

## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ВИРУС-ИНДУЦИРОВАННОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Занин С.А.<sup>1</sup>, Фирсова В.Н.<sup>1</sup>, Кадомцев Д.В.<sup>1</sup>, Пасечникова Е.А.<sup>1</sup>, Прусова А.А.<sup>1</sup>, Шаров М.-Д.А.<sup>1</sup>, Демченко К.П.<sup>1</sup>, Личманова Д.В.<sup>1</sup>, Фисан Т.И.<sup>1</sup>, Читанова Т.В.<sup>1</sup>, Занина Е.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, e-mail: zanin77@mail.ru;

<sup>2</sup>Муниципальное общеобразовательное учреждение «Гимназия № 87», Краснодар

На сегодняшний день большой интерес как для ученых, так и для практикующих врачей представляет этиопатогенез бронхиальной астмы, и в особенности астмы, обусловленной взаимодействием макроорганизма с вирусными агентами. В данном литературном обзоре рассматриваются актуальные исследования, целью которых являлось изучение и установление причинно-следственной связи между вирусными инфекциями и бронхиальной астмой у детей. Данной работой мы бы хотели акцентировать внимание читателей на роли вирусов в развитии данного заболевания, а также на прочих патогенетических механизмах, которые, несмотря на то что являются следствием, заслуживают пристального внимания, а именно мощная воспалительная реакция и дисбаланс цитокинов. Понимание данных аспектов является своего рода базисом, отправной точкой начала корректного лечения пациента и гарантией благополучного исхода заболевания.

Ключевые слова: бронхиальная астма, вирусы, цитокины, риновирус.

## SOME ETIOPATHOGENETIC ASPECTS OF VIRUS-INDUCED BRONCHIAL ASTHMA IN THE CHILDHOOD

Zanin S.A.<sup>1</sup>, Firsova V.N.<sup>1</sup>, Kadomtsev D.V.<sup>1</sup>, Pasechnikova E.A.<sup>1</sup>, Prusova A.A.<sup>1</sup>, Sharov M.-D.A.<sup>1</sup>, Demchenko K.P.<sup>1</sup>, Lichmanova D.V.<sup>1</sup>, Fisan T.I.<sup>1</sup>, Chitanava T.V.<sup>1</sup>, Zanina E.S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budget Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation, Krasnodar, e-mail: zanin77@mail.ru;

<sup>2</sup>Municipal Educational Institution Gymnasium № 87, Krasnodar

Nowadays, the etiopathogenesis of asthma and particularly bronchial asthma, induced by the macroorganism's and viral agents interaction, causes a great interest of both scientists and practitioners. In this review we considered the topical studies, the purpose of which was to study and establish the cause-effect relationship between viral infections and bronchial asthma of children. We would like to focus readers' attention on the role of viruses in the development of this disease, as well as on other pathogenetic mechanisms, which, despite being a consequence, deserve close attention like a powerful inflammatory response and cytokines imbalance. These aspects understanding is a kind of basis, like a starting point for a correct treatment of the patient and some safe outcome's guarantee of the disease.

Keywords: bronchial asthma, viruses, cytokines, rhinovirus.

Бронхиальная астма (БА) - это хроническое заболевание дыхательных путей (ДП), характеризующееся хроническим воспалением, клинически реализующимся повторными эпизодами хрипящего дыхания, одышки, тяжести в грудной клетке и кашля, в особенности в ночное и/или утреннее время. Эти симптомы сопровождаются распространенной обратимой обструкцией бронхиального дерева. Важность правильного подхода, диагностики и назначения корректной фармакологической терапии при данной патологии несомненна [1; 2], так как впоследствии это может привести к различным функциональным нарушениям, ухудшению качества жизни и гибели пациента.

В связи с этим при создании и оформлении данного обзора использовано 50 литературных источников, из которых 43 опубликованы после 2012 года. Протокол обзора не велся.

