Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet
2024, vol. 14, no. 4, pp. 719–730

Инфекция и иммунитет
2024, Т. 14, № 4, с. 719–730

ГРИПП И НЕГРИППОЗНЫЕ ОРВИ У ДЕТЕЙ. ВЗАИМОСВЯЗЬ ПРОФИЛЯ ЦИТОКИНОВ, ПАРАМЕТРОВ СИСТЕМЫ «ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ — АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА» С КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ

М.А. Даренская, Е.Д. Казанцева, А.Г. Петрова, Л.В. Рычкова, С.И. Колесников, Н.В. Семенова, Н.А. Курашова, А.С. Лесная, Л.Ф. Шолохов, Л.И. Колесникова

ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, Россия

Резюме. Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) наносят существенный ущерб здоровью населения РФ по причине их сезонной циркуляции и преимущественному поражению детей раннего возраста. Данных о показателях профиля цитокинов, неспецифической системы «ПОЛ — АОЗ» и их взаимосвязях с клиническими характеристиками при данных заболеваниях у детей дошкольного возраста крайне мало. Целью настоящего исследования явилась оценка параметров цитокинового профиля, системы «ПОЛ — АОЗ» и их взаимосвязи с клинико-лабораторными характеристиками заболеваний у детей дошкольного возраста с гриппом и другими ОРВИ. Обследовано 86 детей дошкольного возраста (3–6 лет): с установленным диагнозом грипп (n = 31), негриппозными ОРВИ (n = 28), практически здоровые дети (контрольная группа (n = 27). Всем детям методом твердофазного иммуноферментного анализа проводили определение в сыворотке крови концентрации С-реактивного белка и цитокинов IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, TNFα, IFNα, IFNγ. Для оценки состояния системы «ПОЛ — АОЗ» использовались спектрофотометрические, флюорометрические и иммуноферментные методы анализа. В группе детей с гриппом в сравнении с другими ОРВИ выявлена более высокая частота встречаемости интоксикационного синдрома. В цитокиновом профиле у детей обеих клинических групп в сравнении с контрольными значениями увеличивались показатели, как провоспалительного, так и противовоспалительного характера. В группе детей с негриппозными ОРВИ в неспецифической системе «ПОЛ — АОЗ» найдены более высокие значения конечных продуктов ПОЛ на фоне сниженной концентрации жирорастворимых витаминов, общей антиокислительной активности, уровня GSH, активности СОД. В группе с гриппом повышены значения первичных и конечных продуктов ПОЛ, снижены значения ретинола, α-токоферола, общей антиокислительной активности, выше уровни GSSG и СОД. Отмечены многочисленные корреляционные зависимости в группе детей с ОРВИ: IL-1β — кетоны, IL-6 — кетоны, IL-8 — кетоны, TNFα — кетоны, IL-4 — кетоны, IFNγ — одышка, IFNα — кашель, Дв.св. — лихорадка, Дв.св. — АСТ, ШО — интоксикация, ретинол — лихорадка, GSSG — кашель. Группа с гриппом отличалась следующими взаимосвязями: IL-4 – кетоны, IL-4 – лихорадка, IFNα – кетоны, ДК – АСТ. Можно заключить,

Адрес для переписки:
Даренская Марина Александровна
664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека.
Тел.: 8 964 227-52-72 (моб.).
E-mail: marina_darenskaya@inbox.ru

Contacts:
Marina A. Darenskaya
664003, Russian Federation, Irkutsk, Timiryaseva str., 16, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems.
Phone: +7 964 227-52-72 (mobile).
E-mail: marina_darenskaya@inbox.ru

Для цитирования:
Даренская М.А., Казанцева Е.Д., Петрова А.Г., Рычкова Л.В., Колесников С.И., Семенова Н.В., Курашова Н.А., Лесная А.С., Шолохов Л.Ф., Колесникова Л.И. Грипп и негриппозные ОРВИ у детей. взаимосвязь профиля цитокинов, параметров системы «перекисное окисление липидов — антиоксидантная защита» с клинико-лабораторными показателями // Инфекция и иммунитет. 2024. Т. 14, № 4. С. 719–730. doi: 10.15789/2220-7619-IAN-17573

Citation:
Darenskaya M.A., Kazantseva E.D., Petrova A.G., Rychkova L.V., Kolesnikov S.I., Semenova N.V., Kurashova N.A., Lesnaya A.S., Sholokhov L.F., Kolesnikova L.I. Influenza and non-influenza ARVI in children. A relationship between cytokine profile, parameters of the “lipid peroxidation–antioxidant defense system” as well as clinical and laboratory indicators // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2024, vol. 14, no. 4, pp. 719–730. doi: 10.15789/2220-7619-IAN-17573

© Даренская М.А. и соавт., 2024

DOI: http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-IAN-17573

Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution 4.0
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

что у детей дошкольного возраста с ОРВИ и гриппом изменения в цитокиновом профиле сопровождаются ростом про- и противовоспалительных цитокинов, повышенной интенсивностью реакций липопероксидации на фоне сниженных значений антиоксидантных факторов. В группе с ОРВИ отмечаются взаимосвязи конечных токсичных продуктов липопероксидации — шиффовых оснований — с показателем интоксикации, а также наличие защитных механизмов в виде связей интерферонов с клиническими проявлениями заболевания. Группа с гриппом отличалась наличием зависимостей протективного характера, что может иметь благоприятный эффект в условиях развития патологического процесса. Полученные данные помогут расширить понимание патогенетических механизмов иммунной реактивности и неспецифических реакций липопероксидации у пациентов дошкольного возраста и сформулировать соответствующие мероприятия по коррекции.

Ключевые слова: *грипп, острые респираторные вирусные инфекции, дети, дошкольный возраст, цитокины, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, интоксикация.*

INFLUENZA AND NON-INFLUENZA ARVI IN CHILDREN. A RELATIONSHIP BETWEEN CYTOKINE PROFILE, PARAMETERS OF THE "LIPID PEROXIDATION – ANTIOXIDANT DEFENSE SYSTEM" AS WELL AS CLINICAL AND LABORATORY INDICATORS

Darenskaya M.A., Kazantseva E.D., Petrova A.G., Rychkova L.V., Kolesnikov S.I., Semenova N.V., Kurashova N.A., Lesnaya A.S., Sholokhov L.F., Kolesnikova L.I.

