

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Понежева Лиана Оскаровна

**Клинико-иммунологические особенности ОРВИ у больных аллергическим
ринитом: возможности коррекции**

3.2.7. Иммунология

3.1.22. Инфекционные болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Караулов Александр Викторович;

доктор медицинских наук, профессор

Калюжин Олег Витальевич

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	17
1.1. Противовирусные защитные механизмы и ключевая роль интерферонов в иммунном ответе при острых респираторных вирусных инфекциях.....	17
1.2. Вирус-индуцированные расстройства врожденного иммунного ответа при острых респираторных вирусных инфекциях	26
1.3. Связь острых респираторных вирусных инфекций и аллергического ринита.	30
1.4. Связь острых респираторных вирусных инфекций с астмой и другими хроническими заболеваниями легких	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	43
2.1. Методика клинических блоков исследования.....	43
2.1.1. Базы, общие принципы и методология клинических исследований	43
2.1.2. Характеристика включенных в исследование пациентов.....	46
2.1.3. Методы исследования в клинических блоках работы.....	50
2.2. Методика экспериментальных исследований	53
2.2.1. Исследование лечебной и иммунокорректирующей эффективности тилорона на модели гриппозной пневмонии у мышей	53
2.2.2. Определение уровня цитокинов в сыворотке крови и гомогенате легочной ткани	53
2.2.3. Определение вирусной нагрузки в легких мышей, зараженных вирусом гриппа	54
2.3. Методы статистической обработки результатов и представление данных	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	56
3.1. Клинико-иммунологические особенности острых респираторных инфекций у пациентов с сопутствующим аллергическим ринитом в стадии ремиссии	56
3.1.1. Клинические особенности острых респираторных вирусных инфекций у пациентов с сопутствующим аллергическим ринитом в стадии ремиссии	57

3.1.2. Особенности выработки и рецепции интерферонов I и II типов у больных острыми респираторными инфекциями с сопутствующим аллергическим ринитом в стадии ремиссии	65
3.2. Выбор средств лечения острых респираторных инфекций с сопутствующим аллергическим ринитом.....	72
3.2.1. Теоретическое обоснование выбора иммуноактивных препаратов с опосредованным противовирусным действием для лечения острых респираторных вирусных инфекций у пациентов с аллергическим ринитом	72
3.2.2. Исследование противовирусной и иммунокорректирующей эффективности тилорона на модели гриппозной пневмонии у мышей	75
3.3. Интерфероны альфа и гамма, пидотимод и тилорон в лечении острых респираторных инфекций у пациентов с аллергическим ринитом в стадии ремиссии.....	82
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	89
ВЫВОДЫ	95
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	98
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	99
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	101
ПРИЛОЖЕНИЕ А	126

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) лидируют в структуре заболеваемости разных стран [214]. Среднегодовалая заболеваемость ОРВИ за период с 2011–2019 гг. составила 20813 на 100 тыс. населения [39, 42].

Аллергический ринит – также одна из самых распространенных болезней человека [136, 216].

Часто встречающееся в клинической практике сочетание инфекции и аллергии – это сложный процесс взаимодействия и взаимовлияния двух патологических процессов [2,3,16,24,38,47,48,53]. Персистирующие воспалительные изменения в слизистой оболочке респираторного тракта пациентов с аллергическим ринитом способствуют снижению устойчивости к инфекционным агентам [1,23,44,48,63,204].

Аллергические болезни и респираторные инфекции имеют ряд общих и/или взаимопотенцирующих звеньев патогенеза. Гистамин, лейкотриены, протагландины, многие цитокины и хемокины являются медиаторами как аллергического, так и инфекционного воспаления, обуславливающими развитие таких симптомов, как заложенность носа, ринорея, отек и зуд слизистых оболочек дыхательных путей [16,31,52,78,112,113,116,190,206,213,216]. Особое флогогенное значение среди указанных медиаторов имеет гистамин, обладающий способностью усиливать спазм гладких мышц, вызывать раздражение нервных окончаний, увеличивать проницаемость стенок сосудов [36,46,49,59,105,153,163]. При респираторной инфекции концентрации гистамина и его метаболитов в крови и моче пациентов соответствуют таковым при обострении аллергического заболевания [2,16,48,80].

Развитие аллергического ринита и наиболее распространенных фенотипов других аллергических заболеваний дыхательных путей связано с преобладанием иммунных реакций 2-го типа (Т2), которые обеспечивают преимущественную

дифференцировку В лимфоцитов в IgE-продуцирующие клетки и одновременно способствуют подавлению выработки интерферонов (ИФН) I и II типов, а также секреторного IgA (sIgA) на фоне дефектов функции регуляторных Т-клеток (Treg) [2,11,15,38,46,143,159,162,182,184,188,199,204,209]. Характерные для «аллергиков» иммунологические сдвиги определяют снижение противоинфекционной, в первую очередь противовирусной, защиты, что способствует высокой частоте и продолжительности респираторной инфекции, а также увеличивает риск развития осложнений [9,13,26,30,93,146,183,192,194,196].

Риновирус человека, респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) и некоторые другие возбудители ОРВИ являются Т2-поляризаторами иммунного ответа [165, 188]. Риновирусы человека серотипов А и В используют для входа в клетку молекулу адгезии ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) [16,40,44,58,61,70,71,75,125,133,164,168,217], повышение экспрессии которой является важным звеном патогенеза респираторных аллергических заболеваний [3,46,81,83,105,111,169,170]. Кроме того, риновирусы сами усиливают экспрессию ICAM-1 [13,16,52,123,188,218].

Это далеко не полный перечень механизмов, за счет которых респираторные вирусы могут провоцировать или усугублять аллергическое воспаление, а аллергическое заболевание дыхательных путей – облегчать инфицирование и создавать условия для более тяжелого или атипичного течения ОРВИ [3,5,7,44,46,78,114,129,198,220].

Степень разработанности темы исследования

Лечение ОРВИ во многом остается объектом дискуссий ученых и врачей. Подавляющее большинство уже используемых и разрабатываемых этиотропных и патогенетических лекарственных средств в этом плане далеки от статуса «золотого стандарта», особенно когда речь идет о терапии ОРВИ у больных сопутствующими аллергическими заболеваниями респираторного тракта [3,4,6,18,25,26,28,32,33,37,41,55,68,84,98,100,101,172].

Предложено использование антигистаминных препаратов для комплексного лечения ОРВИ у больных аллергическим ринитом [47,50,51]. Однако это касается пациентов с активным аллергическим воспалением и не решает задачу ускорения эрадикации возбудителей ОРВИ. Кроме того, применение антигистаминных препаратов в лечении инфекций дыхательных путей имеет ряд ограничений [92].

Помимо антигистаминных препаратов, в этом же контексте обсуждалось особое значение своевременной противовирусной терапии. Как приемлемый вариант для лечения ОРВИ у детей с сопутствующей аллергией рассматривалось применение комбинации бендазола, тимогена натрия и аскорбиновой кислоты (с учетом ограничений по использованию некоторых других противовирусных препаратов в педиатрии) [35]. Вместе с тем для взрослых пациентов данной категории выбор средств этиотропной и патогенетической терапии шире, чем для детей, и предложенный вариант лечения для педиатрической практики представляется неоптимальным для старших возрастных групп.

Доказано, что назальное применение комбинации ИФН- α 2b и лоратадина у пациентов с ОРВИ на фоне круглогодичного аллергического ринита сокращает сроки лечения [34]. Остается открытым вопрос, пригодна ли такая тактика для пациентов в период ремиссии сезонного аллергического ринита.

Установлено, что у больных аллергическим ринитом в стадии ремиссии сохраняются минимальные признаки персистирующего T2-воспаления, что делает их более чувствительными к неспецифическим раздражителям [16,48,108,126,143,146,158]. Это *a priori* должно отражаться на характере течения инфекций дыхательных путей, но сегодня в должной степени не учитывается при выборе средств для комплексного лечения ОРВИ у пациентов с аллергическим ринитом в стадии ремиссии.

Постепенно накапливается информация о более сложном характере взаимного влияния аллергического воспаления и вирусных инфекций в респираторном тракте, чем предполагалось ранее. В ряде случаев описаны не только триггерно-потенцирующие, но и «защитные» эффекты респираторных вирусов при развитии аллергических заболеваний, в частности аллергического

ринита. Также весьма противоречива информация о влиянии (флогогенном или протективном?) предсущствующего аллергического воспаления в дыхательных путях на чувствительность к вирусным инфекциям [1,2,26,29,56,78,101,126,205,206].

Цель и задачи исследования

Цель работы – выявить клиничко-иммунологические особенности сезонных ОРВИ у пациентов с сопутствующим аллергическим ринитом в стадии ремиссии и подобрать оптимальные иммуностимуляторы и препараты с иммуноопосредованным противовирусным действием для лечения таких больных.

Задачи исследования:

1) Выявить клинические особенности ОРИ с фокусом на назальные симптомы у пациентов с сопутствующим аллергическим ринитом в стадии ремиссии в сравнении с больными ОРИ без аллергии на фоне лечения комбинацией ИФН- $\alpha 2b$ и антиоксидантов (АО) в двух лекарственных формах: ректальных свечей и геля интраназально.

2) Определить концентрацию ИФН- α и ИФН- γ в сыворотке крови, а также спонтанную и стимулированную выработку этих цитокинов клетками крови *in vitro* у больных ОРИ с аллергическим ринитом в стадии ремиссии в равнении с больными ОРИ без сопутствующей аллергии до и после лечения комбинацией ИФН- $\alpha 2b$ + АО в формах ректальных свечей и геля интраназально.

3) Определить долю лимфоцитов периферической крови, экспрессирующих субъединицу-2 рецептора ИФН I типа (CD118) и α -цепь рецептора ИФН- γ (CD119), у больных ОРИ с аллергическим ринитом в стадии ремиссии и без сопутствующей аллергии, получающий лечение комбинацией ИФН- $\alpha 2b$ + АО в ректальной и топической (назальной) формах.

4) Сравнить клиническую эффективность комбинации ИФН- $\alpha 2b$ + АО, используемой сочетанно в форме ректальных свечей и геля интраназально, и умифеновира у больных ОРВИ средней тяжести с фокусом на назальные симптомы.

5) Изучить противовирусную эффективность тилорона и влияние курсового приема этого препарата в терапевтическом режиме на выработку ИФН I и II типов, а также ИЛ- 1β на модели гриппа *in vivo*.

6) Сравнить клиническую эффективность комбинации ИФН- $\alpha 2b$ + АО в формах ректальных свечей и геля интраназально, ИФН- γ в назальной форме, пидотимода и тилорона в лечении ОРВИ у пациентов с сопутствующим аллергическим ринитом в стадии ремиссии.

7) Определить и сравнить концентрацию ИФН- α и ИФН- γ в сыворотке крови, а также спонтанную и стимулированную выработку этих цитокинов клетками крови *in vitro* у больных ОРВИ с аллергическим ринитом в стадии ремиссии, получающих лечение либо комбинацией ИФН- $\alpha 2b$ + АО в ректальной и топической формах, либо ИФН- γ в назальной форме, либо пидотимодом, либо тилороном.

8) Определить и сравнить долю CD118⁻ и CD119⁺-клеток среди лимфоцитов периферической крови у больных ОРВИ с аллергическим ринитом в стадии ремиссии, получающих лечение либо комбинацией ИФН- $\alpha 2b$ + АО в ректальной и топической формах, либо ИФН- γ в назальной форме, либо пидотимодом, либо тилороном.

Научная новизна исследования

Модернизированы представления об особенностях клинического течения ОРВИ в зависимости от этиологии у пациентов с сезонным аллергическим ринитом в стадии ремиссии. С использованием комплекса современных молекулярно-генетических методов уточнена этиологическая структура ОРВИ у пациентов с сопутствующим аллергическим ринитом.

В ходе комплексного обследования представлены новые данные о продукции и рецепции ИФН I и II типов у пациентов с ОРВИ в группах с аллергическим ринитом и без такового. У «аллергиков» с респираторной инфекцией выявлено снижение способности клеток крови вырабатывать оба типа ИФН в ответ на стимуляцию *in vitro*, тогда как различий с «неаллергиками» по числу клеток крови, экспрессирующих рецепторы к этим цитокинам, не установлено.

Впервые определена динамика показателей интерферонного статуса при ОРВИ у пациентов с аллергическим ринитом в стадии ремиссии на фоне применения различных препаратов с иммуноопосредованным противовирусным действием.

Предложено и обосновано рациональное направление разработки новых эффективных средств патогенетической/этиотропной терапии ОРВИ у пациентов с сопутствующей аллергией: поиск природных и синтетических фармакологических веществ, обладающих одновременно противовирусным и T1-поляризующим действием.

Впервые в условиях экспериментального гриппа у мышей определено влияние курсового применения тилорона на уровень ИФН- α , ИФН- γ и ИЛ-1 β в сыворотке крови и гомогенате легких. Результаты этого блока исследований принципиально модернизируют представления о механизмах терапевтической активности этого «индуктора интерферонов» при воспалительных заболеваниях.

Личный вклад автора

Автор играл ключевую роль в разработке идеи и дизайна диссертационного исследования, его научном обосновании, выборе рациональных методологических подходов и оптимальных средств лечения ОРВИ у «аллергиков», подготовке протокола клинических и экспериментальных фрагментов работы. Соискатель самостоятельно разработал критерии включения пациентов в исследование, их невключения и исключения; выбрал показатели выработки и рецепции ИФН I и II типов как основные мишени иммунологических исследований. Отбор, ведение и

анкетирование больных ОРВИ с сопутствующим аллергическим ринитом в стадии ремиссии, сбор биологических материалов для проведения лабораторных исследований, создание базы данных, статистическая обработка и интерпретация полученных результатов, формулировка выводов, практических рекомендаций и положений, выносимых на защиту, выполнены лично автором. При непосредственном и решающем участии соискателя проведено экспериментальное изучение иммуномодулирующей и противовирусной активности тилорона на модели гриппа *in vivo*. Вклад автора в подготовку публикаций по теме диссертации является определяющим. Оформление диссертации и автореферата осуществлены лично соискателем.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные новые сведения дополняют знания об иммунном ответе и о роли интерфероновой системы при ОРВИ у больных с аллергическим ринитом. Особую теоретическую значимость в этом плане имеют данные о числе клеток крови, экспрессирующих рецепторы к ИФН I и II типов, на фоне инфекционного процесса и разных вариантов лечения ОРВИ.

Высокую практическую ценность имеют результаты сравнения эффективности различных схем лечения ОРВИ: (1) с использованием ИФН- $\alpha 2b$ с антиоксидантами или умифеновира у «неаллергиков» на первом этапе клинических исследований; (2) с применением ИФН- $\alpha 2b$ с антиоксидантами или тилорона или пидотимода или ИФН- γ у пациентов с сопутствующим аллергическим ринитом в стадии ремиссии на втором этапе клинических исследований. Полученные данные вооружают практикующего врача критериями рационального выбора средств с противовирусным и иммуномодулирующим действием для лечения ОРВИ.

Подтверждена гипотеза о разнонаправленном модулирующем действии тилорона на выработку ИФН I и II типов, а также провоспалительных цитокинов на модели гриппа *in vivo*. Сформулирован и обоснован тезис о том, что при курсовом терапевтическом приеме этого низкомолекулярного перорального

«индуктора интерферонов» на фоне ОРВИ, его эффективность может быть связана не только, и не столько с индукцией выработки ИФН I и II типов, но и с временным снижением избыточной продукции провоспалительных цитокинов. Это открывает возможности для оптимизации сферы и тактических схем применения тилорона и других «индукторов интерферонов» в лечении воспалительных заболеваний.

Большое теоретическое и практическое значение имеет научное положение о том, что T2→T1-поляризующие средства с иммуноопосредованной противовирусной активностью являются полезной опцией для лечения ОРВИ у больных с сопутствующими аллергическими заболеваниями дыхательных путей.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование имеет клинико-экспериментальный характер. Задачей первого клинического блока работы было выявление у пациентов с сопутствующим аллергическим ринитом клинико-иммунологических особенностей ОРВИ, на основе которых выбирали кандидатные средства противовирусной/иммуномодулирующей терапии для их сравнительного изучения на следующих этапах работы. Основной мишенью иммунологических исследований были показатели выработки и рецепции ИФН I и II типов как ключевых цитокинов, обладающих не только опосредованной противовирусной активностью, но и способностью снижать выраженность T2-воспаления, что *a priori* должно влиять на характер течения ОРВИ у «аллергиков». Важной составляющей диссертации явились экспериментальные исследования в условиях модели гриппа *in vivo*, которые пролили свет на механизмы действия тилорона как одного из препаратов выбора для лечения ОРВИ у пациентов с сопутствующим аллергическим ринитом. Результаты первого клинического блока, анализ материалов научной литературы, а также данные, полученные на модели гриппа *in vivo*, предопределили рациональную селекцию лекарственных средств для второго клинического блока работы, который имел дизайн открытого проспективного

сравнительного исследования в параллельных когортах. Для математической обработки результатов клинических и экспериментальных исследований использовали непараметрические статистические критерии. Данные подвергали тщательной интерпретации в рамках текущих парадигм иммунологии, аллергологии и науки об инфекционных болезнях. Все вышеуказанное предопределило успешное решение всех поставленных задач и достижение цели диссертационного исследования.

Положения, выносимые на защиту

1) Пациенты с сопутствующим аллергическим ринитом в стадии ремиссии имеют ряд клинико-иммунологических особенностей ОРИ, отличающих их от больных без сопутствующей аллергии, в частности: затяжное течение, большая выраженность и/или стойкость назальных симптомов, снижение функциональных резервов клеток-продуцентов ИФН I и II типов.

2) Тилорон при курсовом терапевтическом приеме может восполнять недостаточность цитокинового, в том числе интерферонового, ответа на ранних этапах ОРВИ, а на поздних этапах заболевания – подавлять (демпфировать) избыточную продукцию ИФН и провоспалительных цитокинов.

2) Лекарственные средства, способные поляризовать иммунный ответ в направлении T2→T1 (пидотимод, рекомбинантные ИФН I и II типов, тилорон), эффективно купируют симптомы ОРИ у пациентов с сопутствующим аллергическим ринитом.

Соответствие диссертации паспортам научных специальностей

Диссертация по методологии, использованным методикам и характеру решаемых задач соответствует паспортам двух научных специальностей:

3.2.7. Иммунология, 3.1.22. Инфекционные болезни.

В рамках паспорта специальности 3.2.7. Иммунология работа соответствует следующим направлениям исследований:

2. Изучение механизмов врожденного и адаптивного иммунитета в норме и при патологии.

3. Изучение молекулярных и клеточных основ противобактериальной, противовирусной, противоопухолевой, противогрибковой, противопаразитарной иммунной защиты.

5. Изучение патогенеза иммуноопосредованных (аллергии, первичные и вторичные иммунодефициты, аутоиммунные болезни) и других заболеваний.

6. Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов.

7. Разработка способов воздействия на иммунную систему с помощью фармакологических препаратов и методов иммунобиотерапии. Исследование эффективности и безопасности этих воздействий.

В рамках паспорта специальности 3.1.22. Инфекционные болезни работа соответствует направлениям исследований:

1. Изучение свойств возбудителей и их взаимодействие с организмом человека, иммунологические, патоморфологические, биохимические, патофизиологические изменения в организме в процессе болезни, лечения и развития постинфекционного иммунитета.

2. Клинические проявления инфекционного процесса, повреждения и нарушения функции различных органов и систем, особенности течения заболевания во всех возрастных группах, в различных условиях окружающей

среды и в сочетании с другими болезнями. Прогнозирование течения инфекционного заболевания и его исходов.

4. Лечение инфекционных болезней: этиотропная, патогенетическая, генная терапия, иммунотерапия, диетотерапия, физиотерапия, санаторно-курортное лечение, терапия последствий болезни и реабилитация.

