долгих О.В., Дианова Д.Г., Ланин Д.В., Лыхина Т.С. Регуляторные показатели иммунной системы у детей в условиях техногенной нагрузки. *Мед. иммунол.* 2011;13(4-5):468.
12. Митрофанова М.Н., Гайворонская Т.В., Землин И.А. Возрастные особенности цитокинов периферической крови у детей с врожденной расщелиной губы и неба. *Кубан. науч. мед. вестн.* 2015;1(150):91–97.
13. Железникова Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций. *Цитокины и воспаление*. 2009;8(1):10–17.
14. Меняйло М.Е., Малашенко В.В., Шмаров В.А., Газатова Н.Д., Мелашенко В.В., Гончаров А.Г., Селедцова Г.В., Селедцов В.И. Роль интерлейкина-8 в непосредственной функциональной активности Т-лимфоцитов. *Мед. иммунол.* 2017;19(5):529–536. doi: 10.15789/1563-0625-2017-5-529-536
15. Останин А.А., Черных Е.Р. Сравнительная оценка уровня 17 цитокинов в сыворотке и цельной крови здоровых доноров методом проточной флюориметрии. *Цитокины и воспаление*. 2005;4(2):25–32.
16. Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А., Обухова О.О., Митрофанов И.М., Тимофеева Е.П., Карцева Т.В., Курская О.Г. Изучение продукции некоторых цитокинов при вирусных инфекциях, протекающих с диарейным синдромом у детей. *Дет. инфекции*. 2020;19(4):12–18. doi: 10.22627/2072-8107-2020-19-4-12-18
17. Gladkikh R.A., Molochny V.P., Budakova L.V., Trotsenko O.E., Reznik V.I., Polesko I.V. Clinical and epidemiological characteristics of acute respiratory viral infections in hospitalized children in Khabarovsk during the 2014-2017 epidemic seasons. *Detskiye infektsii. = Children's Infections*. 2018;17(2):6–11. [In Russian]. doi: 10.22627/2072-8107-2018-17-2-6-14
18. Rubis L.V. Characteristics of causative agents of acute respiratory viral infections and the importance of disinfection measures in preventing their spread. *Detskie infektsii = Children Infections*. 2018; 17(1):34–40. [In Russian]. doi: 10.22627/2072-8107-2018-17-1-34-40
19. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–513 doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
20. Kanner E.V., Maksimov M.L., Ermolaeva A.S., Gorelov A.V. Acute respiratory infections in children: features of the immune response and ways of correction. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoye obozreniye = Russian Medical Journal. Medical Review*. 2018;8(11):74–78. [In Russian].
21. Zaitseva S.V. Rational therapy of acute respiratory diseases in children. *Pediatrics. Consilium Medicum = Pediatrics. Consilium Medicum*. 2019; (4): 32–38. [In Russian]. doi: 10.26442/26586630.2019.4.190748
22. Cebey-Lopez M., Herberg J., Pardo-Seco J., Gomez-Carbala A., Martinon-Torres N., Salas A., Martinón-Sánchez J.M., Gormley S., Sumner E., Fink C., Martinón-Torres F., GENDRES network. Viral co-infections in pediatric patients hospitalized with lower tract acute respiratory infections. *PLoS ONE*. 2015;10(9):e0136526. doi: 10.1371/journal.pone.0136526
23. Allander T., Tammi M.T., Eriksson M., Bjerkner A., Tiveljung-Lindell A., Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005;102(36):12891–12896. doi: 10.1073/pnas.0504666102
24. Taylor S., Lopez P., Weckx L., Borja-Tabora C., Ulloa-Gutierrez R., Lazcano-Ponce E., Kerdpanich A., Weber M.A.R., Mascarenas de Los Santos A., Tino-co J.C., ... Nolan T. Respiratory viruses and influenza-like illness: epidemiology and outcomes in children aged 6 months to 10 years in a multi-country population sample. *J. Infect.* 2017;74(1):29–41. doi: 10.1016/j.jinf.2016.09.003
25. Ruohola A., Waris M., Allander T., Ziegler T., Heikkinen T., Ruuskanen O. Viral etiology of common cold in children. *Emerg. Infect. Dis.* 2009;15(2):344–346. doi: 10.3201/eid1502.081468
26. Kokoreva S.P., Trushkina A.V., Bolyshcheva G.S., Mikhailova I.S., Belyavskaya A.G. Etiological structure of acute respiratory viral infections in children in the epidemiological season 2014-2016. *Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases*. 2017;15(51):133–134. [In Russian].