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation

Abstract. Influenza and acute respiratory viral infections (ARVI) impose a substantial damage to the population health in the Russian Federation due to their seasonal circulation and predominantly affect young children. A very few data on the cytokine profile, the nonspecific LPO — AOD system and their relationships with clinical characteristics in such diseases in preschool children are available. The aim of this study was to assess the cytokine profile, LPO — AOD system parameters and their relationship with the clinical and laboratory characteristics of diseases in preschool children with influenza and other ARVI. 86 preschool children (3–6 years old) were examined: with an established diagnosis of influenza (n = 31), non-influenza ARVI (n = 28), apparently healthy children (control group (n = 27). All pediatric samples were analyzed by enzyme-linked immunosorbent assay assessing blood serum concentrations of C-reactive protein and cytokines IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, TNFα, IFNα, IFNγ. Spectrophotometric, fluorometric and enzyme immunoassay methods to assess the state of the "LPO — AOD" system were used. In the group of children with influenza vs other ARVI, a higher incidence of intoxication syndrome was revealed. Cytokine profile in children from both clinical groups compared with control cohort was featured with higher indicators of both pro-inflammatory and anti-inflammatory origin. Children with non-influenza ARVI, had increased magnitude of LPO final products in the nonspecific LPO — AOD system along with lowered concentration of fat-soluble vitamins, general antioxidant activity, GSH level, and SOD activity. In the group with influenza, the level of primary and final lipid peroxidation products was increased, whereas that of for retinol, α-tocopherol, and total antioxidant activity was decreased paralleled with higher GSSG and SOD levels. Numerous correlations were noted in the group of children with ARVI: IL-1β/ketones, IL-6/ketones, IL-8/ketones, TNFα/ketones, IL-4/ketones, IFNγ/shortness of breath, IFNα/cough, double bonds/fever, double bonds/AST, SO/intoxication, retinol/fever, GSSG/cough. The influenza group differed in the following relationships: IL-4/ketones, IL-4/fever, IFNα/ketones, CDs/AST. It can be concluded that in preschool children with ARVI and influenza, changes in the cytokine profile are accompanied by increased pro- and anti-inflammatory cytokine levels, increased intensity of lipid peroxidation reactions along with reduced magnitude of antioxidant factors. In the group with ARVI, there was a relationship between the final toxic products of lipid peroxidation — Schiff bases — and the intoxication index, as well as the presence of protective mechanisms in the form of connections between interferons and disease clinical manifestations. The group with influenza was distinguished by the presence of protective relations, which may have a beneficial effect in the context of developing pathological process. The data obtained will help expand the understanding of the pathogenetic mechanisms related to immune reactivity and nonspecific lipid peroxidation reactions in preschool patients and formulate appropriate measures for correction.

Key words: *influenza, acute respiratory viral infections, children, preschool age, cytokines, lipid peroxidation, antioxidant defense, intoxication.*

Введение

Грипп и острые респираторно-вирусные инфекции (ОРВИ) наносят существенный ущерб здоровью населения РФ, сравнимый по частоте с травматизмом и сердечно-сосудистыми заболеваниями [33]. Частота диагностирования ОРВИ негриппозной этиологии (парагрипп, аденовирусная, респираторно-синцитиальная, коронавирусная, бокавирусная, метапневмовирусная и риновирусная инфекция) в 2023 г. составила 13,4% [8]. Серьезной проблемой гриппа и других ОРВИ является поражение лиц, относящихся к группам риска (дети раннего возраста, пожилые люди, лица с ослабленным иммунитетом и лица с хроническими заболе-

ваниями) [31]. Так, число заболевших среди лиц детской популяции в период эпидемий может превышать 30%. Стоит отметить, что риск заболевания в детском возрасте обычно в 1,5–3 раза превышает данные по взрослым [36]. Эпидемиологическая ситуация по новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, также требует более пристального внимания к новому сезону гриппа, и в первую очередь это касается пациентов из групп риска [35]. Способность вируса гриппа к антигенным изменениям определяет недостаточную эффективность противогриппозных вакцин и снижает возможности фармакотерапии заболевания, что диктует необходимость исследований патогенетических механизмов гриппа и других ОРВИ [33].

Основным фактором, определяющим скорость клинической манифестации и течение инфекционного заболевания, считается реактивность системы иммунитета [12]. В настоящий момент существует достаточное число исследований о значимости цитокинов при пандемическом гриппе у взрослых и подростков, однако результаты изучения динамики показателей цитокинового профиля в зависимости от особенностей течения респираторных заболеваний у детей немногочисленны и иногда носят противоречивый характер [20]. Система неспецифической системы перекисного окисления липидов — антиоксидантной защиты (ПОЛ — АОЗ) может иметь большое значение в течении инфекционного процесса [19]. Доказана роль ПОЛ в процессах фагоцитоза и разрушения микроорганизмов, метаболизме печенью ксенобиотиков, биосинтезе некоторых биологически активных веществ, например, простагландинов [10, 34]. Сообщалось, что респираторные инфекции приводят к индукции реакций окислительного стресса (ОС), а гиперпродукция активных форм кислорода (АФК), оказывает выраженный повреждающий эффект в отношении многочисленных клеточных структур, что способствует, в свою очередь, излишней активности иммунной системы [5, 6, 7]. Избыточному образованию АФК противодействует система АОЗ, ведущим звеном которой являются антиоксиданты — соединения, способные ингибировать или снижать интенсивность АФК окисления, нейтрализовать свободные радикалы, обменивая их атом водорода на кислород свободных радикалов [17, 25]. Несмотря на имеющиеся исследования, данных об активности показателей цитокинового профиля, неспецифической системы ПОЛ — АОЗ и их взаимосвязях с клиническими характеристиками у детей дошкольного возраста, больных гриппом и негриппозными ОРВИ крайне мало.

В связи с этим, целью настоящего исследования явилось оценить параметры цитокинового профиля, системы ПОЛ — АОЗ и их взаимосвязь с клиническими характеристиками заболевания у детей дошкольного возраста с гриппом и другими ОРВИ.

Материалы и методы

Обследовано 86 детей дошкольного возраста (3–6 лет): с установленным диагнозом «Грипп» (n = 31), негриппозными ОРВИ (n = 28), и практически здоровые дети (контрольная группа (n = 27). Все дети находились на стационарном лечении в ОГБУЗ «Иркутская областная инфекционная клиническая больница» с декабря 2018 по январь 2019 г., до начала эпидемии COVID-19.

Диагноз ОРВИ ставился на основании клинико-лабораторных данных. При постановке диагноза ОРВИ в 86% (n = 24) случаев вирус не был этиологически идентифицирован и исключена бактериальная инфекция, в 3,5% (n = 1) случаев был определен вирус парагриппа 4 типа, в 3,5% (n = 1) — риновирус, в 3,5% (n = 1) — респираторно-синцитиальный вирус, в 3,5% (n = 1) — микст-вирусная инфекция (аденовирус + парагрипп 1 типа + коронавирус OC43/HKU 1).

Диагноз гриппа был лабораторно верифицирован методом ПЦР с типированием штаммов гриппа A/B у 94% (n = 29) детей в группе исследования. В этиологической структуре преобладал серотип гриппа A(H1N1)sw2009, он определялся в 81% (n = 25) случаев. Второе место по частоте выявления принадлежало гриппу A(H3N2) в 13% (n = 4) случаев. У 6% штамм вируса гриппа не был идентифицирован. Дети с гриппом имели преимущественно среднюю степень тяжести заболевания.

Анализ клинических особенностей течения гриппа и ОРВИ у детей проводился с учетом длительности заболевания, количества дней пребывания в стационаре, диагноза основного и сопутствующего, наличия осложнений, исхода заболевания, наличия в анамнезе сведений о вакцинации от гриппа. Клиническая картина оценивалась по предъявляемым жалобам, наличию, характеру и длительности симптомов: ринита, кашля, интоксикации (вялость, отказ от еды, тошнота или рвота на пике лихорадки, общая слабость, нарушение сна) и лихорадки (учитывалось повышение температуры тела от 37,2 до 38,0°C – субфебрильная лихорадка, от 38,1 до 39,0°C – фебрильная лихорадка, от 39,1 до 40,0°C – пиретическая лихорадка), другим клиническим проявлениям (сыпь, судороги, боль в горле, головная, мышечная боли), отклонениям лабораторных показателей общего, биохимического анализов крови и общего

анализа мочи при поступлении, объему и продолжительности инфузионной, противовирусной и антибактериальной терапии в течение всего заболевания.