В качестве подтверждения важности правильного подхода к пациенту с данным диагнозом можно привести данные исследования Malmström K. et al. (2017): у пациентов с недолеченной БА отмечалось утолщение ретикулярной базальной мембраны в сочетании с увеличением общей площади (%) гладких мышечных волокон верхних ДП [3; 4]. Ключевую роль в развитии воспаления при этом заболевании играют тучные клетки (ТК), эозинофилы и Т-лимфоциты. На сегодняшний день несомненным является достаточно большое значение респираторных инфекционных агентов в этиопатогенезе БА [5-7]. Рассматривать вирусные агенты в качестве факторов, провоцирующих рецидивы БА, весьма успешно на сегодняшний день позволяют исследования с применением так называемого биологического моделирования (возможно проведение *in vitro* и *in vivo*), что позволило конкретизировать некоторые ключевые звенья патогенеза:

- инфицирование эпителиальных клеток респираторного тракта, сопровождающееся действием эндогенных факторов воспаления, приводит к усилению воспалительного процесса и обструкции ДП [8];
- цитокиновый дисбаланс (снижение концентрации интерлейкина-10 (ИЛ-10) и увеличение уровня интерлейкинов -4, -5, -13 (ИЛ-4,-5,-13) [9];
- снижение уровня интерферона -  $\gamma$  (ИФ-  $\gamma$ ) [10].

Все эти данные подтверждают мнение Réfabert L. et al. (1996) о том, что респираторные вирусные инфекции являются важными триггерными факторами развития БА [11]. Также необходимо отметить тот факт, что респираторные инфекции у пациентов с астмой протекают более тяжело и характеризуются большей длительностью в отличие от здоровых [12].

Межклеточная молекула адгезии - 1 (ICAM-1) представляет собой трансмембранный рецептор гликопротеида суперсемейства иммуноглобулина и присутствует на мембранах эндотелиоцитов, эпителиоцитов, лейкоцитов и нейтрофилов. Важной физиологической ролью ICAM-1 является обеспечение взаимодействия между клетками иммунной системы. Негативным аспектом является то, что ICAM-1 это в своем роде «входные ворота» для риновируса человека [13]. Достаточно интересна роль ICAM-1 в реализации влияния вирусных агентов на течение БА и роль в патогенезе, так как риновирус непосредственно связывается с ICAM-1, расположенной на Т-лимфоцитах, и данный факт играет определенную роль в активации функций последних [14].

Из вирусных инфекций, по мнению Einarsson O. и соавт. (1996), можно выделить 3

инфекционных агента, являющихся причинами вирус-индуцированной БА: респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), вирус парагриппа (ВП), риновирус (РВ). Данные вирусы способны стимулировать продукцию интерлейкина-11 (ИЛ-11), важного медиатора в патогенезе БА, так как его присутствие коррелирует с клиническим бронхоспазмом и является мощным индуктором гиперчувствительности ДП [15]. В исследовании Johnston S.L. (1995) и соавт. участвовало 108 детей возрастом 9-11 лет, у которых имели место хрипы или кашель. По итогам данного исследования был сформулирован вывод: инфекции верхних ДП в 80-85% случаев связаны с обострениями астмы у детей школьного возраста. В контексте непосредственного влияния инфекционных агентов на течение БА, их роль в качестве индукторов особый интерес представляет опосредованная продукция медиаторов воспаления, в частности ИЛ-11 [16].

РСВ является одной из самых распространенных инфекций с поражением нижних ДП (70%). Несмотря на мало изученное влияние РСВ на риск развития БА у ребенка, можно предположить некоторые ключевые моменты, а именно изменение реактивности ДП, непосредственно воздействие на находящуюся в процессе развития дыхательную систему ребенка, изменения иммунного статуса. Все эти процессы также дополняются наследственной предрасположенностью. РСВ - это вирус, обладающий одноцепочечной молекулой РНК и относящийся к семейству Paramyxoviridae [17]. В качестве подтверждения факта ассоциации РСВ с астмой можно привести мнение Cho S.H. et al. (2016), согласно которому РСВ был независимо ассоциирован с БА, а в сочетании с инфекциями нижних ДП приводил к увеличению риска развития астмы в 3,1 раза [18].

ВП человека - это одноцепочечные РНК-содержащие вирусы, относящиеся к семейству Paramyxoviridae. Выделяют 4 главных серотипа: НРIV 1-4. Наиболее распространенным является НРIV4 [19]. ВП способствует возникновению рецидивов БА, повышая гиперреактивность бронхов. В ряде случаев дыхательная обструкция, обусловленная им, характеризуется более длительным течением и устойчивостью к глюкокортикоидной терапии [20].