Степень достоверности и апробация результатов

Выводы, научные положения и практические рекомендации аргументированы, непосредственно вытекают из результатов собственных исследований, подвергнутых глубокому анализу и тщательной интерпретации, и отражают выявление клинико-иммунологических особенностей ОРВИ у пациентов с аллергическим ринитом в стадии ремиссии и эффективность тщательно подобранных иммуностимуляторов и противовирусных средств в лечении таких больных. Достаточный объем выборок и выверенный дизайн клинических и экспериментальных блоков работы обеспечил получение массива первичных данных, пригодного для полноценной математической обработки с помощью непараметрических критериев. Использовано сертифицированное оборудование и современные методы исследования, соответствующие поставленным цели и задачам, в том числе полимеразная цепная реакция (ПЦР), иммуноферментный анализ, проточная цитометрия.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на конгрессах и научно-практических конференциях: VII Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням с международным участием, г. Москва, 2015г (30 марта – 1 апреля); научно-практическая конференция КБГУ им. Х.М. Бербекова «Достижения медицинской науки - практическому здравоохранению», КБР, г. Нальчик, 6-7 октября 2017г; онлайн-семинар ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора «Аллергология: новые горизонты» 17 марта 2021г; XI Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням с международным участием

«Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы», г. Москва, 1-3 апреля 2019 года; XIII Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: текущие и будущие угрозы», г. Москва, 24–26 мая 2021; Гомельский международный конгресс «Инфекционные болезни, микробиология и иммунология»/ Беларусь, г. Гомель, 13–14 сентября 2023 года.

Диссертация апробирована на заседании кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол №1 от 22 января 2024 года.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования внедрены в работу клинического отдела инфекционной патологии и используются в учебном процессе образовательного центра федерального бюджетного учреждения науки "Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии" Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека для обучения клинических ординаторов, аспирантов и врачей при изучении дисциплин «Иммунология», «Инфекционные болезни» акты от 14.07.23г. По материалам диссертации издано учебно-методическое пособие для врачей: Особенности ОРВИ у больных аллергическим ринитом / Турапова А.Н., Понежева Л.О., Понежева Ж.Б., Калюжин О.В., Караулов А.В. - Москва: Медконгресс, 2023. – 28 с.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования опубликовано 13 научных работ, в том числе: 1 статья в издании, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий

Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, 3 статьи, включённые в международные базы данных Scopus, Web of Science, Chemical Abstracts, Springer, 4 иные публикации (3 статьи и 1 учебно-методическое пособие), 5 публикаций в сборниках материалов конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертация представлена в виде рукописи, изложена на 126 страницах машинописного текста, иллюстрирована 7 таблицами, 20 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, трех разделов результатов исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 226 источников, в том числе 56 отечественных и 170 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Противовирусные защитные механизмы и ключевая роль интерферонов в иммунном ответе при острых респираторных вирусных инфекциях

Компоненты врожденного иммунитета являются первым эшелонem противоинфекционной обороны, обеспечивая быструю и очень важную в первые часы/дни после вторжения вирусов защиту вне существенной зависимости от предварительной встречи с патогеном. Протективный ответ организма на вторжение вирусов при этом неспецифичен и, как ранее считали, не оставляет иммунной памяти. Однако последний тезис в настоящее время является объектом ревизии в рамках концепции тренированного иммунитета [22,215].

Врожденный иммунитет обусловлен физическими барьерами, механизмом мукоцилиарного клиренса, а также разнообразными гуморальными (например, ИФН I и III типов, коллектинами) и клеточными факторами [53,169,170,206].

Важным физико-химическим компонентом врожденной иммунной защиты респираторного тракта является мукоцилиарный клиренс. Бокаловидные клетки и подслизистые железы продуцируют богатую муцинами слизь, которая захватывает вирусы и другие инфекционные агенты, препятствуя их контакту с эпителиоцитами. Ритмичная и согласованная работа ресничек мерцательного эпителия обеспечивает транспорт слизи с задержанными патогенами в зоны, из которых в дальнейшем происходит их эффективная элиминация за счет кашля, чихания и отхаркивания. Кроме того, болезнетворные микробы, доставленные вместе со слизью в ротоглотку, подлежат проглатыванию и разрушению в ЖКТ, что является еще одним механизмом защиты, закреплённым эволюцией. В результате мукоцилиарный клиренс обеспечивает элиминацию до 95% патогенов, пытающихся проникнуть в дыхательные пути, а также связанные с ними околоносовые пазухи, евстахиевы трубы и среднее ухо [19,139].

Первыми и во многих ситуациях основными клетками-мишенями для респираторных вирусов являются эпителиоциты дыхательных путей, которые не только обеспечивают целостность и барьерную функцию слизистых оболочек респираторного тракта, но и инициируют иммунный ответ, обнаруживая консервативные молекулы вирусов (главным образом нуклеиновые кислоты) с помощью паттерн-распознающих рецепторов (PRR) [16,79,193,117].

При вирусной инвазии эпителиальные клетки вырабатывают ИФН I и, особенно, III типов, о которых речь пойдет в завершающей части этого раздела обзора литературы, а также хемоаттрактанты, в частности хемокины CCL2 CCL3, CCL5, CCL7, CXCL10, CXCL11, интерлейкин-8 (ИЛ-8) и ИЛ-15, привлекающие клетки-эффекторы противоинфекционного ответа миелоидного и лимфоидного ряда в очаг вторжения патогенов [151]. Таким образом, эпителиальные клетки представляют собой важный компонент врожденной мукозальной противоинфекционной (в том числе противовирусной) защиты.

Помимо эпителиоцитов, во врожденном ответе против вирусов в дыхательных путях участвуют моноциты/макрофаги, естественные киллеры (НК) и дендритные клетки (ДК). Роль нейтрофилов как эффекторов защиты от вирусов, активно обсуждаемая в последние годы [150], останется за рамками настоящего обзора литературы.

Резидентные и рекрутированные макрофаги продуцируют ИЛ-6, фактор некроза опухоли (ФНО) и некоторые другие провоспалительные молекулы, которые с одной стороны инициируют противовирусный иммунный ответ, а с другой – определяют выраженность локальных и системных клинических проявлений ОРВИ. Альвеолярные макрофаги, представляющие собой популяцию резидентных клеток, могут непосредственно ограничивать распространение возбудителей ОРВИ путем фагоцитоза и внутриклеточного разрушения опсонизированных вирусных частиц, а также зараженных клеток, подверженных апоптозу. Также эта популяция макрофагов играет существенную роль в презентации антигенов, необходимой для запуска адаптивных клеточных и гуморальных иммунных реакций, хотя в этом плане их значение меньше, чем

такое миеоидных ДК. Истощение альвеолярных макрофагов на модели экспериментального гриппа *in vivo* ингибировало выработку вирус-специфических антител и генерацию цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) [45,65].

В настоящее время выделяют несколько популяций и субпопуляций НК. В дыхательных путях противовирусную защиту осуществляют как минимум две популяции этих клеток – тканево-резидентные и рекрутированные в ответ на вторжение патогенов из периферической циркуляции. При вирусной инфекции зараженные или поврежденные клетки становятся чувствительными к цитотоксическому действию НК посредством различных механизмов, связанных с появлением на плазмалемме клеток-мишеней самокодируемых молекул, индуцированных инфекцией, и/или маркеров стресса, которые являются лигандами активирующих рецепторов НК, таких как рецепторы естественной цитотоксичности (NKp30, NKp44 и NKp46), лектиноподобные рецепторы С-типа (например, NKG2D и NKp80) и коактивирующие рецепторы (например, DNAM1 и CD2) [74]. Рецепторы естественной цитотоксичности НК (NKp46, NKp44 и NKp30) могут быть сенсорами и собственно вирусных молекул, которые появляются на поверхности зараженных клеток в ходе финишных этапов репликации вирусов (гемагглютинин вируса гриппа, гликопротеины метапневмовируса, вируса парагриппа 3, герпесвирусов и некоторых других патогенов) [149]. Кроме того, НК распознают инфицированные вирусом клетки, опсонизированные антителами, с помощью CD16-рецептора к Fc-фрагменту иммуноглобулинов и осуществляют антителозависимый лизис зараженных клеток. Во всех случаях НК осуществляют перфорин- и гранзим-опосредованное разрушение клеток-мишеней. Также важной функцией НК является выработка цитокинов, в первую очередь ИФН- γ , обеспечивающих вовлечение в противовирусный ответ и более эффективную работу ЦТЛ [52,54,138].

Миеоидные ДК представляют собой специализированные и более эффективные, чем макрофаги, антиген-представляющие клетки (АПК), и являются связующим звеном между врожденными и адаптивными составляющими иммунной системы. ДК запускают приобретенный иммунный ответ, презентирова

вирусные эпитопы наивным Т-лимфоцитам и клеткам памяти, кроме того, обеспечивая эти клетки костимулирующими сигналами (Рисунок 1) [16,219].

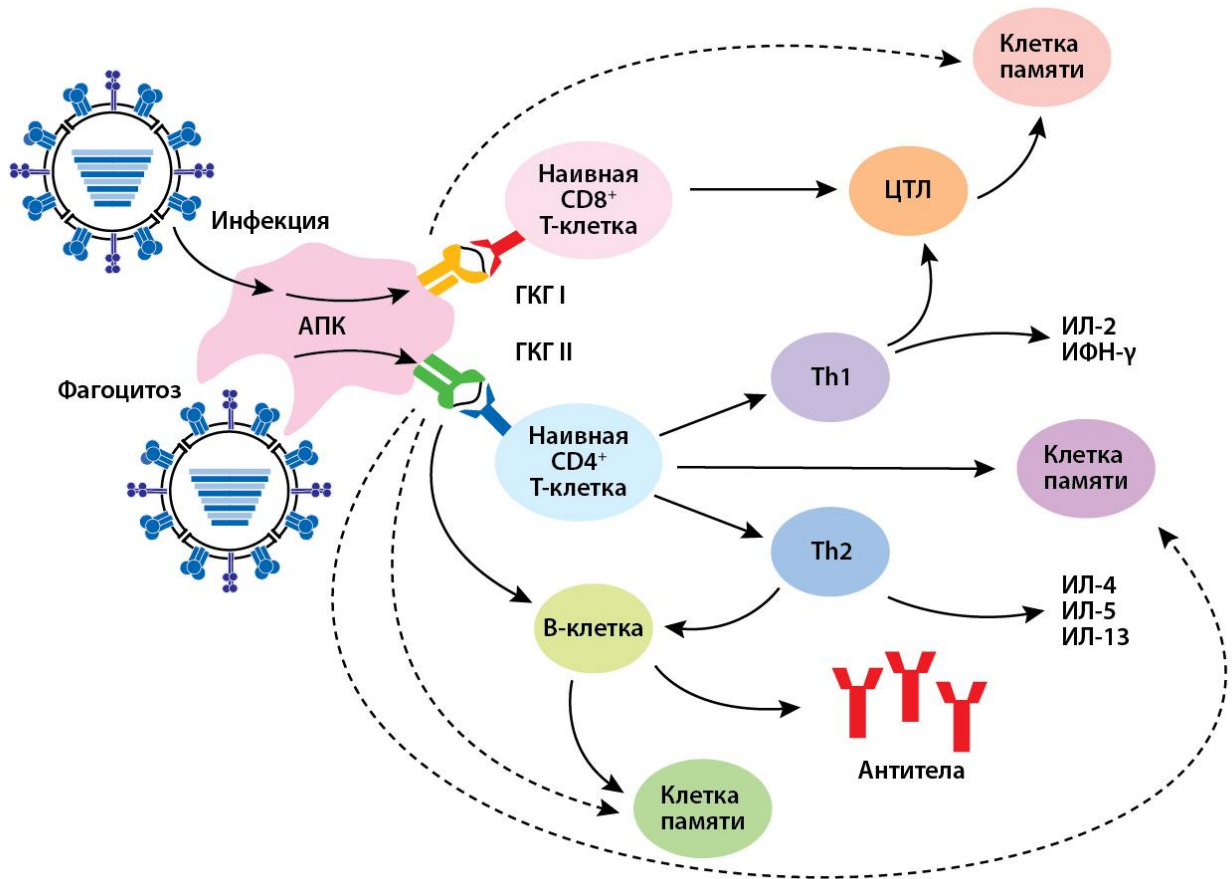


Рисунок 1 – Роль дендритных клеток в запуске адаптивных клеточных и гуморальных противовирусных реакций (воспроизведено по данным С.Е. van de Sandt и соавторов [219] в модификации О.В.Калюжина [16])

Вирус может проникнуть в ДК двумя путями: (1) при непосредственном инфицировании этих клеток и (2) в результате активного фагоцитоза вирусных частиц или заражённых апоптотических клеток.

При прямом инфицировании ДК (первый путь) вирусные эпитопы, которые образуются в ходе частичного разрушения вирусных белков в цитозольных протеасомах, транспортируются в эндоплазматический ретикулум, где они формируют ассоциаты с молекулами ГКГ I класса. Затем эти ассоциаты выводятся

через аппарат Гольджи на плазмалемму для распознавания вирус-специфическими $CD8^+$ Т-клетками.

В результате попадания вирусов в ДК за счет активного фагоцитоза (второй путь) вирусные белки подвергаются процессингу в эндосомах/лизосомах, что в конечном итоге ведет к презентации вирусных эпитопов в ассоциации с молекулами ГКГ II класса $CD4^+$ наивным Т-клеткам, дифференцирующимся после этого в Т-хелперы (Th). Далее Th помогают антиген-примированным В-клеткам пролиферировать и превращаться в плазмциты, продуцирующие вирус-специфические антитела. При втором варианте захвата вирусов или их фрагментов, ДК могут также презентовать вирусные эпитопы $CD8^+$ Т-клеткам (кросс-презентация). В инициации противовирусного адаптивного ответа принимают участие несколько субпопуляций ДК. В упрощенном виде это происходит следующим образом: нагруженные вирусными антигенами $CD103^+$ ДК мигрируют в дренирующие лимфоузлы, где вместе с резидентными $CD8^+$ ДК передают антигенную информацию и костимулирующие сигналы Т-клеткам, инициируя формирование клонов вирус-специфических Т-клеток [16,184,196].

Клеточные и гуморальные адаптивные иммунные реакции представляют собой второй эшелон противовирусной защиты. Эффекторный механизм адаптивного ответа включается только через несколько дней после первичной встречи с возбудителем инфекции, но при этом они весьма специфичны к данному штамму патогена, и именно с ними связывают завершающие этапы эрадикации вирусов при таких циклических инфекциях, как ОРВИ. При повторной встрече с таким же возбудителем иммунная память, сформированная в результате предыдущих контактов с возбудителем, обеспечивает более высокую скорость и силу специфических защитных реакций.

При ОРВИ протективное значение имеет как гуморальный, так и клеточный адаптивный иммунный ответ. В качестве примера можно рассмотреть инфекцию, вызванную вирусом гриппа А. Антитела к гемагглютнину этого патогена способны нейтрализовать вирус, тогда как нейраминидаза-специфические иммуноглобулины ингибируют его распространение. Определенным защитным эффектом при гриппе

обладают антителами и к некоторым другим антигенам, например M2 и NP. Помимо циркулирующих антител, защиту от вирусов обеспечивают секреторные иммуноглобулины (sIg), в первую очередь sIgA, защищающие слизистую оболочку дыхательных путей [16,219].

Не меньшее, а при инфекциях, вызванных РНК-содержащими вирусами, возможно, и большее значение имеет адаптивный Т-клеточный иммунный ответ, реализуемый CD8⁺ ЦТЛ при поддержке CD4⁺ Th1-клеток. Важной особенностью Т-клеточных защитных реакций и Т-клеточной иммунной памяти является то, что они нацелены не только на штамм, вызвавший первичную инфекцию, но и на другие штаммы, подтипы, а иногда даже родственные виды вирусов. Предположительно, кросс-реактивные Т-клетки памяти обеспечили в 1957 году частичную защиту лиц, которые недавно перенесли сезонный H1N1-грипп, от впервые вошедшего в циркуляцию среди людей пандемического штамма H2N2 [103]. А в начале пандемии «свиного» гриппа обнаружено присутствие гетеросубтипических CD8⁺ Т-клеток памяти, распознающих антигены вируса гриппа A(H1N1)pdm09, у 90% людей, серонегативных к этому штамму. Это по крайней мере отчасти может объяснить относительно низкие показатели летальности при высокой частоте заболеваемости у молодых лиц в начале пандемии «свиного» гриппа [16,86,89,178].

Систему ИФН (природных белков, впервые описанных как медиаторы интерференции, т.е. предотвращения повторного вирусного заражения) традиционно рассматривают как центральное звено противовирусной иммунной защиты [10,12,106,134,145,147].

У млекопитающих, в том числе у человека, выделяют три типа ИФН, каждый из которых включает от одного (II тип – ИФН γ) до девятнадцати (I тип) видов цитокинов, являющихся продуктами разных генов. Все виды ИФН в рамках одного типа действуют на клетки-мишени через единый типоспецифический рецептор [121].

ИФН I (ИФН- α , ИФН- β , ИФН- ω и др.) и III типов (ИФН- λ 1, ИФН- λ 2, ИФН- λ 3, ИФН- λ 4) представляют собой важнейшие составляющие врожденного

противовирусного ответа. ИФН I типа вырабатываются различными клетками при их заражении вирусами, но ключевыми продуцентами этого цитокина являются плазмоцитоподобные ДК. Мишени действия ИФН I типа – практически все ядродержащие клетки; все они экспрессируют рецепторы к этому типу ИФН. ИФН III типа продуцируются преимущественно эпителиальными клетками, в том числе респираторного тракта, и действуют главным образом на эпителиоциты; подавляющее большинство других клеток не экспрессируют рецепторы к ИФН III типа. В этой связи эволюционно закреплены паракринные и аутокринные механизмы локальной противовирусной защиты, реализуемые ИФН III типа. А ИФН I типа, кроме того, по эндокриноподобным механизмам защищают внутреннюю среду нашего организма, в том числе органы и ткани вдали от зоны первичного вторжения вирусов, препятствуя распространению вирусов в новые биотопы [121]. При РСВ-инфекции ИФН I и III типов имеют паритетное протективное значение. При большинстве других ОРВИ, включая грипп, сезонные коронавирусные инфекции, COVID-19, метапневмовирусную инфекцию, ИФН I типа играют более значимую защитную роль, чем ИФН III типа [118]. Однако последний тезис является предметом дискуссии. В частности, есть работы, результаты которых говорят о большем значении ИФН III в защите от вирусов гриппа в сравнении с ИФН I типа [144].

Сенсорами респираторных вирусов (точнее – вирусных и вирус-ассоциированных нуклеиновых кислот), запускающими каскад реакций, ведущих к экспрессии генов ИФН I и III типов, являются паттерн-распознающие рецепторы (PRR). Эндосомальные Toll-подобные рецепторы (TLR) распознают либо двуцепочечную РНК (TLR3), либо различные одноцепочечные нуклеиновые кислоты, присутствующие в эндосомах или фагосомах (TLR7, 8 и 9). Цитозольные RIG-I-подобные рецепторы (RLR) являются сенсорами двуцепочечной РНК, 5'-фосфорилированной РНК или их комбинации. Цитозольная синтетаза циклического гуанозинмонофосфата-аденозинмонофосфата (cGAS) распознает двуцепочечную ДНК, присутствующую в цитоплазме, и воспринимает ее как признак вирусной инфекции [117,167].

При связывании вышеуказанных вирусных или вирус-ассоциированных лигандов PRR передают сигнал через адаптерные белки. TLR проводят сигнал через содержащую TIR-домен адаптерную молекулу, индуцирующую ИФН- β (TRIF), или миелоидный фактор дифференцировки 88 (MyD88); RLR сигнализируют через митохондриальный противовирусный сигнальный белок (MAVS), а cGAS продуцирует вторичный мессенджер – циклический гуанозинмонофосфат-аденозинмонофосфат (cGAMP) – для последующей передачи сигнала через стимулятор генов интерферона (STING). После активации адаптерные белки рекрутируют и активируют несколько клеточных киназ, таких как TANK-связывающая киназа 1 (TBK1), что приводит к активации факторов транскрипции: интерферон-регулирующего фактора 3 (IRF3) и IRF7 [91].