Контрольная группа включала практически здоровых детей (n = 27) без признаков ОРВИ или спустя 14 дней после перенесенной ОРВИ и была сопоставима по возрасту, антропометрическим данным и половым признакам с группами больных детей.

Критериями включения в группу детей с ОРВИ и гриппом были: дети 3–6 лет включительно, подтвержденный диагноз «Грипп» или «ОРВИ», подписанное информированное согласие со стороны родителей и/или законных представителей ребенка.

Критерии включения в группу контроля: практически здоровые дети 3–6 лет, без признаков ОРВИ или спустя 14 дней после перенесенной ОРВИ, подписанное информированное согласие со стороны родителей и/или законных представителей ребенка.

Критерии исключения: нежелание родителей и/или законных представителей пациента принимать участие в исследовании на любом из этапов, несоответствие пациента критериям включения.

Взятие крови из периферического кровотока у детей осуществляли утром натощак из локтевой вены в первый день госпитализации. В качестве материала исследования использовали плазму, сыворотку и гемолизат эритроцитов.

Проведено определение концентрации С-реактивного белка и цитокинов IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, TNFα, IFNα, IFNγ в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием диагностических тест-систем производства «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Измерения проводили на микропланшетном фотометре («Multiskan EX», Финляндия).

Анализ активности неспецифической системы липопероксидации проводили по содержанию ненасыщенных двойных связей (Дв.св.), первичных — диеновых конъюгатов (ДК) и вторичных — кетодиенов и сопряженных триенов (КД и СТ) продуктов в плазме крови по методу И.А. Волчегорского (1989) [3]. Содержание конечных продуктов ПОЛ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-АП) определяли флуориметрически с помощью набора реактивов «Агат» (Россия). О состоянии системы антиоксидантной защиты (АОЗ) судили по общей антиокислительной активности (АОА), активности супероксиддисмутазы (СОД) в сыворотке крови (с помощью коммерческого набора фирмы «Randox» (Великобритания), содержанию восстановленного и окисленного глутатионов (GSH и GSSG) в эритроцитах (гемолизате) [24], α-токоферола и ретинола в сыворотке крови [14]. Измерения производили на спектрофотометре «СФ-2000» (Россия), спектрофлюорофотометре «BTS-350» (Испания) и полуавтоматическом люминесцентно-фотометрическом анализаторе «Флюорат 02 АБФФ-Т» (Россия).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Использовали визуально-графический метод и критерии согласия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро–Уилка для определения близости к нормальному распределению данных; критерий Фишера для оценки равенства генеральных дисперсий. Статистическая значимость межгрупповых различий по качественным признакам оценивалась с помощью двустороннего точного критерия Фишера. Статистическая значимость двух несвязанных групп оценивалась по критерию Манна–Уитни (U-test). Корреляционный анализ выполнен по методике ранговой корреляции Спирмена. Качественные признаки представлены в виде абсолютных (n) и относительных величин (P), количественные признаки представлены с указанием медианы (Me) 25% и 75% квартилей (Q_{25}; Q_{75}). За уровень статистической значимости уровень принимали $p < 0,05$.

Протокол исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Выписка из протокола заседания № 8.4 от 02.11.2018 г.). Подписание информированного согласия со стороны родителей/опекунов являлось обязательной процедурой для участия в исследовании.

Данная работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, Иркутск.

Результаты

При сравнении клинико-анамнестических данных, статистически значимых различий между группами детей с негриппозными ОРВИ и гриппом получено не было, за исключением показателя интоксикации, чаще проявляющегося у детей с гриппом ($p = 0,044$) (табл. 1).

Кроме того, длительность лихорадки при гриппе была дольше (средние значения температуры составили 38,5±0,7°С), чем при негриппозных ОРВИ (средние значения температуры составили 37,6±0,9°С), также не было отмечено случаев одышки, в отличие от иных респираторных инфекций (табл. 1). Локализация поражений респираторного тракта при гриппе в основном была представлена трахеитом, однако структура топических диагнозов при ОРВИ не-

гриппозной этиологии представлена более обширно: ринофарингит — в 18% (n = 5), фарингит — в 18% (n = 5), трахеобронхит — в 11% (n = 3), острый бронхит — в 32% (n = 9), обструктивный бронхит — в 21% (n = 6) случаев.

В отношении осложнений основного заболевания и сопутствующих диагнозов различий между группами выявлено не было (p > 0,05) (табл. 1).

Лабораторное обследование детей с ОРВИ иной этиологии и гриппом включало ряд стандартных исследований (табл. 2).

При этом показатель моноцитов в крови у пациентов с гриппом обнаруживал более низкие значения (p = 0,017) в сравнении с другими ОРВИ. Также у детей с гриппом отмечались повышенные уровни АСТ (p = 0,002) (табл. 2).

Далее был проведен анализ цитокинового профиля в исследуемых группах детей (табл. 3).

У детей с негриппозными ОРВИ было отмечено наличие статистически значимого роста показателя СРБ (p < 0,0001), провоспалительных — IL-1β (p < 0,0001), IL-6 (p < 0,0001), IL-8 (p < 0,0001), TNFα (p < 0,0001) и противоспалительных — IL-4 (p < 0,0001), IFNγ (p < 0,0001), IFNα (p = 0,0003) факторов в сравнении с контрольной группой (табл. 3).

Изменения в цитокиновом профиле у детей с гриппом носили аналогичный характер: более высокие значения СРБ (p < 0,0001), IL-1β (p < 0,0001), IL-6 (p < 0,0001), IL-8 (p < 0,0001), TNFα (p < 0,0001), IL-4 (p < 0,0001), IFNγ (p = 0,032) и IFNα (p < 0,0001) по отношению к контролю (табл. 3). Данная группа также отличалась от группы детей с ОРВИ повышенным содержанием СРБ (p = 0,001), IFNα (p = 0,015), более низким уровнем IL-8 (p = 0,025), TNFα (p = 0,001), IFNγ (p = 0,003) (табл. 3).

Параметры неспецифической системы «ПОЛ — АОЗ» в группе детей с другими ОРВИ касались более высоких значений Дв.св. (p = 0,016), ТБК-АП (p < 0,0001), сниженной концентрации ретинола (p < 0,0001), α-токоферола (p = 0,001), общей АОА (p < 0,0001), GSH (p = 0,003), активности СОД (p < 0,0001) в сравнении с контрольными значениями (табл. 4).

У детей с гриппом отмечались повышенные уровни ДК (p < 0,0001), КД и СТ (p < 0,0001), ТБК-АП (p < 0,001), сниженные значения ретинола (p < 0,001), α-токоферола (p = 0,029), общей АОА (p < 0,001), повышенные уровни GSSG (p = 0,018), СОД (p = 0,013). Межгрупповая разница в показателях касалась более высоких значений ДК (p < 0,001), КД и СТ (p = 0,001), ретинола (p < 0,0001), α-токоферола (p = 0,039), общей АОА (p = 0,015), GSH (p = 0,027), GSSG (p < 0,001), СОД (p < 0,0001) в группе с диагностированным гриппом в сравнении с показателями группы с ОРВИ (табл. 4).

