

УДК 616-91(616.21/.-233:616-008.61)]578.233.42:578.233.44

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-121-131

## РОЛЬ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ФОРМИРОВАНИИ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

А.С.Манукян, А.Г.Приходько

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии  
и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

**РЕЗЮМЕ.** Гиперреактивность дыхательных путей (ГРДП) – гетерогенное и комплексное нарушение, при котором возникает чрезмерное сужение дыхательных путей в ответ на действие различных экзо- и эндогенных стимулов. В данной статье представлена информация за последние пять лет, включающая 50 публикаций представленных в PubMed и Google Scholar, о наиболее распространенных вирусах, провоцирующих развитие гиперреактивности дыхательных путей у детей, включая респираторно-синцитиальный вирус, риновирус, метапневмовирус, вирусы гриппа и парагриппа, коронавирус SARS-CoV-2, аденовирус и бокавирус. Описывается ряд патофизиологических механизмов, с помощью которых вирусы повреждают респираторный эпителий и приводят к формированию инфекционной и постинфекционной гиперчувствительности бронхов. Подчеркнута роль гиперэкспрессии цитокинов и медиаторов воспаления в развитии ГРДП, особенно в раннем возрасте. Показано, что воспалительный процесс и сбалансированный иммунный ответ имеют решающее значение для смягчения тяжести заболевания, вызванного вирусами. Понимание молекулярных механизмов воспалительных реакций и иммунного ответа на острые респираторные вирусные инфекции может помочь разработать более эффективные методы профилактики и лечения респираторных заболеваний у детей.

*Ключевые слова:* гиперреактивность дыхательных путей, бронхиолит, цитокиновый профиль, цитокины, респираторные вирусы, вирус-индуцированная гиперреактивность дыхательных путей, РНК-вирусы, ДНК-вирусы.

## THE ROLE OF RESPIRATORY INFECTIONS IN THE FORMATION OF AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS IN CHILDREN

A.S.Manukyan, A.G.Prikhodko

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000,  
Russian Federation

**SUMMARY.** Airway hyperresponsiveness (AHR) is a heterogeneous and complex disorder characterized by excessive narrowing of the airways in response to various exogenous and endogenous stimuli. This article presents information from the last five years, including 50 publications from PubMed and Google Scholar, on the most common viruses that provoke the development of airway hyperresponsiveness in children, including respiratory syncytial virus, rhinovirus, metapneumovirus, influenza and parainfluenza viruses, SARS-CoV-2 coronavirus, adenovirus, and bocavirus. It describes a number of pathophysiological mechanisms by which viruses damage the respiratory epithelium and lead to the formation of infectious and post-infectious bronchial hypersensitivity. The role of hyperexpression of cytokines and inflammatory mediators in the development of AHR, especially in early childhood, is emphasized. It is shown that the inflammatory process and a balanced immune response are crucial for mitigating the severity of the disease caused by viruses. Understanding the molecular mechanisms of inflammatory reactions and the immune response to acute respiratory viral infections can help develop more effective methods for the prevention and treatment of respiratory diseases in children.

### Контактная информация

Айкуш Славиковна Манукян, аспирант, младший научный сотрудник, лаборатория механизмов вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.  
E-mail: doctor\_manukyan@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Aykush S. Manukyan, Postgraduate Student, Junior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: doctor\_manukyan@mail.ru

### Для цитирования:

Манукян А.С., Приходько А.Г. Роль респираторных инфекций в формировании гиперреактивности дыхательных путей у детей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.93. С.121–131.  
DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-121-131

### For citation:

Manukyan A.S., Prikhodko A.G. The role of respiratory infections in the formation of airway hyperresponsiveness in children. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (93):121–131 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-121-131

*Key words: airway hyperresponsiveness, bronchiolitis, cytokine profile, cytokines, respiratory viruses, virus-induced airway hyperresponsiveness, DNA viruses, RNA viruses.*

Гиперреактивность дыхательных путей (ГРДП) определяется как предрасположенность к чрезмерному сокращению бронхов в ответ на различные раздражающие стимулы, которые практически не оказывают влияния на здоровых людей [1]. Бронхиальная гиперреактивность служит отличительным признаком всех фенотипов бронхиальной астмы (БА), но может наблюдаться у детей и взрослых при других респираторных заболеваниях [1, 2]. Синдром свистящего дыхания у детей и продолжительный кашель клинически свидетельствуют о ГРДП [1]. В основе лежит повреждение респираторного эпителия, увеличение чувствительности рецепторов бронхов, что, в свою очередь, способствует возникновению кашлевого рефлекса под воздействием экзогенных и эндогенных факторов [2].

#### **Факторы, предрасполагающие к развитию гиперреактивности дыхательных путей**

К эндогенным факторам относят генетическую предрасположенность и атопию у ребенка. Геномные исследования показали, что риск возникновения ГРДП с переходом в БА возрастает у детей с семейным анамнезом атопии и БА [3]. Риск появления вирус-индуцированной ГРДП увеличивается у детей с атопией по сравнению со здоровыми. При атопии иммунный ответ на вирусную инфекцию является дефектным, с субоптимальной реакцией Т-хелперов 1-го типа (Th1) и сдвигом в сторону фенотипа Th2. Такая реакция может привести к неполному клиренсу вируса, персистенции воспаления и формированию ГРДП [3].

Экзогенные факторы, предрасполагающие к формированию гиперреактивности дыхательных путей у ребенка, включают пренатальное воздействие никотиновых и электронных сигарет, микробиом дыхательных путей при рождении, пассивное курение ребенка, загрязненный микроклимат, неблагоприятные условия окружающей среды, частые респираторные инфекции нижних дыхательных путей в раннем возрасте [2, 4]. В особой группе риска находятся дети, перенесшие тяжёлые респираторные инфекции в возрасте до 6 месяцев [4]. Курение матери во время беременности связано с такими последствиями для ребенка, как аномальное внутриутробное развитие легких, задержка роста плода, нарушение микробиома нижних дыхательных путей, синдром внезапной детской смерти [5, 6, 7]. Основными респираторными проявлениями у ребёнка, связанными с курением мамы, являются снижение лёгочной функции с уменьшением потока форсированного выдоха, нарушение мукоциллиарного транспорта [5, 6, 7]. Данные дети чаще подвержены инфицированию нижних дыхательных путей с рекуррентным бронхообструктивным синдромом и высоким риском развития БА [5, 6, 7].