Свои биологические, в том числе противовирусные, эффекты ИФН I и III типов оказывают через разные типоспецифические рецепторы. Однако каскады индуцированных ими биохимических реакций сходятся на стадии образования гетеродимера, состоящего из двух фосфорилированных белков: сигнального трансдуктора и активатора транскрипции 1 (STAT1) и STAT2. Далее активационные события протекают по общему руслу и в конечном итоге приводят к экспрессии более 2000 ИФН-стимулированных генов (ISG). Белковые продукты ISG обладают противовирусной, антипролиферативной и иммуномодулирующей активностью [106,145,156].

Продукты ISG блокируют репликацию вирусов практически на всех ключевых этапах, начиная с проникновения вирусов в клетку (ИФН-индуцированные трансмембранные белки) и заканчивая почкованием и высвобождением дочерних вирионов (виперин, тетерин). Детально изучена функция таких ИФН-индуцированных виростатических белков, как: MxA, угнетающий ранние фазы репликации вирусов, связываясь с их нуклеопротеинами; 2'-5'-олигоденилат-синтетаза, останавливающая вирусную репликацию, активируя ген рибонуклеазы L, что ведет к деградации вирусной и клеточной РНК и апоптозу вирус-инфицированной клетки; протеинкиназа R, подавляющая вирусную репликацию, фосфорилируя факторы трансляции мРНК. Кроме того,

ИФН- α и ИФН- β , как и ИФН- γ , потенцируют адаптивные клеточные противовирусные реакции [146,198,219]. Они стимулируют созревание миелоидных ДК и тем самым обеспечивают более эффективную передачу антигенной информации и костимулирующих сигналов CD8⁺ Т-клеткам, индуцируют пролиферацию и поддерживают выживание Т-лимфоцитов [90]. Кроме того, ИФН I типа стимулируют дифференцировку В-клеток в антителопродуцирующие плазматические клетки [176]. В этой связи ИФН можно рассматривать как связующее звено между врожденным гуморальным ответом и адаптивной клеточной защитой.

ИФН- γ – единственный вид ИФН II типа – представляет собой важнейший цитокин, переключающий дифференцировку наивных CD4⁺ Т-лимфоцитов в направлении Th1 и стимулирующий адаптивный клеточный ответ против зараженных вирусом клеток. Основными клетками-продуцентами ИФН- γ являются Th1 и лимфоидные клетки врожденного иммунитета 1-го типа (ILC-1) [106]. Синтез и секреция этого цитокина индуцируются/стимулируются рядом медиаторов, в первую очередь ИЛ-12 (продуктом клеток миелоидного ряда – ДК и макрофагов – по паракринным механизмам) и самим ИФН- γ (по аутокринным/паракринным механизмам) [12,16,154,156].

Таким образом, организм млекопитающих, в том числе человека, обеспечен эшелонированной системой защиты от вирусных инфекций, каждый из многих компонентов которой связан и потенцирует эффективность друг друга. По мнению большинства специалистов, ключевое значение в противовирусном ответе имеют ИФН (на ранних этапах вторжения вирусов) и клеточные иммунные реакции I типа (на этапах эрадикации возбудителя и формирования иммунной памяти). Выявлены существенные сдвиги/нарушения в функционировании этих компонентов иммунной системы у пациентов с сопутствующими аллергическими заболеваниями, что и легло в основу формулировки цели и задач настоящего диссертационного исследования.

1.2. Вирус-индуцированные расстройства врожденного иммунного ответа при острых респираторных вирусных инфекциях

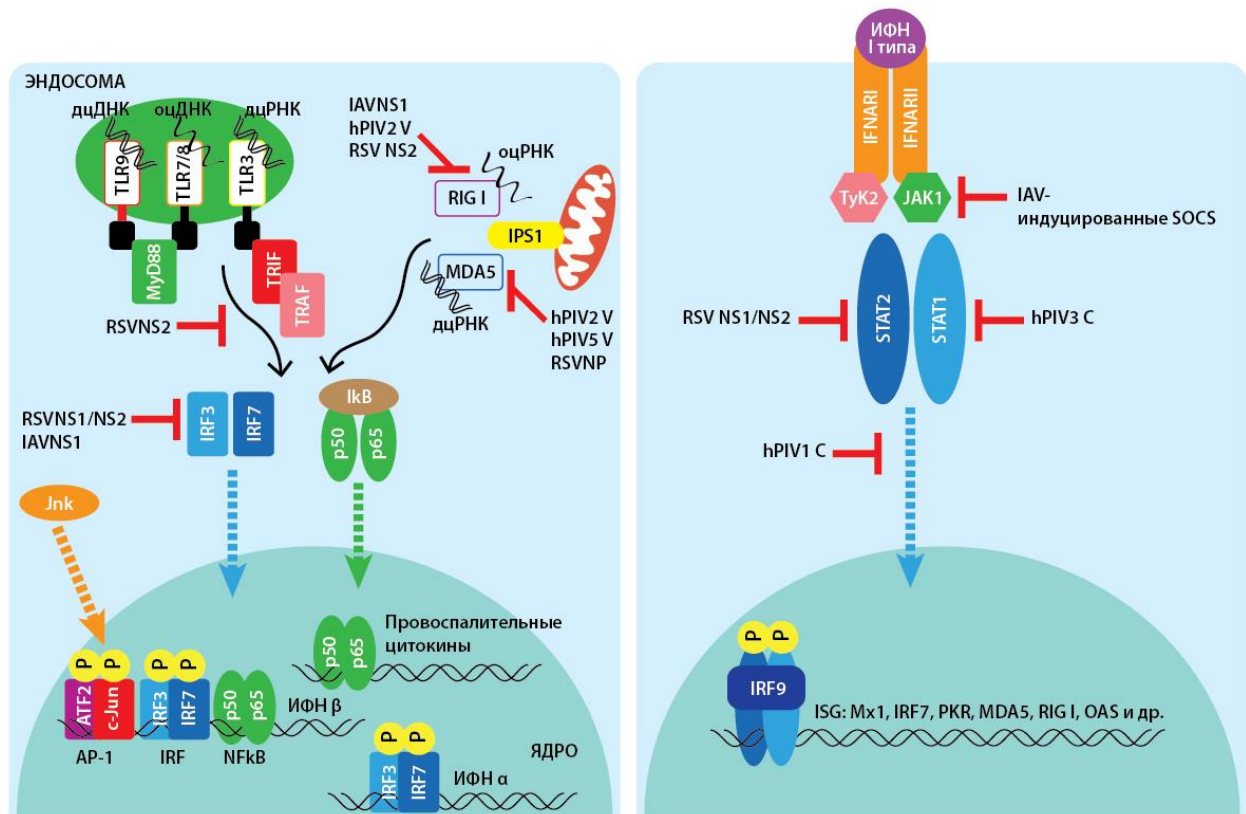
Эволюционная “гонка вооружений” механизмов эвазии вирусов с филогенетически модернизирующейся иммунной системой млекопитающих привела к тому, что вирусы, в частности поражающие дыхательные пути, приобрели способность уклоняться от действия адаптивного и врожденного иммунного ответа, в том числе блокировать продукцию и виростатические сигналы ИФН.

Описаны разнообразные пути ускользания возбудителей ОРВИ от противовирусных реакций макроорганизма [10,16,77]. Пандемия COVID-19 явилась дополнительным триггером большого числа исследований на эту тему [195,226]. Однако сегодня наиболее детально изучены механизмы подавления врождённого, в том числе интерферонового, иммунного ответа, используемые вирусами гриппа.

Неструктурный белок NS1 возбудителя гриппа является ключевым фактором блокировки рецепции вирусных и вирус-ассоциированных нуклеиновых кислот и последующего биохимического каскада, ведущего к продукции ИФН I и III типа и ряда других цитокинов, участвующих в противовирусном ответе (Рисунок 2).

Иммуносупрессивные эффекты NS1 были продемонстрированы и расшифрованы в целой серии экспериментальных работ *in vitro* и *in vivo*. Так, заражение клеток вирусом гриппа с дефектным геном этого неструктурного белка вело к более мощному интерфероновому ответу, чем инфицирование возбудителем дикого типа. Потеря функции NS1 снижала вирулентность возбудителя гриппа в условиях *in vivo*. NS1 подавляет RIG-I-опосредованный интерфероновый ответ как минимум на трех этапах. Во-первых, этот неструктурный белок блокирует связь RIG-I-рецептора с одоцепочечной РНК вирусов. Во-вторых, NS1 ингибирует активацию и транслокацию в ядро транскрипционных факторов IRF-3, ядерного фактора-κВ (NF-κВ) и активирующего протеина-1 (AP-1). В-третьих, NS1 прямым

образом подавляет экспрессию генов ИФН I типа и некоторых других цитокинов, важных для противовирусной защиты [10,12,15,16,109].



Примечания: дцДНК – двуцепочечная ДНК, дцРНК – двуцепочечная РНК, оцДНК – одноцепочечная ДНК, оцРНК – одноцепочечная РНК, hPIV C – протеин C вируса парагриппа человека, hPIV V – протеин V вируса парагриппа человека, IAV – вирус гриппа А, IAV NS1 – неструктурный белок-1 вируса гриппа А, RSV NP – нуклеопротеин респираторно-синцитиального вируса, RSV NS1/NS2 – неструктурные белки-1/2 респираторно-синцитиального вируса, SOCS – супрессоры цитокиновых сигналов.

Рисунок 2 – Механизмы подавления вирусами гриппа и другими возбудителями ОРВИ продукции и биологического действия ИФН I типа (воспроизведено по данным Т.Нermesh и соавторов [77] в модификации О.В.Калюжина [16])

Помимо NS1, в подавлении врожденного иммунного ответа участвуют и другие белки вируса гриппа. Так, PB2 и PB1-F2 ингибируют выработку ИФН I типа, связывая MAVS. PA-X угнетает экспрессию генов, запускающих клеточные

противовирусные реакции. Нуклеопротеин (NP) подавляет функцию протеинкиназы R и, связывая РНК вирусов, препятствует образованию двуцепочечной РНК, распознаваемой рецептором RIG-I. M2 подавляет программируемую гибель инфицированных клеток, тем самым потенцируя высвобождение и распространение вирионов. Способность вируса гриппа А и некоторых других возбудителей ОРВИ реализовывать ключевые этапы репликации внутри ядра клеток-мишеней в значительной степени препятствует распознаванию РНК вирусов цитоплазматическими PRR [55,58,60,77,219].

Кроме подавления продукции ИФН I и III типов, вирусы гриппа, а также вирусы парагриппа, РСВ и некоторые другие возбудители ОРВИ блокируют сигналы, проводимые через рецепторы ИФН. Эти вирусы стимулируют выработку SOCS-белков (супрессоров цитокиновых сигналов), угнетающих проведение активационного каскада от указанных рецепторов на этапах активации янускиназы 1 (JAK1), фосфорилирования и образования гетеродимера STAT1/STAT2 [16,55,177].

Доказано, что вирусы гриппа А ингибируют функцию клеток врожденного иммунитета и за рамками интерферонового ответа. Заражение вирусом гриппа моноцитов блокировало их созревание и дифференцировку в ДК. NS1 вируса гриппа за счет подавления созревания ДК препятствовал формированию клонов вирус-специфических CD8⁺ Т-клеток-эффекторов. Установлено, что, помимо эпителиоцитов, мишенями для прямого заражения и цитопатического действия вирусов гриппа являются НК – важнейшие эффекторы врожденной противовирусной защиты. Более того, возбудители гриппа, находясь в зараженных клетках-мишенях, уклоняются от цитотоксического действия НК. Это обусловлено как минимум двумя механизмами. Во-первых, мутации сайтов гликозилирования вирусного гемагглютинина блокируют НК-распознавание указанного гликопептида на поверхности инфицированных клеток. Во-вторых, гемагглютинин вируса гриппа вызывает деградацию по лизосомальному пути ζ-цепи, которая в ассоциации рецепторами NKp30 и NKp46 обеспечивает проведение активационных сигналов через эти рецепторы, и тем самым снижает

цитотоксический потенциал НК в отношении вирус-инфицированных клеток [65,66,130,134].

Достаточно хорошо изучены молекулярные механизмы, которые использует РСВ для подавления врожденного иммунного ответа [154]. В этом плане ключевыми молекулами этого вируса являются неструктурные белки NS1 и NS2. NS1 РСВ блокирует фосфорилирование IRF-3 и тем самым препятствует взаимодействию этого транскрипционного фактора с промотором генов ИФН, а также вызывает разрушение STAT2 в протеосомах. NS2 тоже способен индуцировать деградацию STAT2, а также снижать уровень TRAF3 (фактора 3, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли). Кроме того, NS2 связывает и блокирует функцию RIG-1. Все вышеуказанное препятствует выработке ИФН I и III типов в ответ на вторжение РСВ [157]. И NS1, и NS2 ингибируют программируемую клеточную гибель зараженных клеток, что повышает репродуктивный потенциал вируса [16,164,165].

Установлено, что в РСВ-инфицированных клетках геномная РНК и NP этого вируса колокализуются с RIG-I и MDA5 (геном 5, ассоциированным с дифференцировкой меланомы) уже через 6 ч после заражения. Еще через 6 часов MDA5 и MAVS, сохраняя непосредственную связь с NP, перемещались в вирусные тельца-включения. Ранее было показано, что такая локализация MDA5 и MAVS существенно подавляет их функцию и в конечном итоге приводит к многократному снижению индуцируемой экспрессии мРНК ИФН I типа. Очевидно, NP РСВ, связывая MDA5 и MAVS, способствует их транслокации в тельца-включения и таким образом угнетает интерфероновый ответ [123].

Расшифрованы ключевые механизмы, за счет которых вирусы парагриппа [208], метапневмовирусы [140] и некоторые другие возбудители ОРВИ блокируют врожденный иммунный ответ или уклоняются от него [16,104,119,120,124,126]. Сходными с вирусом гриппа и РСВ способами эти патогены ингибируют биохимические каскады, ведущие к продукции ИФН I и III типа, а также блокируют запускаемые этими цитокинами виростатические сигналы.

1.3. Связь острых респираторных вирусных инфекций и аллергического ринита

Известно, что возбудители ОРВИ (РСВ, риновирусы, вирусы гриппа и парагриппа) обладают способностью потенцировать синтез IgE и, кроме того, индуцировать образование специфических IgE-антител. Персистирующие воспалительные изменения в слизистой оболочке дыхательных путей пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой способствуют снижению антибактериальной и противовирусной защиты [3,17,24,48,223,225]. Во многом это связано с особенностями патогенеза аллергического воспаления. Патофизиологическими эффектами воздействия гистамина на H1-рецепторы являются повышение проницаемости сосудистой стенки, микроциркуляторные нарушения, отек и гиперемия слизистой оболочки. Клинические проявления перечисленных изменений характеризуются возникновением назальной обструкции, ринореи, парестезий в полости носа, головной боли.

Обсуждая особенности патогенеза ОРВИ у пациентов с сопутствующей аллергией, следует отметить, что, повышенная восприимчивость «аллергиков» к ОРВИ связана с угнетением функциональной активности локальных механизмов защиты слизистой оболочки и сопровождается закономерными изменениями на клеточном и гуморальном уровнях и реактивацией аллергического воспаления [16,44].

Связь респираторных инфекций и аллергического ринита давно находится в фокусе внимания ученых и практикующих врачей. В качестве примера можно привести работу E. Strandbygard, посвященную триггерной роли инфекций верхних дыхательных путей в развитии аллергического ринита, вышедшую в свет в 1950 году [202]

Клинические проявления ОРВИ, особенно водянистая ринорея и заложенность носа, имеют много общего с симптомами аллергического ринита. И респираторные инфекции, и аллергический ринит относятся к одним из самых

распространенных заболеваний человека [136,214]. Поэтому не удивительно, что эти заболевания часто сочетаются, модифицируя клиническое течение друг друга [204].

Взаимосвязь между вирусным и аллергическим воспалением дыхательных путей можно обсуждать с точки зрения влияния патогенеза одного состояния на другое. В целом ряде исследований показано, что респираторные и некоторые другие инфекции в раннем возрасте могут снизить вероятность развития аллергии, что обсуждается в контексте гигиенической гипотезы. Исходно эта гипотеза, сформулированная в 1989 году, основывалась на интерпретации факта меньшей склонности к развитию поллиноза и атопического дерматита у британских детей из больших семей, что связывали с ранним воздействием повторных инфекций [201]. Автор гипотезы D. Strachan полагал, что инфекции и негигиеничные контакты со старшими братьями и сестрами или другие микробные воздействия в раннем возрасте могут обеспечить защиту от последующего развития аллергических заболеваний. Гигиеническая гипотеза нашла много не только адептов, но и критиков, и сегодня существуют разные мнения о влиянии вирусных и бактериальных инфекций, других микробных факторов окружающей среды на основные звенья врожденного и адаптивного иммунитета, участвующие в аллергических реакциях или, наоборот, защищающих от их развития [211]. Более чем 30-летняя эволюция гипотезы до сих пор не привела к формированию по-настоящему объединяющей концепции [110,171]. Это связано с тем, что очень сложно вычленить главные элементы и причинно-следственные закономерности сложного взаимодействия между генетически детерминированным и при этом постоянно эпигенетически модифицируемым иммунным ответом различных индивидуумов, характеристиками вторгшихся микроорганизмов, а также уровнем, разнообразием и диапазоном других воздействий окружающей среды [222].

В противовес гигиенической гипотезе приводятся научные данные о том, что ОРВИ могут провоцировать развитие аллергических заболеваний, в том числе аллергического ринита, а в дальнейшем – быть триггером их обострений или фактором, отягощающим клинические симптомы аллергии дыхательных путей.

Кроме того, симптомы ОРВИ могут быть более выраженными у лиц с сопутствующим аллергическим ринитом. Так, доказано, что риновирусная инфекция усиливает раннюю и позднюю фазы иммунного ответа на аллергены и таким образом может способствовать развитию аллергических заболеваний дыхательных путей [107].

По данным клинического исследования с участием 38 добровольцев с сезонным аллергическим ринитом и без такового, заражение риновирусом человека 39 типа (РВЧ-39) у «аллергиков» приводило к более ранним проявлениям чихания, заложенности носа, нарушений мукоцилиарного клиренса и непроходимости евстахиевой трубы. Вместе с тем статистически значимых различий в выраженности, частоте и продолжительности симптомов ОРВИ между «аллергиками» и «неаллергиками» в этой работе не выявили [186].

У пациентов с аллергическим ринитом в результате заражения РВЧ-39 концентрация общего IgE в сыворотке крови резко и в гораздо большей степени увеличивалась от исходного уровня по сравнению с РВЧ-39-инфицированными пациентами без сопутствующего аллергического ринита [97].

W. Doyle и соавторы изучали, как вирусная инфекция верхних дыхательных путей изменяет реакцию слизистой оболочки носа на интраназальное введение гистамина и действие холодного воздуха у добровольцев с сезонным аллергическим ринитом (n=20) и без такового (n=18). Реактивность назальной слизистой оболочки оценивали до и через 8-13 дней после экспериментального заражения РВЧ-39 по шкале симптомов ринореи, заложенности носа и чихания, весу выделяемого секрета и изменению проводимости носа для вдыхаемого воздуха. И до, и после заражения риновирусом у субъектов с аллергией наблюдались более выраженные симптомы – чихание, ринорея и заложенность носа – и бóльшая масса секрета в ответ на гистамин по сравнению с субъектами, не страдающими аллергией. «Аллергики» также характеризовались бóльшей массой назальной секреции, спровоцированной холодным воздухом. Сравнение ответов на сеансы парной провокации показало бóльшую реакцию после риновирусной инфекции на гистамин по таким критериям, как чихание, масса

секреции и ринорея, и на провокацию холодным воздухом по массе секреции. При этом не выявили никаких различий между «аллергиками» и «неаллергиками» по степени вирусиндуцированного повышения реактивности слизистой оболочки носа. Эти результаты подтверждают повышенную чувствительность носа к раздражителям в постсимптоматический период риновирусной инфекции как у лиц с аллергическим ринитом, так и без такового [96].

A.Wu и соавторы в недавней обзорной статье рассматривают респираторные вирусы, в первую очередь РВЧ, как важнейший фактор риска развития и обострений аллергического ринита в детском возрасте, наряду с бытовыми и пыльцевыми аллергенами, табачным дымом, дорожными, промышленными и бытовыми аэрополлютантами [224].