Таблица 1. Клинико-анамнестические характеристики детей дошкольного возраста с ОРВИ и гриппом

Table 1. Comparative analysis of the main clinical symptoms in preschool children with acute respiratory viral infections and influenza

Показатель Parameters	**ОРВИ** ARVI **(n = 28)**	**Грипп** Influenza **(n = 31)**
Возраст, годы Age, years	4±1,3	4±1,1
Пол/Sex		
мужской/male	14 (50%)	18 (58%)
женский/female	14 (50%)	13 (42%)
Частота клинических проявлений Frequency of clinical manifestations		
Гиперемия зева Hyperemia of the pharynx	27 (96%)	30 (97%)
Ринорея Rhinorrhea	19 (68%)	20 (65%)
Кашель Cough	24 (86%)	26 (84%)
Интоксикация Intoxication	5 (18%)	13 (42%)*
Лихорадка Fever	25 (89%)	28 (90%)
Одышка Dyspnea	5 (18%)	–
Острая кишечная инфекция Intestinal infection	2 (7%)	6 (19%)
Продолжительность клинических появлений Duration of clinical manifestations		
Длительность ринита, дни Rhinitis, days	5±2,7	4,5±2,6
Длительность кашля, дни Cough, days	5±2,5	5±2,2
Длительность лихорадки, дни Fever, days	1±1,1	3±1,5*
Частота осложнений Complication rate		
Синдром кетоацидоза Ketoacidosis syndrome	1 (3%)	4 (13%)
Пневмония Pneumonia	–	4 (13%)
Фебрильные судороги Febrile seizures	–	1 (3%)
Частота сопутствующих диагнозов Frequency of concomitant diagnoses		
Гипохромная анемия Hypochromic anemia	2 (7%)	5 (16%)
Энтеробиоз Enterobiosis	–	2 (6%)

Примечание. * — статистически значимые различия (точный критерий Фишера), p < 0,05.

Note. * — significant differences (Fisher's exact test), p < 0.05.

Далее в исследуемых группах был проведен корреляционный анализ параметров цитокинового профиля и ПОЛ—АОЗ с клинико-лабораторными показателями. Данный анализ показал наличие многочисленных статистически значимых взаимосвязей в группе с ОРВИ: IL-1β—кетоны (r = 0,56; p = 0,002), IL-6—кетоны (r = 0,48; p = 0,010), IL-8—кетоны (r=0,43; p=0,023), TNFα—кетоны (r = 0,45; p = 0,017), IL-4—кетоны (r = 0,41; p = 0,031), IFNγ—одышка (r = 0,70; p < 0,0001), IFNα—кашель (r = –0,45; p = 0,016), Дв.св.—лихорадка (r = 0,50; p = 0,007), Дв.св.—АСТ (r = 0,45; p = 0,017), Шиффовы основания (ШО)—интоксикация (r = 0,43; p = 0,022), ретинол—лихорадка (r = –0,41; p = 0,030), GSSG—кашель (r = 0,57; p = 0,001). Группа с гриппом отличалась значимыми взаимосвязями между IL-4 и кетонами (r = 0,40; p = 0,026), IL-4 и лихорадкой (r = 0,38; p = 0,035), IFNα и кетонами (r = 0,39; p = 0,029), ДК и АСТ (r = –0,49; p = 0,005).

Обсуждение

В результате анализа клинических данных в двух группах, в отношении большинства показателей (гиперемия зева, ринорея, кашель, лихорадка) значимых различий выявлено не было, за исключением более высокой частоты встречаемости интоксикационного синдрома в группе детей с гриппом в сравнении с другими ОРВИ. Показатель интоксикации отражает суммарные клинические проявления (повышенную утом-

Таблица 2. Сравнение лабораторных показателей у детей дошкольного возраста с ОРВИ и гриппом (Me [Q_{25}; Q_{75}])

Table 2. Comparison of laboratory parameters in preschool children with acute respiratory viral infections and influenza (Me [Q_{25}; Q_{75}])

Показатель Parameters	**ОРВИ** ARVI **(n = 28)**	**Грипп** Influenza **(n = 31)**
Эритроциты, × 10^{12}/л Red blood cells, × 10^{12}/l	4,48 [4,00; 4,80]	4,23 [3,93; 4,38]
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	124 [118,75; 130,25]	122 [114,00; 126,75]
Тромбоциты, × 10^9/л Platelets, × 10^9/l	240 [185,75; 346,00]	213 [179,50; 246,25]
Лейкоциты, × 10^9/л Leukocytes, × 10^9/l	4,38 [2,85; 5,00]	3,88 [3,24; 4,86]
Лимфоциты, × 10^9/л Lymphocytes, × 10^9/l	1,65 [0,84; 2,39]	1,38 [1,10; 1,09]
Моноциты, × 10^9/л Monocytes, × 10^9/l	0,61 [0,32; 1,66]	0,38 [0,32; 0,49]*
Эозинофилы, × 10^9/л Eosinophils, × 10^9/l	0,02 [0,01; 0,17]	0,03 [0,01; 0,06]
СОЭ, мм/ч ESR, mm/h	17 [11,00; 23,00]	16,5 [10,00; 23,50]
Общий белок, г/л Total protein, g/l	68 [65,10; 71,00]	68,90 [62,90; 70,50]
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	4,00 [3,60; 4,68]	3,78 [3,17; 4,27]
АСТ, Ед/л AST, Units/l	42 [32,57; 53,62]	57,95 [46,25; 76,50]*
АЛТ, Ед/л ALT, Units/l	17,50 [13,42; 21,70]	19,60 [16,00; 23,40]
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/l	47 [41,75; 49,25]	44,9 [43,35; 49,22]
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/l	4,10 [4,00; 5,25]	4,31 [3,00; 12,60]
Удельный вес мочи, г/л Specific gravity of urine, g/l	1020 [1020,00; 1025,00]	1020 [1015,00; 1025,00]
Кетоны в моче, мг/дл Ketones in urine, mg/dl	0 [0,00; 0,10]	0 [0,00;0,65]

Примечание. * — статистически значимые различия (U-test), p < 0,05.
Note. * — significant differences (U-test), p < 0.05.

Таблица 3. Анализ уровня СРБ и цитокинового профиля у детей дошкольного возраста с ОРВИ и гриппом (Me [Q_{25}; Q_{75}])

Table 3. C-reactive protein and cytokine profile in preschool children with acute respiratory viral infections and influenza (Me [Q_{25}; Q_{75}])

Параметры Parameters	**Контрольная группа** Control group **(n = 27)**	**ОРВИ** ARVI **(n = 28)**	**Грипп** Influenza **(n = 31)**
СРБ, мг/л CRP, mg/L	0,71 [0,31; 1,00]	10,67 [5,90; 13,22]*	17,2 [7,3; 19,1]**, #
TNFα, пг/мл TNFα, pg/ml	0,01 [0,01; 1,15]	3,98 [2,62; 6,54]*	1,8 [1,3; 3,7]**, #
IL-1β, пг/мл IL-1β, pg/ml	0,01 [0,01; 0,01]	10,50 [4,33; 25,71]*	6,75 [3,00; 23,20]**
IL-6, пг/мл IL-6, pg/ml	0,35 [0,01; 2,21]	18,93 [15,24; 23,49]*	20,15 [14,50; 32,80]**
IL-8, пг/мл IL-8, pg/ml	2,91 [2,08; 5,36]	274,80 [114,80; 457,10]*	177,60 [73,90; 255,00]**, #
IL-4, пг/мл IL-4, pg/ml	0,01 [0,01; 0,32]	2,34 [1,42; 3,66]*	3,20 [1,30; 5,10]**
IFNγ, пг/мл IFNγ, pg/ml	0,01 [0,01; 1,66]	2,98 [2,06; 5,91]*	19,95 [10,00; 77,00]**, #
IFNα, пг/мл IFNα, pg/ml	0,01 [0,01; 0,26]	13,36 [0,39; 18,00]*	19,95 [10,00; 77,00]**, #

Примечание. * — статистически значимые различия между контрольной группой и группой с ОРВИ; ** — статистически значимые различия между контрольной группой и группой с гриппом; # — статистически значимые различия между группами с ОРВИ и гриппом.