#### **Вирус-индуцированная гиперреактивность дыхательных путей**

Острые респираторные инфекции являются серьёзным бременем общественного здравоохранения и ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире, особенно среди детей, пожилых людей и людей с ослабленным иммунитетом [8, 9]. Известно, что вирусные инфекции служат основной причиной ГРДП и обострений бронхиальной астмы, как у детей, так и у взрослых [10]. РНК-вирусы являются преобладающими этиологическими агентами респираторных инфекций, к ним относят респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), риновирус, метапневмовирус, вирусы парагриппа, гриппа, коронавирусы. ДНК-вирусы, вызывающие поражение дыхательных путей, встречаются реже и включают аденовирусы, бокавирусы и другие вирусы [11]. Респираторные инфекции обычно имеют сезонный характер и возникают в холодный период года. Механизмы, лежащие в основе сезонности респираторных вирусных инфекций, изучаются и обсуждаются на протяжении многих лет. Одна из гипотез, объясняющих данное явление, ассоциирована со скученностью и длительным пребыванием детей в общественных помещениях в холодное время года, что способствует более тесному контакту и передаче вирусов между детьми [12]. Другая гипотеза связана с изменениями в окружающей среде, например, снижением температуры и повышением влажности воздуха. Это может повышать стабильность и выживаемость вирионов вне организма человека [12]. Также предполагается, что переохлаждение организма увеличивает восприимчивость к вирусным инфекциям [12]. Кроме того, снижение солнечной инсоляции и, как следствие, дефицит витамина D, могут ослаблять иммунитет в зимний период [12]. Заболевания, вызываемые вышеуказанными вирусами, варьируют от простуды и ларинго-трахеобронхита до опасных для жизни инфекций нижних дыхательных путей, таких как бронхиолит, пневмония или острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [13]. Тяжесть каждой инфекции и её прогрессирование из верхних дыхательных путей в нижние зависят от внутренней вирулентности респираторного возбудителя, возможных коинфекций у ребенка, факторов, связанных с самим пациентом, таких как возраст, предрасположенность к бронхообструкции и ГРДП, наличие атопии и степени иммунодефицита [13]. В целом, влияние респираторных вирусов на формирование гиперреактивности дыхательных путей у детей может быть многофакторным и зависит от индивидуальных особенностей ребенка и его иммунной системы.

### Механизмы формирования вирус-индуцированной гиперреактивности дыхательных путей

При взаимодействии респираторных вирусов с эпителиальными клетками дыхательных путей вырабатываются противовирусные вещества, такие как интерфероны, лактоферрин,  $\beta$ -дефенсины, оксид азота, а также цитокины и хемокины, которые привлекают воспалительные клетки, влияя на адаптивный иммунитет [14]. Эти защитные механизмы обычно приводят к быстрой элиминации вируса. В тоже время респираторные вирусы вырабатывают противовирусные механизмы и стратегии, позволяющие обойти иммунный ответ.

Респираторные вирусы могут вызывать гиперреактивность дыхательных путей у детей опосредованно, в результате воспаления слизистой оболочки дыхательных путей, когда возникают отек тканей, гиперсекреция слизи, обструкция нижних дыхательных путей, что приводит к затрудненному дыханию [15]. Кроме этого, респираторные вирусы нарушают целостность респираторного эпителия, оказывая цитотоксическое действие, повышая межклеточную проницаемость и повреждая механизмы восстановления эпителия. [15]. В свою очередь, поврежденные клетки респираторного эпителия вырабатывают цитокины – алармины, включая тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP), интерлейкин (IL)-33 и IL-25, медиаторы эпителиального происхождения, участвующие в формировании бронхиальной гиперреактивности и астмы [16]. Алармины вызывают воспаление в респираторном тракте за счет рекрутирования воспалительных клеток и активации преимущественно цитокинов Th2 из различных эффекторных клеток [17], что способствует бронхоспазму, гиперпродукции слизи и инфильтрации слизистой бронхов воспалительными клетками [18]. Эпителиоциты дыхательных путей в ответ на респираторную инфекцию кроме аларминов могут продуцировать и другие провоспалительные медиаторы, например, такие как эотаксины, хемоаттрактант, регулируемый при активации, экспрессируемый и секретлируемый нормальными Т-клетками (RANTES), фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-6, IL-8 и IL-1 $\beta$  [19]. При воздействии вирусов на организм иммунная система реагирует на инфекцию выработкой цитокинов, хемокинов, факторов роста и других медиаторов воспаления, что усиливает гиперреактивность дыхательных путей [10, 15]. В результате, возникают благоприятные условия для вторичной бактериальной инфекции нижних дыхательных путей, которые способствуют ещё большему повреждению лёгких и ослаблению противовирусных механизмов.

#### Респираторно-синцитиальный вирус

Известно, что респираторно-синцитиальный вирус человека индуцирует выработку большого спектра цитокинов: IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , RANTES, интерферон (IFN)- $\beta$ , IFN- $\lambda$ 1, IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-17A, интерферон-

гамма-индуцированный белок (IP-10), моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), воспалительный белок макрофагов (MIP)-1 $\alpha$  [20, 21]. Эти и другие медиаторы воспаления, экспрессируемые в ответ на инфекцию РСВ, играют важную роль в регуляции иммунного ответа, воспалении и в борьбе с вирусной инфекцией. В то же время, их гиперэкспрессия приводит к повреждению респираторного эпителия и развитию осложнений в результате инфекции РСВ. В особой группе риска находятся новорожденные, дети с бронхолёгочной дисплазией (БЛД), низким весом и дети, перенесшие РСВ-ассоциированный бронхолит в возрасте до 6-ти месяцев [22]. В младенческом возрасте РСВ обычно коррелирует с мощным иммунным ответом в нижних дыхательных путях из-за дисбаланса провоспалительных и противовоспалительных цитокиновых реакций [23]. Преобладают цитокины Th2-типа, особенно повышаются уровни IL-4, IL-5 и IL-13, при этом снижается уровень цитокинов Th1, например таких, как интерферон IFN- $\gamma$ , IL-12 и TNF- $\alpha$ , способствуя тяжелому течению заболевания РСВ [23]. Более того, существуют исследования, которые свидетельствуют о повреждении дыхательных путей и формировании постинфекционной ГРДП спустя 30 лет после перенесенной респираторно-синцитиальной вирусной инфекции [24]. Все эти данные подтверждают, что сбалансированный ответ Th1/Th2 имеет решающее значение для смягчения тяжести заболевания, опосредованного РСВ.

#### Риновирус

По сравнению с респираторно-синцитиальным вирусом, цитотоксический эффект риновируса менее выражен [25]. Риновирус способствует выработке провоспалительных медиаторов, включая IL-6, IL-8, IP-10, RANTES, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), MCP-1, IFN- $\beta$  и IFN- $\lambda$  [26]. Провоспалительные цитокины и хемокины впоследствии привлекают различные воспалительные клетки, такие как нейтрофилы, моноциты и лимфоциты, которые при активации также продуцируют ряд цитокинов, хемокинов, матриксных металлопротеиназ, активных форм кислорода, что приводит к усилению воспалительной реакции в нижних дыхательных путях, бронхиальной гиперреактивности, как в острый, так и постинфекционный периоды заболевания [27].

