

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ НЕКОТОРЫХ МОЛЕКУЛ ИММУННОГО ОТВЕТА В РАЗВИТИИ ОСТРОГО ВИРУС-ИНДУЦИРОВАННОГО БРОНХИОЛИТА

Л.С. Бочкарева, Н.А. Мироманова, А.М. Мироманов

Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

The role of gene polymorphism of some immune response molecules in the development of acute virus-induced bronchiolitis

L.S. Bochkareva, N.A. Miromanova, A.M. Miromanov

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Резюме

Цель: исследовать генетический полиморфизм молекул иммунного ответа (TNF α -308G>A (rs1800629), IL4-589C>T (rs2243250), IL10-592C>A (rs1800872), IL10-819C>T (rs1800871), IL10-1082G>A (rs1800896), IL-17A-197G>A (rs2275913), IL-17F-161His>Arg (rs763780), TLR-2 753 Arg>Gln (rs5743708), TLR-6-249 Ser>Pro (rs5743810) и оценить их прогностическое значение в развитии острого вирус-индуцированного бронхиолита.

Материалы и методы. В исследование включены дети первого года жизни, средний возраст которых составил 4,2 \pm 3,7 месяца. Основная группа – 106 пациентов с острым вирусным бронхиолитом средней и тяжелой степени тяжести, чаще ассоциированным с респираторно-синцитиальным вирусом (56,6%). Группа контроля – 100 здоровых детей аналогичного возраста, не имевших признаков острой респираторной инфекции на момент обследования и не получавших пассивную иммунопрофилактику респираторно-синцитиальной инфекции. Генотипирование проведено методом полимеразной цепной реакции. Анализ результатов включал соответствие закону Харди – Вайнберга, χ^2 -тест, относительный шанс и его 95% доверительный интервал. Для оценки распределения заявленных полиморфизмов генов и их аллелей использовали общую (χ^2 -тест, df=2) и мультипликативную (χ^2 -тест, df=1) модели наследования.

Результаты. Выявлено, что риск развития острого вирусного бронхиолита повышен по сравнению со здоровой популяцией уносителей следующих генотипов: CC, CT гена IL10-819C>T (rs1800871), GG, AA гена IL-17A-197G>A (rs2275913), HisHis гена IL-17F-161His>Arg (rs763780), SerSer, SerPro гена TLR-6-249Ser>Pro (rs5743810), GG гена TNF- α -308G>A (rs1800629). Генотип TT гена IL10-819C>T (rs1800871) ассоциирован с высоким риском развития бактериальных осложнений (пневмонии) при вирусном бронхиолите. Носители генотипов AA, CC гена IL10-592C>A (rs1800872) имеют повышенную вероятность тяжелого течения вирусного бронхиолита.

Заключение. Генетический анализ полиморфизма генов IL10-592C>A (rs1800872), IL10-819C>T (rs1800871), IL-17A-197G>A (rs2275913), IL-17F-161His>Arg (rs763780), TLR-6-249Ser>Pro (rs5743810), TNF- α -308G>A (rs1800629) может использоваться в качестве персонализированного критерия развития острого вирус-индуцированного

Abstract

The aim of research: To investigate the genetic polymorphism of immune response molecules (TNF α -308G>A (rs1800629), IL4-589C>T (rs2243250), IL10-592C>A (rs1800872), IL10-819C>T (rs1800871), IL10-1082G>A (rs1800896), IL-17A-197G>A (rs2275913), IL-17F-161His>Arg (rs763780), TLR-2-753Arg>Gln (rs5743708), TLR-6-249Ser>Pro (rs5743810) and assess their prognostic value in the development of acute virus-induced bronchiolitis.

Materials and methods. The study included children of the first year of life, whose average age was 4.2 \pm 3.7 months. The main group consisted of 106 patients with moderate and severe acute viral bronchiolitis, more often associated with respiratory syncytial virus (56.6%). The control group consisted of 100 healthy children of the same age who had no signs of acute respiratory infection at the time of examination and did not receive passive immunoprophylaxis of respiratory syncytial infection. Genotyping was performed using the polymerase chain reaction method. The analysis of the results included the compliance with the Hardy-Weinberg law, the χ^2 test, the relative chance, and its 95% confidence interval. To assess the distribution of the claimed gene polymorphisms and their alleles, we used the general (χ^2 test, df = 2) and multiplicative (χ^2 test, df = 1) inheritance models.

Results. It was revealed that the risk of developing acute viral bronchiolitis is increased compared to the healthy population in carriers of the following genotypes: CC, ST gene IL10-819C>T (rs1800871), GG, AA gene IL-17A-197G>A (rs2275913), HisHis gene IL-17F-161His>Arg (rs763780), SerSer, SerPro gene TLR-6-249Ser>Pro (rs5743810), GG gene TNF- α -308G>A (rs1800629). The TT genotype of the IL10-819C>T (rs1800871) gene is associated with a high risk of developing bacterial complications (pneumonia) in viral bronchiolitis. Carriers of genotypes AA, CC of the IL10-592C>A (rs1800872) gene have an increased likelihood of a severe course of viral bronchiolitis.

Conclusion. Genetic analysis of gene polymorphism IL10-592C>A (rs1800872), IL10-819C>T (rs1800871), IL-17A-197G>A (rs2275913), IL-17F-161His>Arg (rs763780), TLR-6-249Ser>Pro (rs5743810), TNF- α -308G>A (rs1800629) can be used as a personalized developmental criterion acute virus-induced bronchiolitis in children, determining the severity of its course and the likelihood of complications.

го бронхиолита у детей, определения тяжести его течения и вероятности формирования осложнений.

Ключевые слова: цитокины, полиморфизм генов, бронхиолит, факторы риска, дети.

Введение

Острый вирусный бронхиолит занимает одно из лидирующих мест среди причин госпитализации у детей в возрасте до 1 года. Ежегодно во всем мире регистрируется более 150 млн случаев бронхиолита, 7–13% из которых требуют стационарного лечения, а 1–3% — госпитализации в отделение интенсивной терапии [1]. Наиболее частым этиологическим агентом острого бронхиолита в 60–80% случаев является респираторно-синцитиальный вирус (РСВ). Около 75% всех случаев острого бронхиолита приходится на детей первого года жизни, 95% — на детей первых 2 лет жизни, при этом пик заболеваемости наблюдается среди детей в возрасте 2–8 месяцев [2–4].

В настоящее время установлен ряд факторов, предрасполагающих к развитию тяжелого бронхиолита у детей, нередко приводящего к летальному исходу. К ним относят: недоношенность, особенно <35 недель гестации, вес при рождении <1500 г, хронические болезни легких (бронхолегочная дисплазия (БЛД), муковисцидоз), врожденные пороки сердца, врожденный иммунодефицит, тяжелые нейромышечные болезни [5–7].