Выделяют 4 фенотипа БА: эозинофильный, нейтрофильный, смешанный гранулоцитарный и Раусі-гранулоцитарный [21]. На сегодняшний день актуальным представляется исследование роли в патогенезе астмы так называемых нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs), без сомнения, имеющих влияние на возникновение и интенсивность воспалительной реакции при БА и ремоделирование ДП у пациентов с астмой [22]. NETs состоят из деконденсированного ядерного хроматина, выводимого во внеклеточную среду. Их особенностью является то, что ядерная мембрана предельно фрагментирована и большинство гранул находится в растворенном состоянии. Это позволяет

достичь прямого контакта всех компонентов (ядерные, гранулированные и цитоплазматические). Попадающие в данную «ловушку» бактерии и вирусы погибают посредством реализации так называемой кислородзависимой клеточной гибели (NETosis) [23]. Несмотря на то что функция NETs заключается в противодействии инфекционной инвазии, отмечается ряд негативных аспектов данного процесса. Существует мнение, что NETs повреждают эпителий ДП и тем самым утяжеляют течение БА, а также ухудшают состояние пациентов с нейтрофильным фенотипом БА, с нарушенной способностью альвеолярных макрофагов разрушать и элиминировать «нейтрофильные внеклеточные ловушки» [24]. Kawaguchi A. et al. (2017) в своем исследовании отмечают, что связь обострений БА с заражением организма вирусной инфекцией опосредована в большей степени синергизмом между субстратом имеющегося заболевания и непосредственно ВП [25].

РВ - это группа мелких РНК-содержащих вирусов, чей геном представлен одноцепочечной молекулой РНК, защищенной капсидом, состоящим из 60 копий каждого из 4 вирусных белков (VP1-VP4). Помимо деления представителей данной группы на виды (А, В, С), существует также их деление на группы (младшая и старшая). Неотъемлемым условием инфицирования является присутствие на апикальной поверхности эпителиоцитов полости носа рецепторов липопротеидов низкой плотности и ICAM-1 на ресничной поверхности. Проникновение в клетки представителей младшей группы осуществляется путем взаимодействия с липопротеидами низкой плотности, а представители старшей группы проникают посредством взаимодействия с молекулами межклеточной адгезии - 1 (ICAM-1) [26]. Согласно последним данным развитие симптоматики после проникновения РВ в организм обусловлено цитопатическим эффектом. Реализация эффектов риновируса сопровождается значительной продукцией цитокинов интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), ИЛ-11, интерлейкина-6, хемокинов (CXCL8, CXCL5, CXCL10) и факторов роста (КСМ, КСФ). Совокупный эффект действия данных медиаторов проявляется в усилении воспалительной реакции [27-29]. Отдельно стоит упомянуть, что процесс интернализации РВ осуществляется при участии рецептора CDHR3, и на сегодняшний день это является малоизученным. Имеет право на жизнь предположение о способности РВС способствовать развитию заболеваний, сопровождающихся хрипами в грудном возрасте, и, возможно, его негативное влияние в данном периоде на развивающуюся дыхательную систему играет не последнюю роль в повышении риска развития БА у детей [30]. В 2016 году Zhao M. и соавт. было проведено исследование, целью которого являлось выявление взаимосвязи между БА у маленьких детей и РВ-инфекцией. В ходе работы было установлено, что распространенность РВ в группе детей с БА была значительно больше, чем в группе детей без астмы в анамнезе (25,8% и