#### Метапневмовирус

У детей дошкольного и школьного возраста причиной ГРДП и повышенного риска развития БА зачастую становится метапневмовирус. Вирус содействует продукции IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6, цитокинов – аларминов, IL-1 $\beta$ , активирует альвеолярные макрофаги, приводя к выраженному повреждению респираторного эпителия [28, 29, 30]. На мышинных моделях, инфицированных метапневмовирусом, было показано, что аль-

веолярные макрофаги, по-видимому, действуют как регуляторные клетки, которые усиливают репликацию вируса, клинические проявления заболевания, обструкцию дыхательных путей и повреждение альвеолярных стенок [29], что может привести к нарушению газообмена и развитию дыхательной недостаточности.

На аналогичных моделях, инфицированных респираторно-синцитиальным вирусом, альвеолярные макрофаги способствуют противовирусному врожденному иммунному ответу [29]. Таким образом, альвеолярные макрофаги участвуют в патогенезе метапневмовирусной инфекции человека, одновременно защищая от респираторно-синцитиальной вирусной инфекции. Известно, что повышенная выработка IL-1 $\beta$  связана с увеличением степени тяжести заболеванием метапневмовирусной инфекцией и сроков госпитализации [31]. IL-1 $\beta$  может опосредовать множественные воспалительные реакции, способствующие инфильтрации лёгочной ткани. Он способствует привлечению и активации нейтрофилов и макрофагов, повышению уровня простагландинов E2 и F2 $\alpha$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , которые, в свою очередь, усиливают воспалительные реакции и инфильтрацию легочной ткани [32].

#### Вирусы парагриппа

Вирусы парагриппа у детей с генетической предрасположенностью к БА в раннем возрасте могут индуцировать развитие свистящего дыхания и рекуррентного бронхообструктивного синдрома. По-видимому, абберрантная выработка различных цитокинов вследствие присоединения парагриппа, провоцирует вирус-индуцированную бронхиальную гиперреактивность [33]. В настоящее время на животных моделях показано, что при инфицировании вирусом парагриппа врожденные иммунные клетки демонстрируют сильную поляризацию экспрессии генов в сторону воспалительных реакций Th2 типа и оставляют транскриптомные следы, которые указывают на вирусную инфекцию, хроническое повреждение респираторного эпителия и ГРДП в постинфекционный период [33].

#### Вирусы гриппа

Как известно, вирусы гриппа порождают сезонные эпидемии, а вирусы гриппа А могут вызывать спорадические пандемии. В большинстве случаев инфицирование пациентов этими вирусами приводит к всевозможным осложнениям, начиная от вторичных бактериальных инфекций и заканчивая первичной вирусной пневмонией и бронхолитом [2]. Вирусы гриппа способны повреждать различные клетки дыхательных путей, включая клетки мерцательного эпителия, альвеолярные клетки I и II типов, иммунные клетки [2]. Конечный результат заболевания зависит от поражения конкретного типа клеток [2]. Тропизм вируса гриппа обусловлен его способностью связывать различные изоформы сиаловой кислоты, присутствующи-

щие на поверхности клеток нижних дыхательных путей, что приводит к более тяжелому поражению легких [34]. Известно, что вирус гриппа стимулирует выработку провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-12 и IL-8, IL-10, которые необходимы для рекрутирования и активации клеток врожденного иммунитета, таких как дендритные клетки (ДК), нейтрофилы, моноциты, макрофаги [35]. Вирусный антиген Н1N1 индуцирует большое количество IL-10 в слизистой оболочке дыхательных путей, что является самым высоким показателем среди всех значимых цитокинов [36]. Продукция TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  по механизму положительной обратной связи приводит к дальнейшей выработке цитокинов [35]. Поражение респираторного эпителия в основном обусловлено цитокиновым каскадом в ответ на репликацию вируса в пневмоцитах II типа, альвеолярных макрофагах, эндотелиальных клетках [37]. В свою очередь, активированные макрофаги и инфицированные дендритные клетки дополнительно вызывают массивный иммунный ответ и цитокиновый шторм [38].

#### Коронавирус SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2)

Заражение SARS-CoV-2 начинается с его связывания с белком ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) альвеолярных эпителиальных клеток, который индуцирует активацию врожденного и адаптивного иммунного ответа путем высвобождения и взаимодействия хемокинов, колониестимулирующих факторов, интерферонов, интерлейкинов и TNF- $\alpha$  [39]. Эти факторы повреждают респираторный эпителий и повышают проницаемость сосудов, определяя развитие COVID-19 [39]. Как известно, при COVID-19 значительно повышается выработка IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , MIP-1 $\beta$ , MCP-1, IL-5, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, IL-33, фактора роста гепатоцитов (HGF), IL-1RA, IL-7, IL-4 и IL8, эотоксина, что связано с различным клиническим течением COVID-19 [40, 41]. У детей COVID-19 в основном протекает в легкой или бессимптомной форме, однако при аномальной и интенсивной продукции цитокинов и иммунопатологических реакциях возникает «цитокиновый шторм» [42]. Действительно, «цитокиновый шторм» коррелирует с тяжестью и прогрессированием COVID-19 и может привести к серьезным осложнениям, таким как ОРДС и полиорганная недостаточность, которые являются основными причинами смертности от этого заболевания как у детей, так и взрослых [43]. Ещё одной особенностью является то, что SARS-CoV-2 длительно может персистировать в верхних дыхательных путях у детей, даже при асимптомном течении, что приводит к гипертрофии адено tonsиллярного аппарата, нарушению функции носового дыхания, вторичному инфицированию нижних дыхательных путей и бронхиальной гиперреактивности [44].

В целом РНК-вирусы хорошо индуцируют выра-

ботку цитокинов и способствуют возникновению и прогрессированию ГРДП.

### Аденовирусы

Аденовирусы человека являются видоспецифичными, в связи с чем, их изучение на животных моделях особенно проблематично. Из аденовирусов человека наиболее изучены аденовирусы вида В, обуславливающие тяжелую пневмонию и ОРДС у детей и взрослых [45]. Аденовирус В в респираторном эпителии вызывает гиперэкспрессию провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , а также хемокиновых лигандов 3 (CCL3) и CXCL10 (хемокиновый лиганд 10 с мотивом C-X-C, также известный как интерферон-гамма-индуцированный белок 10 или малый индуцируемый цитокин В10) [45]. Длительная активация этих цитокинов индуцирует экспрессию провоспалительных цитокинов таким образом, что запускает порочный круг воспаления и повреждения соседних тканей респираторного эпителия, провоцируя обструкцию дыхательных путей и бронхиальную гиперреактивность [46]. Можно предположить, что тяжесть естественного аденовирусного заболевания, по-видимому, напрямую коррелирует с количеством и продолжительностью продукции цитокинов и хемокинов в очаге воспаления.

