

ВЛИЯНИЕ АКТИВАЦИИ ВИРУСА ЭПШТЕЙНА–БАРР И ВИРУСА ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 6 ТИПА НА ТЕЧЕНИЕ И КОНТРОЛЬ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ ПРИАМУРЬЯ



Е.Н. Супрун^{1,2}, С.В. Супрун¹, М.А. Власова¹, Н.И. Кудерова¹, Г.П. Евсеева¹,
О.А. Лебедько¹

¹Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания —
Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, г. Хабаровск, Россия

²ФГБОУ ВО Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск, Россия

Резюме. Роль вирусной инфекции при бронхиальной астме (БА) давно известна и отражена, в частности, в GINA. Особый интерес представляет влияние на течение БА внутриклеточных персистирующих вирусов группы герпеса. Наиболее распространенными из них являются цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) и вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6). Роль цитомегаловируса рассматривалась в наших предыдущих работах, поэтому данное исследование посвящено ВЭБ и ВГЧ-6. Нами обследовано 167 детей с БА, постановка диагноза и клиническая оценка заболевания проводились согласно действующим национальным клиническим рекомендациям. Сформированы группы пациентов с контролируемой ($n = 70$), частично контролируемой и неконтролируемой БА ($n = 97$). У пациентов определялись ДНК ВЭБ и ВГЧ-6 в мазке из зева методом ПЦР; уровень IgA, IgM, IgG, IgE (общего и специфических), IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-18 и TNF α в сыворотке крови иммуноферментным методом; субпопуляции лимфоцитов — методом проточной цитометрии. Доза топического глюкокортикостероида (ТГКС) учитывалась в пересчете на эквивалент по флутиказону, функция внешнего дыхания исследовалась методом спирометрии. ДНК ВЭБ была обнаружена у 14,2% пациентов, ВГЧ-6 — у 19,0%, ДНК обоих возбудителей — у 14,4%, у 52,4% пациентов ДНК возбудителя не была выявлена. При этом у больных с неконтролируемой БА достоверно чаще (для ВЭБ 17,1% против 4,5%, для ВГЧ-6 19,5% против 13,6%) выделяют ДНК вирусов и, напротив, у детей с контролируемой БА достоверно чаще (63,6% против 51,2%) ДНК вирусов не обнаруживают. У больных с обнаруженной ДНК ВЭБ установлены более высокие уровни IL-5 и общего IgE — 0,91 пг/мл и 184,5 МЕ, с ДНК ВГЧ-6 — 0,29 пг/мл и 113,1 МЕ и с ДНК обоих возбудителей — 0,25 пг/мл и 371,7 МЕ соответственно по сравнению с пациентами, у которых генетический материал вирусов не определялся (IL-5 — 0,11 пг/мл и общий IgE — 95,2 МЕ). В то же время у пациентов с детектированной ДНК исследуемых вирусов отмечен более низкий уровень ОФВ1: при наличии ДНК ВЭБ — 96,6%, ВГЧ-6 — 98,8%, обоих вирусов — 106,2% против 109,8% у пациентов без обнару-

Адрес для переписки:

Супрун Евгений Николаевич
680022, Россия, г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49,
НИИ охраны материнства и детства.
Тел.: 8 914 772-76-85. Факс: 8 (4212) 70-05-91.
E-mail: evg-suprun@yandex.ru

Contacts:

Evgeniy N. Suprun
680022, Russian Federation, Khabarovsk, Voronezhskaya str., 49,
Research Institute of Maternity and Childhood Protection.
Phone: +7 914 772-76-85. Fax: +7 (4212) 70-05-91.
E-mail: evg-suprun@yandex.ru

Для цитирования:

Супрун Е.Н., Супрун С.В., Власова М.А., Кудерова Н.И., Евсеева Г.П.,
Лебедько О.А. Влияние активации вируса Эпштейна–Барр и вируса
герпеса человека 6 типа на течение и контроль бронхиальной астмы
у детей Приамурья // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 6. С. 1175–
1180. doi: 10.15789/2220-7619-AIO-2006

Citation:

Suprun E.N., Suprun S.V., Vlasova M.A., Kuderova N.I., Evseeva G.P.,
Lebed'ko O.A. An impact of activated Epstein–Barr virus and HHV-6
on the course and control of bronchial asthma in children of the Amur
region // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet,
2022, vol. 12, no. 6, pp. 1175–1180. doi: 10.15789/2220-7619-AIO-2006

женной ДНК ВЭБ и ВГЧ-6. Пациенты с обнаруженной ДНК ВЭБ и ВГЧ-6 требуют более высоких доз ТГКС для достижения контроля над заболеванием: 325,0 и 186,4 мкг соответственно, а в случае выявления ДНК обоих вирусов — 328,1 мкг против 198,6 мкг у пациентов, у которых ДНК вирусов не обнаруживалась. Таким образом, активация как ВЭБ, так и ВГЧ-6 ухудшает контроль бронхиальной астмы и утяжеляет ее течение, однако именно ВЭБ имеет более выраженное влияние на течение заболевания и контроль над ним.

Ключевые слова: ВЭБ, ВГЧ-6, бронхиальная астма, дети, иммунный статус, контролируемое течение.

AN IMPACT OF ACTIVATED EPSTEIN–BARR VIRUS AND HHV-6 ON THE COURSE AND CONTROL OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN OF THE AMUR REGION

Suprun E.N.^{a,b}, Suprun S.V.^a, Vlasova M.A.^a, Kuderova N.I.^a, Evseeva G.P.^a, Lebed'ko O.A.^a

^a Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration — Research Institute of Maternity and Childhood Protection, Khabarovsk, Russian Federation

^b Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

Abstract. The role of viral infection in bronchial asthma (BA) is well-known being reflected particularly in GINA. An effect of pneumotropic intracellular persistent herpesviruses on the course of BA is of particular interest. The most common viruses of this group are cytomegalovirus (CMV), Epstein–Barr virus (EBV), and human herpesvirus 6 (HHV-6). The CMV role has been discussed in our previous publications allowing us to focus here on EBV and HHV-6. We examined 167 children with BA that was diagnosed and clinically assessed in accordance with the current national clinical guidelines. Patients with controlled asthma (70 patients), partially controlled and uncontrolled asthma (97 patients) were stratified into several groups. The detection of EBV and HHV-6 DNA was carried out in throat swabs by PCR; the level of total and virus-specific IgA, IgM, IgG, IgE as well as serum level of IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-8 and TNF α was assessed by enzyme linked immunosorbent assay; lymphocyte subpopulations were analyzed by flow cytometry. The dose of topic GCS was taken into account with reference to the fluticasone equivalent; the function of external respiration was studied by spirometry. It was revealed that EBV DNA was found in 14.2% of cases, whereas HHV-6 — in 19.0% of cases, but 14.4% and 52.4% of patients, respectively, shed no pathogen-linked DNA. At the same time, patients with uncontrolled BA are significantly more likely to shed the pathogen DNA, so that EBV is released in 17.1% vs 4.5% of patients with controlled BA, HHV-6 — in 19.5% vs 13.6%. On the contrary, children with controlled BA were significantly more often (63.6% vs 51.2%) negative for viral DNA shedding. Moreover, virus shedding was paralleled with higher levels of IL-5: it was as high as 0.91 pg/ml and 0.29 pg/ml for EBV and HHV-6, respectively; those shedding DNA of both pathogens vs no shedding had IL-5 at level of 0.25 pg/ml vs 0.11 pg/ml. Similar pattern was observed for higher total IgE: 184.5 IU for EBV, 113.1 IU — for HHV-6, and 371.7 IU —shedding both viruses vs 95.2 IU in without DNA pathogen shedding; lower level of FEV1: EBV — 96.6%, HHV-6 — 98.8%, and 106.2% in patients shedding both viruses vs 109.8% in patients not shedding the pathogen DNA. Patients shedding EBV DNA require higher doses of topic GCS to achieve disease control: EBV — 325.0 μ g, HHV-6 — 186.4 μ g; shedding both viruses — 328.1 μ g of topic GCS vs 198.6 μ g in patients without pathogen DNA shedding. Thus, activation of both EBV and HHV-6 worsens BA control and aggravates its course, but EBV persistence has a more pronounced effect on the course and control of the disease.