11,1%). Также было установлено что в общей совокупности исследуемых детей с диагнозом «астма» (108) у 41 был отмечен вид А, 56 – С и В у 8 человек. Результаты исследования позволяют утверждать высокую степень ассоциированности риновирусной инфекции и БА у детей [31]. Данный факт можно дополнить результатами исследования Griggs T.H. et al (2017), проведенного *in vitro*, в котором также отмечается существование сильной коррелятивной связи между уровнем экспрессии CDH3 и фиксацией вируса на поверхности эпителиоцитов и последующей его репликацией. Также ученые предположили, что важную роль в данном процессе играет дифференцировка клеток эпителия ДП [32]. Rubner F.J. и соавт. (2017) проводили исследование, в которое было включено 217 детей возрастом до 13 лет. Целью исследования являлось установление взаимосвязи между эпизодами свистящего дыхания у детей, обусловленными вирусными агентами, особенностями сенсбилизации и наличием БА в анамнезе. Было установлено, что факт наличия эпизодов хрипящего дыхания у детей в течение первых 3 лет жизни увеличивает риск развития астмы в пубертатном периоде [33]. Интересная трактовка триггерной роли риновирусной инфекции в развитии обострений БА предложена Akoto C. и соавт. (2017). Так, выделение вирусных частиц из эпителиальных клеток сопровождается лизисом последних. Известно, что отдельные вирусы (реовирус, РСВ и другие) способны инфицировать ТК организма человека и индуцировать запуск врожденных иммунных реакций, но роль их в качестве резервуара вирусных копий незначительна. В противоположность этому инфицирование ТК РВ сопровождается высвобождением значимого количества вирионов. При астме в слизистой оболочке бронхов присутствует большое количество ТК, и соответственно при заражении вирусом их потенциальная роль в качестве резервуара вирионов является в своем роде патологической, так как высвобождаемые вирусные копии посредством сброса *gp120* активируют очередные ТК и базофилы. Данный патологический механизм, по мнению авторов, является уникальным и помогает по-новому взглянуть на патогенетические механизмы данного заболевания. Также авторы приводят сведения, свидетельствующие о том, что толщина ретикулярной базальной мембраны и количество ТК в слизистых оболочках бронхов позволяют прогнозировать у детей возрастом 1 год риск респираторной заболеваемости и в возрасте 3 лет тенденцию к необходимости применения кортикостероидных препаратов [34]. В 2017 году Liu L. и соавт. были опубликованы результаты метаанализа, в котором рассматривалась связь между инфицированием РВ в возрасте до 3 лет и развитием БА в более позднем возрасте. В результате была установлена связь присутствия заболеваний, сопровождающихся хрипами в возрасте до 3 лет и дебютом БА в более позднем возрастном периоде (корреляционная связь оставалась значимой в возрастных группах как до 10 лет, так и после [35].

Цитокины (ЦК) - это объемная группа гормоноподобных белков, включающая в себя хемокины, интерлейкины, факторы некроза опухоли и другие, обладающие системным действием на различные системы органов [36]. Говоря об изменениях в цитокиновых сетях на фоне прогрессирования вирус-индуцированной астмы, необходимо отметить, что отправной точкой начала каскада иммунных и воспалительных реакций является проникновение вируса в клетку и последующая его репликация. Это приводит к повышенной продукции множества провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-4, -5, -6, -8, -13, -25) [37].

ИЛ-4 - это ЦК, активно участвующий в процессе воспаления, усиливающий пролиферацию Th2 и подавляющий пролиферацию Th1 и Th1-опосредованный иммунный ответ. Биологические функции ИЛ-4 реализуются посредством взаимодействия с его рецептором - ИЛ-4R, передающего сигналы в ядро клетки. ИЛ-4R является белком, состоящим из двух гетерогенных субъединиц (альфа- и гамма-цепи) [38]. ИЛ-4 находится в тесной взаимосвязи с ИЛ-13. Оба цитокина продуцируются ТК, причем именно ИЛ-4 активирует производство ИЛ-13 в них. Совместно они действуют на сосудистую сеть, делая ее чувствительной к гистамину, тромбоцитактивирующему фактору или лейкотриенам. Гиперпродукция ИЛ-13 также способствует развитию гиперреактивности ДП, эозинофильному воспалению, повышению концентрации IgE, гиперсекреции слизи и субэпителиальному склерозу. ИЛ-13 является одним из патологических маркеров ремоделирования ДП при астме [39].

Говоря о таком медиаторе, как ИЛ-5, прежде необходимо упомянуть термин «эозинофилия». Эозинофилия - это повышение уровня эозинофилов в периферической крови. Эозинофилия при БА обычно сопровождается эозинофильным воспалением ДП и так называемым ремоделированием стенок ДП, утолщением субэпителиальной базальной мембраны. В данном контексте важность ИЛ-5 заключается в том, что данный ЦК необходим для дифференцировки, созревания и миграции эозинофилов в кровь [40].

ИЛ-6 - это небольшого размера гликопротеид, секретируемый макрофагами, дендритными клетками, ТК, нейтрофилами, фибробластами, астроцитами, эпителиоцитами. Гиперпродукция данного ЦК может быть детерминирована различными причинами, но наиболее универсальной является реакция на стресс или повреждение. На данном этапе существуют мнения, что ИЛ-6 в одном случае может являться причиной развития БА, а в другом быть лишь одним из патогенетических механизмов [41; 42]. В 2017 г. Cui A.H. и соавт. было опубликовано исследование, в ходе которого исследователи наблюдали 2233 детей (1158 - группа детей с астмой и 1075 - контрольная группа со здоровыми детьми). В ходе исследования с помощью иммуноферментного анализа определялся уровень ИЛ-4, -6, -12. Итогом данного исследования стало подтверждение взаимосвязи высоких уровней ИЛ-4,

-6 и БА у детей [43].