### Бокавирусы

Бокавирусы обычно встречается у детей в возрасте от 6 до 24 месяцев, но иногда их обнаруживают у детей старше 5 лет и взрослых [47]. Бокавирусы часто формируют коинфекции с другими респираторными возбудителями, особенно с респираторно-синцитиальным вирусом, риновирусом, вирусами парагриппа и аденовирусом [47]. При этом известно, что дети с тяжелыми сопутствующими заболеваниями входят в особую группу риска. У детей с хроническими заболеваниями легких, врожденными пороками сердца, нервно-мышечными расстройствами, раком или иммунодефицитом, частота обнаружения первого генотипа бокавируса варьируются от 14% до 77% [48, 49]. Бокавирус индуцирует выработку IL-6, IL-8, IL-10, IL-13,

IL-33 и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) [50]. Экспрессия цитокинов Th2 может способствовать ГРДП и обострению БА [50].

В настоящее время появляется все больше доказательств того, что тяжелые респираторные инфекции могут изменить развитие и физиологию легких, увеличивая риск последующего развития ГРДП и БА. Более того, респираторные инфекции становятся наиболее частой причиной обострения БА, как у детей, так и у взрослых. Основным механизмом, с помощью которого это происходит, является репликация вируса в клетках респираторного эпителия и повреждение, запускающее каскад воспалительных реакций с участием гемопоэтических клеток, Th-клеток, а также секретируемых цитокинов, хемокинов, факторов роста и других медиаторов воспаления. Воспалительный процесс необходим для устранения инфекции, однако респираторные вирусы вырабатывают противовирусные механизмы и стратегии, позволяющие нарушать иммунный ответ и блокировать пути выработки интерферона, превращая защитную воспалительную реакцию в патологическую. В результате, возникает ГРДП как при вирусной инфекции, так и постинфекционный период.

### Заключение

Стремление к пониманию молекулярных механизмов воспалительных реакций и иммунного ответа на острые респираторные вирусные инфекции может помочь разработать более эффективные методы профилактики и лечения респираторных заболеваний у детей.

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

### Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

### Funding Sources

This study was not sponsored

### ЛИТЕРАТУРА

1. Maatta A.M., Malmberg L.P., Pelkonen A.S., Makela M.J. The link between early childhood lower airway symptoms, airway hyperresponsiveness, and school-age lung function // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2024. Vol.132, Iss.1. P.54–61.e5. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.10.006>
2. Clementi N., Ghosh S., De Santis M., Castelli M., Criscuolo E., Zandoni I., Clementi M., Mancini N. Viral respiratory pathogens and lung injury // *Clin. Microbiol. Rev.* 2021. Vol.34, Iss.3. P.e00103–e00120. <https://doi.org/10.1128/CMR.00103-20>
3. Stikker B.S., Hendriks R.W., Stadhouders R. Decoding the genetic and epigenetic basis of asthma // *Allergy.* 2023. Vol.78, Iss.4. P.940–956. <https://doi.org/10.1111/all.15666>
4. Koefoed H.J.L., Zwitserloot A.M., Vonk J.M., Koppelman G.H. Asthma, bronchial hyperresponsiveness, allergy and lung function development until early adulthood: a systematic literature review // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2021. Vol.32, Iss.6. P.1238–1254. <https://doi.org/10.1111/pai.13516>
5. Jenssen B.P., Walley S.C., Boykan R., Caldwell A.L., Camenga D. Protecting children and adolescents from tobacco and nicotine // *Pediatrics.* 2023. Vol.151, Iss.5. Article number:e2023061804. <https://doi.org/10.1542/peds.2023-061804>

6. Dai X., Gil G.F., Reitsma M.B., Ahmad N.S., Anderson J.A., Bisignano C., Carr S., Feldman R., Hay S.I., He J., Iannucci V., Lawlor H.R., Malloy M.J., Marczak L.B., McLaughlin S.A., Morikawa L., Mullany E.C., Nicholson S.I., O'Connell E.M., Okereke C., Sorensen R.J.D., Whisnant J., Aravkin A.Y., Zheng P., Murray C.J.L., Gakidou E. Health effects associated with exposure to secondhand smoke: a burden of proof study // *Nat. Med.* 2024. Vol.28, Iss.10. P.2045–2055. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01978-x>
7. Hashimoto K., Maeda H., Iwasa H., Kyozuka H., Maeda R., Kume Y., Ono T., Chishiki M., Sato A., Ogata Y., Murata T., Fujimori K., Shinoki K., Nishigori H., Yasumura S., Hosoya M. Tobacco exposure during pregnancy and infections in infants up to 1 year of age: the Japan environment and children's study // *J. Epidemiol.* 2023. Vol.33, Iss.10. P.489–497. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20210405>
8. Wang X., Li Y., Shi T., Bont L.J., Chu H.Y., Zar H.J., Wahi-Singh B., Ma Y., Cong B., Sharland E., Riley R.D., Deng J., Figueras-Aloy J., Heikkinen T., Jones M.H., Liese J.G., Markić J., Mejias A., Nunes V.C., Resch B., Satav A., Yeo K.T., Simões E.A.F., Nair H. Global disease burden of and risk factors for acute lower respiratory infections caused by respiratory syncytial virus in preterm infants and young children in 2019: a systematic review and meta-analysis of aggregated and individual participant data // *Lancet.* 2024. Vol.403, Iss.10433. P.1241–1253. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00138-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00138-7)
9. Gottlieb J. Community-acquired respiratory viruses // *Curr. Opin. Organ Transplant.* 2019. Vol.24, Iss.3. P.311–317. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000633>
10. Atwell J., Chico M., Vaca M., Arévalo-Cortes A., Karron R., Cooper Ph.J. Effect of infant viral respiratory disease on childhood asthma in a non-industrialized setting // *Clin. Transl. Allergy.* 2023. Vol.13, Iss.8. Article number:e12291. <https://doi.org/10.1002/ctt2.12291>
11. de Jesús Romero-Tapia S., Guzmán Priego C.G., Del-Río-Navarro B.E., Sánchez-Solis M. Advances in the relationship between respiratory viruses and asthma // *J. Clin Med.* 2023. Vol.12, Iss.17. Article number:5501. <https://doi.org/10.3390/jcm12175501>
12. Moriyama M., Hugentobler W.J., Iwasaki A. Seasonality of respiratory viral infections // *Annu. Rev. Virol.* 2020. Vol.7, Iss.1. P.83–101. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-012420-022445>
13. Yadav K.K., Awasthi S. Childhood pneumonia: what's unchanged, and what's new? // *Indian J. Pediatr.* 2023. Vol.90, Iss.7. P.693–699. <https://doi.org/10.1007/s12098-023-04628-3>
14. Martikainen M., Tossavainen T., Hannukka N., Roponen M. Pollen, respiratory viruses, and climate change: Synergistic effects on human health // *Environ Res.* 2023. Vol.219. Article number:115149. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.115149>
15. Hussain S.A., Mejias A., Ramilo O., Peeples M.E., Grayson M.H. Postviral atopic airway disease: pathogenesis and potential avenues for intervention // *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2019. Vol.15, Iss.1. P.49–58. <https://doi.org/10.1080/17446666X.2019.1541737>
16. Gauvreau G.M., Bergeron C., Boulet L., Cockcroft D.W., Côté A., Davis B.E., Leigh R., Myers I., O'Byrne P.M., Sehmi R. Sounding the alarm – the role of alarmin cytokines in asthma // *Allergy.* 2023. Vol.78, Iss.2. P.402–417. <https://doi.org/10.1111/all.15609>
17. Habib N., Pasha M.A., Tang D.D. Current understanding of asthma pathogenesis and biomarkers // *Cells.* 2022. Vol.11, Iss.17. Article number:2764. <https://doi.org/10.3390/cells11172764>
18. Williams T.C., Loo S., Nichol K.S., Reid A.T., Veerati P.A., Esneau C., Wark P.A.B., Grainge C.L., Knight D.A., Vincent T., Jackson C.L., Alton K., Shimkets R.A., Girkin J.L., Bartlett N.W. IL-25 blockade augments antiviral immunity during respiratory virus infection // *Commun. Biol.* 2022. Vol.5, Iss.1. Article number:415. <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03367-z>
19. Frey A., Lunding L.P., Ehlers J.C., Weckmann M., Zissler U.M., Wegmann M. More than just a barrier: the immune functions of the airway epithelium in asthma pathogenesis // *Front. Immunol.* 2020. Vol.11. Article number:761. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00761>
20. Lee C.Y., Sung C.H., Wu V.C., Chang Y.C., Chang J.C., Fang Y.P., Wang N.M., Chou T.Y., Chan Y.J. Clinical characteristics and differential cytokine expression in hospitalized Taiwanese children with respiratory syncytial virus and rhinovirus bronchiolitis // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2023. Vol.56, Iss.2. P.282–291. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.08.013>
21. Rosas-Salazar C., Chirkova T., Gebretsadik T., Chappell J.D., Peebles Jr R.S., Dupont W.D., Jadhao S.J., Gergen P.J. Respiratory syncytial virus infection during infancy and asthma during childhood in the USA (INSPIRE): a population-based, prospective birth cohort study // *Lancet.* 2023. Vol.401, Iss.10389. P.1669–1680. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00811-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00811-5)
22. Billard M., Bont L.J. The link between respiratory syncytial virus infection during infancy and asthma during childhood // *Lancet.* 2023. Vol.401, Iss.10389. P.1632–1633. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00672-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00672-4)
23. Agac A., Kolbe S.M., Ludlow M., Osterhaus Albert D.M.E., Meineke R., Rimmelzwaan G.F. Host responses to respiratory syncytial virus infection // *Viruses.* 2023. Vol.15, Iss.10. Article number:1999.