Note. * — significant differences between control and group with respiratory acute viral infections; ** — significant differences between control and influenza group; # — significant differences between groups with respiratory acute viral infections and influenza.

Таблица 4. Анализ активности неспецифической системы ПОЛ — АОЗ у детей дошкольного возраста с ОРВИ и гриппом (Me [Q_{25}; Q_{75}])

Table 4. Analysis of nonspecific LPO – AOD system activity in preschool children with respiratory acute viral infections and influenza (Me [Q_{25}; Q_{75}])

Параметры Parameters	**Контрольная группа** Control **(n = 27)**	**ОРВИ** ARVI **(n = 28)**	**Грипп** Influenza **(n = 31)**
Дв.св., усл.ед. Double bounds, units	1,92 [1,66; 2,18]	2,30 [1,72; 2,96]*	2,04 [1,28; 2,56]
ДК, мкмоль/л CD, μmol/L	0,96 [0,78; 1,38]	1,00 [0,65; 1,38]	2,29 [1,11; 2,85]**
КД и СТ, усл.ед. KD and CT, units	0,34 [0,22; 0,62]	0,30 [0,15; 0,41]	0,48 [0,36; 0,88]**
ТБК-активные продукты, мкмоль/л TBA-active products, μmol/L	0,82 [0,62; 1,03]	1,64 [1,13; 2,36]*	1,23 [0,94; 2,15]**
ШО, усл.ед. SB, units	0,05 [0,04; 0,06]	0,05 [0,04; 0,10]	0,05 [0,03; 0,10]
Общая антиокислительная активность, усл.ед. Total antioxidant activity, units	18,42 [14,98; 26,81]	10,00 [8,16; 12,39]*	13,41 [9,89; 16,21]**
Активность СОД, усл.ед. SOD activity, units	1,56 [1,46; 1,59]	1,38 [1,20; 1,51]	1,61 [1,55; 1,73]**
α-токоферол, мкмоль/л α-tocopherol, μmol/l	8,73 [6,61; 10,74]	7,09 [6,28; 8,50]*	5,78 [4,05; 7,61]**
Ретинол, мкмоль/л Retinol, μmol/l	1,32 [1,14; 2,20]	1,00 [0,84; 1,30]*	0,56 [0,47; 0,74]**
GSH, ммоль/л | mmol/l	2,51 [2,22; 2,66]	2,25 [1,99; 2,38]*	2,41 [2,22; 2,80]
GSSG, ммоль/л | mmol/l	1,85 [1,68; 2,46]	1,83 [1,62; 2,08]	2,41 [2,03; 2,63]**

Примечание. * — статистически значимые различия между контрольной группой и группой с ОРВИ; ** — статистически значимые различия между контрольной группой и группой с гриппом.

Note. * — significant differences between control and ARVI group; ** — significant differences between control and influenza group.

ляемость, вялость, слабость, головную боль, головокружение, общее недомогание) и в целом имеет преобладающий характер при гриппе в дошкольном возрасте.

Оценка лабораторных показателей в целом не показала значимых различий в группах, за исключением сниженного уровня моноцитов и высоких значений АСТ у детей с гриппом. В данном случае можно говорить о развитии лейкопенического синдрома, сниженном уровне лейкоцитов за счет снижения уровня моноцитов. Более выраженные изменения были зарегистрированы у детей с гриппом в отношении показателя печеночного фермента — АСТ. Данный показатель значительно повышался также относительно общепринятых нормативов в данном возрасте [11, 13].

Изменения в цитокиновом профиле у детей обеих клинических групп, как с ОРВИ, так и с гриппом, сопровождались ростом значений всех показателей, как провоспалительного, так и противовоспалительного характера, в сравнении с контрольными значениями. Дети дошкольного возраста, как известно, находятся в четвертом критическом периоде становления системы иммунитета, который характеризуется определенными значениями, отчасти присущими уже взрослому возрасту [16]. К настоящему времени накоплен достаточно большой массив данных в изучении цитокинового профиля при вирусных инфекциях у детей [13]. Установлено, что цитокиновый ответ напрямую влияет на клиническое течение вирусной инфекции у детей вне зависимости от возраста [27]. Так, повышение в крови концентраций TNFα и IL-6 являлось маркером тяжелого течения пандемического гриппа A(H1N1)pdm09 у подростков [9]. Пандемический грипп у детей, осложненный пневмонией, сопровождался повышенным синтезом противоспалительных медиаторов — IL-1β, TNFα. Данным маркерам также отводилась ведущая роль в развитии цитокинового шторма при гриппе [22]. При гриппе, вызванном вирусом гриппа А, наблюдалась продукция цитокинов с преобладанием Th2 воспаления, увеличенной оказалась продукция IL-4, чего нельзя отметить при гриппе В [29]. Было отмечено также, что у детей с гриппом средней степени тяжести в крови повышено содержание IL-1, IL-4, IL-10 на фоне снижения IFNγ [4].

Интерфероны являются цитокинами врожденной резистентности и имеют первостепенное значение в противовирусной защите [13]. В нашем исследовании было зарегистрировано увеличение содержания ряда цитокинов относительно контроля у детей обеих групп. При этом особого внимания заслуживает значительный рост концентраций IL-6 и IL-8. IL-6 как ранний медиатор воспаления продуцируется макрофагами, активированными Т- и В-лимфоцитами, активно участвует в созревании, преобразовании В-лимфоцитов в плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины [9]. IL-8 относится к семейству хемокинов, синтезируется моноцитами, лимфоцитами, гранулоцитами, участвует в активации нейтрофилов, усилении хемотаксиса, повышении экспрессии рецепторов к комплементу [30]. Высокие концентрации данного цитокина приводят к активации миграции клеток иммунной системы в очаги повреждения при развитии воспалительно-деструктивных явлений [9]. В обеих группах детей содержание уровней IL-6 и IL-8 значительно превышало нормативные значения [13].

Заслуживают внимания также высокие концентрации СРБ у детей с ОРВИ и гриппом. СРБ, как известно, является одним из основных маркеров воспаления, а его образование повышается при действии IL-1, IL-6, TNFα на гепатоциты при повреждениях тканей различной этиологии [7]. Подобные результаты также были получены в ряде исследований [9, 15]. Данный факт объяснялся развитием острого воспалительного процесса при вирусной инфекции.

По данным литературы известно, что интерфероны являются наиболее важными цитокинами в противовирусном иммунном ответе. Так, α-интерфероны тормозят репликацию вирусов, а роль γ-интерферонов реализуется в виде стимуляции фагоцитоза, направленного на инфицированные клетки, бактерии, на стимуляцию антителообразования [2, 27]. По мнению многих исследователей, активность продукции IFNγ имеет важное значение в развитии эффективности специфических иммунных реакций в детском возрасте [4]. В нашем исследовании была выявлена повышенная концентрация IFNγ и IFNα, особенно выраженная при гриппе. Физиологический сдвиг популяционного состава лимфоцитов в сторону Th2, а также активация наряду с провоспалительным противовоспалительного иммунологического ответа могут обеспечивать определенные компенсаторно-приспособительные резервы у детей дошкольного возраста, соответственно — отсутствие перехода заболевания в более тяжелые формы [8].