Key words: EBV, HHV-6, asthma, children, immune status, controlled flow.

Роль вирусной инфекции при бронхиальной астме (БА) давно известна, отражена в международных согласительных документах, в том числе Global Initiative for Asthma (GINA) последних редакций [8]. Периодически появляются новые обобщающие работы по этой проблеме [9]. Однако особый интерес представляет влияние на развитие и течение БА персистирующих вирусов группы герпеса. Они длительное время, часто пожизненно, персистируют в слизистой бронхов и неизбежно принимают участие в патоморфозе БА [2]. Наиболее распространенными из них являются цитомегаловирус (ЦМВ, ВГЧ-5 или CMV, HHV-5), вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ, ВГЧ-4 или EBV, HHV-4) и вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6 или HHV-6). В ряде исследований у детей, страдающих БА,

инфицированных вирусами герпеса, выявлены достоверные различия в интерлейкиновом профиле в сравнении с пациентами, не выделяющими ДНК возбудителей, в частности более высокое содержания TNF α , IL-1, IL-2, IL-4 и IL-10, и более низкое IL-6 и IL-8 [5]. Показана большая встречаемость ВЭБ у детей с бронхиальной астмой [10]. Подтверждена частота выделения ДНК вируса именно в бронхиальном эпителии у больных с БА в сравнении с лицами, не страдающими БА, что свидетельствует о его активном размножении в органе мишени — бронхах [7]. Установлена положительная взаимозависимость между активацией ВЭБ и уровнем иммуноглобулина Е у детей с БА [6]. Роль ВГЧ-6 в патогенезе БА в доступной литературе отражена намного слабее, встречаются лишь

единичные статьи, касающиеся этой темы, где выдвигается тезис о протективной роли персистенции этого вируса. В этих исследованиях показано, что воздействие ВГЧ-6 значительно ингибировало выработку IL-4, IL-5 и IL-3 в лаважной жидкости и в легочной ткани, подвергшейся воздействию вируса при бронхиальной астме в модели на мышах [11]. Роль цитомегаловируса рассматривалась в наших предыдущих работах [3, 4], поэтому данное исследование посвящено ВЭБ и ВГЧ-6.

Целью настоящего исследования было изучение влияния активации ВЭБ и ВГЧ-6 в эпителии дыхательных путей на контролируемость и течение БА у детей Приамурья.

Материалы и методы

Работа проведена на базе клиники (педиатрическое и консультативно-диагностическое отделение) и лаборатории комплексных методов исследований бронхолегочной и перинатальной патологии Хабаровского филиала ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательского института охраны материнства и детства в период с 2017 по 2021 г. Обследовано 167 детей, страдающих БА в возрасте от 1 до 17 лет, проживающих в Дальневосточном федеральном округе (Хабаровский край, Еврейская автономная область, Амурская область); из них 54,1% горожане, 45,9% проживают в сельской местности; средний возраст детей составил $7,3 \pm 1,6$ года; 55,4% обследованных составили мальчики, 44,6% — девочки; у 40,3% детей имела место легкая степень БА, у 47,5% — БА средней тяжести и у 12,2% — тяжелая; средний астматический стаж на момент поступления по данным анамнеза составил $42 \pm 7,1$ месяцев. Критериями включения являлись: подтверждение диагноза БА, наличие доказательства ее атопического генеза — сенсибилизация к респираторным аллергенам; критериями исключения — наличие иной бронхолегочной патологии, острых инфекционных заболеваний на момент обследования. В результате были сформированы две группы пациентов: с контролируемым (70 пациентов), частично контролируемым и неконтролируемым течением БА (97 пациентов) согласно критериям Клинических рекомендаций [1].

Оценка требуемой для обеспечения контроля дозы топического глюкокортикостероида (ТГКС) проводилась по флутиказону с пересчетом иных препаратов по уровню биоэквивалентности.