В то же время вариабельность тяжести и клинических проявлений респираторно-синцитиальной инфекции у детей может зависеть от особенностей иммунного реагирования на патоген и различной экспрессии соответствующих генов, реализующих иммунный ответ. Так, к настоящему моменту удалось установить взаимосвязь наличия аллели T-гена IL-4-589 C/T (rs2243250) с тяжелым течением бронхиолита, но не во всех этнических группах; в свою очередь, аллель -1112C гена IL-13, полиморфные варианты -137G/C и -133 C/G IL-18 ассоциированы с тяжелым течением инфекции, а дети, гомозиготные по аллели -592C и -592A полиморфизма гена IL-10, чаще требовали госпитализации по поводу РС-бронхиолита, чем гомозиготные носители [8, 9]. N. Mag et al. (2014) установили связь SNP интерлейкина-4 (IL-4-590 C/T и -33 C/T) с восприимчивостью к РСВ и тяжестью инфекции [10].

Изменение экспрессии цитокинов макрофагами, активированными респираторными вирусами, при разных промоторных вариантах полиморфизма генов цитокинов выявлено в работах J.A. Patel, в которых показано, что повышенная выработка цитокинов наблюдалась при генотипах GC и CC-174 гена IL-6, GA и AA-308 гена TNF- α в случаях

Key words: cytokines, gene polymorphism, bronchiolitis, risk factors, children.

респираторных инфекций, вызванных аденовирусами, вирусами гриппа или РС-вирусом [11].

Кроме того, различные исследования обозначили, что преждевременно рожденные младенцы могут иметь как функциональную, так и генетическую предрасположенность к инфекционным агентам инфекций нижних дыхательных путей, а также к последующему развитию хронической обструктивной болезни легких; в качестве фактора, предрасполагающего к тяжелому течению бронхиолита, выявлена связь полиморфизма в гене IL-10 [12–14]. Значительные ассоциации с тяжестью острого вирусного бронхиолита в группе бразильских младенцев показали аллели rs 2227543 гена IL-8 и rs2275913 гена IL-17 [15].

Однако анализ доступной нам литературы об изучении роли генетического полиморфизма молекул иммунного ответа в развитии вирусного бронхиолита продемонстрировал, что данная проблема разрабатывается преимущественно в зарубежных странах и не имеет единой направленности.

Цель исследования — исследовать генетический полиморфизм молекул иммунного ответа (TNF α -308G>A (rs1800629), IL4-589C>T (rs2243250), IL10-592C>A (rs1800872), IL10-819C>T (rs1800871), IL10-1082G>A (rs1800896), IL-17A-197G>A (rs2275913), IL-17F-161His>Arg (rs763780), TLR-2-753Arg>Gln (rs5743708), TLR-6-249Ser>Pro (rs5743810) и оценить их прогностическое значение в развитии острого вирус-индуцированного бронхиолита у детей как основных участников инфекционного процесса с поражением дыхательных путей, по данным изученной нами литературы [8–15].

Материалы и методы исследования

Методом сплошной выборки в период с 2018 по 2019 г. в исследование включены 106 больных острым вирус-индуцированным бронхиолитом (59 мужского пола — 55,7% и 47 женского — 44,3%) первого года жизни (средний возраст — 4,2 \pm 3,7 мес.), находившихся на стационарном лечении в Краевой клинической инфекционной больнице (Забайкальский край, г. Чита). Критериями включения в исследование (клиническая группа) явились: наличие признаков острого вирус-индуцированного бронхиолита, возраст ребенка менее 1 года жизни. Критериями исключения из клинической группы служили: наличие конкурирующих инфекционных заболеваний, не позволяющих верно оценить тяжесть и характер

течения острого бронхоолита; отсутствие согласия законных представителей пациента на участие в исследовании.

Диагноз острого вирусного бронхоолита устанавливался на основании эпидемиологического анамнеза, комплекса характерных клинических симптомов. Этиология бронхоолита верифицировалась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) путем обнаружения в назофарингиальных мазках РНК вирусов парагриппа 1–4 типа, РС-вируса, риновирусов, метапневмовируса, бокавируса, коронавируса (NL63, 229E, NKU-1, OC 43), вирусов гриппа А и В, ДНК аденовирусов. В 71,7% случаев подтверждена вирусная этиология бронхоолита: моноинфекция респираторного тракта, вызванная РС-вирусом, наблюдалась у 56,6% больных, риновирусом – у 3,8%. У 11,3% детей наблюдалась вирусно-вирусная ассоциация (сочетание РС-вируса с одним из вирусов: рино-, адено-, бока-, метапневмовирусом).

В большинстве случаев заболевание протекало нетяжело (67,9%) и заканчивалось выздоровлением; тяжелое течение бронхоолита наблюдалось у 32,1% детей и было обусловлено развитием тяжелой дыхательной недостаточности, присоединением бактериальной флоры (пневмония – 38,2% случаев), развитием сепсиса и синдрома полиорганной недостаточности у 1 ребенка. У 25 (23,6%) обследованных детей имелись модифицирующие факторы риска развития тяжелого бронхоолита.

Контрольную группу составили 100 здоровых детей обоего пола (42 мальчика – 36% и 58 девочек – 64%) первого года жизни (средний возраст – $8,2 \pm 2,4$ мес.). Популяционная группа исследуемых – русские.

В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki) (1964, 2013 гг. – поправки) и Правилам клинической практики в Российской Федерации (Приказ Минздрава РФ от 19.06.2003 г., № 266).

Для исследования использовали цельную венозную кровь, образцы которой коллекционировали в начале заболевания (1–2-й день стационарного лечения). Регрессионная модель охватывала данные о распределении генотипов полиморфных маркеров генов IL-4-589C>T (rs2243250), IL-10-1082G>A (rs1800896), IL-10 592C>A (rs1800872), IL-10-819C>T (rs1800871), TNF- α -308G>A (rs1800629), IL-17A-197G>A (rs2275913), IL-17F-161His>Arg (rs763780), TLR2-753Arg>Gln (rs5743708), TLR6-249Ser>Pro (rs5743810). Определение SNP генов осуществлялось методом ПЦР с гибридационной-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» с использованием стандартных наборов НПФ «Литех» (Москва). Анализ под-

вергалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь», затем проводилась реакция амплификации. Амплификацию фрагментов генов проводили в термоциклере (модель «Бис»-M111, ООО «Бис-Н», Новосибирск). Детекцию продукта амплификации проводили в 3% агарозном геле. Полученные результаты трактовали согласно инструкции производителя.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2010, STATISTICA 10 (Stat SoftInc., USA). Для оценки распределения заявленных полиморфизмов генов и их аллелей использовали общую (χ^2 -тест, $df=2$) и мультипликативную (χ^2 -тест, $df=1$) модели наследования. Для выявления соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди – Вайнберга и для сравнения распределений частот генотипов и аллелей в двух субпопуляциях использовали критерий χ^2 (Пирсона). Об ассоциации аллелей (и) или генотипов с предрасположенностью к изучаемой патологии судили по величине отношения шансов (ОШ). Границы 95% доверительного интервала (ДИ, CI) вычисляли методом В. Woolf. Значения уровня $p < 0,05$ рассматривались как статистически значимые.

Результаты исследования и обсуждение

В результате молекулярно-генетического исследования определены все аллели и генотипы выбранного полиморфизма генов как в группе больных острым вирус-индуцированным бронхоолитом, так и у здоровых исследуемых. Распределение частот аллелей и генотипов подчиняется закону Харди – Вайнберга.