В проспективном исследовании «случай-контроль» у пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом, вызванным сенсibilизацией к аллергенам *Dermatophagoides farina* и/или *Dermatophagoides pteronyssinus*, не имеющих симптомов ОРВИ, почти в два раза чаще выявляли респираторные вирусы в образцах назального лаважа с помощью мультиплексной полимеразной цепной реакции в сравнении с контрольной группой добровольцев без аллергии. Риновирус был наиболее частой находкой как у участников исследования без аллергии, так и у пациентов с аллергическим ринитом, при этом у «аллергиков» его обнаруживали почти в 3 раза чаще, чем у «неаллергиков». В вирусоположительных образцах сочетание двух и более вирусов выявили у 36% пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом и только у 13% добровольцев контрольной группы. Чаще, но без математически подтверждённых отличий, в биологических образцах «аллергиков» обнаруживали вирусы гриппа, парагриппа и аденовирусы. Вместе с тем у «аллергиков» не выявили статистически значимой связи между детекцией респираторных вирусов и выраженностью симптомов аллергического ринита, что авторы объясняли приемом в период исследования антигистаминных препаратов. Таким образом, у пациентов с аллергическим ринитом установлена высокая частота асимптоматической персистенции респираторных вирусов, особенно риновирусов [93].

Исследования, выполненные в период пандемии COVID-19, модернизировали представления о характере взаимосвязи респираторных вирусов и аллергического ринита.

Вопрос о том, действует ли аллергический ринит как независимый фактор риска заражения, тяжести COVID-19 и госпитализации по поводу этой инфекции, был предметом острых дискуссий в начале пандемии. Приводились данные, свидетельствующие о защитном действии аллергического ринита в отношении заражения [127] и тяжести COVID-19 [137]. Наоборот, национальное когортное исследование в Южной Корее показало, что аллергический ринит повышает восприимчивость и тяжесть течения COVID-19 [64]. Связь аллергического ринита с COVID-19 обсуждалась в контексте более низкой экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2), служащего рецептором входа для SARS-CoV-2, на мембране эпителиоцитов дыхательных путей у «аллергиков» [218]. Были и работы, ставящие под сомнение наличие существенного влияния аллергического ринита на риск заражения и тяжелого течения COVID-19 [67].

Точку над «i» по этому вопросу поставили авторы недавнего систематического обзора с мета-анализом, в который были включены 9 опубликованных исследований с участием в общей сложности 294 622 пациентов. Результаты мета-анализа показали, что аллергический ринит существенно снижает заболеваемость и тяжесть COVID-19, а также риск госпитализации по поводу этой инфекции. На этом основании авторы утверждают, что аллергический ринит можно рассматривать как фактор защиты и положительного прогноза у пациентов с COVID-19 [207].

Доказано и обратное влияние COVID-19 на аллергический ринит. В недавнем систематическом комплексном обзоре фактических данных, в фокусе которого были 43 потенциально провоцирующих или протективных факторов развития/обострения аллергического ринита, установлено, что COVID-19 имеет существенную защитную роль в этом плане (OR = 0.11, 95% CI 0.06-0.22) [102].

Таким образом, вирусная инфекция может оказывать как потенцирующе-триггерное, так и защитное действие в контексте аллергического воспаления.

Вектор и сила этого действия зависят от вида/штамма вируса, генетических и эпигенетических особенностей иммунной системы и факторов окружающей среды [204].

1.4. Связь острых респираторных вирусных инфекций с астмой и другими хроническими заболеваниями легких

В задачи настоящего диссертационного исследования не входило определение взаимосвязи и клинико-иммунологических параллелей ОРВИ и хронических заболеваний легких. Вместе с тем в рамках концепции единых дыхательных путей [152], клинических руководств ARIA [162] и некоторых других международных инициатив [115] верхние и нижние отделы респираторного тракта рассматриваются как единая арена патологических событий при инфекционных, аллергических и других воспалительных заболеваниях. Поэтому представлялось целесообразным в обзоре литературы осветить связь ОРВИ с хроническими заболеваниями легких. Последние являются третьей по распространенности группой среди всех хронических болезней человека, которые в совокупности лидируют как причина смерти человека (примерно четыре миллиона летальных исходов в мире ежегодно).

В этом плане сфокусируем внимание на таких социально-значимых болезнях, как астма и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ).

Клиническое течение этих болезней характеризуется длительно персистирующими симптомами с периодами обострений, которые считаются важнейшими событиями, определяющими исходы заболевания и имеющими большое значение как для самих больных, так и для системы здравоохранения. Обострения способствуют прогрессированию болезни, снижают качество жизни, обуславливают значительную морбидность пациентов и являются главной причиной их смерти. Более того, они являются ключевыми драйверами дополнительных расходов, ассоциированных с лечением, незапланированными

визитам и госпитализациями. Поэтому предупреждение обострений является важнейшей задачей ведения пациентов с хроническими заболеваниями легких.

Существуют принципиальные различия и особенности патогенеза астмы и ХОБЛ. При этом оба заболевания имеют общую черту, проявляющуюся тем, что ОРВИ являются одним из основных триггеров обострений. Важным механизмом этого феномена могут быть вирус-индуцированные иммунные расстройства, коррекция которых может существенно снизить вероятность обострений и прогрессирования хронических заболеваний легких [16,14,37,221,223].

РСВ и риновирусы являются основными патогенами, вызывающими синдром свистящего дыхания («wheezing») у детей и младенцев [210]. Вместе с тем РСВ- и риновирусная инфекции различаются по своим проявлениям, а также по влиянию на развитие астмы и других атопических заболеваний, включая аллергическую сенсibilизацию [161].

РСВ бы первым вирусом, который привлек к себе внимание как провокатор дебюта астмы, а в дальнейшем и обострений этого заболевания. РСВ у детей первого года жизни опасен способностью вызвать серьезную инфекцию нижних дыхательных путей – бронхолит. Доказано, что бронхолит, вызванный РСВ, перенесенный в младенчестве, является фактором риска последующего развития синдрома свистящего дыхания [187]. В свою очередь, эпизоды бронхиальной обструкции (свистящего дыхания) в первые 3 года жизни связаны с повышенным риском развития астмы в возрасте 6, 8 и 11 лет [95]. Таким образом, РСВ-бронхолит ассоциирован с повышенным риском и частотой последующих эпизодов свистящего дыхания и манифестацией астмы в более старшем возрасте [185].

Также установлена связь между перенесенным бронхолитом, вызванным РСВ, с более тяжелым течением астмы. Так, показатели госпитализации по поводу астмы детей, имеющих в анамнезе РСВ-инфекцию нижних дыхательных путей, потребовавшую стационарного лечения, были в три раза выше таковых у «астматиков» такого же возраста без предшествующей госпитализации по поводу РСВ-бронхолита [69].

Относительно недавно установлено, что перенесенная в первые месяцы-годы жизни риновирусная инфекция, поражающая нижние дыхательные пути, также связана с повышенным риском последующего развития астмы. Кроме того, оказалось, что риновирусы являются более частой находкой у пациентов с обострением астмы, чем РСВ [5,23,37,63,94]. С помощью молекулярных методов у 80-85% школьников и 60-80% взрослых больных астмой при обострении этого заболевания выявляли тех или иных возбудителей ОРВИ. Частота верификации респираторных вирусов в дыхательных путях пациентов с астмой в период ремиссии была существенно ниже. Риновирусы составляли две трети всех возбудителей ОРВИ, ассоциированных с обострением астмы; РСВ и вирус гриппа выявлялись реже. Риновирусы были в большей степени ассоциированы с обострениями астмы осенью и весной, тогда как РСВ и вирус гриппа – зимой [111,123,124,125,133,200,209].

Есть и другие заметные отличия РСВ и риновирусов в контексте провокации синдрома свистящего дыхания и развития астмы. РСВ-бронхиолит в течение первого года жизни в большей степени связан с развитием астмы в раннем взрослом возрасте, тогда как риновирусная инфекция нижних дыхательных путей чаще приводит к развитию астмы в раннем подростковом возрасте. Возникновение синдрома свистящего дыхания как результат риновирусной инфекции, более вероятно, если у пациента уже сформировалась аллергическая сенсibilизация до вторжения риновирусов; тогда как свистящее дыхание, связанное с РСВ, в большей степени ассоциировано с последующим развитием атопических заболеваний [161].

Существуют и обратно направленные причинно-следственные связи между ОРВИ и астмой. Так, установлено, что риск госпитализации по поводу РСВ-инфекции выше у пациентов с астмой. Приводятся доказательства того, что именно астма является причиной более тяжелого течения ОРВИ, требующего госпитализации больного [94,99,120,122,123,154].

Анализ временной зависимости между аллергической сенсibilизацией и вирус-индуцированными эпизодами бронхиальной обструкции («wheezing») показал, что сенсibilизация к аэроаллергенам увеличивала вероятность

возникновения, в том числе повторного, синдрома свистящего дыхания, тогда как последний не повышал риск последующей аллергической сенсибилизации [105,111]. Возможно, связь между ОРВИ и астмой обусловлена генетически детерминированными изменениями респираторного тракта и/или иммунной системы, которые предрасполагают как к инфекции, так и к гиперреактивности дыхательных путей [111,200,204]. Тем не менее, гипотеза о том, что ОРВИ провоцируют возникновение и обострение астмы, представляется вполне состоятельной.

Долгое время болезнетворные бактерии считались основной инфекционной причиной обострений ХОБЛ. Однако явная связь обострений этой болезни с зимними пиками заболеваемости ОРВИ, а также частое возникновение симптомов ОРВИ перед обострениями ХОБЛ позволили предположить существенную, если не ключевую, триггерную роль респираторных вирусов [20]. С использованием молекулярных методов верификации патогенов установлено, что возбудители ОРВИ присутствуют в дыхательных путях примерно у половины пациентов с обострением ХОБЛ [221].

По данным систематического обзора, включавшего результаты 8 оригинальных работ по определению респираторных вирусов при обострениях ХОБЛ с помощью ПЦР и/или ПЦР с обратной транскрипцией, средневзвешенная частота обнаружения возбудителей ОРВИ составляла 34,1%. Наиболее часто (17,3%) выявляли пикорнавирусы (чаще всего РВЧ), затем вирус гриппа – 7,4%, РСВ – 5,3%, коронавирусы – 3,1%, вирусы парагриппа – 2,6%, аденовирус – 1,1%, метапневмовирус – 0,7% [180].

Авторы мета-анализа 17 тщательно отобранных независимых оригинальных исследований на эту тему установили, что средневзвешенная частота обнаружения возбудителей ОРВИ, в первую очередь РВЧ, при обострениях ХОБЛ составила 39,3%, тогда как во время стабильного течения заболевания – 13,6% [179].

Вместе с тем истинная частота вирус-ассоциированных обострений ХОБЛ может быть значительно выше, так как идентификация возбудителей ОРВИ в вышеприведенных работах проводилась при обращении за медицинской помощью,

что как правило было существенно позже начала этого обострения, то есть тогда, когда либо могла произойти полная элиминация вирусов, либо вирусная нагрузка могла снизиться ниже уровня детекции использованных тест-систем [14,20,122, 160,166,174,221].

Экспериментальная риновирусная инфекция у больных ХОБЛ вызывала в 60% случаев вторичную бактериальную инфекцию (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus parainfluenzae*), тогда как у исходно клинически здоровых курящих и некурящих добровольцев, подвергнутых заражению РВЧ, частота выявления этих бактерий в индуцированной мокроте была менее 10%. Пик вирусной нагрузки отмечали примерно через неделю после экспериментального заражения РВЧ, а пик бактериальной нагрузки – через 2 недели. При этом вирусная нагрузка прямо коррелировала с числом колониеобразующих единиц возбудителей вторичной бактериальной инфекции. Наиболее вероятным механизмом РВЧ-спровоцированной бактериальной инфекции и более тяжелого течения обострения ХОБЛ авторы считают вирус-индуцированное усиление выработки эластазы нейтрофилами, разрушающей ключевые медиаторы антибактериальной защиты: секреторный ингибитор лейкопротеазы (SLPI) и элафин [189].

В более раннем исследовании установлено, что при обращении за медицинской помощью по поводу обострения ХОБЛ в 21% случаев в дыхательных путях пациентов выявляли только возбудителей ОРВИ, в 30% – только патогенные бактерии, а в 12% – сочетание респираторных вирусов и патогенных бактерий. В результате повторного исследования биологических образцов из носа и глотки, отобранных через 5-7 дней у больных с исходно выявленными респираторными вирусами, в 36% случаев идентифицировали возбудителей вторичной бактериальной инфекции. При этом явные симптомы ОРВИ непосредственно перед текущим обострением ХОБЛ отмечали 71% пациентов с выявленными во время этого обострения патогенными бактериями и 78% больных, у которых верифицировали *H. influenzae* – бактерию, которая чаще других определялась в

этой работе и считается многими другими специалистами ключевым инфекционным агентом, ассоциированным с обострениями ХОБЛ [57].

Таким образом, реальное провоцирующее значение возбудителей ОРВИ в обострениях ХОБЛ, в том числе тех обострений, которые традиционно связывают с бактериальными инфекциями, может быть существенным.

Уставлено, что длительно персистирующие вирусы (Epstein-Barr, гепатита С, иммунодефицита человека и некоторые другие) тоже могут изменять (усугублять) течение ХОБЛ. Вместе с тем эти патогены не играют существенной роли как непосредственные триггеры обострений [212].

На микробиом, в том числе виром и бактериом, дыхательных путей пациентов с обострениями хронических заболеваний легких значительное влияние может оказать лечение, которое они получают в период стабильного течения заболевания [148]. В недавней работе оценивали, связана ли частота выявления вирусов и патогенных бактерий во время обострения ХОБЛ с противовоспалительной терапией, проводимой в течение 6 предшествующих месяцев. Применение ингаляционных и, особенно, системных форм кортикостероидов увеличивало частоту обнаружения болезнетворных бактерий, в частности *Pseudomonas aeruginosa* (наиболее часто выявляемого патогена в этом исследовании), но не изменяло существенно частоту выявления РСВ и других возбудителей ОРВИ [87].

Одним из возможных механизмов высокой частоты ассоциации респираторных вирусов и обострения астмы считали установленное в ряде исследований угнетение продукции ИФН I, II и III типов у больных с астмой. Недостаточность выработки этих цитокинов с одной стороны ведет к преобладанию Т2-зависимых иммунных реакций, лежащих в основе патогенеза астмы, а с другой стороны – к дефициту врожденной противовирусной защиты и клеточных иммунных реакций, направленных на вирус-инфицированную клетку [111,218]. Сниженная продукция ИФН, по крайней мере, отчасти также объясняет связь ОРВИ и обострений ХОБЛ и муковисцидоза [58,128,143,221].

Однако данные более поздних исследований свидетельствуют о сложных, при этом неоднозначных причинно-следственных связях выработки ИФН I и III типов и обострений хронических бронхолегочных заболеваний, в частности астмы. Очевидно, у пациентов с астмой фоновый уровень продукции этих цитокинов снижен, что повышает восприимчивость к вирусным инфекциям дыхательных путей, но при вторжении возбудителей ОРВИ не дефицит, а, наоборот, избыточная выработка ИФН I и III типов способствует обострению астмы. При заражении риновирусами «астматиков» уровни выработки ИФН- α и ИФН- λ_1 , но не вирусная нагрузка, прямо коррелировали с риском обострения астмы. Примечательно, что ИФН- λ_2 и ИФН- λ_3 не играли такой провоспалительной роли [16,60,62,191].

Весьма интересна в этом плане недавняя работа A.Vosco, модернизирующая представления о роли ИФН и некоторых других факторов в развитии астмы и синдрома свистящего дыхания, спровоцированных ранее перенесенными РСВ-и/или РВЧ-инфекциями нижних дыхательных путей [76]. Автор развивает новую концепцию эндотипов вирусного бронхолита, сформулированную Y.Raita и соавторами на основе комплексного мультиомного подхода [131,132]. В рамках этой концепции выделяют четыре отдельные подгруппы бронхолита, вызванного РСВ. Подгруппа (эндотип) А характеризуется РСВ-моноинфекцией и неизменной выработкой ИФН- α и ИФН- γ . Для подгруппы В характерны (РСВ+РВЧ)-коинфекция, повышенная продукция ИФН- α и - γ , отягощенный по астме семейный анамнез, IgE-сенсibilизация, а также обнаружение *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis* в дыхательных путях. В подгруппе С больные имеют историю применения антибиотиков, смешанный профиль микробиома респираторного тракта и сниженную выработку ИФН I и II типов. В подгруппе D у пациентов редко выявляют отягощенный по астме и IgE-сенсibilизации семейный анамнез, при этом часто обнаруживают *M. catarrhalis* в дыхательных путях и повышенную продукцию ИЛ-6. Эти эндотипы имеют различную предрасположенность к развитию детской астмы, при этом подгруппа В с высоким уровнем интерферонового ответа имела наибольший риск [76].

Используя тот же подход к бронхиолиту, вызванному риновирусами, выделяют четыре эндотипа, которые различаются в зависимости от типа риновирусов, выраженности Т2-воспаления и профиля микробиома. Примечательно, что дети с эндотипом D (РВЧ-С, микробиота с преобладанием *M. catarrhalis*, высокий уровень Т2-воспаления) имели повышенный риск развития рецидивирующих свистящих хрипов и астмы. Таким образом, с использованием комплексных мультиомных исследований младенцев с вирусным бронхиолитом можно разделить на отдельные эндотипы, различающиеся по вирусной этиологии, клиническим особенностям, профилю микробиома, характеру и интенсивности иммунного ответа (ИФН I типа, Т2-иммунные реакции) и риску последующего развития астма и синдрома свистящего дыхания [76].

Многогранность и неоднозначность причинно-следственных связей между иммунными сдвигами (в том числе изменениями выработки ИФН) при ОРВИ и дебютом/обострениями хронических заболеваний дыхательных путей подтверждают актуальность детального изучения особенностей интерферонового ответа и рецепции этих цитокинов при ОРВИ на фоне сопутствующих аллергических заболеваний респираторного тракта, чему в значительной степени и посвящено настоящее диссертационное исследование.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Методика клинических блоков исследования

2.1.1. Базы, общие принципы и методология клинических исследований

В осенне-зимние эпидемические сезоны 2016-2019 годов на базе Городской поликлиники №180 Департамента здравоохранения города Москвы и центра молекулярной диагностики ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора. Под наблюдением находились 147 амбулаторных больных ОРИ с сопутствующим сезонным аллергическим ринитом в стадии ремиссии.

Исследования проведены в соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» в редакции 52-ой сессии Генеральной Ассамблеи ВМА (2000 г.) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. №266.

Включение пациентов в исследование проводилось с учетом разработанных нами критериев включения и невключения.

Критерии включения:

- возраст от 18 до 65 лет;
- обращение не позднее 48 часов от момента проявления первых симптомов ОРИ;
- нахождение на диспансерном учете по поводу сезонного аллергического ринита, верифицированного не менее 2 лет назад (для когорт больных ОРИ с сопутствующей аллергией);
- уровень иммуноглобулинов E (IgE) в сыворотке крови не менее 100 МЕ/мл (для когорт больных ОРИ с сопутствующей аллергией);

- обращение вне сезона активной паллиации (март – сентябрь) (для когорт больных ОРВИ с сопутствующей аллергией).

Критерии невключения:

- прием противовирусных и иммуномодулирующих препаратов в течение 1 месяца до обращения,
- наличие отягощенного аллергоанамнеза (для когорт больных без сопутствующих аллергических заболеваний);
- уровень IgE в сыворотке крови более 100 МЕ/мл (для когорт больных ОРВИ без сопутствующей аллергии);
- обострение аллергического ринита;
- наличие осложнений ОРВИ на момент первичного визита;
- аутоиммунные заболевания;
- хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и эндокринной системы, требующие приема лекарственных препаратов в период исследования;
- хроническая обструктивная болезнь легких;
- туберкулез;
- ВИЧ-инфекция;
- наркотическая зависимость;
- повышенная чувствительность к компонентам препаратов-объектов исследования.