Определение ДНК ВЭБ и ВГЧ-6 типа проводилось методом ПЦР с использованием для выделения ДНК и амплификации наборов

НПФ «Литех» (Россия), учет продуктов амплификации проводился методом электрофореза в агарозном геле. Для определения уровней IgA, IgM, IgG, IgE (общего и специфических), IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-18 и TNF α в сыворотке крови применяли иммуноферментный метод с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (Россия), определение проводилось посредством автоматического спектрофотометра Lazurite (Dy nex Technologies Inc., США). Исследование лимфоидных популяций осуществляли на цитометре FACSCalibur с панелью моноклональных антител (Becton Dickinson, США).

При статистическом анализе результатов исследования использовались стандартные методы вариантной статистики с применением пакета программ Statistica 10.0 для Windows. Проверка на нормальность распределения статистических показателей проводилась с использованием критерия Колмогорова—Смирнова. В настоящей работе значения представлены в виде $M \pm m$ — средней \pm стандартная ошибка средней (SD/\sqrt{n}) = SEM (Standard Error Means, где n — объем выборки). Проверку статистической гипотезы равенства групповых средних проводили по t-критерию Стьюдента (двухвыборочный t-критерий). Кроме того, оценивалась достоверная разница долей в группах. При описании достоверности результатов статистического анализа было использовано выражение « $p < 0,05$ ».

Исследования проводились в соответствии с принципами текущего пересмотра Хельсинкской декларации (64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October, 2013). Все манипуляции проводились с персонального добровольного информированного согласия обследованных и/или их законных представителей, во всех таблицах статистической обработки, кроме первичной, пациенты представлены под порядковыми номерами. Электронная таблица Excel с первичными данными хранилась под защитой пароля и была доступна только участникам исследования. Дизайн исследования утвержден этическим комитетом ХФ ДНЦ ФПД — НИИ Омид, протокол № 5 от 14.05.2017.

Результаты и обсуждение

При исследовании мазков из зева ДНК ВЭБ была выявлена у 14,2% больных с БА, ДНК ВГЧ-6 — у 9,0%, ДНК обоих возбудителей — у 14,4%, соответственно у 52,4% пациентов ДНК вирусов обнаружена не была (рис.).

При анализе распространенности выделения ДНК вирусов в группах с контролируемой и неконтролируемой астмой получены следующие результаты (табл. 1).

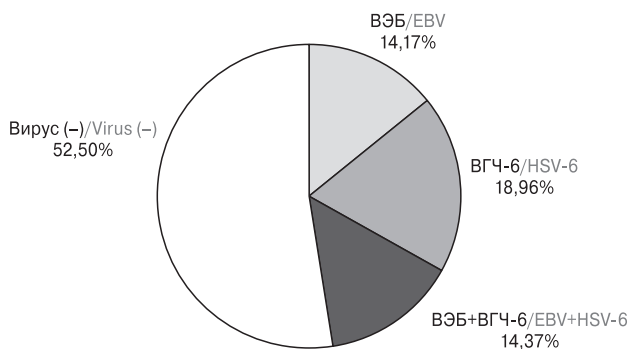


Рисунок. Частота обнаружения ДНК вирусов группы герпеса в мазках из зева у детей с БА

Figure. Frequency of detected herpesvirus DNA in pharyngeal swabs in BA children

У пациентов с контролируемой БА достоверно чаще (63,6 против 51,2%) ДНК вирусов не определяется, и, напротив, у больных с неконтролируемой астмой достоверно чаще (17,1 против 4,5%) обнаруживается ДНК ВЭБ, и есть четко выраженная тенденция к более частому (19,5 против 13,6%) выделению ДНК ВГЧ-6. Четких различий между указанными группами больных в одномоментном выделении ДНК обоих вирусов нет.

При оценке клинико-иммунологических показателей у детей с БА в зависимости от выделения ДНК вирусов были получены статистически различающиеся результаты (табл. 2).