Согласно нашим данным, изменения в неспецифической системе «ПОЛ — АОЗ» у детей обеих групп носили выраженный прооксидантный характер с развитием дефицитов основных факторов защиты. Выяснено, что основные симптомы при заболеваниях гриппозной и негриппозной природы возникают вследствие цитопатического воздействия на клетки эпителия, выстилающего дыхательные пути, а также высвобождения иммунноактивных посредников, запускающих каскад событий, направленных на ликвидацию вируса [26].

Активные формы кислорода (АФК) считаются ответственными за многие патологические изменения, возникающие при респираторных инфекциях [28]. Установлено, что определенные подтипы вирусов гриппа индуцируют различную экспрессию провоспалительных генов, которые, в свою очередь, определяют тяжесть заболевания [31]. Активация провоспалительных стадий приводит к реакциям прооксидантного характера. Среди молекулярных мишеней АФК особенно уязвимыми считаются липидные компоненты биомембран клеток [12]. Реакции ПОЛ могут существенно изменить физико-химические свойства бислоя мембранных липидов, что приводит к тяжелой клеточной дисфункции. Так, реакции перекисного повреждения липидов могут иметь значимость в патогенезе гриппозной инфекции при выраженном дефиците антиоксидантных компонентов, что наблюдалось в нашем исследовании.

В условиях ОРВИ у детей отмечалась сниженная концентрация ретинола, α-токоферола, а также общей АОА, GSH, активности СОД. Витамины считаются ведущими факторами защиты от респираторных инфекций. Было выяснено, что добавки витамина Е мышам, инфицированным H1N1, значительно снижали концентрацию продуктов ПОЛ (сопряженных диенов и МДА) и увеличивали время выживания животных [21]. Сообщалось также, что добавление витамина Е эффективно в плане снижения репликации H3N2 у мышей C57BL/6NIA [23].

Глутатион является основным свободным тиолом в большинстве клеток организма, субстратом для глутатион-зависимых ферментов (глутатионпероксидазы и глутатион-S-трансферазы) и ключевым антиоксидантом животных клеток [32]. Проявления его противогриппозной активности отмечены как *in vitro*, так и *in vivo* исследованиях [18]. Так, добавка GSH ингибировала экспрессию белка вирусного матрикса в дыхательных путях эпителиальных клеток человека, а также клетках почек, инфицированных A/X-31 штаммом вируса гриппа [18]. У мышей BALB/c включение в рацион GSH снижало вирусную нагрузку в гомогенатах легких и трахеи через четыре дня после интраназальной инокуляции штамма гриппа A/X-31 [19].

СОД является ключевым ферментом, обеспечивающим врожденный антиоксидантный ответ за счет обезвреживания активных форм кислорода на первичных этапах [10]. Дисбаланс в системе ПОЛ — АОЗ, регулирующий уровень АФК, являлся одним из основных факторов, которые усугубляли инфекцию IAV и повреждение клеток [23].

Интересным представлялся анализ функциональных взаимосвязей параметров цитокинового профиля и ПОЛ — АОЗ с клинико-лабораторными показателями. Многообразием зависимостей отличалась группа с ОРВИ, причем наибольшее число цитокинов было связано с показателем кетонов в моче. Кетоновые тела образуются в результате окисления неэстерифицированных или свободных жирных кислот печенью и используются в качестве источника энергии многими тканями в периоды дефицита глюкозы, являются метаболитами липидов, в частности продуктом β-окисления [1]. Показано, что накопление кетоновых тел может оказывать негативное воздействие, но в то же время и иметь протективный эффект за счет провоспалительного действия, усиления окислительной функции митохондрий, увеличения производства АТФ. Отмечено снижение образования свободных радикалов, улучшение работы комплекса дыхательной цепи митохондрий [1].

В группе с ОРВИ примечательными являлись также взаимосвязи конечных токсичных продуктов липопероксидации — ШО — с показателем интоксикации, а также наличие защитных механизмов в виде связей интерферонов с клиническими проявлениями заболевания. Группа с гриппом отличалась наличием зависимостей протективного характера, что может иметь благоприятный эффект в условиях развития патологического процесса.

Заключение

Таким образом, у детей дошкольного возраста с ОРВИ и гриппом изменения в цитокиновом профиле сопровождаются ростом про- и противовоспалительных цитокинов, повышенной интенсивностью реакций липопероксидации, сниженными значениями антиоксидантных факторов, а также наличием взаимосвязей с клиническими проявлениями заболевания. Группа с гриппом отличалась наличием зависимостей протективного характера, что может иметь благоприятный эффект в условиях развития патологического процесса. Полученные результаты могут способствовать более точной оценке течения респираторных инфекций у детей дошкольного возраста, что должно являться важной составляющей в профилактике осложнений.

Благодарности

Авторы статьи выражают благодарность администрации и врачам Иркутской областной инфекционной клинической больницы, администрации Ивано-Матренинской детской городской клинической больницы и лично Ильюшиной Т.С. за помощь в проведении исследования.