Критерии исключения из исследования:

- проявившаяся в ходе исследования аллергическая или другая нежелательная реакция на исследуемые препараты;
- госпитализация в связи с ухудшением состояния;
- несоблюдение кратности и схемы приема препарата;
- отказ пациента от продолжения участия в исследовании.

После добровольного подписания информированного согласия, всем пациентам было проведено комплексное обследование: клинический анализ крови, общий IgE, иммунологические исследования, включая определение интерферонового статуса, а также общий анализ мочи. Верификацию ОРВИ проводили методом ПЦР в мазках из носо- и ротоглотки.

При необходимости по показаниям проводили обследование инструментальными методами (компьютерная томография пазух носа, рентгенография органов грудной клетки, электрокардиограмма, ФВД).

Таблица 1 – Опросник пациента

Ф.И.О.:			
Дата рождения/полных лет:		Рост:	Вес:
Когда проводилась вакцинация от гриппа? Если да, то когда?			
Проводилась ли профилактика ОРВИ за последние 3 месяца?		да	нет
Когда последний раз болели ОРВИ?			
Как часто болеете простудными заболеваниями?			
Как часто бывает герпес («простуда на губах»)?			
Есть ли наличие хронических заболеваний? Если да, то какие?			
Принимаете ли какие-нибудь лекарственные средства постоянно?		да	нет
Были ли у вас реакции при употреблении орехов, морепродуктов, различных фруктов (или любых других пищевых продуктов)?		да	нет
Была ли в жизни аллергическая реакция при использовании лекарственных препаратов?		да	нет
Когда появилось повышение температуры?			
Когда Вы почувствовали слабость, недомогание?			
Когда появились насморк и/или заложенность носа?			
Когда появились боль и/или першение в горле?			
Принимали ли самостоятельно какие-либо препараты по поводу ОРВИ до обращения к врачу?			

Для наиболее быстрого определения возможного включения или невключения пациента в исследование среди потока поступивших больных была разработана экспресс-анкета (Таблица 1).

2.1.2. Характеристика включенных в исследование пациентов

Для проведения 1-го клинического блока диссертационной работы (результаты представлены в разделе 3.1) в исследование с использованием критериев, описанных в подразделе 2.1.1, включено 32 больных ОРИ с сопутствующим сезонным аллергическим ринитом в стадии ремиссии, а также 56 больных ОРИ без сопутствующих аллергических заболеваний. Пациенты получали терапию на амбулаторном этапе в осенне-зимние эпидемические сезоны с 2016 по 2019 год. Больные «аллергики» до включения в исследование находились под диспансерным наблюдением у врача аллерголога-иммунолога в период пыления и обратились к врачу с проявлениями ОРИ в период ремиссии сезонного аллергического ринита.

Больные 1-го блока клинических исследований были разделены на 3 когорты (Таблица 2)

1-я когорта (n=32) сформирована из больных ОРИ с сопутствующим сезонным аллергическим ринитом в стадии ремиссии, которые получали ректально свечи, содержащие ИФН- α 2b (1 млн МЕ), альфа-токоферола ацетат (0,055 г) и аскорбиновую кислоту (0,0081 г) (Виферон, «Ферон», Россия), дважды в день в течение 7 суток, а также полоску геля длиной 0,4-0,5 см, один грамм которого содержит 36 000 МЕ ИФН- α 2b, 0,055 г альфа-токоферола ацетата, 0,00128 г бензойной кислоты и 0,001 г лимонной кислоты моногидрата (Виферон, «Ферон», Россия), 3 раза в сутки в каждый носовой ход в течение 7 дней.

2-ю когорту (n=29) составили больные ОРИ без сопутствующей аллергии, получавшие такое же лечение комбинацией ИФН- α 2b + АО в топической и ректальной формах.

В 3-когорту (n=27) включили больных ОРВИ без сопутствующей аллергии, получавшие лечение умифеновиром (Арбидол, «Фармстандарт», Россия) по 200 мг 4 раза в день курсом 5 дней.

Таблица 2 – Характеристика больных ОРВИ, включенных в 1-й блок клинических исследований (результаты представлены в разделе 3.1)

Условный номер группы		Группы больных ОРВИ			Значимость различий между группами*
		1	2	3	
Вариант лечения		ИФН- α + АО (ректальные свечи + гель интраназально)		Умифеновир	
Наличие сопутствующих аллергических заболеваний		Аллергический ринит	Без аллергии		
Число пациентов		32	29	27	
Возраст, лет		34,5 (26,5-42,5; 18-58)	38 (27-46; 19-55)	38 (29-47; 23-62)	
Пол	Мужчины, n (%)	20 (62,5)	15 (52)	11 (41)	
	Женщины, n (%)	12 (37,5)	14 (48)	16 (59)	
Число лейкоцитов в крови, $\times 10^3$ /мкл		6,4 (5-7,6; 3,1-13,9)	7,5 (6,5-13,6; 5,7-16,6)	6,7 (6,1-9,3; 5,7-11,2)	$p_{1-2} = 0,022$
Доля лимфоцитов среди лейкоцитов крови, %		37 (30,5-45,5; 17-66)	23 (19-27; 13-35)	24 (20-29; 11-36)	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$
Число пациентов с выявленными вирусами-возбудителями ОРВИ, n (%)	Риновирус	9 (28)	3 (10)	7 (25)	$p_{1-2} = 0,075$
	Вирус гриппа А	10 (31)	6 (21)	9 (32)	
	Вирус гриппа В	1 (3)	1 (3)	0	
	Вирусы парагриппа 1-4	1 (3)	1 (3)	1 (4)	
	Респираторно-синцитиальный вирус	2 (6)	0	0	
	Аденовирус	4 (13)	5 (17)	1 (4)	
	Метапневмовирус	0	0	2 (7)	
	Не выявлены	6 (19)	13 (45)	13 (48)	$p_{1-2} = 0,029$; $p_{1-3} = 0,018$

* – Указана статистическая значимость различий только в случаях, когда $p < 0,1$

Для проведения 2-го блока клинических исследований (результаты представлены в разделе 3.3) с использованием критериев, описанных в подразделе 2.1.1, привлечено 146 пациентов с аллергическим ринитом в стадии ремиссии с неосложненными формами ОРИ, получавших терапию на амбулаторном этапе в эпидемические сезоны с 2017 по 2019 год. Как и пациенты - «аллергики», участвовавшие в 1-й блоке исследования, все больные 2-го блока находились под диспансерным наблюдением у врача аллерголога-иммунолога во время пыления и были рекрутированы в работу в момент обращения к врачу по поводу проявлений ОРИ в период ремиссии сезонного аллергического ринита.

Из пациентов, включенных во 2-й блок клинических исследований, сформировано 4 когорты, отличающихся по варианту лечения ОРИ (Таблица 3).

В 1-й когорте (группа «ИФН- γ ») пациенты (n=60) в составе комплексного лечения получали по 2000 МЕ человеческого рекомбинантного ИФН- γ (Ингарон, «Фармаклон», Россия) в 2 каплях водного раствора в каждый носовой ход после туалета носовых ходов 5 раз в день в течение 7 суток.

Во 2-й когорте (группа «ИФН- α + АО») больные (n=27) получали ректальные свечи, содержащие 1 млн МЕ ИФН- $\alpha 2b$, 0,055 г альфа-токоферола ацетата и 0,0081 г аскорбиновой кислоты (Виферон, «Ферон», Россия), дважды в день, а также полоску геля длиной 0,4-0,5 см, один грамм которого содержит 36 000 МЕ ИФН- $\alpha 2b$, 0,055 г альфа-токоферола ацетата, 0,00128 г бензойной кислоты и 0,001 г лимонной кислоты моногидрата (Виферон, «Ферон», Россия), 3 раза в сутки в каждый носовой ход в течение 7 дней.

В 3-й когорте (группа «Пидотимод») больным (n=28) назначали пидотимод (Имунорикс, «Доппель Фармацеутици С.Р.Л.», Италия) по 400 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней.

В 4-й когорте (группа «Тилорон») больные (n=31) получали тилорон (Лавомакс, «Нижфарм», Россия) по 125 мг *per os* в 1-е, 2-е, 4-е и 6-е сутки.

Помимо указанных средств, пациенты, включенные в 1-й и 2-й блоки клинических исследований, получали симптоматическое лечение (ирригационные процедуры, деконгестанты, парацетамол при температуре выше 38,5°C).

Таблица 3 – Характеристика больных ОРИ, включенных во 2-й блок клинических исследований (результаты представлены в разделе 3.3)

Условный номер группы		Группы больных				Значимость различий между группами
		1	2	3	4	
Вариант лечения		ИФН- γ	ИФН- α + АО	Пидотимод	Тилорон	
Число пациентов		60	27	28	31	
Возраст, лет		29 (26-38; 19-58)	46 (40-50; 27-62)	44 (40-50; 27-62)	29 (27-39; 18-57)	*
Пол	Мужчины, <i>n</i> (%)	36 (60)	15 (56)	14 (50)	12 (39)	
	Женщины, <i>n</i> (%)	24 (40)	12 (44)	14 (50)	19 (61)	
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч		6 (5-12; 2-25)	6 (4-9; 2-40)	10 (4-14; 1-24)	7 (2-5; 1-29)	
Число лейкоцитов в крови, $\times 10^3$ /мкл		6,7 (4,9-9,1; 3,1-13,1)	6,4 (5-7,7; 3,4-13,9)	6,5 (5,8-8,1; 3,1-12,8)	7,1 (5,7-9,8; 4,3-16,7)	
Доля лимфоцитов среди лейкоцитов крови, %		36 (30-40; 11-48)	37 (30-44; 17-64)	36 (29-38; 14-64)	36 (30-40; 11-48)	
Концентрация IgE в сыворотке крови, МЕ/мл		297 (173-450; 102-822)	231 (159-417; 101-621)	218 (180-304; 100-598)	230 (185-394; 105-725)	
Число пациентов с выявленными вирусами-возбудителями ОРИ, <i>n</i> (%)	Риновирuсы	15 (25)	7 (26)	7 (25)	6 (19)	
	Вирус гриппа А	19 (32)	10 (37)	9 (32)	10 (32)	
	Вирус гриппа В	0	0	0	1 (3)	
	Вирусы парагриппа 1-4	4 (7)	1 (4)	1 (4)	1 (3)	
	РСВ	4 (7)	2 (7)	2 (7)	2 (6)	
	Аденовирусы	5 (8)	2 (7)	1 (4)	4 (13)	
	Коронавирусы	0	0	0	1 (1)	
	Не выявлены	13 (22)	6 (22)	8 (29)	6 (19)	

* – $p_{1,2,3,4} < 0,001$ (критерий Краскела-Уоллиса); $p_{1-2} < 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$, $p_{2-4} < 0,001$, $p_{3-8} < 0,001$ (критерий Данна). РСВ – респираторно-синцитиальный вирус

2.1.3. Методы исследования в клинических блоках работы

Все пациенты находились под наблюдением до полного выздоровления.

Всем больным проводили стандартное обследование, включающее сбор анамнеза болезни, объективный осмотр, анализ клинической картины и данные лабораторных и инструментальных методов исследований (общеклинические анализы крови и мочи, верификация возбудителей респираторной инфекции методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), исследование иммунного статуса и интерфероновой системы, пульсоксиметрию, рентгенография органов грудной клетки). Все параметры исследования изучались в динамике.

Основным критерием сравнения эффективности разных вариантов лечения была регрессия клинических проявлений ОРИ, общую выраженность которых определяли, как сумму оценок по балльной шкале каждого из указанных ниже симптомов. Температурную реакцию организма оценивали объективно: нормальная температура тела – 0 баллов; 37,0–37,2 °С – 1 балл; 37,3–38,0°С – 2 балла; 38,1–39,0°С – 3 балла; лихорадка $\geq 39^\circ\text{C}$ – 4 балла. Субъективно оценивали еще 14 симптомов: слабость, снижение аппетита, заложенность носа, выделения из носа, зуд в носу, першение в горле, боль в горле, охриплость, кашель, чихание, миалгия, головная боль, боль в груди, резь в глазах. Показатели каждого из симптомов оценивались от 0 до 3 баллов, где 0 – отсутствие симптома, 1 – слабо выражен симптом, 2 балла – умеренно, а 3 – сильно выражен. Выраженность симптомов оценивалась суммой баллов. Результаты оценки клинических проявлений ОРИ фиксировали ежедневно в течение 7 суток в специально разработанном индивидуальном дневнике, в котором пациенты также должны были регистрировать возможные нежелательные явления (Приложение А).

Забор биологических образцов для лабораторных исследований

Взятие крови для иммунологических исследований проводили в первые 48 часов от дебюта заболевания до начала лечения и на 7-е сутки лечения.

Взятие биологических образцов из носоглотки и ротоглотки для верификации возбудителей ОРИ проводили в первые 48 часов от начала

заболевания до начала лечения – в остром периоде заболевания и второй раз в периоде ранней реконвалесценции, соответствующему 7-му дню исследования.

Стандартное лабораторное обследование включало: общий анализ крови по унифицированной методике с использованием счётчика функциональных элементарных компонентов СФЭК-1, которым определялось количество эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, эозинофилов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, СОЭ; общий анализ мочи с определением удельного веса, уровня белка, числа лейкоцитов, эпителиоцитов и эритроцитов.

Для идентификации возбудителей респираторной инфекции использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) – материалом служил мазок из носо- и ротоглотки пациентов, с использованием диагностических тест-систем «АмплиСенс ОРВИ-скрин-FL» (Россия) на базе Центра молекулярной диагностики ФБУН ЦНИИЭ

Способность клеток крови вырабатывать ИФН- α и ИФН- γ *ex vivo* при стимуляции штаммом Канзас вируса болезни Ньюкасла (ВБН) или фитогемагглютинином (ФГА) («ПанЭко», Россия), соответственно, а также без указанных стимулов проводили методом С.С. Григорян и соавт. [43], как описано ранее [31].

Для этого кровь забирали из вены в объеме не менее 3 мл в пробирку с гепарином. Полученный образец центрифугировали 10 минут при 1500 об/мин. Оставшиеся клетки разводили в соотношении 1:10 средой RPMI-1640 с добавлением 2% эмбриональной телячьей сыворотки. Полученную суспензию клеток вносили по 0,9 мл в лунки стерильных плоскодонных 48-луночных планшетов. Для определения спонтанной и индуцированной продукции ИФН- α и ИФН- γ клетками крови одного пациента использовали 3 лунки. В одну из них вносили 100 мкл суспензии вируса болезни Ньюкасла (ВБН), штамм Канзас, (конечная концентрация – 1 ЦПЕ/мл) для индукции ИФН- α ; в другую – 100 мкл раствора фитогемагглютинина («ПанЭко», Россия) (конечная концентрация – 10 мкг/мл) для индукции ИФН- γ , в третью – 100 мкл культуральной среды. Планшеты

инкубировали 24 часа при 37°C в атмосфере увлажнённого воздуха с 5% CO₂. После инкубации из лунок отбирали супернатанты, аликвотировали и замораживали их при -20°C для хранения, если постановка ИФА не осуществлялась в ближайшие 24 часа.

Концентрацию ИФН-α и ИФН-γ в надосадочной жидкости клеточных культур и сыворотке крови определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа, используя наборы eBioscience (США) с автоматической обработкой микропланшетным ридером Anthos 2020 («Anthos Labtec Instruments GmbH», Австрия) при длине волны 450 нм с коррекцией 620 нм.

Образцы крови для исследования субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови отбирались утром из кубитальной вены в объеме не менее 4 мл в вакуумную пробирку VACUTANER с антикоагулянтом К₃ЭДТА. Определение доли циркулирующих лимфоцитов, экспрессирующих субъединицу-2 рецептора ИФН α/β (CD118) и субъединицу-1 (α -цепь) рецептора ИФН- γ (CD119), в периферической крови проводили методом проточной цитофлуориметрии на цитометре EPICS XL («Beckman Coulter», США) с использованием конъюгатов антител CD118-PE («Beckman Coulter», США), CD119-PE («eBioscience», США) и лизирующего раствора BD FACS («Becton Dickinson», США), как описано ранее [44].

В качестве условной нормы лабораторных показателей использованы данные исследований биологических образцов, взятых у 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с объединенной выборкой обследованных больных.

2.2. Методика экспериментальных исследований

2.2.1. Исследование лечебной и иммунокорректирующей эффективности тилорона на модели гриппозной пневмонии у мышей

В работе использовали самцов мышей линии Balb/c весом 16-18 г, полученных из Филиала «Андреевка» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Московская обл., Россия). Животных содержали в условиях вивария ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (Москва, Россия) на стандартном рационе питания. Нелетальную вирусную пневмонию у мышей воспроизводили путем интраназального заражения мышей вирусом A/Aichi/2/68 (H3N2) в предварительно подобранной дозе 4 lg TCID₅₀. Тилорон («Нижфарм», Россия) вводили перорально в 100 мкл 0,9% раствора NaCl в 3 разовых дозах: 40, 150, 540 мкг/мышь. Минимальная и максимальная дозы эквивалентны 125 мг для взрослого человека в перерасчете соответственно на массу тела и площадь тела по методу [45]. Тилорон вводили через 6, 30 и 78 часов после заражения. В контрольной группе зараженным животным вводили 0,9% раствор NaCl per os в том же объеме и режиме. Каждая группа животных включала по 20 особей. Через 24, 48, 72 и 96 часов после заражения умерщвляли по 5 животных из каждой группы. У каждого животного вначале забирали кровь для изучения уровня циркулирующих цитокинов, затем у обескровленного животного – легкие (правое легкое – для определения содержания цитокинов, левое – вирусной нагрузки).

2.2.2. Определение уровня цитокинов в сыворотке крови и гомогенате легочной ткани

Уровень ИФН- α , ИФН- γ и ИЛ-1 β в биологических образцах определяли с помощью тест-систем для твердофазного ИФА («Bender MedSystems GmbH», Австрия) в соответствии с инструкциями производителя. Оптическую плотность оценивали на фотометре для микропланшетов iMark™ («Bio-Rad», США).

Содержание цитокинов в легочной ткани рассчитывали на г ткани. Для определения фонового содержания цитокинов изучены образцы сыворотки крови и легочной ткани в группе из 5 интактных мышей.

2.2.3. Определение вирусной нагрузки в легких мышей, зараженных вирусом гриппа

Вирусную нагрузку определяли с помощью ПЦР-анализа, используя амплификатор «ДТлайт» (НПО ДНК-технология, Россия). Для выделения суммарных нуклеиновых кислот из 10% суспензии легких применяли наборы «ПРОБА-НК» (НПО ДНК-Технология, Россия). Обратную транскрипцию (ОТ) проводили, применяя комплект реагентов «Реверта-L» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия), с последующей ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в реальном времени (ОТ-ПЦР-РВ), используя специфические праймеры и зонды, как описано ранее [6,45], и представляли в виде числа вирусных геном-эквивалентов (копий) на г легочной ткани.

2.3. Методы статистической обработки результатов и представление данных

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 18 (StatSoft Inc., США). Парные сравнения независимых и зависимых выборок по количественным характеристикам проводили с помощью критериев Манна-Уитни и Уилкоксона, соответственно. Для множественного сравнения независимых выборок по количественным показателям использовали критерии Краскела-Уоллиса и Данна. Независимые группы по номинальным признакам сравнивали с помощью критерия χ^2 .

Графики, отображающие результаты клинических исследований, построены с помощью пакета прикладных программ Statistica 18 (StatSoft Inc., США). Все

количественные данные в таблицах и на рисунках в клинических блоках работы представлены как «медиана (нижний квартиль – верхний квартиль; минимум – максимум)».

Графики, отображающие результаты экспериментальных исследований, построены с помощью программы Microsoft Excel 2016 (Microsoft, США), количественные данные в них представлены как среднее \pm стандартное отклонение.