ИЛ-8 - это фактор хемотаксиса нейтрофилов, присутствующий во многих типах клеток, включая эпителиоциты респираторного тракта [44].

ФНО- $\alpha$  - это еще один представитель семейства ЦК, обладающий системным эффектом и играющий важную роль в защите организма, процессе воспаления и апоптозе. Говоря о данном медиаторе, как о регуляторе иммунитета индивида, мы должны четко понимать его двойственную роль в данном процессе (провоспалительный медиатор, с одной стороны, и иммуносупрессор - с другой). Его системное действие у пациентов характеризуется развитием сильной воспалительной реакции вплоть до септического шока и развитием «цитокинового шторма», а локальное увеличение его концентрации обуславливает возникновение местных признаков воспаления. Неоспорима важность данного ЦК в патогенезе аллергических заболеваний, и в особенности БА [45; 46]. Также необходимо отметить его взаимосвязь с ИЛ-8. Jiang X.G. и соавт. в своей работе (2017) отмечают взаимосвязь увеличения уровня ФНО- $\alpha$  и ИЛ-8 с развитием и прогрессированием БА [47].

ИЛ-13 можно охарактеризовать, как основной медиатор, индуцирующий развитие гиперреактивности ДП при БА, влияющий на сократительную способность гладкой мускулатуры бронхов. Также влияние этого ИЛ в контексте патогенеза астмы проявляется в стимуляции экспрессии генов RhoA каскада [48; 49].

ИЛ-25 - это член семейства ИЛ-17, играющий важную роль в регуляции Th2 - клеточного ответа. Продукция ИЛ-25 осуществляется Th2, ТК, альвеолярными макрофагами, естественными Т-киллерами, базофилами, эозинофилами и клетками эндотелия, в частности эпителиоцитами респираторного тракта. Данный ЦК также оказывает косвенное влияние на концентрации в крови таких ЦК, как ИЛ-4, 5, 13, секреция которых осуществляется Th2. Известно также о том, что Th2 способствуют развитию хронического воспаления, связанного с астмой и прочими реакциями гиперчувствительности. Подобно ФНО- $\alpha$ , у данного ЦК во влиянии на организм отмечается некоторый эффекторный дуализм: индукция воспаления и противовоспалительный эффект. Реализация эффектов данного ЦК осуществляется посредством его взаимодействия с молекулярным рецептором ИЛ-17 BR [50].

Итак, как мы можем видеть, вирусные инфекции являются значимыми факторами в этиопатогенезе БА. Достаточное понимание их роли в данном контексте является неотъемлемой частью как реализации эффективного лечебного процесса, так и профилактики данного заболевания и возможных его обострений. Мощная воспалительная реакция, которая является ведущим патофизиологическим механизмом в контексте данной патологии, неразрывно связана с изменениями в «цитокиновых сетях». Также, основываясь

на вышесказанном, можно предположить важность своевременной иммунизации детей в качестве максимального снижения риска инфицирования и контроль уровня заболеваемости вирусными инфекциями в педиатрической практике.