Так, уровень IL-5, во многом определяющего атопическое воспаление, был достоверно

Таблица 1. Выделение ДНК ВЭБ и ВГЧ-6 (%) из зева у детей с контролируемой и неконтролируемой БА

Table 1. Isolation of EBV and HHV-6 DNA (%) from the pharynx in children with controlled and uncontrolled BA

	Контролируемая Controlled n = 70	Неконтролируемая Uncontrolled n = 97	Достоверность Significance
Вирус (-) Virus (-)	63,6	51,2	0,049
ВЭБ EBV	4,5	17,1	0,01
ВГЧ-6 HHV-6	13,6	19,5	0,14
ВЭБ+ВГЧ-6 EBV+HHV-6	13,6	12,3	0,42

выше у детей с обнаруженной ДНК ВЭБ в сравнении с пациентами без выявленной ДНК ВЭБ (0,91 пг/мл против 0,11 пг/мл), тенденция к повышению этого показателя есть и у детей с ДНК ВГЧ-6 — 0,29 пг/мл и с обнаруженным генетическим материалом обоих вирусов — 0,25 пг/мл. У детей с положительным тестом на ДНК исследуемых вирусов выше как абсолютное, так и относительное содержание В-лимфоцитов, непосредственно вырабатывающих IgE: достоверно выше у детей с активацией ВЭБ — 506,7 и 19% против 398,7 и 15,1% соответственно у пациентов без активации; с активацией ВГЧ-6 — 489,7 и 16,4%; у выделяющих оба вируса имеет место тенденция той же направленности — 426,0 и 16,5%. У пациентов с активацией вирусов выше и уровень IgE, непосредственно инициирующего атопическое воспаление в тканях-мишенях: достоверно выше у позитивных на ДНК ВЭБ — 184,5 МЕ и на ДНК обоих вирусов — 371,7 МЕ (против 95,2 МЕ у ДНК-негативных), и тенденция той же направленности у больных с активацией ВГЧ-6 — 113,1 МЕ. Следует отметить, что больные, у которых выявляется ДНК обоих вирусов, имеют достоверно более высокий уровень IgE в сравнении с пациентами всех остальных групп, а позитивные на ДНК ВЭБ — не только в сравнении с теми пациентами, у которых ДНК вирусов не обнаруживалась, но и с позитивными на ДНК ВГЧ-6.

При анализе клинических показателей выявлено достоверное снижение объема форсированного выдоха в первую секунду (ОФВ1) у пациентов, положительных только на ДНК ВЭБ и только на ДНК ВГЧ-6, в сравнении с пациентами без активации вирусов — 96,6 и 98,8% от должноствующего против 109,8% соответственно. Отмечена тенденция к снижению ОФВ1 у ДНК-позитивных на оба вируса одновременно (106,2%).

Дети, позитивные на ДНК ВЭБ, нуждаются в получении достоверно более высоких доз ТГКС в сравнении с пациентами с невыявленной ДНК ВЭБ — 325 мкг против 198,6 мкг соответственно. Также получение более высоких доз ТГКС показано на фоне совместной активации ВЭБ с вирусом ВГЧ-6 — 328,1 мкг. В то же время дозировка ТГКС для пациентов, положительных только на ДНК ВГЧ-6, составляла 186,4 мкг в сутки и достоверно не отличалась от таковой для больных, у которых ДНК вирусов не была обнаружена. Дети с БА, с положительным результатом обследования на ДНК ВЭБ и ВГЧ-6, достоверно более часто, чем пациенты без активации вирусов, нуждаются в комбинированной терапии: позитивные на ДНК ВЭБ — в 100%, ВГЧ-6 — в 83,4%, ВЭБ+ВГЧ-6 — в 88,8%, пациенты, у которых ДНК вирусов обнаружена не была, — лишь в 66,1%.