Для выявления ассоциации изучаемого генетического полиморфизма с развитием острого бронхоолита нами проведен расчет индивидуального участия каждого полиморфного маркера в формировании рисков развития заболевания (табл. 1).

Значимое различие частот в клинической группе по сравнению с контролем показали аллели и гетерозиготные генотипы: IL-10-592C>A (rs1800872), IL-10-819C>T (rs1800871), IL-17A-197G>A (rs2275913), IL-17F-161His>Arg (rs763780), TLR-6 249Ser>Pro (rs5743810), TNF- α 308 G>A (rs1800629).

Для оценки степени участия исследуемых SNP в развитии тяжести течения заболевания и формировании осложнений нами проведено сравнение распределения частот генотипов и аллелей исследуемых полиморфизмов генов среди больных острым вирусным бронхоолитом в зависимости от тяжести течения и наличия осложнений в виде бактериальной пневмонии.

В результате удалось установить, что статистически значимые различия распределения частот гено-

Таблица 1

Распределение частот генотипов и аллелей исследуемых полиморфизмов генов иммунного ответа среди больных острым бронхолитом и группы контроля

Генотипы и аллели исследуемого SNP, абс. (%)	Острый вирусный бронхолит, n = 106	Контрольная группа, n = 100	χ^2	p	Отношение шансов; 95% ДИ
<i>IL-4 C589T (rs2243250)</i>					
CC	30 (28,3%)	34 (34%)	1,69	0,43	0,77; 0,42 – 1,38
CT	68 (64,2%)	62 (62%)			
TT	8 (7,3%)	4 (4%)			
C	128 (60,4%)	130 (65%)	0,94	0,33	0,82; 0,55 – 1,22
T	84 (39,6%)	7 (35%)			
<i>IL-10 G1082A (rs1800896)</i>					
GG	42 (39,6%)	40 (40%)	0,58	0,75	0,98; 0,56 – 1,72
GA	60 (56,6%)	58 (58%)			
AA	4 (3,8%)	2 (2%)			
G	144 (67,9%)	138 (69%)	0,06	0,81	0,95; 0,63 – 1,44
A	68 (32,1%)	62 (31%)			
<i>IL-10 C592A (rs1800872)</i>					
CC	41 (38,7%)	24 (24%)	16,13	0,0003*	2,00; 1,09 – 3,65
CA	62 (58,5%)	57 (57%)			
AA	3 (2,8%)	19 (19%)			
C	144 (67,9%)	105 (52,5%)	10,24	0,001*	1,92; 1,28 – 2,86
A	68 (32,1%)	95 (47,5%)			
<i>IL-10 C819T (rs1800871)</i>					
CC	39 (36,8%)	26 (26%)	9,41	0,009*	1,66; 0,91 – 3,01
CT	51 (48,1%)	68 (68%)			
TT	16 (15,1%)	6 (6%)			
C	129 (60,8%)	120 (60%)	0,03	0,86	1,04; 0,70 – 1,54
T	83 (39,2%)	80 (40%)			
<i>TNF-α G308A (rs1800629)</i>					
GG	70 (66%)	31 (31%)	25,75	0,000003*	4,33; 2,41 – 7,76
GA	36 (34%)	68 (68%)			
AA	0	1 (1%)			
G	176 (83%)	130 (65%)	17,49	0,000003*	2,63; 1,66 – 4,18
A	36 (17%)	70 (35%)			
<i>IL-17 A G197A (rs2275913)</i>					
GG	42 (39,6%)	25 (25%)	13,35	0,001*	1,97; 1,08 – 3,58
GA	50 (47,2%)	71 (71%)			
AA	14 (13,2%)	4 (4%)			
G	134 (63,2%)	121 (60,5%)	0,32	0,57	1,12; 0,75 – 1,67
A	78 (36,8%)	79 (39,5%)			
<i>IL-17 F His161Arg (rs763780)</i>					
His His	74 (69,9%)	42 (42%)	16,18	0,0003*	3,19; 1,80 – 5,67
His Arg	31 (29,2%)	56 (56%)			
Arg Arg	1 (0,9)	2 (2%)			
His	179 (84,4%)	140 (70%)	12,27	0,0005*	2,32; 1,44 – 3,75
Arg	33 (15,6%)	60 (30%)			

Генотипы и аллели исследуемого SNP, абс. (%)	Острый вирусный бронхолит, n = 106	Контрольная группа, n = 100	χ^2	p	Отношение шансов; 95% ДИ
<i>TLR-2 Arg753Gln (rs5743708)</i>					
Arg Arg	97 (91,5%)	94 (94%)	0,47	0,79	0,69; 0,24 – 2,01
Arg Gln	9 (8,5%)	6 (6%)			1,45; 0,50 – 4,24
Gln Gln	0	0			0,94; 0,02 – 48,01
Arg	203 (95,8%)	194 (97%)	0,45	0,5	0,70; 0,24 – 2,00
Gln	9 (4,2%)	6 (3%)			1,43; 0,50 – 4,10
<i>TLR-6 Ser753Pro (rs5743810)</i>					
Ser Ser	10 (9,4%)	2 (2%)	15,30	0,0005*	5,10; 1,09 – 23,91
Ser Pro	51 (48,1%)	30 (30%)			2,16; 1,22 – 3,84
Pro Pro	45 (42,5%)	68 (68%)			0,35; 0,20 – 0,61
Ser	71 (33,5%)	34 (17%)	14,74	0,0001*	2,46; 1,54 – 3,92
Pro	141 (66,5%)	166 (83%)			0,41; 0,26 – 0,65

* – различия статистически значимы по сравнению с контролем.

типов и аллелей исследуемых SNP между группами с разной тяжестью бронхолита наблюдались лишь в отношении IL10-592C>A (rs1800872) (табл. 2).

При тяжелом течении бронхолита у детей чаще регистрировался генотип CC полиморфизма IL10-592C>A (rs1800872), а мутантный генотип

Таблица 2

Распределение частот генотипов и аллелей исследуемых полиморфизмов генов иммунного ответа среди больных острым вирусным бронхолитом в зависимости от тяжести течения заболевания