Список литературы/References

1. Бобылова М.Ю., Новячкова Е.И., Романовская К.С., Мухина Л.Н., Мухин К.Ю. Роль кетогенной диеты при эпилепсии. Краткая литературная справка и клинический пример // Русский журнал детской неврологии. 2023. Т. 18, № 1. С. 57–64. [Bobylova M.Yu., Novyachkova E.I., Romanovskaya K.S., Mukhina L.N., Mukhin K.Yu. The role of the ketogenic diet in epilepsy. Brief literary reference and clinical example. *Russkii zhurnal detskoi nevrologii = Russian Journal of Child Neurology, 2023, vol. 18, no. 1, pp. 57–64. (In Russ.)*]
2. Верткин А.Л., Кнорринг Г.Ю. Комбинированная терапия гриппа на амбулаторном этапе // Поликлиника. 2021. № 1. С. 87–90. [Vertkin A.L., Knorring G.Ju. Combination therapy of influenza at the outpatient stage. *Poliklinika = Poliklinika, 2021, no. 1, pp. 87–90. (In Russ.)*]
3. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лившиц В.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови // Вопросы медицинской химии. 1989. Т. 35, № 1. С. 127–131. [Volchegorskiy I.A., Nalimov A.G., Yarovinskiy B.G., Livshits V.I. Comparison of different approaches to the determination of lipid peroxidation products in heptane-isopropanol extracts of blood. *Voprosy meditsinskoi khimii = Medicinal Chemistry Issues, 1989, vol. 35, no. 1, pp. 127–131. (In Russ.)*]
4. Головачева Е.Г., Афанасьева В.С., Осидак Л.В., Афанасьева О.И., Образцова Е.В., Королева Е.Г., Тимченко В.Н. Особенности динамики иммунного ответа при гриппе у детей на фоне интерферонотерапии // Детские инфекции. 2017. Т. 16, № 1. С. 7–12. [Golovacheva E.G., Afanasyeva V.S., Osidak L.V., Afanasyeva O.I., Obraztsova E.V., Koroleva E.G., Timchenko V.N. The dynamics of the immune response to influenza in children treated with interferon. *Detskie infektsii = Children Infections, 2017, vol. 16, no. 1, pp. 7–12. (In Russ.)*]
5. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И. COVID-19: окислительный стресс и актуальность антиоксидантной терапии // Вестник Российской академии медицинских наук. 2020. Т. 75, № 4. С. 318–325. [Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I. COVID-19: oxidative stress and the relevance of antioxidant therapy. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk = Herald of the Russian Academy of Sciences, 2020, vol. 75, no. 4, pp. 318–325. (In Russ.)*] *doi: 10.15690/vramn1360*
6. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И. Свободнорадикальные реакции при социально значимых инфекционных заболеваниях: ВИЧ-инфекции, гепатитах, туберкулезе // Вестник Российской академии медицинских наук. 2020. Т. 75. № 3. С. 196–203. [Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I. Free radical reactions in socially significant infectious diseases: HIV infection, hepatitis, tuberculosis. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk = Herald of the Russian Academy of Sciences, 2020, vol. 75, no. 3, pp. 196–203. (In Russ.)*] *doi: 10.15690/vramn1328*
7. Даренская М.А., Рычкова Л.В., Колесников С.И., Семенова Н.В., Никитина О.А., Лесная А.С., Колесникова Л.И. Показатели окислительного повреждения ДНК, белков и С-реактивного белка у девушек и юношей с экзогенно-конституциональным ожирением // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2023. Т. 176, № 9. С. 307–311. [Darenskaya M.A., Rychkova L.V., Kolesnikov S.I., Semenova N.V., Nikitina O.A., Lesnaya A.S., Kolesnikova L.I. Oxidative damage of dna, proteins and c-reactive protein parameters in girls and boys with exogenous constitutional obesity. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 2023, vol. 176, no. 9, pp. 307–311. (In Russ.)*] *doi: 10.47056/0365-9615-2023-176-9-307-311*
8. Еженедельный национальный бюллетень по гриппу и ОРВИ за 47 неделю 2023 года (20.11.23–26.11.23) [National weekly influenza bulletin of the Russian Federation week 47 of 2023 (20.11.23–26.11.23)] *URL: https://www.influenza.spb.ru/import/2023_47_ld_ru/index.pdf*
9. Иванов В.В., Шипилов М.В. Провоспалительные цитокины и их значение при гриппе pH1N1 // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2012. Т. 28, № 4. С. 70–72. [Ivanov V.V., Shipilov M.V. Proinflammatory cytokines and their significance in pH1N1 influenza. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza = Medical Bulletin of the North Caucasus, 2012, vol. 28, no. 4, pp. 70–72. (In Russ.)*]
10. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога // Бюллетень сибирской медицины. 2017. Т. 16, № 4. С. 16–29. [Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Kolesnikov S.I. Free radical oxidation: a pathophysiologist's view. *Bjulleten' sibirskoj mediciny = Bulletin of Siberian Medicine, 2017, vol. 16, no. 4, pp. 16–29. (In Russ.)*] *doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29*
11. Петрова А.Г., Рычкова Л.В., Ваняркина А.С., Келешева И.Ю., Москалева Е.В., Новикова Е.А. Клинико-лабораторные характеристики гриппа у детей с ожирением // Вопросы практической педиатрии. 2020. Т. 15, № 4. С. 8–14. [Petrova A.G., Rychkova L.V., Vanyarkina A.S., Kelesheva I.Yu., Moskaleva E.V., Novikova E.A. Clinical and laboratory characteristics of influenza in obese children. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics, 2020, vol. 15, no. 4, pp. 8–14. (In Russ.)*] *doi: 10.20953/1817-7646-2020-4-8-14*
12. Рычкова Л.В., Даренская М.А., Петрова А.Г., Семенова Н.В., Москалева Е.В., Колесников С.И., Ваняркина А.С., Колесникова Л.И. Взаимосвязь отдельных показателей иммунного статуса с активностью системы «липопероксидация — антиоксидантная защита» у новорожденных с COVID-19 // Инфекция и иммунитет. 2023. Т. 13, № 3. С. 497–505. [Rychkova L.V., Darenskaya M.A., Petrova A.G., Semenova N.V., Moskaleva E.V., Kolesnikov S.I., Vanyarkina A.S., Kolesnikova L.I. A relation between specific immune status indicators and activity of "lipid peroxidation — antioxidant defense" system in COVID-19 neonates. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity, 2023, vol. 13, no. 3, pp. 497–505. (In Russ.)*] *doi: 10.15789/2220-7619-ARB-8057*
13. 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 де-

тей // Детские инфекции. 2020. Т. 19, № 4. С. 12–18. [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 certain cytokines in viral infections occurring with diarrheal syndrome in children. *Detskie infektsii = Children Infections, 2020, vol. 19, no. 4, pp. 12–18. (In Russ.)*] *doi: 10.22627/2072-8107-2020-19-4-12-18*