### Список литературы

1. Астафьева Н.Г. Гетерогенная бронхиальная астма: как лечить, чему учить / Н.Г. Астафьева, И.В. Гамова, Е.Н. Удовиченко и др. // Международный журнал экспериментального образования. - 2016. - № 6-1. - С. 97-98.
2. Cutrera R. Management of acute respiratory diseases in the pediatric population: the role of oral corticosteroids / R. Cutrera, E. Baraldi, L. Indinnimeo et al. // Italian Journal of Pediatrics. - 2017. - № 43. - P. 31. doi:10.1186/s13052-017-0348-x.
3. Булгакова В.А. Модификация терапии бронхиальной астмы. Возможности повышения эффективности лечения вирус-индуцированной астмы у детей // Фарматека. - 2015. - № 4 (297). - С. 6-12.
4. Malmström K. Immunohistology and remodeling in fatal pediatric and adolescent asthma / K. Malmström, J. Lohi, A. Sajantila et al. // Respiratory Research. - 2017. - № 18. - P. 94. doi:10.1186/s12931-017-0575-0.
5. Сабитов А.У. Оптимизация лечения острой респираторной вирусной инфекции у детей с бронхиальной астмой / А.У. Сабитов, А.В. Ершова // Практическая медицина. - 2015. - № 2-2 (87). - С. 119-124.
6. Gautier C. Environmental triggers and avoidance in the management of asthma / C. Gautier, D. Charpin // J. of Asthma and Allergy. - 2017. - № 10. - P. 47-56. doi:10.2147/JAA.S121276.
7. Hermelijn H. Microbes and asthma: Opportunities for intervention / H. Hermelijn et al. // Smits J. of Allergy and Clinical Immunology. - 2016. - Vol. 137, I.3. - P. 690-697.
8. Жаков Я.И. Воспалительные фенотипы при обострении вирус-индуцированной бронхиальной астмы у детей и их изменение в динамике / Я.И. Жаков, Е.Е. Минина, Л.В. Медведева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2015. - Т. 60. - № 4. - С. 229.
9. Просекова Е.В. Цитокиновый профиль сыворотки крови при бронхиальной астме у детей / Е.В. Просекова, А.И. Турянская, Т.С. Ситдикова и др. // Наука. - 2017. - Т. 70. - № 3. - С. 74-79.
10. Saturni S. Models of Respiratory Infections: Virus-Induced Asthma Exacerbations and Beyond. Allergy / S. Saturni, M. Contoli, A. Spanevello, A. Papi // Asthma & Immunology Research. - 2015. - № 7 (6). - P. 525-533. doi:10.4168/air.2015.7.6.525.
11. Refabert L. Acute viral respiratory infections and asthma / L. Refabert, B. Mahut, J. de Blic

et al. // *Revue du Praticien*. - 1996. - № 46. - P. 2077-2082.

12. Holgate S.T. Respiratory inflammation // *Allerg. Immunol. (Paris)*. - 1997. - № 29 (3). - P. 75-76.

13. Mukhopadhyay S. Intercellular adhesion molecule-1 as a drug target in asthma and rhinitis / S. Mukhopadhyay, P. Malik, S.K. Arora, T.K. Mukherjee // *Respirology*. - 2014. - № 19. - P. 508-513. doi:10.1111/resp.12285.

14. Stanciu L.A. The role of ICAM-1 on T-cells in the pathogenesis of asthma / L.A. Stanciu, R. Djukanovic // *European Respiratory Journal*. - 1998. - № 11. - P. 949-957. doi: 10.1183/09031936.98.11040949.

15. Einarsson O. Interleukin-11: stimulation in vivo and in vitro by respiratory viruses and induction of airways hyperresponsiveness / O. Einarsson, G.P. Geba, Z. Zhu et al. // *J. of Clinical Investig.* - 1996. - № 97 (4). - P. 915-924.

16. Johnston S.L. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children / S.L. Johnston, P.K. Pattermore, G. Sanderson et al. // *BMJ : British Medical Journal*. - 1995. - № 310 (6989). - P. 1225-1229.

17. Rossi G.A. Respiratory syncytial virus-Host interaction in the pathogenesis of bronchiolitis and its impact on respiratory morbidity in later life / G.A. Rossi, A.A. Colin // *Pediatric Allergy and Immunology*. - 2017. - № 28 (4). - P. 320-331. doi: 10.1111/pai. 12716.

18. Cho S.H. Association of a PAI-1 Gene Polymorphism and Early Life Infections with Asthma Risk, Exacerbations, and Reduced Lung Function. Ito K, ed. *PLoS ONE*. – 2016. – 11 (8):e0157848. doi:10.1371/journal.pone.0157848.

19. McLaughlin L.P. Human parainfluenza virus-3 can be targeted by rapidly ex vivo expanded T lymphocytes / L.P. McLaughlin, H. Lang, E. Williams et al. // *Cytotherapy*. - 2016. - № 18 (12). - P. 1515-1524.

20. Pawelczyk M. The role of human parainfluenza virus infections in the immunopathology of the respiratory tract / M. Pawelczyk, M.L. Kowalski // *Current Allergy and Asthma Reports*. - 2017. - № 17. - P. 16. doi:10.1007/s11882-017-0685-2.