Генотипы и аллели исследуемого SNP, абс. (%)	Тяжелый острый вирусный бронхолит, n = 34	Нетяжелый острый вирусный бронхолит, n = 72	χ^2	p	Отношение шансов; 95% ДИ
<i>IL-4 C589T (rs2243250)</i>					
CC	10 (29,4%)	20 (27,8%)	1,69	0,63	1,08; 0,44 – 2,66
CT	20 (58,8%)	46 (63,9%)			1,04; 0,44 – 2,43
TT	2 (5,8%)	6 (8,3%)			0,69; 0,13 – 3,60
C	42 (61,8%)	86 (59,7%)	0,21	0,9	1,09; 0,60 – 1,97
T	26 (38,2%)	58 (40,3%)			0,92; 0,51 – 1,66
<i>IL-10 G1082A (rs1800896)</i>					
GG	11 (32,4%)	30 (41,7%)	1,26	0,53	0,67; 0,28 – 1,58
GA	21 (61,8%)	40 (55,6%)			1,29; 0,56 – 2,97
AA	2 (5,8%)	2 (2,8%)			2,19; 0,29 – 1,23
G	43 (63,2%)	100 (69,4%)	0,81	0,37	0,76; 0,41 – 1,39
A	25 (36,8%)	44 (30,6%)			1,32; 0,72 – 2,43
<i>IL-10 C592A (rs1800872)</i>					
CC	15 (44,1%)	27 (37,5%)	7,57	0,02*	1,32; 0,57 – 3,01
CA	16 (47,1%)	45 (62,5%)			0,53; 0,23 – 1,22
AA	3 (8,8%)	0			16,11; 0,81 – 121,22
C	46 (67,6%)	99 (68,8%)	0,03	0,87	0,95; 0,51 – 1,76
A	22 (32,4%)	45 (31,3%)			1,05; 0,57 – 1,95
<i>IL-10 C819T (rs1800871)</i>					
CC	10 (29,4%)	29 (40,3%)	1,78	0,41	0,62; 0,26 – 1,48
CT	17 (50%)	34 (47,2%)			1,12; 0,49 – 2,53
TT	7 (20,6%)	9 (12,5%)			1,81; 0,61 – 5,37

Генотипы и аллели исследуемого SNP, абс. (%)	Тяжелый острый вирусный бронхолит, n = 34	Нетяжелый острый вирусный бронхолит, n = 72	χ^2	p	Отношение шансов; 95% ДИ
C	37 (54,4%)	92 (63,9%)	1,74	0,19	0,67; 0,38 – 1,21
T	31 (45,6%)	52 (36,1%)			1,48; 0,82 – 2,26
<i>TNF-α G308A (rs1800629)</i>					
GG	19 (55,9%)	51 (70,8%)	2,30	0,32	0,52; 0,22 – 1,22
GA	15 (44,1%)	21 (29,2%)			1,92; 0,82 – 4,47
AA	0	0			2,10; 0,04 – 108,15
G	53 (77,9%)	123 (85,4%)	1,83	0,18	0,60; 0,29 – 1,26
A	15 (22,1%)	21 (14,6%)			1,66; 0,79 – 3,46
<i>IL-17 A G197A (rs2275913)</i>					
GG	15 (44,1%)	27 (37,5%)	0,98	0,61	1,32; 0,57 – 3,01
GA	16 (47,1%)	34 (47,2%)			0,99; 0,44 – 2,25
AA	3 (8,8%)	11 (15,3%)			0,54; 0,14 – 2,07
G	46 (67,6%)	88 (61,1%)	0,85	0,36	1,33; 0,72 – 2,45
A	22 (32,4%)	56 (38,9%)			0,89; 0,41 – 1,38
<i>IL-17 F His161Arg (rs763780)</i>					
His His	22 (64,7%)	52 (72,2%)	1,29	0,53	0,71; 0,29 – 1,69
His Arg	12 (35,3%)	19 (26,4%)			1,52; 0,63 – 3,66
Arg Arg	0	1 (1,4%)			0,69; 0,03 – 17,40
His	56 (82,4%)	123 (85,4%)	0,33	0,57	0,80; 0,37 – 1,73
Arg	12 (17,6%)	21 (14,6%)			1,26; 0,58 – 2,73
<i>TLR-2 Arg753Gln (rs5743708)</i>					
Arg Arg	29 (85,3%)	68 (94,4%)	2,49	0,29	0,34; 0,09 – 1,36
Arg Gln	5 (14,7%)	4 (5,6%)			2,93; 0,73 – 11,71
Gln Gln	0	0			2,10; 0,04 – 108,15
Arg	63 (92,6%)	140 (97,2%)	2,38	0,12	0,36; 0,09 – 1,39
Gln	5 (7,4%)	4 (2,8%)			2,78; 0,72 – 10,69
<i>TLR-6 Ser753Pro (rs5743810)</i>					
Ser Ser	4 (11,8%)	6 (8,3%)	3,80	0,15	1,47; 0,39 – 5,58
Ser Pro	12 (35,3%)	40 (55,6%)			0,44; 0,19 – 1,01
Pro Pro	18 (52,9%)	26 (36,1%)			1,99; 0,87 – 4,55
Ser	20 (29,4%)	52 (36,1%)	0,92	0,34	0,74; 0,40 – 1,37
Pro	48 (70,6%)	92 (63,9%)			1,36; 0,73 – 2,53

* – различия статистически значимы между группами с тяжелым и нетяжелым течением бронхолита.

(AA) выявлялся исключительно в этой группе больных, увеличивая риск развития тяжелого заболевания в 16,11 раз (ОШ = 16,11; 95% ДИ 0,81 – 121,22, p = 0,02).

Статистически значимые различия в распределении частот генотипов и аллелей при сравнении групп с неосложненным и осложненным течением бронхолита бактериальной пневмонией обозначены для одного их изученных нами SNP – IL-10 819 C>T (rs1800871) (табл. 3).

При осложненном течении бронхолита реже регистрировались генотипы CC и CT полиморфизма IL10-819C>T (rs1800871), при этом мутантный

генотип (TT) в данной группе выявлялся на 85,7% чаще относительно группы сравнения, увеличивая риск развития бактериальной пневмонии более чем в 40 раз (ОШ = 41,46; 95% ДИ 8,42 – 204,12, p = 0,0001).

Как известно, все исследованные молекулы являются важными участниками иммунного ответа на внедрение в организм инфекционного патогена, при этом цитокины и толл-подобные рецепторы являются последовательными звеньями одной цепи. TLR-6 функционально взаимодействует с толл-подобным рецептором 2 (TLR-2), опосредуя клеточный ответ на грамположительные бакте-

Распределение частот генотипов и аллелей исследуемых полиморфизмов генов иммунного ответа среди больных острым вирусным бронхитом в зависимости от наличия осложнений (бактериальная пневмония)