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$, при $0,05 \leq p < 0,1$ констатировали тенденцию.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клинико-иммунологические особенности острых респираторных инфекций у пациентов с сопутствующим аллергическим ринитом в стадии ремиссии

Основные проверяемые гипотезами первого этапа работы были:

- 1) у пациентов с сопутствующим сезонным аллергическим ринитом в стадии ремиссии существуют особенности клинических проявлений ОРИ, отличающие их от больных ОРИ без аллергических заболеваний;
- 2) у больных ОРИ с сопутствующим сезонным аллергическим ринитом в стадии ремиссии есть особенности системных иммунологических показателей, в первую очередь выработки и рецепции ИФН I и II типов.

Параллельно для таких больных уже на начальном этапе работы мы инициировали поиск адекватной этиотропной терапии, которая, помимо ускорения регрессии симптомов ОРИ, могла бы скорректировать иммунологические сдвиги, имеющие патогенетическое значение.

В двух когортах пациенты с сопутствующим аллергическим ринитом и без такового получали по поводу ОРИ комбинацию ИФН- α 2b + АО в формах ректальных свечей и геля интраназально.

Кроме того, сформирована когорта больных ОРИ без сопутствующих аллергических заболеваний, в которой больные получали умифеновир как этиотропное средство.

Группы в целом были сопоставимы по возрасту (Таблица 2).

В когорте «аллергиков» мужчин было заметно больше, чем женщин, а в группе больных ОРИ без аллергии, подлежащих лечению умифеновиром, – наоборот. Однако статистически значимых гендерных различий между каждой из 3 когорт не установлено (Таблица 2).

В обеих группах пациентов без аллергии было существенно больше тех, у кого в биологических образцах из ротоглотки и носоглотки не удалось выявить вирусов-возбудителей ОРВИ, в сравнении с больными с сопутствующим аллергическим ринитом. Доля лабораторно подтвержденных случаев риновирусной инфекции в когорте «аллергиков» была на уровне математически подтвержденной тенденции выше, чем у больных без сопутствующей аллергии, подлежащих лечению комбинацией ИФН- α 2b + АО. Других межгрупповых различий по этиологии ОРВИ не выявлено (Таблица 2).

У больных без аллергии, которые в дальнейшем были подвержены лечению ИФН- α 2b + А, число лейкоцитов в периферической крови было на 17% выше, чем у «аллергиков». В обеих когортах пациентов без аллергии доля лимфоцитов среди лейкоцитов периферической крови была примерно в полтора раза меньше, чем у больных ОРВИ с сопутствующим аллергическим ринитом (Таблица 2).

3.1.1. Клинические особенности острых респираторных вирусных инфекций у пациентов с сопутствующим аллергическим ринитом в стадии ремиссии

Пациенты с аллергическим ринитом и без такового, получавшие комбинацию ИФН- α 2b и АО, не отличались в целом между собой по исходной тяжести заболевания (Таблица 4).

Также не было различий по исходной сумме баллов клинических проявлений между двумя когортами больных ОРВИ без сопутствующих аллергических заболеваний. Вместе с тем у пациентов, подлежащих лечению умифеновиром, сумма этих баллов была на 17% выше, чем у больных ОРВИ с сопутствующим аллергическим ринитом. Это отличие математически подтверждалось только при парном сравнении (критерий Манна-Уитни), но не в рамках множественного сравнения 3 когорт (критерии Краскела-Уоллиса и Данна) (Таблица 4).

В двух группах пациентов, получавших лечение ИФН- α 2b + АО, динамика регрессии суммы баллов клинических симптомов ОРВИ была в целом сходной и

существенно не зависела от наличия/отсутствия сопутствующего аллергического ринита. В обоих случаях статистически значимое снижение тяжести заболевания наблюдали уже со 2-го дня исследования (через 1 сутки от начала лечения).

Таблица 4 – Динамика суммы баллов клинических проявлений ОРВИ у пациентов с сопутствующим аллергическим ринитом и без такового

День исследования	Больные ОРВИ с сопутствующим аллергическим ринитом, получавшие ИФН- α 2b + АО (ректальные свечи и гель интраназально) (n=32)	Больные ОРВИ без сопутствующих аллергических заболеваний, получавших один из двух вариантов этиотропной терапии	
		ИФН- α 2b + АО (ректальные свечи и гель интраназально) (n=29)	Умифеновир (n=27)
1	29 (23-34; 16-59)	31 (25-34; 18-46)	34 (29-39; 20-55)*
2	26,5 (23,5-31; 15-50)†	30 (24-34; 17-43)**#†	34 (28-39; 19-56)***
3	24 (19-27,5; 12-40)††	26 (22-29; 13-36)##††	33 (27-39; 20-54)***††
5	16 (13-19; 7-29)††	16 (14-18; 8-25)##††	32 (26-37; 19-55)***††
7	7 (3-9,5; 0-12)††	4 (3-5; 0-9)**##††	21 (17-24; 13-29)***††

* – $p = 0,045$; ** – $p = 0,005$; *** – $p < 0,001$ в сравнении с пациентами с сопутствующим аллергическим ринитом, получавшими ИФН- α 2b + АО;

– $p = 0,037$; ## – $p < 0,001$ в сравнении с пациентами без сопутствующего аллергического ринита, получавшими умифеновир;

† – $p = 0,001$; †† – $p < 0,001$ в сравнении с показателями той же группы в 1-й день исследования

Однако на 7-й день исследования, несмотря на более чем 4-кратное снижение от исходных показателей, сумма баллов у «аллергиков» была на 75% выше, чем у «неаллергиков», что свидетельствовало о затяжном характере заболевания у первых (Таблица 4).

Умифеновир уступал по клинической эффективности комбинации ИФН- α 2b и АО у больных ОРВИ без аллергического ринита: математически подтверждённое снижение тяжести заболевания наблюдали только с 3-го дня исследования (через 2 суток от начала лечения), а статистически значимое преимущество лечения ИФН- α 2b + АО выявляли каждые сутки со 2-го по 7-й день исследования. И хотя

сравнение клинической эффективности лечения в когортах, одновременно различающихся не только вариантом этиотропной терапии, но и наличием/отсутствием сопутствующей аллергии, не во всех аспектах правомерно, мы все-же сделали и это в контексте поиска оптимальных этиотропных средств для лечения ОРИ у больных с аллергическим ринитом с дальнейшим фокусом на назальные симптомы.

В результате установлено, что скорость и степень регрессии суммы клинических баллов у «неаллергиков», получавших умифеновир, были существенно ниже, чем у «аллергиков» на фоне лечения ИФН- $\alpha 2b$ + АО (Таблица 4). С учетом того, что у больных сезонным аллергическим ринитом даже во время ремиссии сохраняются морфофункциональные признаки низкоуровневого воспаления в верхних дыхательных путях, и такие пациенты более числительны к внешним флогогенным воздействиям на этот биотоп, особое внимание было уделено таким симптомам ОРИ, как заложенность носа, ринорея, зуд в носу и чихание. А priori можно было ожидать, что «аллергики» и «неаллергики» различаются по этим клиническим проявлениям. Исходно больные трех когорт не отличались по выраженности заложенности носа (Таблица 5).

При сравнении двух групп, получавших лечение ИФН- $\alpha 2b$ + АО, установлена более высокая скорость и амплитуда регрессии этого симптома у пациентов без сопутствующей аллергии. У них статистически значимое снижение выраженности заложенности носа наблюдали уже со 2-го дня исследования, тогда как у «аллергиков» – с 3-го. На 5-й и 7-й дни исследования этот симптом был в математически подтвержденной степени более выражен у пациентов с аллергическим ринитом, чем у больных без такового, получавших такое же этиотропное лечение.

У пациентов без сопутствующей аллергии скорость и степень регрессии заложенности носа на фоне приема умифеновира были существенно ниже, чем на фоне лечения ИФН- $\alpha 2b$ + АО: выраженность этого симптома начинала снижаться только с 5-го дня исследования (через 4 суток от начала лечения) (Таблица 5).

Таблица 5 – Динамика заложенности носа у больных ОРИ с сопутствующим аллергическим ринитом в стадии ремиссии и без такового (баллы)

День исследования	Больные ОРИ с сопутствующим аллергическим ринитом, получавшие ИФН- α 2b + АО (ректальные свечи и гель интраназально) (n=32)	Больные ОРИ без сопутствующих аллергических заболеваний, получавших один из двух вариантов этиотропной терапии	
		ИФН- α 2b + АО (ректальные свечи и гель интраназально) (n=29)	Умифеновир (n=27)
1	4 (3-5; 2-7)	4 (3-4; 2-6)	4 (4-5; 2-6)
2	4 (3-5; 2-7)	3 (3-4; 2-5)†	4 (4-5; 2-6)
3	4 (3-5; 2-6)†	3 (2-4; 2-5)††	4 (3-5; 2-6)
5	3 (3-4; 1-4)†††	2 (2-3; 1-4)##†††	4 (3-5; 1-6)†
7	2 (1-2; 0-3)†††	0 (0-0; 0-1)*##†††	3 (2-4; 1-4)†††

* – $p = 0,042$ в сравнении с пациентами с сопутствующим аллергическим ринитом, получавшими ИФН α 2b + АО;

– $p < 0,05$; ## – $p < 0,001$ в сравнении с пациентами без сопутствующего аллергического ринита, получавшими умифеновир;

† – $p < 0,05$; †† – $p < 0,01$; ††† – $p < 0,001$ в сравнении с показателями той же группы в 1-й день исследования

Таблица 6 – Динамика ринореи у больных ОРИ с сопутствующим аллергическим ринитом в стадии ремиссии и без такового (баллы)

День исследования	Больные ОРИ с сопутствующим аллергическим ринитом, получавшие ИФН- α 2b + АО (ректальные свечи и гель интраназально) (n=32)	Больные ОРИ без сопутствующих аллергических заболеваний, получавших один из двух вариантов этиотропной терапии	
		ИФН- α 2b + АО (ректальные свечи и гель интраназально) (n=29)	Умифеновир (n=27)
1	4 (2-5; 0-7)	3 (2-4; 0-5)*	3 (2-4; 0-6)*
2	3 (2-4; 0-6)††	3 (2-3; 0-4)†	3 (2-4; 0-5)
3	4 (3-5; 2-6)	3 (2-3; 0-4)***††	3 (2-4; 0-5)**
5	2 (1-3; 0-3)†††	1 (1-2; 0-3)##†††	3 (1-4; 0-6)**
7	1 (0-2; 0-2)†††	1 (0-2; 0-3)##†††	2,5 (1-3; 0-3)***††

* – $p = 0,027$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ в сравнении с пациентами с сопутствующим аллергическим ринитом, получавшими ИФН- α 2b + АО;

– $p < 0,001$ в сравнении с пациентами без сопутствующего аллергического ринита, получавшими умифеновир;

† – $p < 0,05$; †† – $p < 0,01$; ††† – $p < 0,001$ в сравнении с показателями той же группы в 1-й день исследования

До начала лечения в каждой из двух когорт больных ОРВИ без сопутствующей аллергии ринорея была менее выражена, чем у пациентов с аллергическим ринитом (Таблица 6).

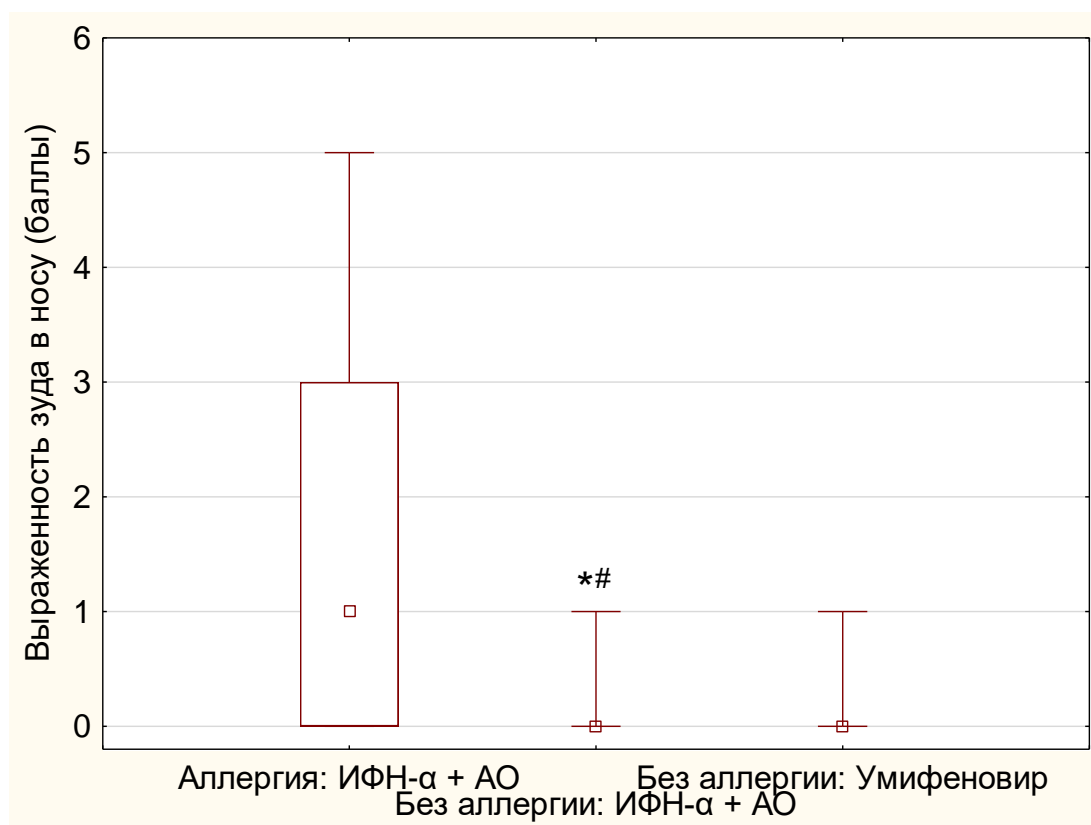
У «аллергиков» ринорея уменьшалась на 2-й день исследования, но на следующий день ее выраженность вновь возвращалась к исходным показателям. Далее этот симптом неуклонно регрессировал.

У больных без сопутствующей аллергии, получавших комбинацию ИФН- $\alpha 2b$ + АО, регрессия ринореи имела линейный характер в течение всего периода наблюдения, и на 3-й и 5-й дни исследования (т.е. через 2 и 3 суток от начала лечения) выраженность этого симптома была существенно ниже, чем у «аллергиков», получавших такую же этиотропную терапию (Таблица 6).

Как и в предыдущих случаях, по скорости и степени купирования ринореи лечение умифеновиром уступало комбинированной терапии ИФН- $\alpha 2b$ и АО в ректальной и назальной формах: статистически значимое снижение выраженности ринореи от исходного уровня на фоне приема умифеновира наблюдали лишь через 6 суток лечения (Таблица 6).

В 1-й день исследования пациенты двух когорт без сопутствующей аллергии отмечали зуд в носу менее чем в 75% случаев: в результате на диаграмме «ящик с усами» и минимальное значение, и медиана, и обе границы интерквартильного размаха выраженности этого симптома попадали на нулевую отметку (Рисунок 3). У «аллергиков», наоборот, зуд в носу был частым клиническим проявлением ОРВИ, и его выраженность была статистически значимо выше, чем в обеих когортах пациентов без аллергии.

Начиная со 2-го дня исследования, пациенты с сопутствующим аллергическим ринитом на фоне лечения ИФН- $\alpha 2b$ + АО жалоб на зуд в носу в большинстве случаев уже не предъявляли, и по этому показателю со 2-го по 7-й день исследования все 3 когорты между собой не различались (данные не представлены).



* – $p < 0,001$ в сравнении с пациентами с сопутствующим аллергическим ринитом, получавшими ИФН α 2b + АО;

– $p < 0,001$ в сравнении с пациентами без сопутствующего аллергического ринита, получавшими умифеновир.

Рисунок 3 – Выраженность зуда в носу до начала лечения у больных ОРИ с сопутствующим аллергическим ринитом в стадии ремиссии и без такового

Исходно больные трех групп не отличались по выраженности чихания (Рисунок 4). Вместе с тем отметим, что наибольшая выраженность этого симптома (4-5 баллов) наблюдалась у нескольких человек только в когорте больных с сопутствующим аллергическим ринитом, тогда как интенсивность чихания в обеих группах пациентов без аллергии не превышала 3 баллов.

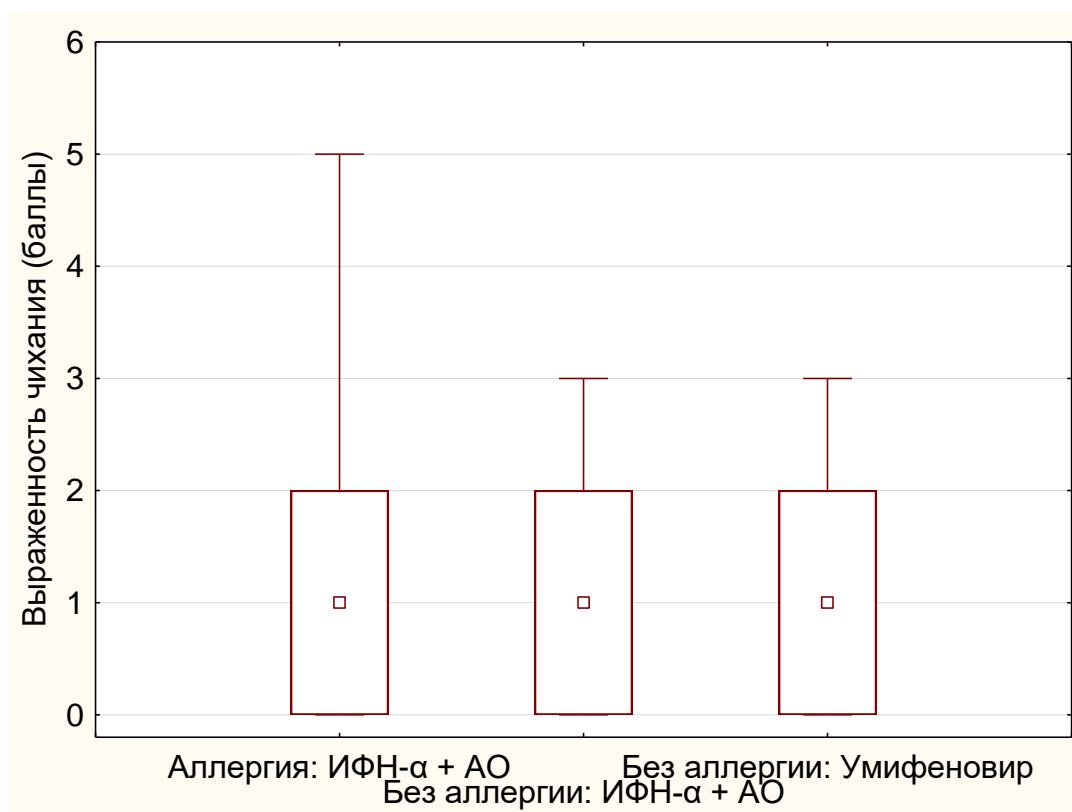
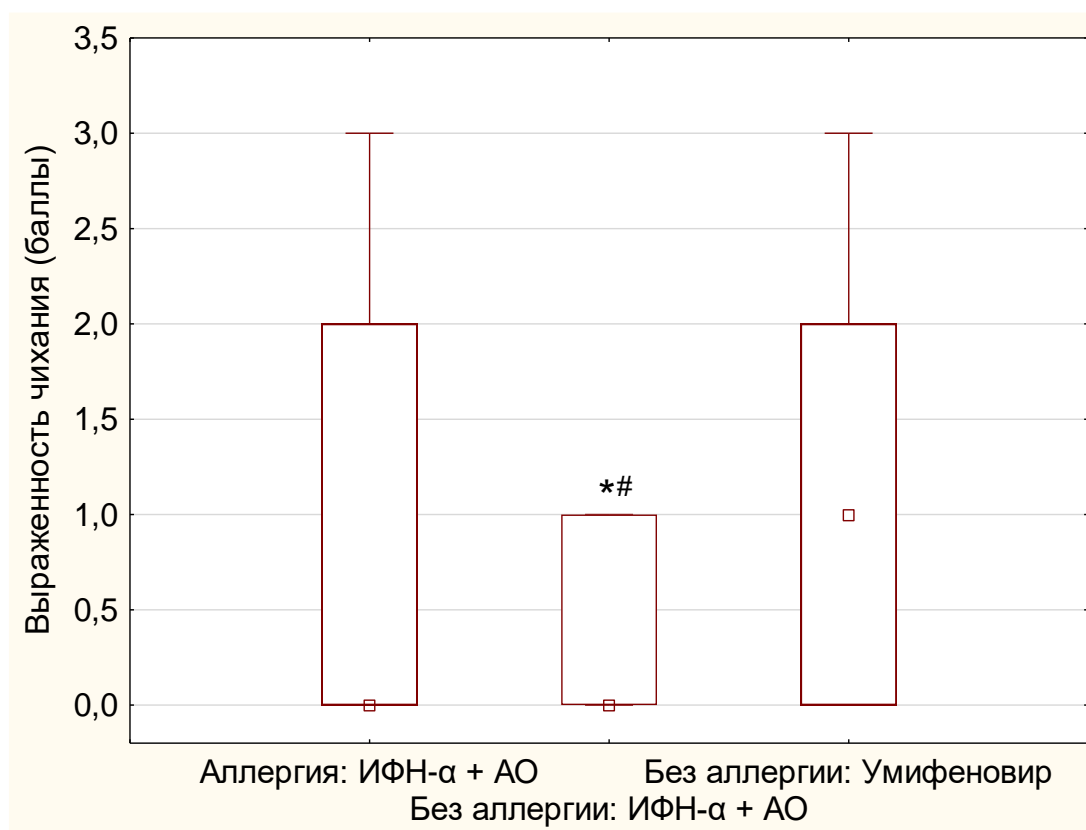


Рисунок 4 – Выраженность чихания до начала лечения у больных ОРИ с сопутствующим аллергическим ринитом в стадии ремиссии и без такового

При сравнении двух когорт, получавших лечение ИФН- α 2b + АО, установлена более высокая скорость и степень регрессии чихания у пациентов без сопутствующей аллергии. У них на 3-й день исследования выраженность этого симптома была статистически значимо ниже, чем у «аллергиков» (Рисунок 5).