21. Opina M.T.D. Phenotype-Driven Therapeutics in Severe Asthma / M.T.D. Opina, W.C. Moore // *Current Allergy and Asthma Reports*. - 2017. - № 17. - P. 10. doi:10.1007/s11882-017-0678-1.

22. Akk A. Neutrophil Extracellular Traps Enhance Early Inflammatory Response in Sendai Virus-Induced Asthma Phenotype / A. Akk, L.E. Springer, C.T.N. Pham // *Frontiers in Immunology*. - 2016. - № 7. - P. 325. doi:10.3389/fimmu.2016.00325.

23. Robb C.T. Key mechanisms governing resolution of lung inflammation / C.T. Robb, K.H. Regan, D.A. Dorward et al. // *Seminars in Immunopathology*. - 2016. - № 38 (4). - P. 425-448.

doi:10.1007/s00281-016-0560-6.

24. Liu T. Role of Neutrophil Extracellular Traps in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease / T. Liu, F-P. Wang, G. Wang et al. // *Chinese Medical Journal*. - 2017. - № 130 (6). - P. 730-736. doi:10.4103/0366-6999.201608.
25. Kawaguchi A. Impacts of allergic airway inflammation on lung pathology in a mouse model of influenza A virus infection. Ryffel B. ed. / A. Kawaguchi, T. Suzuki, Y. Ohara et al. // *PLoS ONE*. – 2017. - № 12 (2): e0173008. doi:10.1371/journal.pone.0173008.
26. Blaas D. Mechanism of human rhinovirus infections / D. Blaas, R. Fuchs // *Molecular and Cellular Pediatrics*. - 2016. - № 3. - P. 21. doi: 10.1186/s40348-016-0049-3.
27. Музлаев Г.Г. Динамика интерлейкина-1 $\beta$  у больных с изолированной черепно-мозговой травмой средней и тяжелой степени тяжести / Г.Г. Музлаев, Е.Е. Байкова, А.Х. Каде и др. // *Международный журнал экспериментального образования*. - 2014. - № 5-2. - С. 24-25.
28. Нехай Ф.А. Динамика интерлейкина-1 $\beta$  у больных с ишемическим инсультом в острейшем и остром периоде / Ф.А. Нехай, А.Х. Каде, Е.Е. Байкова и др. // *Международный журнал экспериментального образования*. - 2015. - № 12-4. - С. 503-504.
29. Song D.J. Rhinovirus and childhood asthma: an update // *Korean Journal of Pediatrics*. - 2016. - № 59 (11). - P. 432-439. doi: 10.3345/kjp.2016.59.11.432.
30. Bochkov Y.A. Rhinoviruses and Their Receptors: Implications for Allergic Disease / Y.A. Bochkov, J.E. Gern // *Current allergy and asthma reports*. - 2016. - № 16 (4). - P. 30. doi: 10.1007/s11882-016-0608-7.
31. Zhao M. Association of Different Human Rhinovirus Species with Asthma in Children: A Preliminary Study / M. Zhao, W.-J. Zhu, Y. Qian et al. // *Chinese Medical Journal*. - 2016. - № 129 (13). - P. 1513-1518. doi: 10.4103/0366-6999.184463.
32. Griggs T.F. Rhinovirus C targets ciliated airway epithelial cells / T.F. Griggs, Y.A. Bochkov, S. Basnet et al. // *Respiratory Research*. - 2017. - № 18. - P. 84. doi: 10.1186/s12931-017-0567-0.
33. Rubner F.J. Early life rhinovirus wheezing, allergic sensitization, and asthma risk at adolescence / F.J. Rubner, D.J. Jackson, M.D. Evans // *J. of Allergy and Clinical Immunology*. - 2017. - № 139. - P. 501–507.
34. Akoto C. Mast cells are permissive for rhinovirus replication: potential implications for asthma exacerbations / C. Akoto, D.E. Davies, E.J. Swindle // *Clinical and Experimental Allergy*. - 2017. - № 47 (3). - P. 351 - 360. doi: 10.1111/cea.12879.
35. Liu L. Association between rhinovirus wheezing illness and the development of childhood asthma: a meta-analysis / L. Liu, Y. Pan, Y. Zhu et al. // *BMJ Open*. - 2017. - № 7 (4): e013034.

doi: 10.1136/bmjopen-2016-013034.