Генотипы и аллели исследуемого SNP, абс. (%)	Наличие осложнений, n = 27	Отсутствие осложнений, n = 79	χ^2	p	Отношение шансов; 95% ДИ
<i>IL-4 C589T(rs2243250)</i>					
CC	10 (37%)	20 (25,3%)	3,72	0,16	1,74; 0,68 – 4,40
CT	17 (63%)	51 (64,6%)			
TT	0	8 (10,1%)			
C	37 (68,5%)	91 (57,6%)	2,01	0,16	1,60; 0,83 – 3,09
T	17 (31,5%)	67 (42,4%)			
<i>IL-10 G1082A (rs1800896)</i>					
GG	12 (44,5%)	29 (36,7%)	2,14	0,34	1,38; 0,57 – 3,35
GA	13 (48,1%)	48 (56,0,8%)			
AA	2 (7,4%)	2 (2,5%)	0,04	0,85	3,08; 0,41 – 23,02
G	37 (68,5%)	106 (67,1%)			
A	17 (31,5%)	52 (32,9%)			
<i>IL-10 C592A (rs1800872)</i>					
CC	8 (29,6%)	34 (43%)	3,78	0,15	0,56; 0,22 – 1,42
CA	17 (63%)	44 (55,7%)			
AA	2 (7,4%)	1 (1,3%)	1,78	0,18	6,24; 0,54 – 71,76
C	33 (61,1%)	112 (70,9%)			
A	21 (38,9%)	46 (29,1%)			
<i>IL-10 C819T (rs1800871)</i>					
CC	7 (25,9%)	32 (40,5%)	38,64	0,0001*	0,51; 0,19 – 1,36
CT	6 (22,2%)	45 (57%)			
TT	14 (51,9%)	2 (2,5%)	17,25	0,0001*	41,46; 8,42 – 204,12
C	20 (37%)	109 (69%)			
T	14 (63%)	49 (31%)			
<i>TNF-α G308A (rs1800629)</i>					
GG	17 (63%)	53 (67%)	0,15	0,93	0,83; 0,34 – 2,07
GA	10 (37%)	26 (33%)			
AA	0	0	0,12	0,73	2,89; 0,06 – 149,23
G	44 (81,5%)	132 (83,5%)			
A	10 (18,5%)	26 (16,5%)			
<i>IL-17 A G197A (rs2275913)</i>					
GG	11 (40,7%)	31 (39,2%)	1,10	0,58	1,06; 0,44 – 2,59
GA	14 (51,9%)	36 (45,6%)			
AA	2 (7,4%)	12 (15,2%)	0,37	0,54	0,45; 0,09 – 2,14
G	36 (66,7%)	98 (62%)			
A	18 (33,3%)	60 (38%)			
<i>IL-17 F His161Arg (rs763780)</i>					
His His	19 (70,4%)	55 (69,6%)	0,35	0,84	1,04; 0,40 – 2,69
His Arg	8 (29,6%)	23 (29,1%)			
Arg Arg	0	1 (1,3%)	0,03	0,86	0,95; 0,04 – 24,05
His	46 (85,2%)	133 (84,2%)			
Arg	8 (14,8%)	25 (15,8%)			

Генотипы и аллели исследуемого SNP, абс. (%)	Наличие осложнений, n=27	Отсутствие осложнений, n=79	χ^2	p	Отношение шансов; 95% ДИ
<i>TLR-2 Arg753Gln (rs5743708)</i>					
Arg Arg	25 (92,6%)	72 (91,1%)	0,05	0,97	1,22; 0,24 – 6,24
Arg Gln	2 (7,4%)	7 (8,9%)			
Gln Gln	0	0			
Arg	52 (96,3%)	151 (95,6%)	0,05	0,82	1,21; 0,24 – 5,99
Gln	2 (3,7%)	7 (4,4%)			
<i>TLR-6 Ser753Pro (rs5743810)</i>					
Ser Ser	2 (7,4%)	10 (12,7%)	0,71	0,7	0,55; 0,11 – 2,70
Ser Pro	13 (48,2%)	39 (49,4%)			
Pro Pro	12 (4,4%)	30 (37,9%)			
Ser	17 (31,5%)	59 (37,3%)	0,60	0,44	0,77; 0,40 – 1,49
Pro	37 (68,5%)	99 (62,7%)			

* – различия статистически значимы между группами с осложненным и неосложненным течением бронхопневмонии.

рии, микоплазмы, грибы, некоторые вирусы и простейшие [16], в свою очередь, запуская выработку макрофагами провоспалительных цитокинов, в частности, IL-17, который стимулирует синтез IL-6, IL-12 и играет важную роль в поддержании воспалительного процесса [17]. Именно он активирует выработку следующего звена процесса – противовоспалительного цитокина IL-10, блокирующий эффект IL-17 является мощным ингибитором цитотоксичности альвеолярных макрофагов, но за счет иммунодепрессивного влияния может приводить к длительному течению и к хронизации инфекционного процесса [18].

Различные варианты полиморфизма генов данных молекул могут приводить к разным версиям клинического течения бронхопневмонии, а также к разным исходам заболевания. Так, развитие фибротических изменений в легких, формирование хронических бронхообструктивных заболеваний после перенесенного бронхопневмонии связывают с воздействием IL-10 [19 – 21].

A. Holster et al. отметили зависимость наличия IL10 rs1800890 AA и вариант IL10 rs1800896 AA с частотой развития риновирусного бронхопневмонии. Бронхопневмония данной этиологии среди детей носителей выявленных генотипов встречался в 2,4 раза чаще по сравнению с контролем [22].

В ходе нашего исследования выявлено, что среди больных в 1,4 раза чаще выявлялась аллель С и генотип СС гена IL10-592С>А (rs1800872) по сравнению с контрольной группой ($\chi^2 = 10,24$; $p = 0,001$ и $\chi^2 = 16,13$; $p = 0,003$), при этом мутантный генотип (АА) не связан с риском развития бронхопневмонии (ОШ = 0,12; 95% ДИ 0,04 – 0,43, $p = 0,0003$). Генотип АА гена IL10-592С>А (rs1800872) регистрировался исключительно среди детей при тяжелом течении заболевания, увеличивая риск его возникновения более чем в 16 раз ($p = 0,02$). Вклад полиморфизма

гена IL10-592С>А (rs1800872) на вероятность развития бактериальной пневмонии как осложнение острого бронхопневмонии не выявлен ($p = 0,15$). Такая тенденция может быть обусловлена сниженной функцией IL-10 либо его недостаточной концентрацией в крови в качестве противовоспалительного цитокина ввиду определенного варианта SNP гена.

Встречаемость в клинической группе носителей генотипа СС SNP-полиморфизма IL10-819С>Т (rs1800871) относительно контроля была выше на 33%, носителей мутантного генотипа ТТ – на 62,5%, увеличивая риск развития острого бронхопневмонии, соответственно, в 1,66 (95% ДИ 0,91 – 3,01) и 2,79 раз (95% ДИ 1,04 – 7,43), $p = 0,009$. Наше исследование продемонстрировало, что SNP IL10-819С>Т (rs1800871) не показал статистического значения в формировании тяжести бронхопневмонии. При этом генотип ТТ данного полиморфизма на 600% чаще выявлялся при осложненном течении заболевания, увеличивая риск развития пневмонии более чем в 40 раз (ОШ = 41,46; 95% ДИ 8,42 – 204,12, $p < 0,0001$). В целом, носители аллели С имели повышенный риск развития острого бронхопневмонии по сравнению с популяцией (OR = 1,92; CI 95%: 1,28 – 2,86; $p = 0,001$).

Исследования, ранее проведенные в Тайване и Китае, подтверждают ассоциацию аллели С генов IL10-592С>А (rs1800872), IL10-819С>Т (rs1800871) и генотипа G/G IL-17A-197G>А (rs2275913) с риском развития осложнений (острый респираторный дистресс-синдром) при ОРВИ [23, 24].