У пациентов без сопутствующей аллергии на фоне приема умифеновира чихание регрессировало существенно медленнее, чем при лечении ИФН- α 2b + АО (Рисунок 5).



* – $p = 0,057$ в сравнении с пациентами с сопутствующим аллергическим ринитом, получавшими ИФН α 2b + АО;

– $p < 0,001$ в сравнении с пациентами без сопутствующего аллергического ринита, получавшими умифеновир.

Рисунок 5 – Выраженность чихания на 3-й день исследования (через 2 суток от начала лечения) у больных ОРИ с сопутствующим аллергическим ринитом в стадии ремиссии и без такового

Таким образом, выявлен целый ряд клинических особенностей ОРИ у больных с сопутствующим аллергическим ринитом в стадии ремиссии.

Эти особенности не были связаны с длительностью персистенции патогенов в дыхательных путях: «аллергики» и «неаллергики» в математически подтвержденной степени не отличались по исчезновению вирусов на 7-е сутки исследования (Рисунок 6).

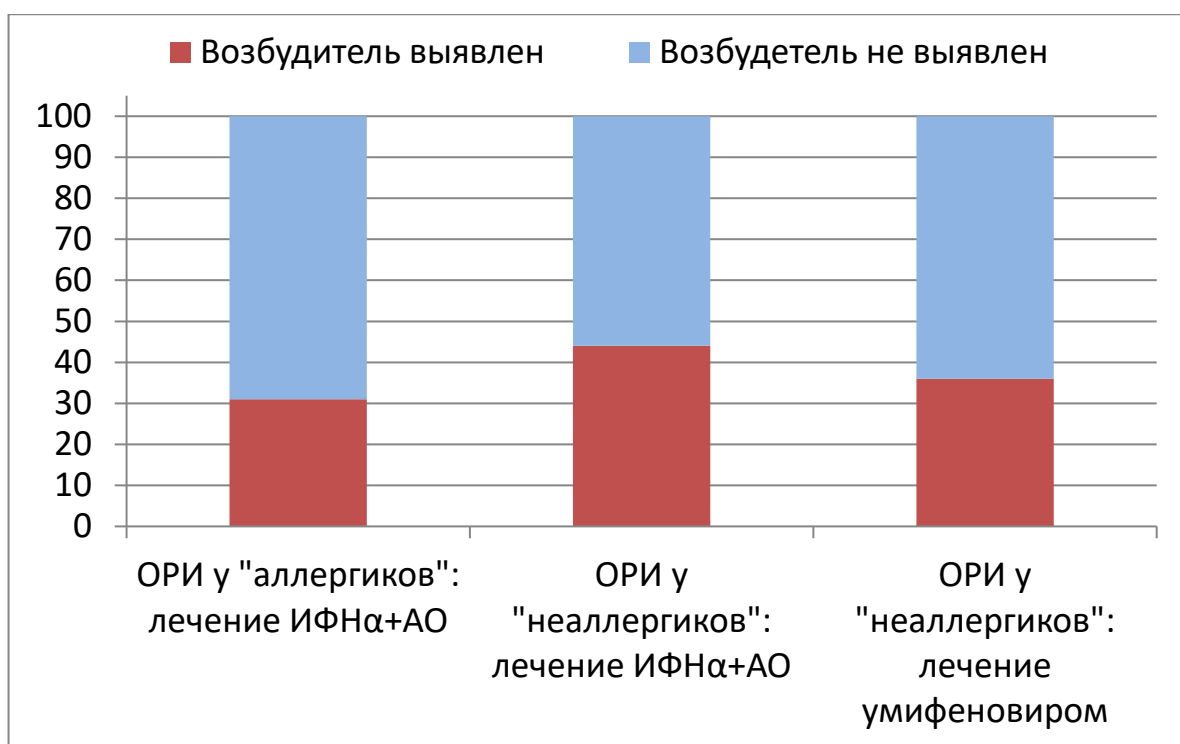


Рисунок 6 – Доли (%) пациентов с выявленным или невыявленным возбудителем ОРВИ на 7-й день от начала лечения среди больных, у которых изначально был верифицирован этиологически значимый вирус

Сравнение клинической эффективности двух вариантов лечения у больных без сопутствующей аллергии позволило сделать предварительный вывод о том, что комбинация назальной и ректальной форм ИФН- α 2b + АО более эффективна, чем умифеновир, в купировании клинических проявлений ОРВИ, в том числе назальных симптомов, отражающих выраженность воспаления в верхних дыхательных путях, на фоне примерно равной вирусологической эффективности.

3.1.2. Особенности выработки и рецепции интерферонов I и II типов у больных острыми респираторными инфекциями с сопутствующим аллергическим ринитом в стадии ремиссии

Не вызывает сомнений, что адекватность интерферонового ответа определяет эффективность противoinфекционной защиты и характер течения

ОРИ, особенно на начальных стадиях заболевания до того, как адаптивные звенья иммунной системы в полной мере включаются в борьбу с патогенами.

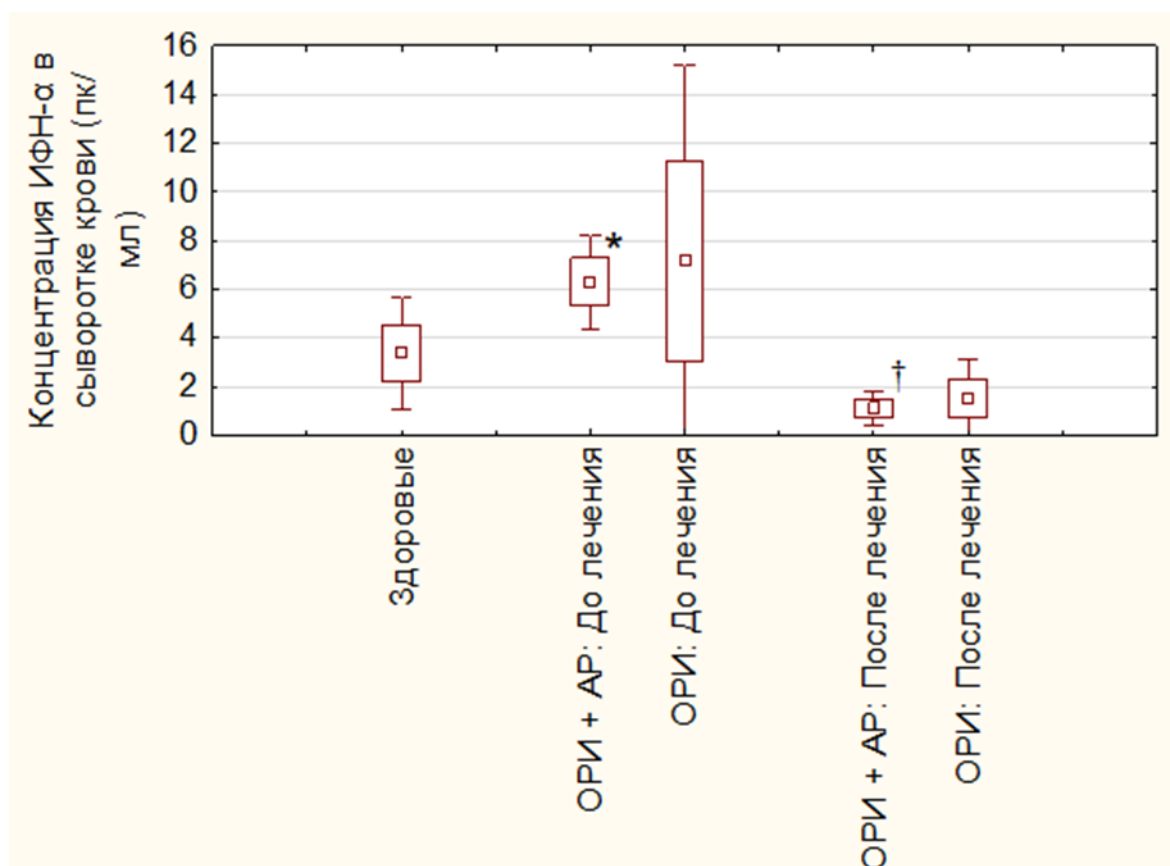
Для пациентов с сопутствующим аллергическим ринитом ИФН I и II типов важны еще и в контексте способности этих цитокинов подавлять 2-й тип иммунного ответа, склонность к которому сохраняется у таких больных даже в период ремиссии аллергического заболевания.

Для выявления особенностей выработки и рецепции ИФН I и II типов у «аллергиков», заболевших ОРИ, использовали биологические образцы, отобранные у пациентов двух когорт, различающихся наличием/отсутствием сопутствующего аллергического ринита в стадии ремиссии и получающих одинаковое этиотропное лечение комбинацией ИФН- α 2b + АО в формах ректальных свечей и геля интраназально.

Концентрация ИФН- α в сыворотке крови больных ОРИ с сопутствующим аллергическим ринитом («ОРИ + АР») до начала лечения была вдвое выше, чем у здоровых доноров (Рисунок 7).

В это время у пациентов без аллергии («ОРИ») медиана уровня этого цитокина также была на достаточно высоком уровне, но математически подтвержденных различий с условной нормой не установлено из-за высоких индивидуальных вариаций этого показателя.

На фоне лечения ИФН- α 2b + АО к 7-му дню исследования в обеих группах концентрация ИФН- α в сыворотке крови снижалась до примерно одинакового уровня, сходного с таковым у здоровых доноров. Однако статистически значимое снижение этого показателя по указанным выше причинам выявлено только в когорте «аллергиков» («ОРИ + АР») (Рисунок 7).



ОРИ + АР – пациенты с острыми респираторными инфекциями с сопутствующим аллергическим ринитом в стадии ремиссии;

ОРИ – пациенты с острыми респираторными инфекциями без сопутствующей аллергии;

* – $p = 0,005$ в сравнении со здоровыми донорами;

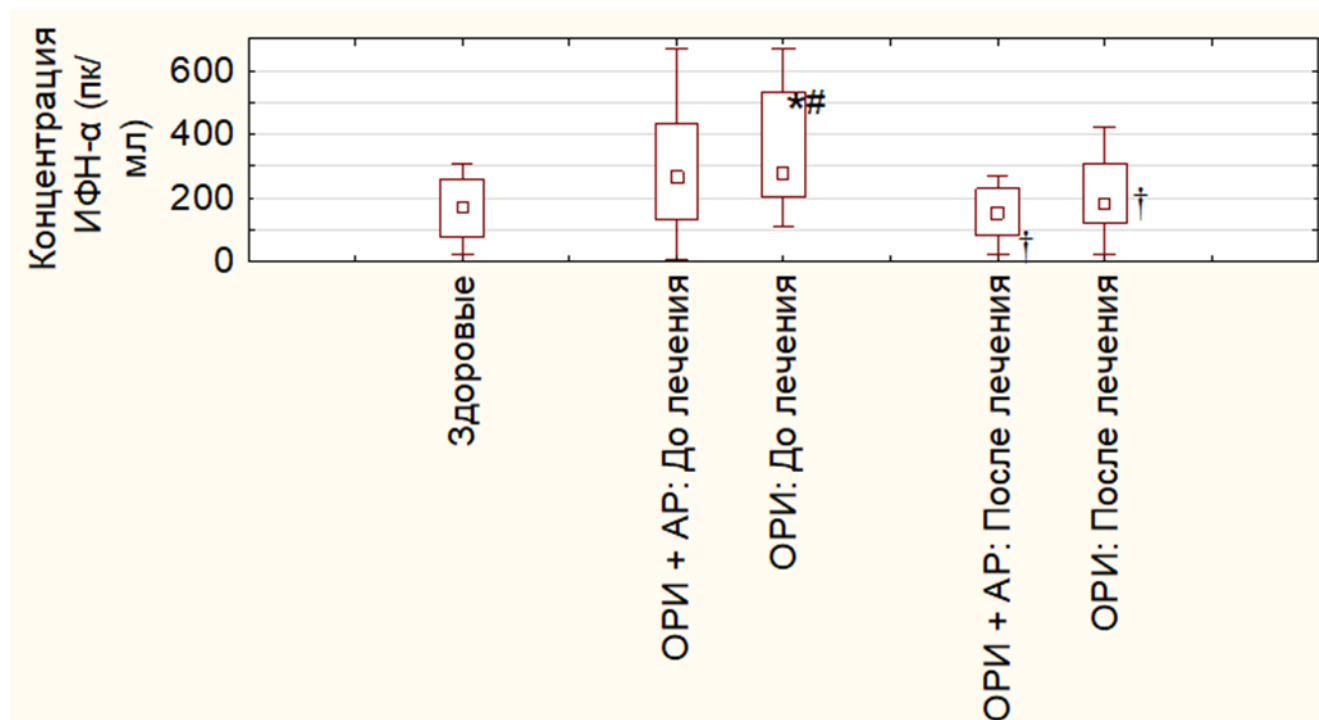
† – $p < 0,001$ в сравнении с показателями до лечения.

Рисунок 7 – Концентрация ИФН-α в сыворотке крови больных ОРИ с сопутствующим аллергическим ринитом в стадии ремиссии и без такового, получавшими лечение ИФН-α2b с антиоксидантами

Не меньшей интерес представляло изучение способности клеток крови выработать ИФН-α *ex vivo*, которое могло бы пролить свет на функциональное состояние (резервные способности) клеток-продуцентов этого цитокина во время ОРИ.

У «аллергиков» в 1-й день исследования установлена лишь тенденция к повышению способности клеток крови вырабатывать ИФН-α в ответ на стимуляцию ВБН *in vitro*, тогда как у пациентов с ОРИ без сопутствующей

аллергии уровень стимулированной продукции этого цитокина был в математически подтверждённой степени выше, чем у здоровых доноров и больных ОРИ с аллергическим ринитом (Рисунок 8).



ОРИ + АР – пациенты с острыми респираторными инфекциями с сопутствующим аллергическим ринитом в стадии ремиссии;

ОРИ – пациенты с острыми респираторными инфекциями без сопутствующей аллергии;

* – $p < 0,001$ в сравнении со здоровыми донорами;

– $p = 0,018$ в сравнении с пациентами с сопутствующим аллергическим ринитом;

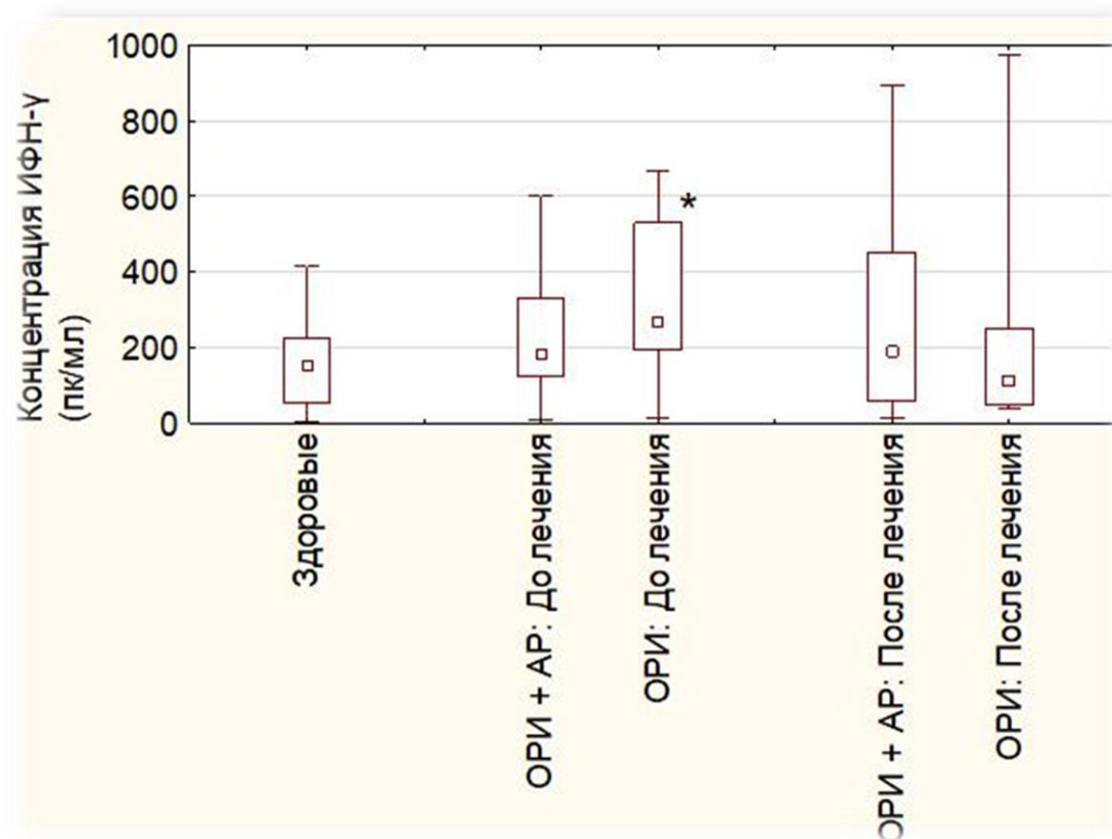
† – $p < 0,05$ в сравнении с показателями до лечения.

Рисунок 8 – Концентрация ИФН-α в надосадочной жидкости культур клеток крови, стимулированных ВБН, больных ОРИ с сопутствующим аллергическим ринитом в стадии ремиссии и без такового, получавшими лечение ИФН-α2b с антиоксидантами

Через 6 суток лечения ИФН-α2b + АО (7-й день исследования) в обеих группах стимулированная выработка ИФН-α статистически значимо снижалась от исходных значений и не отличалась от условной нормы (Рисунок 8).

У большинства пациентов с ОРИ вне зависимости от наличия/отсутствия сопутствующей аллергии, как и у здоровых доноров, уровень ИФН- γ в сыворотке крови был ниже уровня детекции (данные не представлены).

До начала лечения продукция этого цитокина, индуцированная ФГА *in vitro*, была повышена только у пациентов без сопутствующей аллергии (Рисунок 9). К 7-му дню исследования способность клеток крови вырабатывать ИФН- γ в ответ на стимуляцию ФГА в обеих когортах больных не отличилась от условной нормы.