Таблица 2. Клинико-иммунологические показатели у детей с БА в зависимости от выделения ДНК ВЭБ и ВГЧ-6

Table 2. Clinical and immunological parameters of BA children related to isolated EBV and HHV-6 DNA

	Вирус (-) Virus (-) n = 88	ВЭБ EBV n = 23	ВГЧ-6 HHV-6 n = 32	ВЭБ+ВГЧ-6 EBV+HHV-6 n = 24
IL-5, pg/ml	0,11±0,07	0,91±0,08*	0,29±0,19	0,25±0,23
CD19, абс./abs.	398,7±23,7	506,7±54,0*	489,7±60,2*	426,0±64,4
CD19, %	15,1±0,53	19,0±2,26**	16,4±1,44	16,5±2,17
IgE, ME	95,2±8,3	184,5±21,1* °	113,1±18,7#	371,7±31,8* # °
ОФВ1, % FEV1, %	109,8±2,5	96,6±6,9*	98,8±5,45*	106,2±3,23
ТГКС, мкг/сут TGCS, mg/day	198,6±25,9	325,0±68,2*	186,4±27,9#	328,1±78,1* °
Комбинированная терапия, % Combined therapy, %	66,1	100*	83,4* #	88,8* #

Примечание. Достоверность различий: * — с группой вирус (-), $p \leq 0,05$; ** — с группой вирус (-), $p \leq 0,01$; # — с группой ВЭБ; ° — с группой ВГЧ-6.
Note. The significance of differences: * — with the virus (-) group, $p \leq 0,05$, ** — with the virus (-) group, $p \leq 0,01$; # — with the VEB group, ° — with the HHV-6 group.

Заключение

Полученные нами данные показывают влияние активации ВЭБ и ВГЧ-6 в эпителии дыхательных путей на иммунопатогенез и течение БА. У больных с неконтролируемой астмой достоверно чаще (более чем в 3 раза для ВЭБ и в 1,5 раза для ВГЧ-6 типа) обнаруживают ДНК вирусов в мазках из зева. У детей с положительным результатом обследования на присутствие

ДНК ВЭБ и ВГЧ-6 более высокий (для ВЭБ в 9 раз, для ВГЧ-6 в 3 раза) уровень IL-5, также более высокий (для ВЭБ в 2 раза) уровень IgE и достоверно более низкий уровень ОФВ1. Пациенты с выявленной ДНК ВЭБ требуют на 40% более высоких доз ТГКС для достижения контроля над заболеванием. Таким образом, оба вируса ухудшают течение и контроль БА, но ВЭБ имеет более выраженное влияние на течение заболевания и его контроль.

Список литературы/References

1. Бронхиальная астма: клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ, 2019. [Bronchial asthma: clinical recommendations. Ministry of Health of the Russian Federation, 2019] URL: http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf
2. Конищева, А.Ю., Гервазиева В.Б. Вирусы семейства Herpesviridae и аутореактивность у больных бронхиальной астмой // Российский иммунологический журнал. 2019. Т. 22, № 2-1. С. 320–322. [Konishcheva A.Y., Gervazieva V.B. Viral infections from herpesviridae family and autoreactivity in bronchial asthma. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2019, vol. 22, no. 2-1, pp. 320–322. (In Russ.)] doi: 10.31857/S102872210006614-0
3. Супрун Е.Н., Козлов В.К., Морозова О.И., Ефименко М.В. Влияние персистенции цитомегаловируса на течение бронхиальной астмы у детей // Медицинская иммунология. 2012. Т. 14, № 3. С. 201–206. [Suprun E.N., Kozlov V.K., Morozova O.I., Efimenko M.V. Influence of cytomegalovirus persistence upon clinical course of bronchial asthma (BA) in children. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2012, vol. 14, no. 3, pp. 201–206. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2012-3-201-206
4. Супрун Е.Н., Козлов В.К. Обоснование необходимости целенаправленной терапии цитомегаловируса у детей с бронхиальной астмой // Медицинская иммунология. 2013. Т. 5, № 3. С. 269–276. [Suprun E.N., Kozlov V.K. Rationale for a specific therapy of cytomegalovirus infection in children with bronchial asthma. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2013, vol. 15, no. 3, pp. 269–276. (In Russ.)]
5. Чернышева О.Е. Клинико-иммунологические особенности бронхиальной астмы у детей, протекающей на фоне персистирующих внутриклеточных инфекций // Здоровье ребенка. 2015. № 1 (60). С. 69–76. [Chernyshova O.E. Clinical and immunological features of bronchial asthma in children on the background of persistent intracellular infections. *Zdorov'e rebenka = Child's Health*, 2015, no. 1 (60), pp. 69–76. (In Russ.)]
6. Al-Hamadany A. Estimation of serum immunoglobulin E level in asthma and its correlation with Epstein–Barr Virus (EBV) infection. *Tikrit Journal of Pure Science*, 2018, vol. 23, no. 9, pp. 12–15. doi: 10.25130/tjps.23.2018.143
7. Choi S., Sohn K.H., Jung J.W., Kang M.G., Yang M.S., Kim S., Choi J.H., Cho S.H., Kang H.R., Yi H. Lung virome: New potential biomarkers for asthma severity and exacerbation. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2021, vol. 148, no. 4, pp. 1007–1015. doi: 10.1016/j.jaci.2021.03.017
8. Global initiative for Asthma. Global strategy for Asthma Management and Prevention 2020. URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final-_wms.pdf (14.04.2022)
9. Jartti T.K., Bønnelykke V., Feleszko W. Role of viruses in asthma. *Semin. Immunopathol.*, 2020, vol. 42, no. 1, pp. 61–74. doi: 10.1007/s00281-020-00781-5