Имеются сведения о важности количества продуцированного IL-17 в сыворотке больного, отмечается прямая связь высокого содержания цитокина в крови с тяжелым течением бронхопневмонии [25 – 27]. Проведенное нами исследование полиморфизма генов IL-17A-197G>А (rs2275913), IL-17F-

161His>Arg (rs763780) показало, что в контрольной группе гетерозиготные генотипы встречались чаще в 1,8 и 1,42 раза соответственно ($p=0,001$; $p=0,003$). Наличие нормальной гомозиготы ассоциируется с риском развития заболевания в случае гена IL-17A-197G>A (rs2275913) (OR = 1,97 [CI 95%: 1,08 – 3,58]), гена IL-17F-161His>Arg (rs763780) (OR = 3,19 [CI 95%: 1,80 – 5,67]). Мутантный генотип полиморфизма гена IL-17A-197G>A (rs2275913) встречался в группе больных вирусным бронхолитом на 250% чаще группы сравнения, увеличивая риск развития бронхолита в 3,65 раза 95% (ДИ 1,16 – 11,50, $p=0,001$).

Влияние однонуклеотидного полиморфизма TLR1 rs5743618, TLR2 rs5743708, TLR6 rs5743810 и TLR10 rs4129009 (подсемейство TLR2) и TLR3 rs3775291, TLR4 rs4986790, TLR7 rs179008, TLR8 rs2407992 и TLR 9 rs187084 на течение острого бронхолита и на функцию легких у реконвалесцентов в катамнезе продемонстрировано в исследовании E. Lauhkonen et al. (2016). Среди 9 изученных TLR только TLR7 rs179008 показал ассоциации с дефицитом функции легких после бронхолита, а полиморфизм TLR4 rs4986790 и TLR6 rs5743810 – с тяжелым течением самого заболевания [28]. В ходе экспериментов на мышах выявлено, что сигнализация TLR2 и TLR6 в лейкоцитах может активировать врожденный иммунитет против РСВ, стимулируя фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6 [29].

У детей сравниваемых групп (контроль, клиническая группа) в нашей работе выявлены статистически значимые отличия в распространенности всех искомым генотипов гена TLR-6-249Ser>Pro (rs5743810): генотип SerSer встречался в клинической группе в 5 раз чаще, гетерозигота – в 1,7 раза чаще, увеличивая вероятность развития бронхолита в 5,1 и 2,16 раза соответственно ($p=0,0005$). Следовательно, ассоциация развития бронхолита связана с наличием аллели Ser (OR = 2,46 [CI 95%: 1,54 – 3,92]). Мутантная гомозигота на 51,1% преобладала среди лиц контрольной группы, вероятно, имея протективное значение в предрасположенности к болезни (OR = 0,35 [CI 95%: 0,20 – 0,61]) и OR = 0,35 [CI 95%: 0,20 – 0,61]) – для носителей аллели Pro ($p=0,0001$).

В работах В. Puthothu et al. (2009) проведена корреляция между повышением в крови пациента TNF- α у носителей полиморфизма rs1799964, rs1799724, rs1800629 и выраженностью клинических проявлений тяжелого бронхолита, а также частотой развития у них бронхиальной астмы [30].

Исходя из полученных нами данных, шанс развития острого бронхолита выше у носителей генотипа GG исследуемого полиморфизма гена TNF- α -308G>A (rs1800629) (OR = 4,33; CI 95%: 2,41 – 7,76, $p<0,0001$), который встречается в 2,25 раза чаще в

основной группе, повышая вероятность развития бронхолита в 1,97 раза, тогда как гетерозиготный генотип и аллель А встречались чаще в группе контроля в 1,9 раза ($p<0,0001$) и могут быть рассмотрены как протективный признак заболевания OR = 0,24 [CI 95%: 0,14 – 0,43] и OR = 0,38 [CI 95%: 0,24-0,60] соответственно.

Таким образом, изучение генетического полиморфизма цитокинов, принимающих участие в миграции клеток, механизмах регуляции межклеточных взаимодействий, а также поиск генетических маркеров тяжести течения РСВ-инфекции и ее осложнений являются перспективными в теоретическом и практическом отношении. Полученные результаты позволят расширить представление о патогенезе острого вирус-индуцированного бронхолита у детей, установить генетические маркеры тяжелого и осложненного течения данного заболевания у детей, а также выявить группу пациентов для первоочередной вакцинации против РСВИ.

Выводы

1. Риск развития острого вирусного бронхолита повышен по сравнению со здоровой популяцией у носителей генотипов CC, CT гена IL10-819C>T (rs1800871), GG, AA гена IL-17A-197G>A (rs2275913), HisHis гена IL-17F-161His>Arg (rs763780), SerSer, SerPro гена TLR-6 249Ser>Pro (rs5743810), GG гена TNF- α 308 G>A (rs1800629).
2. Генотип TT гена IL10-819C>T (rs1800871) ассоциирован с высоким риском развития бактериальных осложнений (пневмонии) при вирусном бронхолите.
3. Носители генотипов AA, CC гена IL10-592C>A (rs1800872) имеют повышенный риск развития тяжелого течения вирусного бронхолита.

Литература

1. Баранов, А.А. Острый бронхолит. Современные подходы к диагностике и терапии / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, В.К. Таточенко // Педиатрическая фармакология. – 2015. – № 12 (4). – С. 441 – 446.
2. Chkhaidze I, Zirakishvili D. Acute viral bronchiolitis in infants (review). Georgian medical news. 2017 Mar; 264:43-50.
3. Al Shibli A, Nouredin MB, Al Amri A, et al. Epidemiology of Bronchiolitis in Hospitalized Infants at Tawam Hospital, Al Ain, United Arab Emirates. The Open Respiratory Medicine Journal. 2021 May; 15(1):7-13.
4. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция с поражением нижних дыхательных путей у госпитализированных пациентов первого года жизни / А.В. Богданова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10, № 1. – С. 59 – 61. – doi: 10.22625/2072-6732-2018-10-1-55-61.
5. Checchia PA, Paes B, Bont L, et al. Defining the Risk and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants with Congenital Heart Disease. Infect. Dis. Ther. 2017; 6:37-56.
6. Paes B, Fauroux B, Figueras-Aloy J, et al. Defining the Risk and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respi-

ratory Syncytial Virus Infection Among Infants with Chronic Lung Disease. *Infect. Dis. Ther.* 2016; 5:453-471.

7. Löwensteyn YN, Phijffer EWEM., Simons JVL, et al. Respiratory syncytial virus-related death in children with down syndrome: The RSV GOLD Study. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2020; 39:665-670.

8. Fan R, Wen B, Liu W, Zhang J, Liu C, Fan C, Qu X. Altered regulatory cytokine profiles in cases of pediatric respiratory syncytial virus infection. *Cytokine.* 2018 Mar;103:57-62. doi: 10.1016/j.cyto.2017.12.028. Epub 2018 Jan 8. PMID: 29324262; PMCID: PMC7130056.

9. Darbeheshti F, Mahdiannasser M, Uhal BD, et al. Inter-individual immunogenic variants: Susceptibility to coronavirus, respiratory syncytial virus and influenza virus. *Rev Med Virol.* 2021 Mar 16;e2189. doi: 10.1002/rmv.2234.

10. Marr N, Hirschfeld AF, Lam A, et al. Assessment of genetic associations between common single nucleotide polymorphisms in RIG-I-like receptor and IL-4 signaling genes and severe respiratory syncytial virus infection in children: a candidate gene case-control study. *PLoS One.* 2014 Jun 20;9(6):e100269. doi: 10.1371/journal.pone.0100269.