<https://doi.org/10.3390/v15101999>

24. Priante E., Cavicchiolo M.E., Baraldi E. RSV infection and respiratory sequelae // *Minerva Pediatr.* 2018. Vol.70, Iss.6. P.623–633. <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.18.05327-6>
25. Liew K.Y., Koh S.K., Hooi S.L., Lup Ng M.K., Chee H., Harith H.H., Israfi D.A., Ling Tham C.L. Rhinovirus-induced cytokine alterations with potential implications in asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis // *Front. Immunol.* 2022. Vol.13. Article number:782936. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.782936>
26. Hayashi Y., Sada M., Shirai T., Okayama K., Kimura R., Kondo M., Okodo M., Tsugawa T., Ryo A., Kimura H. Rhinovirus infection and virus-induced asthma // *Viruses.* 2022. Vol.14, Iss.12. Article number:2616. <https://doi.org/10.3390/v14122616>
27. Price A.S., Kennedy J.L. T-helper 2 mechanisms involved in human rhinovirus infections and asthma // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2022. Vol.129, Iss.6. P.681–691. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.08.015>
28. Myklebust A., Simpson M.R., Valand J., Langaas V.S., Jartti T., Døllner H., Risnes K. Bronchial reactivity and asthma at school age after early-life metapneumovirus infection // *ERJ Open Res.* 2024. Vol.10, Iss.1. Article number:00832-2023. <https://doi.org/10.1183/23120541.00832-2023>
29. Santos L.D., Antunes K.H., Muraro S.P., de Souza G.F., da Silva A.G., de Souza Felipe J., Zanetti L.C., Czepielewski R.S., Magnus K., Scotta M., Mattiello R., Maito F., de Souza A.P.D., Weinlich R., Ramirez Vinolo M.A., Porto B.N. TNF-mediated alveolar macrophage necroptosis drives disease pathogenesis during respiratory syncytial virus infection // *Eur. Respir. J.* 2021. Vol.57, Iss.6. Article number:2003764. <https://doi.org/10.1183/13993003.03764-2020>
30. Xiang W., Li L., Wang B., Ali A.F., Li W. Profiles and predictive value of cytokines in children with human metapneumovirus pneumonia // *Virol. J.* 2022. Vol.19. Article number:214. <https://doi.org/10.1186/s12985-022-01949-1>
31. Wu G., Zhang Y., Niu L., Hu Y., Yang Y., Zhao Y. Interleukin-1 $\beta$  promotes human metapneumovirus replication via activating the cGAS-STING pathway // *Virus. Res.* 2024. Vol.343. Article number:199344. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2024.199344>
32. Cioccarelli C., Sanchez-Rodriguez R., Angioni R., Venegas F.C., Bertoldi N., Munari F., Cattelan A., Molon B., Viola A. IL1beta promotes TMRSS2 expression and SARS-CoV-2 cell entry through the p38 MAPK-GATA2 axis // *Front. Immunol.* 2021. Vol.12. Article number:781352. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.781352>
33. Castro I.A., Yang Y., Gnazzo V., Kim D., Dyken S.J.V., López C.B. Murine parainfluenza virus persists in lung innate immune cells sustaining chronic lung pathology // *bioRxiv [Preprint]*. 2023. Article number:566103. <https://doi.org/10.1101/2023.11.07.566103>
34. Zhao C., Pu J. Influence of host sialic acid receptors structure on the host specificity of influenza viruses // *Viruses.* 2022. Vol.14, Iss.10. Article number:2141. <https://doi.org/10.3390/v14102141>
35. Mifsud E.J., Kuba M., Barr I.G. Innate immune responses to influenza virus infections in the upper respiratory tract // *Viruses.* 2021. Vol.13, Iss.10. Article number:2090. <https://doi.org/10.3390/v13102090>
36. Bant P., Owczarek W., Szczygielski K., Cierniak S., Kania J., Jurkiewicz D. Occurrence of IL-1, IL-10, CD25, CD40, and CD69 in the tissue of palatine tonsils // *Postepy Dermatol. Alergol.* 2022. Vol.39, Iss.1. P.182–188. <https://doi.org/10.5114/ada.2021.110285>
37. Ferreira A.C., Sacramento S.Q., Pereira-Dutra F.S., Fintelman-Rodrigues N., Silva P.P., Mattos M., de Freitas C.S., Martorelli A. de Melo G.R., Campos M.M., Azevedo-Quintanilha I.G., Carlos A.S., Emídio J.V., Garcia C.C., Bozza P.T., Bozza F.A., Souza T.M.L. Severe influenza infection is associated with inflammatory programmed cell death in infected macrophages // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2023. Vol.13. Article number:1067285. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1067285>
38. Short K.R., Kuiken T., Riel D.V. Role of endothelial cells in the pathogenesis of influenza in humans // *J. Infect. Dis.* 2019. Vol.220, Iss.11. P.1859–1860. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz349>
39. Kaur S., Bansal R., Kollimuttathuillam S., Gowda A.M., Singh B., Mehta D., Maroules M. The looming storm: blood and cytokines in COVID-19 // *Blood Rev.* 2021. Vol.46. Article number:100743. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100743>
40. Minkoff J.M., tenOever B. Innate immune evasion strategies of SARS-CoV-2 // *Nat. Rev. Microbiol.* 2023. Vol.21, Iss.3. P.178–194. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00839-1>
41. Chang S.H., Minn D., Kim S.W., Kim Y.K. Inflammatory markers and cytokines in moderate and critical cases of COVID-19 // *Clin. Lab.* 2021. Vol.67, Iss.9. P.2115–2120. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2021.210142>
42. Nathanielsz J., Toh Z.Q., Ha Do L.A., Mulholland K., Licciardi P.V. SARS-CoV-2 infection in children and implications for vaccination // *Pediatr. Res.* 2023. Vol.93, Iss.5. P.1177–1187. <https://doi.org/10.1038/s41390-022-02254-x>
43. Kunnumakkara A.B., Rana V., Parama D., Banik K., Girisa S., Henamayee S., Thakur K.K., Dutta U., Garodia P., Gupta S.C., Aggarwal B.B. COVID-19, cytokines, inflammation, and spices: how are they related? // *Life Sci.* 2021. Vol.284. Article number:119201. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119201>
44. de Lima T.M., Martins R.B., Miura C.S., Oliveira Souza M.V., Anzolini Cassiano M.H., Rodrigues T.S., Veras F.P., de Freitas Sousa J., Gomes R., de Almeida G.M., Melo S.R., da Silva G.C., Dias M., Capato C.F., Silva M.L., de Barros