10. Konishcheva, A., Gervazieva V. Immunological features of active herpesviral infection in bronchial asthma. *Eur. Resp. J.*, 2018, vol. 52, no. 62: PA4470. doi: 10.1183/13993003.congress-2018.PA4470
11. Svensson A., Almqvist N., Chandy A.G. Exposure to human herpes virus type 6 protects against allergic asthma in mice. *Journal of Allergy & Therapy*, 2010, vol. 1, iss. 1: 1000101. doi: 10.4172/2155-6121.1000101

Авторы:

Супрун Е.Н., к.м.н., врач аллерголог-иммунолог, старший научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания — Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства (Хабаровский филиал ДНЦ ФПД — НИИОМид), г. Хабаровск, Россия; доцент кафедры госпитальной и факультетской педиатрии с курсом пропедевтики детских болезней; ФГБОУ ВО Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск, Россия;

Супрун С.В., д.м.н., главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал ДНЦ ФПД — НИИОМид, г. Хабаровск, Россия;

Власова М.А., к.м.н., старший научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал ДНЦ ФПД — НИИОМид, г. Хабаровск, Россия;

Кудерова Н.И., научный сотрудник группы клинической иммунологии и эндокринологии лаборатории комплексных методов исследования бронхо-легочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал ДНЦ ФПД — НИИОМид, г. Хабаровск, Россия;

Евсеева Г.П., д.м.н., руководитель группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал ДНЦ ФПД — НИИОМид, г. Хабаровск, Россия;

Лебедько О.А., д.м.н., директор, зав. лабораторией комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал ДНЦ ФПД — НИИОМид, г. Хабаровск, Россия.

Authors:

Suprun E.N., PhD (Medicine), Allergist-Immunologist, Senior Researcher, Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration — Research Institute of Maternity and Childhood Protection (Khabarovsk Branch of FESC PPR — RI MCP), Khabarovsk, Russian Federation; Associate Professor, Department of Hospital and Faculty Pediatrics with a Course of Propaedeutics of Children's Diseases, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation;

Suprun S.V., PhD, MD (Medicine), Head Researcher, Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Khabarovsk Branch of FESC PPR — RI MCP, Khabarovsk, Russian Federation;

Vlasova M.A., PhD (Medicine), Senior Researcher, Molecular Genetic Diagnosis Group, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of FESC PPR — RI MCP, Khabarovsk, Russian Federation;

Kuderova N.I., Researcher, Group of Clinical Immunology and Endocrinology, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research Khabarovsk Branch of FESC PPR — RI MCP, Khabarovsk, Russian Federation;

Evseeva G.P., PhD, MD (Medicine), Head of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Khabarovsk Branch of FESC PPR — RI MCP, Khabarovsk, Russian Federation;

Lebed'ko O.A., PhD, MD (Medicine), Director, Head of the Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of FESC PPR — RI MCP, Khabarovsk, Russian Federation.