References

1. Gladkikh R.A., Molochny V.P., Budakova L.V., Trotsenko O.E., Reznik V.I., Polesko I.V. Clinical and

11. Dolgikh O.V., Dianova D.G., Lanin D.V., Lykhina T.S. Regulatory indicators of the immune system in children under conditions of anthropogenic load. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology*. 2011;13(4-5):468. [In Russian].
12. Mitrofanova M.N., Gayvoronskaya T.V., Zemlin I.A. Age-related features of peripheral blood cytokines in children with congenital cleft lip and palate. *Kubanskiy nauchnyy i meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2015;1(150):91–97. [In Russian].
13. Zheleznikova G.F. Cytokines as predictors of infection course and outcome. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*. 2009;8(1):10–17. [In Russian].
14. Menyaylo M.E., Malashchenko V.V., Shmarov V.A., Gazatova N.D., Melashchenko O.B., Goncharov A.G., Seledtsova G.V., Seledtsov V.I. The role of interleukin-8 in direct regulation of the functional activity of T-lymphocytes. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology*. 2017;19(5):529–536. [In Russian]. doi: 10.15789/1563-0625-2017-5-529-536
15. Ostanin A.A., Chernykh E.R. Comparative assessment of the level of 17 cytokines in serum and whole blood of healthy donors by flow fluorimetry. *Citokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*. 2005;4(2):25–32. [In Russian].
16. Ryabichenko T.I., Skosyreva G.A., Obukhova O.O., Mitrofanov I.M., Timofeeva E.P., Kartseva T.V., Kurskaya O.G. Study of the production of some cytokines in viral infections occurring with diarrheal syndrome in children. *Detskiye infektsii. = Children's Infections*. 2020;19(4):12–18. [In Russian]. doi: 10.22627/2072-8107-2020-19-4-12-18

Сведения об авторах:

Ольга Олеговна Обухова, д.м.н., ORCID: 0000-0002-9834-1799, e-mail: trio188@yandex.ru
Татьяна Ивановна Рябиченко, д.м.н., ORCID: 0000-002-0990-0078, e-mail: 2925871@mail.ru
Галина Александровна Скосырева, д.м.н., ORCID: 0000-0001-5477-3445, e-mail: skosyreva43@mail.ru
Ольга Михайловна Горбенко, к.б.н., ORCID: 0000-0002-5672-9234, e-mail: gorbenko.olga.m@bk.ru
Аля Петровна Шваяук, к.б.н., ORCID: 0000-0002-8247-7085, e-mail: alya., shvayuk@bk.ru

Information about the authors:

Olga O. Obukhova, doctor of medical science, ORCID: 0000-0002-9834-1799, e-mail: trio188@yandex.ru
Tatyana I. Ryabichenko, doctor of medical science, ORCID: https: 0000-002-0990-0078, e-mail: 2925871@mail.ru
Galina I. Skosyreva, doctor of medical science, ORCID: 0000-0001-5477-3445, e-mail: skosyreva43@mail.ru
Olga M. Gorbenko, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-5672-9234, e-mail: gorbenko.olga.m@bk.ru
Alya P. Shvayuk, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-8247-7085, e-mail: alya., shvayuk@bk.ru

Поступила в редакцию

После доработки

Принята к публикации 25.12.2021

Received

Revision received

Accepted 25.12.2021