Luiz V.E.D., Rodrigues Carezzi L., Zamboni D.S., de Melo Jorge D.M., de Queiroz Cunha F., Tamashiro E., Anselmo-Lima W.T., Pereira Valera F.C., Arruda E. Tonsils are major sites of persistence of SARS-CoV-2 in children // *Microbiol. Spectr.* 2023. Vol.11, Iss.5. P.e0134723. <https://doi.org/10.1128/spectrum.01347-23>

45. Atasheva S., Shayakhmetov D.M. Cytokine responses to adenovirus and adenovirus vectors // *Viruses.* 2022. Vol.14, Iss.5. Article number:888. <https://doi.org/10.3390/v14050888>

46. Li J., Wei J., Xu Z., Jiang C., Li M., Chen J., Li Y., Yang M., Gu Y., Wang F., Shu Y., Yang Y., Sun L., Liu X. Cytokine/chemokine expression is closely associated disease severity of human adenovirus infections in immunocompetent adults and predicts disease progression // *Front. Immunol.* 2021. Vol.12. Article number:691879. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.691879>

47. Bagasi A.A., Howson-Wells H.C., Clark G., Tarr A.W., Soo S., Irving W.L., McClure C.P. Human bocavirus infection and respiratory tract disease identified in a UK patient cohort // *J. Clin. Virol.* 2020. Vol.129. Article number:104453. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104453>

48. Oldhoff E., Bennet R., Eriksson M., Allander T. Human bocavirus 1 epidemiology in children in relation to virus load and codetection // *Acta Paediatr.* 2023. Vol.112. P.1049–1055. <https://doi.org/10.1111/apa.16699>

49. Ademhan Tural D., Yalcin E., Emiralioglu N., Ozsezen B., Alp A., Sunman B., Gozmen O., Dogru D., Ozcelik U., Kiper N. Human bocavirus and human metapneumovirus in children with lower respiratory tract infections: effects on clinical, microbiological features and disease severity // *Pediatr. Int.* 2022. Vol.64. Article number:e15102. <https://doi.org/10.1111/ped.15102>

50. Alkubaisi N.A., Aziz I.M., Alsaleh A.N., Alhethel A.F., Almajhdi F.N. Molecular profiling of inflammatory mediators in human respiratory syncytial virus and human bocavirus infection // *Genes (Basel).* 2023. Vol.14, Iss.5. Article number:1101. <https://doi.org/10.3390/genes14051101>

## REFERENCES

1. Maatta A.M., Malmberg L.P., Pelkonen A.S., Makela M.J. The link between early childhood lower airway symptoms, airway hyperresponsiveness, and school-age lung function. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2024; 132(1):54–61.e5. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.10.006>

2. Clementi N., Ghosh S., De Santis M., Castelli M., Criscuolo E., Zanoni I., Clementi M., Mancini N. Viral respiratory pathogens and lung injury. *Clin. Microbiol. Rev.* 2021; 34(3):e00103–e00120. <https://doi.org/10.1128/CMR.00103-20>

3. Stikker B.S., Hendriks R.W., Stadhouders R. Decoding the genetic and epigenetic basis of asthma. *Allergy* 2023; 78(4):940–956. <https://doi.org/10.1111/all.15666>

4. Koefoed H.J.L., Zwitserloot A.M., Vonk J.M., Koppelman G.H. Asthma, bronchial hyperresponsiveness, allergy and lung function development until early adulthood: a systematic literature review. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2021; 32(6):1238–1254. <https://doi.org/10.1111/pai.13516>

5. Jenssen B.P., Walley S.C., Boykan R., Caldwell A.L., Camenga D. Protecting children and adolescents from tobacco and nicotine. *Pediatrics* 2023; 151(5):e2023061804. <https://doi.org/10.1542/peds.2023-061804>

6. Dai X., Gil G.F., Reitsma M.B., Ahmad N.S., Anderson J.A., Bisignano C., Carr S., Feldman R., Hay S.I., He J., Iannucci V., Lawlor H.R., Malloy M.J., Marczak L.B., McLaughlin S.A., Morikawa L., Mullany E.C., Nicholson S.I., O'Connell E.M., Okereke C., Sorensen R.J.D., Whisnant J., Aravkin A.Y., Zheng P., Murray C.J.L., Gakidou E. Health effects associated with exposure to secondhand smoke: a burden of proof study. *Nat. Med.* 2024; 28(10):2045–2055. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01978-x>

7. Hashimoto K., Maeda H., Iwasa H., Kyojuka H., Maeda R., Kume Y., Ono T., Chishiki M., Sato A., Ogata Y., Murata T., Fujimori K., Shinoki K., Nishigori H., Yasumura S., Hosoya M. Tobacco exposure during pregnancy and infections in infants up to 1 year of age: the Japan environment and children's study. *J. Epidemiol.* 2023; 33(10):489–497. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20210405>