11. Patel JA, Nair S, Ochoa EE, et al. Interleukin-6⁻¹⁷ and tumor necrosis factor α^{308} polymorphisms enhance cytokine production by human macrophages exposed to respiratory viruses. *J Interferon Cytokine Res.* 2010 Dec;30(12):917-21. doi: 10.1089/jir.2010.0033.

12. Drysdale SB, Alcazar M, Wilson T, et al. Functional and genetic predisposition to rhinovirus lower respiratory tract infections in prematurely born infants. *Eur J Pediatr.* 2016 Dec;195(12):1943-1949. doi: 10.1007/s00431-016-2780-0.

13. Korppi M, Nuolivirta K, Lauhkonen E, et al. IL-10 gene polymorphism is associated with preschool atopy and early-life recurrent wheezing after bronchiolitis in infancy. *Pediatr Pulmonol.* 2017 Jan;52(1):14-20. doi: 10.1002/ppul.23489.

14. Lauhkonen E, Koponen P, Teräsjarvi J, et al. IL-10 Gene Polymorphisms Are Associated with Post-Bronchiolitis Lung Function Abnormalities at Six Years of Age. *PLoS One.* 2015 Oct 16;10(10):e0140799. doi: 10.1371/journal.pone.0140799.

15. Pinto LA, DE Azeredo Leitão LA, Mocellin M, et al. DE Souza AP. IL-8/IL-17 gene variations and the susceptibility to severe viral bronchiolitis. *Epidemiol Infect.* 2017 Mar;145(4):642-646. doi: 10.1017/S0950268816002648.

16. Щебляков, Д.В. Толл-подобные рецепторы (TLr) и их значение в опухолевой прогрессии / Д.В. Щебляков [и др.] // Acta Naturae (русскоязычная версия). — 2010. — № 3. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/toll-podobnyey-reseptory-tlr-i-ih-znachenie-v-opuholevoy-progressii> (дата обращения: 07.09.2021).

17. Ma WT, Yao XT, Peng Q, Chen DK. The protective and pathogenic roles of IL-17 in viral infections: friend or foe? *Open Biol.* 2019;9(7):190109. doi:10.1098/rsob.190109

18. Кузник, Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии / Б.И. Кузник. — Чита: Экспресс-издательство, 2010. — 832 с.

19. Steen EH, Wang X, Balaji S, Butte MJ, et al. The Role of the Anti-Inflammatory Cytokine Interleukin-10 in Tissue Fibrosis. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2020;9(4):184-198. doi:10.1089/wound.2019.1032.

20. Lauhkonen E, Koponen P, Teräsjarvi J, et al. IL-10 Gene Polymorphisms Are Associated with Post-Bronchiolitis Lung Function Abnormalities at Six Years of Age. *PLoS One.* 2015;10(10):e0140799. doi: 10.1371/journal.pone.0140799

21. Roh DE, Park SH, Choi HJ, Kim YH. Comparison of cytokine expression profiles in infants with a rhinovirus induced lower respiratory tract infection with or without wheezing: a comparison with respiratory syncytial virus. *Korean J Pediatr.* 2017;60(9):296-301. doi:10.3345/kjpp.2017.60.9.296.

22. Liu CH, Kuo SW, Ko WJ, et al. Early measurement of IL-10 predicts the outcomes of patients with acute respiratory distress syndrome receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Sci Rep.* 2017;7(1):1021. doi:10.1038/s41598-017-01225-1.

23. Xie M, Cheng B, Ding Y, et al. Correlations of IL-17 and NF- κ B gene polymorphisms with susceptibility and prognosis in acute respiratory distress syndrome in a chinese population. *Biosci Rep.* 2019;39(2):BSR20181987. doi: 10.1042/BSR20181987

24. de Almeida Nagata DE, Demoor T, Ptaschinski C, et al. IL-27R-mediated regulation of IL-17 controls the development of respiratory syncytial virus-associated pathogenesis. *Am J Pathol.* 2014;184(6):1807-1818. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.02.004.

25. Schnoeller C, Roux X, Sawant D, et al. Attenuated Bordetella pertussis vaccine protects against respiratory syncytial virus disease via an IL-17-dependent mechanism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(2):194-202. doi: 10.1164/rccm.201307-1227OC

26. Mebratu YA, Tesfaigzi Y. IL-17 Plays a Role in Respiratory Syncytial Virus-induced Lung Inflammation and Emphysema in Elastase and LPS-injured Mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2018;58(6):717-726. doi: 10.1165/rcmb.2017-0265OC

27. Lauhkonen E, Koponen P, Vuononvirta J, et al. Gene Polymorphism of Toll-Like Receptors and Lung Function at Five to Seven Years of Age after Infant Bronchiolitis. *PLoS One.* 2016 Jan 7;11(1):e0146526. doi: 10.1371/journal.pone.0146526.

28. Murawski MR, Bowen GN, Cerny AM, et al. Respiratory syncytial virus activates innate immunity through Toll-like receptor 2. *J Virol.* 2009;83(3):1492-1500. doi: 10.1128/JVI.00671-08.

29. Puthothu B, Bierbaum S, Kopp MV, et al. Association of TNF-alpha with severe respiratory syncytial virus infection and bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009 Mar;20(2):157-63. doi: 10.1111/j.1399-3038.2008.00751.x.

References

1. Baranov, A.A. Acute bronchiolitis. Modern approaches to diagnosis and therapy / A.A. Baranov, L.S. Namazova-Baranova, V.K. Tatochenko // *Pediatric Pharmacology.* — 2015. — № 12 (4). — P. 441 — 446 (In Russ).

2. Chkhaidze I, Zirakishvili D. Acute viral bronchiolitis in infants (review). *Georgian medical news.* 2017 Mar; 264:43-50.

3. Al Shibli A, Nouredin MB, Al Amri A, et al. Epidemiology of Bronchiolitis in Hospitalized Infants at Tawam Hospital, Al Ain, United Arab Emirates. *The Open Respiratory Medicine Journal.* 2021 May; 15(1):7-13.

4. Respiratory syncytial viral infection with lower respiratory tract damage in hospitalized patients of the first year of life / A.V. Bogdanova [et al.] // *Journal of Infectology.* — 2018. — Т. 10, № 1. — P. 59 — 61. doi: 10.22625/2072-6732-2018-10-1-55-61 (In Russ).

5. Checchia PA, Paes B, Bont L, et al. Defining the Risk and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants with Congenital Heart Disease. *Infect. Dis. Ther.* 2017; 6:37-56.

6. Paes B, Fauroux B, Figueras-Aloy J, et al. Defining the Risk and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants with Chronic Lung Disease. *Infect. Dis. Ther.* 2016; 5:453-471.

7. Löwensteyn YN, Phijffer EWEM., Simons JVL, et al. Respiratory syncytial virus-related death in children with down syndrome: The RSV GOLD Study. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2020; 39:665-670.