36. Monastero R.N. Cytokines as Biomarkers and Their Respective Clinical Cutoff Levels // R.N. Monastero, S. Pentylala // *International Journal of Inflammation*. - 2017. - Vol. 2017. - P. 11. doi: 10.1155/2017/4309485.

37. Ritchie A.I. Airway epithelial orchestration of innate immune function in response to virus infection: a focus on asthma / A.I. Ritchie, D.J. Jackson, M.R. Edwards et al. // *Annals of the American Thoracic Society*. - 2016. - № 13. - P. 55-63.

38. Jia X.-W. Association between IL-4 and IL-4R Polymorphisms and Periodontitis: A Meta-Analysis / X.-W. Jia, Y.-D. Yuan, Z.-X. Yao // *Disease Markers*. - 2017. - 8021279.<http://doi.org/10.1155/2017/8021279>.

39. McLeod J.J.A. Mast Cell Production and Response to IL-4 and IL-13 / J.J.A. McLeod, B.N. Baker, J.J. Ryan // *Cytokine*. - 2015. - № 75 (1). - P. 57-61. doi:10.1016/j.cyto.2015.05.019.

40. Papathanassiou E. Severe asthma: anti-IgE or anti-IL-5? / E. Papathanassiou, S. Loukides, P. Bakakos // *European Clinical Respiratory Journal*. - 2016. - № 3. - P. 10. doi:10.3402/ecrj.v3.31813.

41. Каде А.Х. Динамика интерлейкина-6 у больных с изолированной черепно-мозговой травмой средней и тяжелой степени тяжести / А.Х. Каде, Е.Е. Байкова, Г.Г. Музлаев и др. // *Международный журнал экспериментального образования*. - 2014. - № 5-2. - С. 23-24.

42. Rincon M. Role of IL-6 in Asthma and Other Inflammatory Pulmonary Diseases / M. Rincon, C.G. Irvin // *International Journal of Biological Sciences*. - 2012. - № 8 (9). - P. 1281-1290. doi:10.7150/ijbs.4874.

43. Cui A.-H. Associations of IL-4, IL-6, and IL-12 levels in peripheral blood with lung function, cellular immune function, and quality of life in children with moderate-to-severe asthma / A.-H. Cui, J. Zhao, S.-X. Liu // *G. Medicine Taran tino*. - 2017. - № 96 (12). - P. 62-65. doi:10.1097/MD.00000000000006265.

44. Kwon O.J. Inhibition of interleukin-8 expression by dexamethasone in human cultured airway epithelial cells / O.J. Kwon, B.T. Au, P.D. Collins et al. // *Immunology*. - 1994. - № 81 (3). - P. 389-394.

45. Занин С.А. «Цитокиновый шторм» в патогенезе ревматоидного артрита и деформирующего остеоартроза крупных суставов / С.А. Занин, В.В. Онищук, А.Х. Каде и др. // *Современные проблемы науки и образования*. - 2017. - № 3. - URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26398> (дата обращения: 05.11.2017).

46. Akdis M. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor  $\beta$ , and TNF- $\alpha$ : Receptors, functions, and roles in diseases / M. Akdis, A. Aab, C. Altunbulakli et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2016. - № 138 (4). - P. 984-1010.

47. Jiang X.-G. Elevated serum levels of TNF- $\alpha$ , IL-8, and ECP can be involved in the development and progression of bronchial asthma / X.-G. Jiang, X.-D. Yang, Z. Lv et al. // Journal Of Asthma. - 2017. - Vol. 0. - P. 1-8. doi: 10.1080/02770903.2017.1318141.
48. Sakai H. Mechanisms underlying the pathogenesis of hyper-contractility of bronchial smooth muscle in allergic asthma / H. Sakai, W. Suto, Y. Kai et al. // J. of Smooth Muscle Research. - 2017. - № 53. - P. 37–47.
49. Liu H. A crucial role of the PD-1H coinhibitory receptor in suppressing experimental asthma / H. Liu, X. Li, L. Hu et al. // Cellular & Molecular Immunology. - 2017. - № 14. - P. 1-7.
50. Saenz S.A. IL-25 elicits a multi-potent progenitor cell population that promotes Th2 cytokine responses / S.A. Saenz, M.C. Siracusa, J.G. Perrigoue et al. // Nature. - 2010. - № 464 (7293). - P. 1362-1366. doi: 10.1038/nature08901.