8. Wang X., Li Y., Shi T., Bont L.J., Chu H.Y., Zar H.J., Wahi-Singh B., Ma Y., Cong B., Sharland E., Riley R.D., Deng J., Figueras-Aloy J., Heikkinen T., Jones M.H., Liese J.G., Markić J., Mejias A., Nunes V.C., Resch B., Satav A., Yeo K.T., Simões E.A.F., Nair H. Global disease burden of and risk factors for acute lower respiratory infections caused by respiratory syncytial virus in preterm infants and young children in 2019: a systematic review and meta-analysis of aggregated and individual participant data. *Lancet* 2024; 403(10433):1241–1253. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00138-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00138-7)

9. Gottlieb J. Community-acquired respiratory viruses. *Curr. Opin. Organ Transplant.* 2019; 24(3):311–317. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000633>

10. Atwell J., Chico M., Vaca M., Arévalo-Cortes A., Karron R., Cooper Ph.J. Effect of infant viral respiratory disease on childhood asthma in a non-industrialized setting. *Clin. Transl. Allergy* 2023; 13(8):e12291. <https://doi.org/10.1002/clt2.12291>

11. de Jesús Romero-Tapia S., Guzmán Priego C.G., Del-Río-Navarro B.E., Sánchez-Solis M. Advances in the Relationship between Respiratory Viruses and Asthma. *J. Clin Med.* 2023; 12(17):5501. <https://doi.org/10.3390/jcm12175501>



12. Moriyama M., Hugentobler W.J., Iwasaki A. Seasonality of respiratory viral infections. *Annu. Rev. Virol.* 2020; 7(1):83–101. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-012420-022445>
13. Yadav K.K., Awasthi S. Childhood pneumonia: what's unchanged, and what's new? *Indian J. Pediatr.* 2023; 90(7):693–699. <https://doi.org/10.1007/s12098-023-04628-3>
14. Martikainen M., Tossavainen T., Hannukka N., Roponen M. Pollen, respiratory viruses, and climate change: synergistic effects on human health. *Environ Res.* 2023; 219:115149. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.115149>
15. Hussain S.A., Mejias A., Ramilo O., Peeples M.E., Grayson M.H. Postviral atopic airway disease: pathogenesis and potential avenues for intervention. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2019; 15(1):49–58. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1541737>
16. Gauvreau G.M., Bergeron C., Boulet L., Cockcroft D.W., Côté A., Davis B.E., Leigh R., Myers I., O'Byrne P.M., Sehmi R. Sounding the alarm – the role of alarmin cytokines in asthma. *Allergy* 2023; 78(2):402–417. <https://doi.org/10.1111/all.15609>
17. Habib N, Pasha M.A., Tang D.D. Current understanding of asthma pathogenesis and biomarkers. *Cells* 2022; 11(17):2764. <https://doi.org/10.3390/cells11172764>
18. Williams T.C., Loo S., Nichol K.S., Reid A.T., Veerati P.A., Esneau C., Wark P.A.B., Grainge C.L., Knight D.A., Vincent T., Jackson C.L., Alton K., Shimkets R.A., Girkin J.L., Bartlett N.W. IL-25 blockade augments antiviral immunity during respiratory virus infection. *Commun. Biol.* 2022; 5(1):415. <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03367-z>
19. Frey A., Lunding L.P., Ehlers J.C., Weckmann M., Zissler U.M., Wegmann M. More than just a barrier: the immune functions of the airway epithelium in asthma pathogenesis. *Front. Immunol.* 2020; 11:761. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00761>
20. Lee C.Y., Sung C.H., Wu V.C., Chang Y.C., Chang J.C., Fang Y.P., Wang N.M., Chou T.Y., Chan Y.J. Clinical characteristics and differential cytokine expression in hospitalized Taiwanese children with respiratory syncytial virus and rhinovirus bronchiolitis. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2023; 56(2):282–291. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.08.013>
21. Rosas-Salazar C., Chirkova T., Gebretsadik T., Chappell J.D., Peebles Jr R.S., Dupont W.D., Jadhao S.J., Gergen P.J. Respiratory syncytial virus infection during infancy and asthma during childhood in the USA (INSPIRE): a population-based, prospective birth cohort study. *Lancet* 2023; 401(10389):1669–1680. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00811-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00811-5)
22. Billard M., Bont L.J. The link between respiratory syncytial virus infection during infancy and asthma during childhood. *Lancet* 2023; 401(10389):1632–1633. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00672-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00672-4)
23. Agac A., Kolbe S.M., Ludlow M., Osterhaus Albert D.M.E., Meineke R., Rimmelzwaan G.F. Host responses to respiratory syncytial virus infection. *Viruses* 2023; 15(10):1999. <https://doi.org/10.3390/v15101999>
24. Priante E., Cavicchiolo M.E., Baraldi E. RSV infection and respiratory sequelae. *Minerva Pediatr.* 2018; 70(6):623–633. <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.18.05327-6>
25. Liew K.Y., Koh S.K., Hooi S.L., Lup Ng M.K., Chee H., Harith H.H., Israif D.A., Ling Tham C.L. Rhinovirus-Induced cytokine alterations with potential implications in asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Fron. Immunol.* 2022; 13:782936. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.782936>
26. Hayashi Y., Sada M., Shirai T., Okayama K., Kimura R., Kondo M., Okodo M., Tsugawa T., Ryo A., Kimura H. Rhinovirus infection and virus-induced asthma. *Viruses* 2022; 14(12):2616. <https://doi.org/10.3390/v14122616>
27. Price A.S., Kennedy J.L. T-helper 2 mechanisms involved in human rhinovirus infections and asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2022; 129(6):681–691. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.08.015>
28. Myklebust A., Simpson M.R., Valand J., Langaas V.S., Jartti T., Døllner H., Risnes K. Bronchial reactivity and asthma at school age after early-life metapneumovirus infection. *ERJ Open Res.* 2024; 10(1):00832-2023. <https://doi.org/10.1183/23120541.00832-2023>
29. Santos L.D., Antunes K.H., Muraro S.P., de Souza G.F., da Silva A.G., de Souza Felipe J., Zanetti L.C., Czepielewski R.S., Magnus K., Scotta M., Mattiello R., Maito F., de Souza A.P.D., Weinlich R., Ramirez Vinolo M.A., Porto B.N. TNF-mediated alveolar macrophage necroptosis drives disease pathogenesis during respiratory syncytial virus infection. *Eur. Respir. J.* 2021; 57(6). Article:2003764. <https://doi.org/10.1183/13993003.03764-2020>
30. Xiang W., Li L., Wang B., Ali A.F., Li W. Profiles and predictive value of cytokines in children with human metapneumovirus pneumonia. *Virol. J.* 2022; 19:214. <https://doi.org/10.1186/s12985-022-01949-1>
31. Wu G., Zhang Y., Niu L., Hu Y., Yang Y., Zhao Y. Interleukin-1 $\beta$  promotes human metapneumovirus replication via activating the cGAS-STING pathway. *Viruses Res.* 2024; 343:199344. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2024.199344>
32. Cioccarelli C., Sanchez-Rodriguez R., Angioni R., Venegas F.C., Bertoldi N., Munari F., Cattelan A., Molon B., Viola A. IL1 $\beta$  promotes TMRSS2 expression and SARS-CoV-2 cell entry through the p38 MAPK-GATA2 axis. *Front. Immunol.* 2021; 12:781352. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.781352>
33. Castro I.A., Yang Y., Gnazzo V., Kim D., Dyken S.J.V., López C.B. Murine parainfluenza virus persists in lung innate immune cells sustaining chronic lung pathology. *bioRxiv [Preprint]* 2023; 566103. <https://doi.org/10.1101/2023.11.07.566103>