8. Fan R, Wen B, Liu W, Zhang J, Liu C, Fan C, Qu X. Altered regulatory cytokine profiles in cases of pediatric respiratory syncytial virus infection. *Cytokine.* 2018 Mar;103:57-62. doi:

10.1016/j.cyto.2017.12.028. Epub 2018 Jan 8. PMID: 29324262; PMCID: PMC7130056.

9. Darbeheshti F, Mahdiannasser M, Uhal BD, et al. Inter-individual immunogenic variants: Susceptibility to coronavirus, respiratory syncytial virus and influenza virus. *Rev Med Virol.* 2021 Mar 16;e2189. doi: 10.1002/rmv.2234.

10. Marr N, Hirschfeld AF, Lam A, et al. Assessment of genetic associations between common single nucleotide polymorphisms in RIG-I-like receptor and IL-4 signaling genes and severe respiratory syncytial virus infection in children: a candidate gene case-control study. *PLoS One.* 2014 Jun 20;9(6):e100269. doi: 10.1371/journal.pone.0100269.

11. Patel JA, Nair S, Ochoa EE, et al. Interleukin-6¹⁷ and tumor necrosis factor α^{30} polymorphisms enhance cytokine production by human macrophages exposed to respiratory viruses. *J Interferon Cytokine Res.* 2010 Dec;30(12):917-21. doi: 10.1089/jir.2010.0033.

12. Drysdale SB, Alcazar M, Wilson T, et al. Functional and genetic predisposition to rhinovirus lower respiratory tract infections in prematurely born infants. *Eur J Pediatr.* 2016 Dec;175(12):1943-1949. doi: 10.1007/s00431-016-2780-0.

13. Korppi M, Nuolivirta K, Lauhkonen E, et al. IL-10 gene polymorphism is associated with preschool atopy and early-life recurrent wheezing after bronchiolitis in infancy. *Pediatr Pulmonol.* 2017 Jan;52(1):14-20. doi: 10.1002/ppul.23489.

14. Lauhkonen E, Koponen P, Teräsjärvi J, et al. IL-10 Gene Polymorphisms Are Associated with Post-Bronchiolitis Lung Function Abnormalities at Six Years of Age. *PLoS One.* 2015 Oct 16;10(10):e0140799. doi: 10.1371/journal.pone.0140799.

15. Pinto LA, DE Azeredo Leitão LA, Mocellin M, et al. DE Souza AP. IL-8/IL-17 gene variations and the susceptibility to severe viral bronchiolitis. *Epidemiol Infect.* 2017 Mar;145(4):642-646. doi: 10.1017/S0950268816002648.

16. SHCheblyakov D. V., Logunov D. YU., Tuhvatulin A. I., SHmarov M. M., Narodickij B. S., Gincburg A. L. Toll-like receptors (TLr) and their significance in tumor progression // *Acta Naturae* (Russian version). 2010. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/toll-podobnye-retseptory-trl-i-ih-znachenie-v-opuholevoy-progressii> (date of request: 07.09.2021) (In Russ).

17. Ma WT, Yao XT, Peng Q, Chen DK. The protective and pathogenic roles of IL-17 in viral infections: friend or foe? *Open Biol.* 2019;9(7):190109. doi:10.1098/rsob.190109

18. Kuznik, B.I. Cellular and molecular mechanisms of regulation of the hemostasis system in normal and pathological conditions / B.I. Kuznik. — Chita: Express Publishing House, 2010. — 832 p. (In Russ).

19. Steen EH, Wang X, Balaji S, Butte MJ, et al. The Role of the Anti-Inflammatory Cytokine Interleukin-10 in Tissue Fibrosis. *Adv Wound Care* (New Rochelle). 2020;9(4):184-198. doi:10.1089/wound.2019.1032.

20. Lauhkonen E, Koponen P, Teräsjärvi J, et al. IL-10 Gene Polymorphisms Are Associated with Post-Bronchiolitis Lung Function Abnormalities at Six Years of Age. *PLoS One.* 2015;10(10):e0140799. doi: 10.1371/journal.pone.0140799

21. Roh DE, Park SH, Choi HJ, Kim YH. Comparison of cytokine expression profiles in infants with a rhinovirus induced lower respiratory tract infection with or without wheezing: a comparison with respiratory syncytial virus. *Korean J Pediatr.* 2017;60(9):296-301. doi:10.3345/kjp.2017.60.9.296.

22. Liu CH, Kuo SW, Ko WJ, et al. Early measurement of IL-10 predicts the outcomes of patients with acute respiratory distress syndrome receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Sci Rep.* 2017;7(1):1021. doi:10.1038/s41598-017-01225-1.

23. Xie M, Cheng B, Ding Y, et al. Correlations of IL-17 and NF- κ B gene polymorphisms with susceptibility and prognosis in acute respiratory distress syndrome in a chinese population. *Biosci Rep.* 2019;39(2):BSR20181987. doi: 10.1042/BSR20181987

24. de Almeida Nagata DE, Demoor T, Ptaschinski C, et al. IL-27R-mediated regulation of IL-17 controls the development of respiratory syncytial virus-associated pathogenesis. *Am J Pathol.* 2014;184(6):1807-1818. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.02.004.

25. Schnoeller C, Roux X, Sawant D, et al. Attenuated Bordetella pertussis vaccine protects against respiratory syncytial virus disease via an IL-17-dependent mechanism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(2):194-202. doi: 10.1164/rccm.201307-1227OC

26. Mebratu YA, Tesfaigzi Y. IL-17 Plays a Role in Respiratory Syncytial Virus-induced Lung Inflammation and Emphysema in Elastase and LPS-injured Mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2018;58(6):717-726. doi: 10.1165/rcmb.2017-0265OC

27. Lauhkonen E, Koponen P, Vuononvirta J, et al. Gene Polymorphism of Toll-Like Receptors and Lung Function at Five to Seven Years of Age after Infant Bronchiolitis. *PLoS One.* 2016 Jan 7;11(1):e0146526. doi: 10.1371/journal.pone.0146526.

28. Murawski MR, Bowen GN, Cerny AM, et al. Respiratory syncytial virus activates innate immunity through Toll-like receptor 2. *J Virol.* 2009;83(3):1492-1500. doi: 10.1128/JVI.00671-08.

29. Puthothu B, Bierbaum S, Kopp MV, et al. Association of TNF-alpha with severe respiratory syncytial virus infection and bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009 Mar;20(2):157-63. doi: 10.1111/j.1399-3038.2008.00751.x.

Авторский коллектив:

Бочкарева Лариса Сергеевна — ассистент кафедры детских инфекций Читинской государственной медицинской академии; тел.: 8(3022) 32-00-85 (*114), e-mail: larisa.bochkareva.1992@mail.ru

Мироманова Наталья Анатольевна — заведующая кафедрой детских инфекций Читинской государственной медицинской академии, д.м.н., доцент; тел.: 8(3022)32-00-85(*114), e-mail: detinf-chita@mail.ru

Мироманов Александр Михайлович — заведующий кафедрой травматологии и ортопедии Читинской государственной медицинской академии, д.м.н., профессор; тел.: 8(3022)41-11-18; e-mail: miromanov_a@mail.ru