14. Черняускене Р.Ч., Варшкявичене З.З., Грибаускас П.С. Одновременное определение концентрации витаминов Е и А в сыворотке крови // Лабораторная работа. 1984. Т. 6. С. 362–365. [Chernyauskene R.C., Varshkevichene Z.Z., Grybauskas P.S. Simultaneous determination of the concentration of vitamins E and A in blood serum. *Laboratornaya delo = Laboratory Science, 1984, vol. 6, pp. 362–365. (In Russ.)*]
15. Шарипова Е.В., Орлова Е.Д., Бабаченко И.В., Козырев Е.А., Тян Н.С. Клинико-лабораторные особенности острых респираторных вирусных инфекций у госпитализированных детей // Детские инфекции. 2022. Т. 21, № 2. С. 5–10. [Sharipova E.V., Orlova E.D., Babachenko I.V., Kozyrev E.A., Tyan N.S. Clinical and laboratory features of acute respiratory viral infections in hospitalized children. *Detskie infektsii = Children Infections, 2022, vol. 21, no. 2, pp. 5–10. (In Russ.)*] *doi: 10.22627/2072-8107-2022-21-2-5-10*
16. Щеплягина Л.А., Круглова И.В. Возрастные особенности иммунитета у детей // Русский медицинский журнал. 2009. Т. 17, № 23. С. 1564–1569. [Shcheplyagina L.A., Kruglova I.V. Age-related features of immunity in children. *Russkii meditsinskii zhurnal = Russian Medical Journal, 2009, vol. 17, no. 23, pp. 1564–1569. (In Russ.)*]
17. Aydin O., Kaynak M.O., Sabuncuoglu S., Girgin G., Oygar P.D., Ozsurekci Y., Teksam O. The Effects of COVID-19 on Oxidative Stress and Antioxidant Defense Mechanism in Children. *J. Pediatr. Infect. Dis., 2022, vol. 17, no. 2, pp. 112–118. doi: 10.1055/s-0042-1743577*
18. Cai J., Chen Y., Seth S., Compans R.W., Jones D.P. Inhibition of influenza infection by glutathione. *Free Radic. Biol. Med., 2003, vol. 34, no. 7, pp. 928–936. doi: 10.1016/s0891-5849(03)00023-6*
19. Chen K.K., Minakuchi M., Wuputra K., Ku C.C., Pan J.B., Kuo K.K., Lin Y.C., Saito S., Lin C.S., Yokoyama K.K. Redox control in the pathophysiology of influenza virus infection. *BMC Microbiol, 2020, vol. 20, no. 1: 214. doi: 10.1186/s12866-020-01890-9*
20. Curatola A., Chiaretti A., Ferretti S., Bersani G., Lucchetti D., Capossela L., Gatto A. Cytokine response to SARS-CoV-2 infection in children. *Viruses, 2021, vol. 13, no. 9: 1868. doi: 10.3390/v13091868*
21. Erkekoğlu P., Aşçı A., Ceyhan M., Kızılgün M., Schweizer U., Ataş C., Kara A., Koçer Giray B. Selenium levels, selenoenzyme activities and oxidant/antioxidant parameters in H1N1-infected children. *Turk. J. Pediatr., 2013, vol. 55, no. 3, pp. 271–282.*
22. Hagau N., Slavcovici A., Gonganau D.N., Oltean S., Dirzu D.S., Brezoszki E.S., Maxim M., Ciuce C., Mlesnite M., Gavrus R.L., Laslo C., Hagau R., Petrescu M., Studnicska D.M. Clinical aspects and cytokine response in severe H1N1 influenza A virus infection. *Critical Care Medicine, 2010, vol. 14, no. 6: R203. doi: 10.1186/cc9324*
23. Haque M.M., Murale D.P., Lee J.S. Role of microRNA and oxidative stress in influenza A virus pathogenesis. *Int. J. Mol. Sci., 2020, vol. 21, no. 23: 8962. doi: 10.3390/ijms21238962*
24. Hisin P.J., Hilf R. Fluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues. *Anal. Biochem., 1976, vol. 74, pp. 214–226. doi: 10.1016/0003-2697(76)90326-2*
25. Hosakote Y.M., Rayavara K. Respiratory syncytial virus-induced oxidative stress in lung pathogenesis. In: Oxidative Stress in Lung Diseases. Eds. Chakraborti S., Parinandi N., Ghosh R., Ganguly N., Chakraborti T. *Singapore: Springer, 2020, pp. 297–330. doi: 10.1007/978-981-32-9366-3_13*
26. Kelekçi S., Evliyaoğlu O., Şen V., Yolbaş I., Uluca Ü., Tan I., Gürkan M.F. The relationships between clinical outcome and the levels of total antioxidant capacity (TAC) and coenzyme Q (CoQ10) in children with pandemic influenza (H1N1) and seasonal flu. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences, 2012, vol. 16, no. 8, pp. 1033–1038.*
27. Lai C., Wang X., Yang P. Cytokines network and influenza virus infection. *Clin. Microbial., 2014, vol. 3, iss. 3: 1000147. doi: 10.4172/2327-5073.1000147*
28. Liu M., Chen F., Liu T., Chen F., Liu S., Yang J. The role of oxidative stress in influenza virus infection. *Microbes Infect., 2017, vol. 19, no. 12, pp. 580–586. doi: 10.1016/j.micinf.2017.08.008*
29. Masatoki S., Mitsuaki H., Peter F.W. Differences in serum cytokine levels between influenza virus A and B infections in children. *Cytokine, 2009, vol. 47, no. 1, pp. 65–68. doi: 10.1016/j.cyto.2009.05.003*
30. Matsushima K., Yang D., Oppenheim J.J. Interleukin-8: an evolving chemokine. *Cytokine, 2022, vol. 153: 155828. doi: 10.1016/j.cyto.2022.155828*
31. Qiao M., Moyes G., Zhu F., Li Y., Wang X. The prevalence of influenza bacterial co-infection and its role in disease severity: a systematic review and meta-analysis. *J. Glob. Health, 2023, vol. 13: 04063. doi: 10.7189/jogh.13.04063*
32. Rychkova L.V., Darenskaya M.A., Petrova A.G., Semenova N.V., Moskaleva E.V., Kolesnikov S.I., Vanyarkina A.S., Kolesnikova L.I. Pro- and antioxidant status in newborn with COVID-19. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 2023, vol. 174, no. 4, pp. 464–467. doi: 10.1007/s10517-023-05730-4*
33. Shapiro A., Marinsek N., Clay I., Bradshaw B., Ramirez E., Min J., Trister A., Wang Y., Althoff T., Foschini L. Characterizing COVID-19 and Influenza Illnesses in the Real World via Person-Generated Health Data. *Patterns (NY), 2020, vol. 2, no. 1: 100188. doi: 10.1016/j.patter.2020.100188*
34. To E.E., Erlich J.R., Liong F., Luong R., Liong S., Esaq F., Oseghale O., Anthony D., McQualter J., Bozinovski S., Vlahos R., O'Leary J.J., Brooks D.A., Selemidis S. Mitochondrial Reactive Oxygen Species Contribute to Pathological Inflammation During Influenza A Virus Infection in Mice. *Antioxid Redox Signal., 2020, vol. 32, no. 13, pp. 929–942. doi: 10.1089/ars.2019.7727*
35. Vittucci A.C., Piccioni L., Coltella L., Ciarlitto C., Antilici L., Bozzola E., Midulla F., Palma P., Perno C.F., Villani A. The Disappearance of Respiratory Viruses in Children during the COVID-19 Pandemic. *Int. J. Environ. Res. Public Health., 2021, vol. 18, no. 18: 9550. doi: 10.3390/ijerph18189550*

36. Wang X., Li Y., O'Brien K.L., Madhi S.A., Widdowson M.A., Byass P., Omer S.B., Abbas Q., Ali A., Amu A., Azziz-Baumgartner E., Bassat Q., Abdullah Brooks W., Chaves S.S., Chung A., Cohen C., Echavarria M., Fasce R.A., Gentile A., Gordon A., Groome M., Heikkinen T., Hirve S., Jara J.H., Katz M.A., Khuri-Bulos N., Krishnan A., de Leon O., Lucero M.G., McCracken J.P., Mira-Iglesias A., Moïsi J.C., Munywoki P.K., Ourohiré M., Polack F.P., Rahi M., Rasmussen Z.A., Rath B.A., Saha S.K., Simões E.A., Sotomayor V., Thamthitiwat S., Treurnicht F.K., Wamukoya M., Yoshida L.M., Zar H.J., Campbell H., Nair H.; Respiratory Virus Global Epidemiology Network. Global burden of respiratory infections associated with seasonal influenza in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *Lancet Glob. Health, 2020, vol. 8, no. 4, pp. e497–e510. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30545-5*

Авторы:
Даренская М.А., д.б.н., профессор РАН, главный научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, Россия;
Казанцева Е.Д., врач-педиатр, младший научный сотрудник лаборатории инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, Россия;
Петрова А.Г., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, Россия;
Рычкова Л.В., член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, Россия;
Колесников С.И., академик РАН, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, Россия;
Семенова Н.В., д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, Россия;
Курашова Н.А., д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, Россия;
Лесная А.С., к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, Россия;
Шолохов Л.Ф., д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, Россия;
Колесникова Л.И., академик РАН, д.м.н., профессор, научный руководитель ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, Россия.

Authors:
Darenskaya M.A., DSc (Biology), Professor of the RAS, Leading Researcher, Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation;
Kazantseva E.D., Pediatrician, Junior Reseacher, Laboratory of Infectology and Immunoprophylaxis, Pediatrics Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation;
Petrova A.G., DSc (Medicine), Professor, Leading Researcher, Laboratory of Infectology and Immunoprophylaxis in Pediatrics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation;
Rychkova L.V., RAS Corresponding Member, DSc (Medicine), Professor, Director of the Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation;
Kolesnikov S.I., RAS Full Member, DSc (Medicine), Professor, Head Researcher, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation;
Semenova N.V., DSc (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation;
Kurashova N.A., DSc (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation;
Lesnaya A.S., PhD (Biology), Junior Researcher, Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation;
Sholokhov L.F., DSc (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation;
Kolesnikova L.I., RAS Full Member, DSc (Medicine), Professor, Scientific Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation.

Поступила в редакцию 23.01.2024
Принята к печати 08.08.2024

Received 23.01.2024
Accepted 08.08.2024