34. Zhao C., Pu J. Influence of host sialic acid receptors structure on the host specificity of influenza viruses. *Viruses* 2022; 14(10):2141. <https://doi.org/10.3390/v14102141>
35. Mifsud E.J., Kuba M., Barr I.G. Innate immune responses to influenza virus infections in the upper respiratory tract. *Viruses* 2021; 13(10):2090. <https://doi.org/10.3390/v13102090>
36. Bant P., Owczarek W., Szczygielski K., Cierniak S., Kania J., Jurkiewicz D. Occurrence of IL-1, IL-10, CD25, CD40, and CD69 in the tissue of palatine tonsils. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2022; 39(1):182–188. <https://doi.org/10.5114/ada.2021.110285>
37. Ferreira A.C., Sacramento S.Q., Pereira-Dutra F.S., Fintelman-Rodrigues N., Silva P.P., Mattos M., de Freitas C.S., Marttorelli A. de Melo G.R., Campos M.M., Azevedo-Quintanilha I.G., Carlos A.S., Emídio J.V., Garcia C.C., Bozza P.T., Bozza F.A., Souza T.M.L. Severe influenza infection is associated with inflammatory programmed cell death in infected macrophages. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2023; 13:1067285. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1067285>
38. Short K.R., Kuiken T., Riel D.V. Role of endothelial cells in the pathogenesis of influenza in humans. *J. Infect. Dis.* 2019; 220(11): 1859–1860. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz349>
39. Kaur S., Bansal R., Kollimuttathuillam S., Gowda A.M., Singh B., Mehta D., Maroules M. The looming storm: blood and cytokines in COVID-19. *Blood Rev.* 2021; 46: 100743. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100743>
40. Minkoff J.M., tenOever B. Innate immune evasion strategies of SARS-CoV-2. *Nat. Rev. Microbiol.* 2023; 21(3):178–194. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00839-1>
41. Chang S.H., Minn D., Kim S.W., Kim Y.K. Inflammatory markers and cytokines in moderate and critical cases of COVID-19. *Clin. Lab.* 2021; 67(9):2115–2120. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2021.210142>
42. Nathanielsz J., Toh Z.Q., Ha Do L.A., Mulholland K., Licciardi P.V. SARS-CoV-2 infection in children and implications for vaccination. *Pediatr. Res.* 2023; 93(5):1177–1187. <https://doi.org/10.1038/s41390-022-02254-x>
43. Kunnumakkara A.B., Rana V., Parama D., Banik K., Girisa S., Henamayee S., Thakur K.K., Dutta U., Garodia P., Gupta S.C., Aggarwal B.B. COVID-19, cytokines, inflammation, and spices: how are they related? *Life Sci.* 2021; 284:119201. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119201>
44. de Lima T.M., Martins R.B., Miura C.S., Oliveira Souza M.V., Anzolini Cassiano M.H., Rodrigues T.S., Veras F.P., de Freitas Sousa J., Gomes R., de Almeida G.M., Melo S.R., da Silva G.C., Dias M., Capato C.F., Silva M.L., de Barros Luiz V.E.D., Rodrigues Carenzi L., Zamboni D.S., de Melo Jorge D.M., de Queiroz Cunha F., Tamashiro E., Anselmo-Lima W.T., Pereira Valera F.C., Arruda E. Tonsils are major sites of persistence of SARS-CoV-2 in children. *Microbiol. Spectr.* 2023; 11(5):e0134723. <https://doi.org/10.1128/spectrum.01347-23>
45. Atasheva S., Shayakhmetov D.M. Cytokine responses to adenovirus and adenovirus vectors. *Viruses* 2022; 14(5):888. <https://doi.org/10.3390/v14050888>
46. Li J., Wei J., Xu Z., Jiang C., Li M., Chen J., Li Y., Yang M., Gu Y., Wang F., Shu Y., Yang Y., Sun L., Liu X. Cytokine/chemokine expression is closely associated disease severity of human adenovirus infections in immunocompetent adults and predicts disease progression. *Front. Immunol.* 2021; 12:691879. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.691879>
47. Bagasi A.A., Howson-Wells H.C., Clark G., Tarr A.W., Soo S., Irving W.L., McClure C.P. Human bocavirus infection and respiratory tract disease identified in a UK patient cohort. *J. Clin. Virol.* 2020; 129:104453. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104453>
48. Oldhoff E., Bennet R., Eriksson M., Allander T. Human bocavirus 1 epidemiology in children in relation to virus load and codetection. *Acta Paediatr.* 2023; 112:1049–1055. <https://doi.org/10.1111/apa.16699>
49. Ademhan Tural D., Yalcin E., Emiralioglu N., Ozsezen B., Alp A., Sunman B., Gozmen O., Dogru D., Ozcelik U., Kiper N. Human bocavirus and human metapneumovirus in children with lower respiratory tract infections: effects on clinical, microbiological features and disease severity. *Pediatr. Int.* 2022; 64:e15102. <https://doi.org/10.1111/ped.15102>
50. Alkubaisi N.A., Aziz I.M., Alsaleh A.N., Alhethel A.F., Almajhdi F.N. Molecular profiling of inflammatory mediators in human respiratory syncytial virus and human bocavirus infection. *Genes (Basel)* 2023; 14(5):1101. <https://doi.org/10.3390/genes14051101>

**Информация об авторах:**

Айкуш Славиковна Манукян, аспирант, младший научный сотрудник, лаборатория механизмов вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: doctor\_manukyan@mail.ru

**Author information:**

Aykush S. Manukyan, Postgraduate Student, Junior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: doctor\_manukyan@mail.ru

**Анна Григорьевна Приходько**, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: prih-anya@ya.ru

**Anna G. Prikhodko**, MD, PhD, DSc (Med.), Main Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: prih-anya@ya.ru

---

*Поступила 22.04.2024  
Принята к печати 30.06.2024*

*Received April 22, 2024  
Accepted June 30, 2024*

---