ОРИ + АР – пациенты с острыми респираторными инфекциями с сопутствующим аллергическим ринитом в стадии ремиссии;

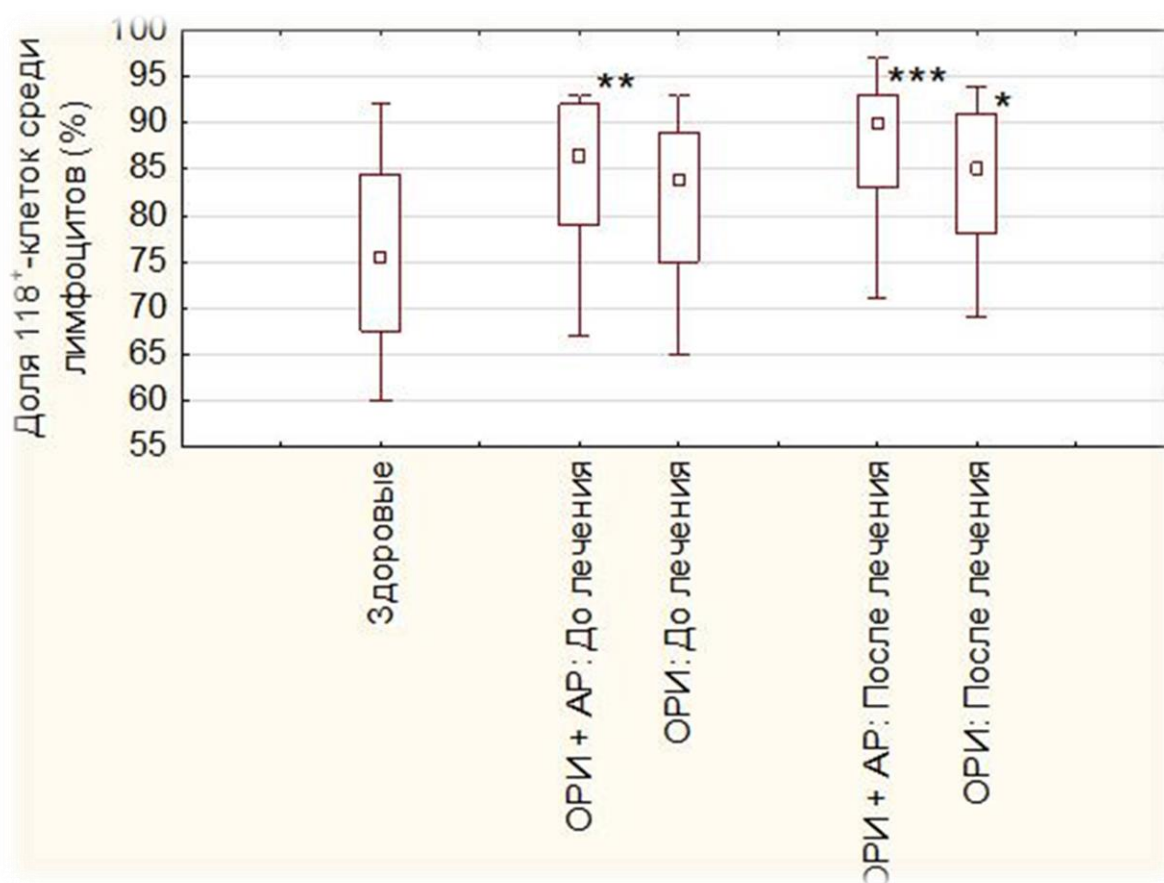
ОРИ – пациенты с острыми респираторными инфекциями без сопутствующей аллергии;

* – $p = 0,002$ в сравнении со здоровыми донорами.

Рисунок 9 – Концентрация ИФН- γ в надосадочной жидкости культур клеток крови, стимулированных ФГА, больных ОРИ с сопутствующим аллергическим ринитом в стадии ремиссии и без такового, получавшими лечение ИФН- $\alpha 2b$ с антиоксидантами

Эффективность интерферонового ответа определяется не только концентрацией цитокинов около клеток-мишеней, но и уровнем экспрессии этими клетками рецепторов к ИФН I и II типов.

У больных ОРИ с сопутствующим аллергическим ринитом до начала лечения доля клеток, экспрессирующих субъединицу-2 рецептора ИФН I типа (CD118), среди лимфоцитов периферической крови была выше, чем у здоровых доноров (Рисунок 10).



ОРИ + АР – пациенты с острыми респираторными инфекциями с сопутствующим аллергическим ринитом в стадии ремиссии;

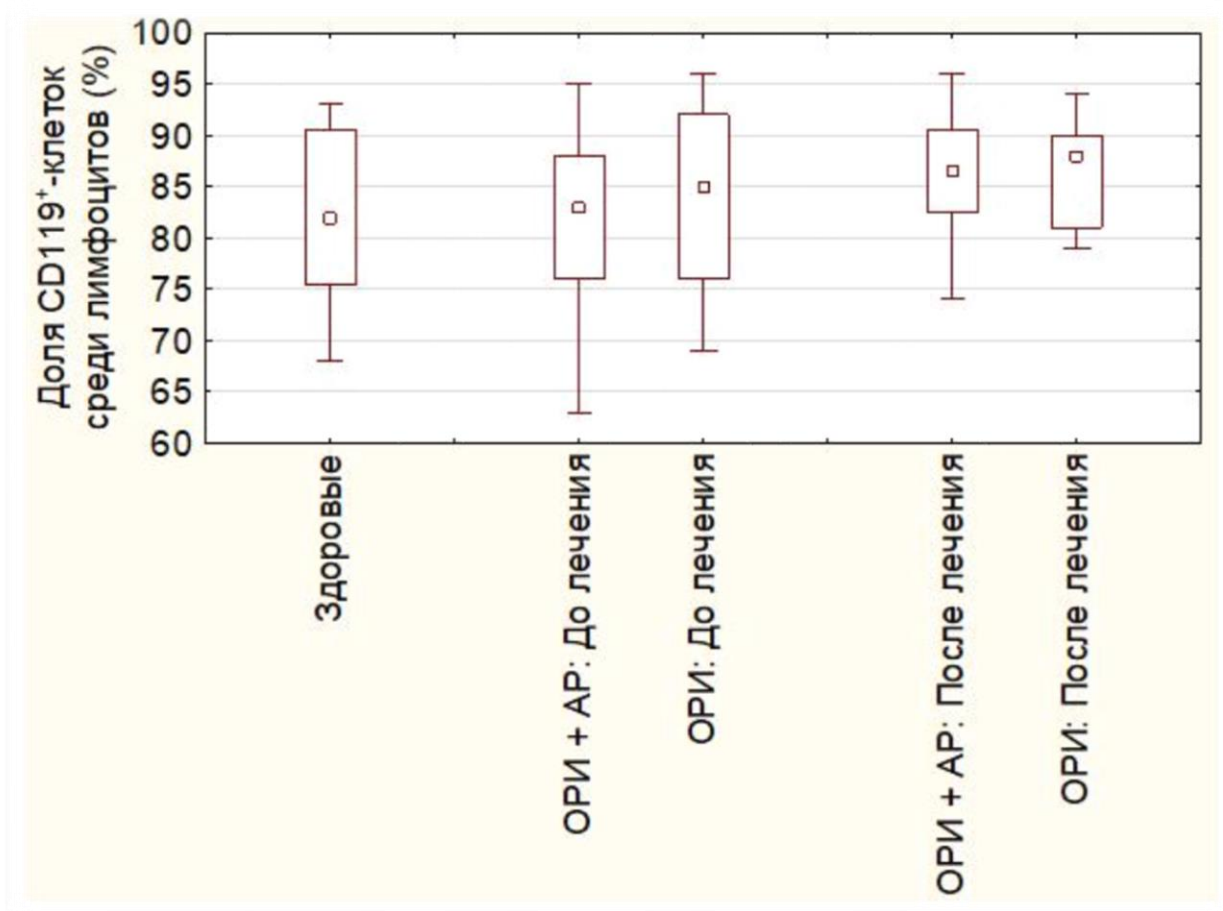
ОРИ – пациенты с острыми респираторными инфекциями без сопутствующей аллергии;

* – $p = 0,025$; ** – $p = 0,003$, *** – $p < 0,001$ в сравнении со здоровыми донорами.

Рисунок 10 – Доля CD118⁺-клеток среди лимфоцитов периферической крови больных ОРИ с сопутствующим аллергическим ринитом в стадии ремиссии и без такового, получавшими лечение ИФН- $\alpha 2b$ с антиоксидантами

У пациентов без аллергии в 1-й день исследования наблюдали тенденцию к повышению относительного числа 118^+ -лимфоцитов, при этом исходных различий между двумя когортами больных по этому показателю не выявлено.

В обеих группах на фоне лечения ИФН- $\alpha 2b$ + АО наблюдали тенденцию к дальнейшему увеличению от исходных значений доли $CD118^+$ -клеток среди лимфоцитов периферической крови. К 7-му дню исследования и у «аллергиков», и у «неаллергиков» этот показатель превышал условную норму (Рисунок 10).



ОРИ + АР – пациенты с острыми респираторными инфекциями с сопутствующим аллергическим ринитом в стадии ремиссии;

ОРИ – пациенты с острыми респираторными инфекциями без сопутствующей аллергии.

Рисунок 11 – Доля $CD119^+$ -клеток среди лимфоцитов периферической крови больных ОРИ с сопутствующим аллергическим ринитом в стадии ремиссии и без такового, получавшими лечение ИФН- $\alpha 2b$ с антиоксидантами

Математически подтвержденных различий двух когорт больных ОРВИ между собой и со здоровыми донорами по доле клеток, экспрессирующих α -цепь рецептора ИФН- γ (CD119), среди лимфоцитов периферической крови не выявлено ни до лечения, ни после него (Рисунок 11).

Вместе с тем отметим тенденцию к повышению этого показателя от исходных значений в обеих группах больных на фоне лечения комбинацией ИФН- $\alpha 2b$ + АО, более выраженную у «аллергиков» ($p = 0,075$).

Таким образом, на ранних этапах развития ОРВИ у больных с сопутствующим аллергическим ринитом в стадии ремиссии установлено снижение способности клеток крови вырабатывать ИФН I и II типов в ответ на стимуляцию *in vitro* в сравнении с пациентами без аллергии. Других особенностей продукции и рецепции этих цитокинов у «аллергиков» не выявлено.

Существенных взаимосвязей показателей интерферонового статуса и выраженности клинических проявлений ОРВИ не установлено, за исключением слабой отрицательной корреляционной связи заложенности носа и доли CD118⁺-лимфоцитов у больных с сопутствующим аллергическим ринитом ($r = -0,21$).

3.2. Выбор средств лечения острых респираторных инфекций с сопутствующим аллергическим ринитом

3.2.1. Теоретическое обоснование выбора иммуноактивных препаратов с опосредованным противовирусным действием для лечения острых респираторных вирусных инфекций у пациентов с аллергическим ринитом

Выбор препаратов как объектов завершающего клинического блока исследования был основан на их доказанной или предполагаемой способности переключать баланс преобладающего иммунного ответа: T2→T1. Кроме того, важным критерием выбора было иммуноопосредованное противовирусное действие.

Интерферон- γ (ИФН- γ) выбран как ключевой медиатор Т1-иммунных реакций и стимулятор клеточной противовирусной защиты [135,145]. Этот цитокин доступен в Российской Федерации в лекарственной форме для назального применения, что делает его привлекательным кандидатом для лечения больных ОРВИ с сопутствующим аллергическим ринитом

ИФН- $\alpha 2b$ в топической и ректальной формах, дополнительно включающих антиоксиданты (АО), привлек внимание не только как важнейший фактор врожденного противовирусного иммунитета [10,11,12,31,41,56], но и как молекула, потенцирующая выработку ИФН- γ и подавляющая продукцию Т2-цитокинов [72,82,85,88,134,141,145]. Целесообразность сочетанного применения назальной и ректальной форм ИФН- $\alpha 2b$ у больных с сопутствующим аллергическим ринитом базируется на следующих соображениях.

Во-первых, эффективность такой комбинации в лечении больных ОРВИ уже была доказана в целой серии клинических исследований [4,8,10,11,21,26,31,40,41,164,192]. При этом ректальная форма обеспечивает системное противовирусное действие, что важно в свете способности многих возбудителей ОРВИ поражать не только верхние дыхательные пути, но и нижние отделы респираторного тракта и внутреннюю среду организма больного. А интраназальное введение ИФН- $\alpha 2b$ блокирует вирусы во входных воротах инфекции, которые во многих случаях являются и основной ареной патологических событий при ОРВИ, а также предотвращает диссеминацию патогенов и суперинфекцию новыми вирусами.

Во-вторых, к сочетанному применению назальной и ректальной форм ИФН- $\alpha 2b$, поляризирующего иммунный ответ в направлении 1-го типа, подталкивает сопутствующий аллергический ринит. Системные иммунокорригирующие эффекты ректальной формы а ргогі могут быть полезны в рамках концепции единых дыхательных путей, согласно которой при аллергическом рините высок риск вовлечения в патологический процесс и нижних дыхательных путей. А интраназальное введение будет полезным для тех пациентов, у которых

аллергический ринит в большей степени связан не с системными, а с локальными механизмами, рассматриваемых в свете концепции энтопии [2].

Результаты 1-го блока клинических исследований настоящей работы (Раздел 3.1) также в целом подтверждают высокую эффективность комбинации назальной и ректальной форм ИФН- $\alpha 2b$ + АО у больных ОРВИ как с аллергическим ринитом, так и без него.

Доказана эффективность пидотимода в предотвращении респираторных инфекций [172,173,174,175], в том числе у больных аллергическими заболеваниями дыхательных путей [173]. Этот синтетический дипептид стимулировал Т-клеточные иммунные реакции, подавлял Т2-воспаление и увеличивал соотношение ИФН- γ /интерлейкин-4 в сыворотке крови пациентов с респираторной аллергией [98,178,181]. В работе А.В. Караулова доказана эффективность пидотимода не только в профилактике обострений хронических бронхитов, но и в лечении острого бронхита, основными возбудителями которого по современным представлениям являются респираторные вирусы [23,25,28].

Тилорон – первый в мире и, пожалуй, наиболее изученный пероральный низкомолекулярный «индуктор интерферонов (ИФН)». Более 50 лет известна способность тилорона индуцировать выработку ИФН I типа [4,6,11,32,42,142]. Относительно недавно доказано, что этот препарат усиливает/модулирует выработку ИФН- γ , ИФН- λ и некоторых других цитокинов у интактных животных и в условиях экспериментального гриппа *in vivo* [4,6] и вызывает Т1-поляризацию иммунного ответа [6].

Тилорон разработан более чем полвека назад в США [142], однако широкое внедрение в клиническую практику, в частности для профилактики и лечения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), реализовано в России и постсоветских странах [6,9,11,15,25,37,101]. Мировой интерес к этой фармакологической субстанции периодически возобновляется в связи с выходом в циркуляцию среди людей новых вирусов и вспышками зоонозных инфекций, поражающих человека [101].

Представляются многообещающими экспериментальные данные о противовирусных эффектах тилорона в отношении возбудителя ближневосточного респираторного синдрома, вирусов Эбола и чикунгунья, марбургского вируса. Этот препарат рассматривается как потенциальное средство лечения COVID-19. Установлена колокализация тилорона в чувствительных к его действию клетках вместе с цитозольными рецепторами RIG-1 (retinoic acid-inducible gene 1), что предположительно отражает ключевое событие в фармакологическом действии этого препарата [101,142]. Представление о тилороне как об «индукторе ИФН» сформулировано главным образом по результатам исследований его биологических эффектов в тест-системах *in vitro* и при однократном введении интактным животным *in vivo* [4,6,45]. Вместе с тем тилорон для лечения гриппа и ОРВИ применяется курсом, включающим несколько последовательных пероральных приемов препарата. Еще в 1970-е годы описан феномен индуцируемой гипореактивности, т.е. снижения выраженности цитокинового ответа вплоть до его депрессии, в результате повторных введений тилорона и некоторых других «индукторов ИФН» [6,16,43,45]. Результаты единичных экспериментальных и клинических исследований действия курсового применения тилорона на уровень ИФН и других цитокинов в системной циркуляции и пораженных тканях при ОРВИ весьма противоречивы.

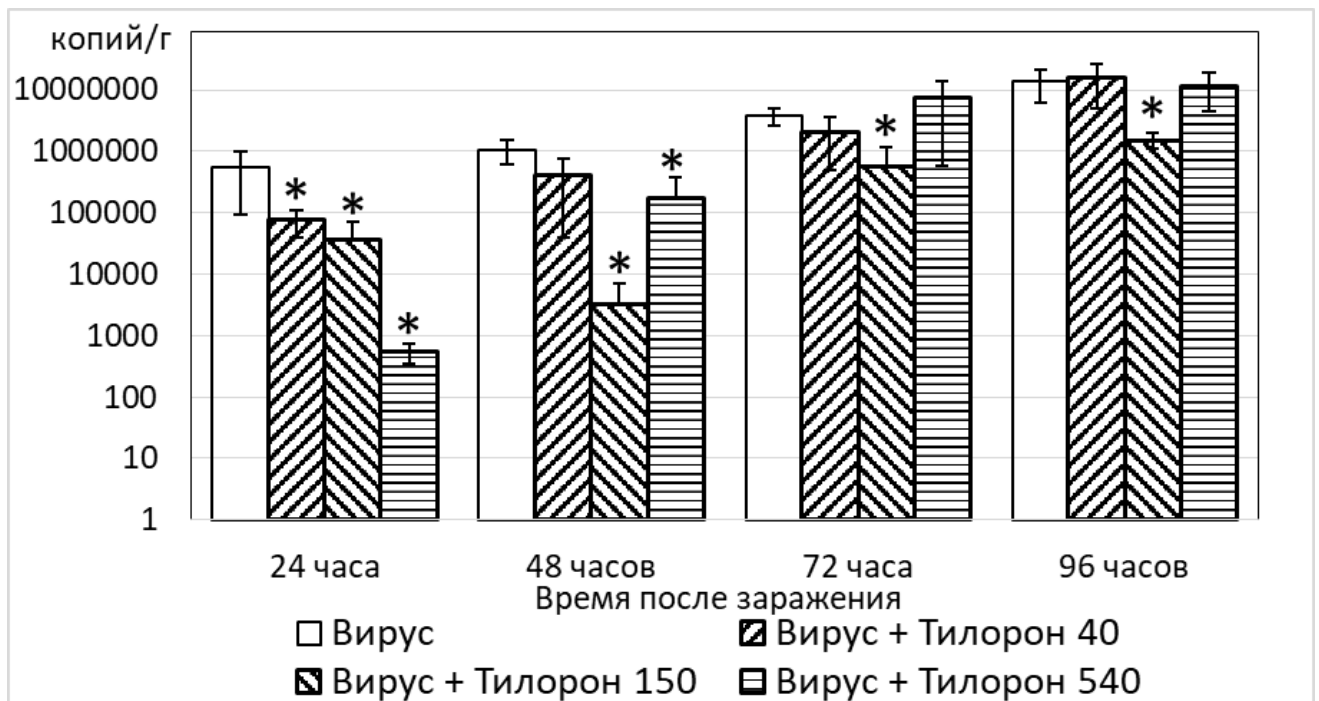
Для окончательного решения о включении тилорона, наряду с другими указанными препаратами, как объекта завершающего блока клинических исследований следовало уточнить механизмы его фармакологического действия на модели ОРВИ *in vivo*.

3.2.2. Исследование противовирусной и иммунокорректирующей эффективности тилорона на модели гриппозной пневмонии у мышей

Для изучения влияния тилорона на состояние интерфероновой системы при ОРВИ проведена экспериментальная часть исследования курсового введения в эксперименте гриппа, имитирующего схему его клинического использования для

лечения гриппа и ОРВИ. Определяли влияние тилорона на динамику содержания ИФН- α , ИФН- γ и интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) в легких и сыворотке крови во взаимосвязи с вирусной нагрузкой в легких у мышей с экспериментальным гриппом [6].

В условиях экспериментального гриппа у мышей, не подверженных воздействию тилорона, вирусная нагрузка в легких устойчиво возрастала в течение 96 часов после заражения (Рисунок 12).



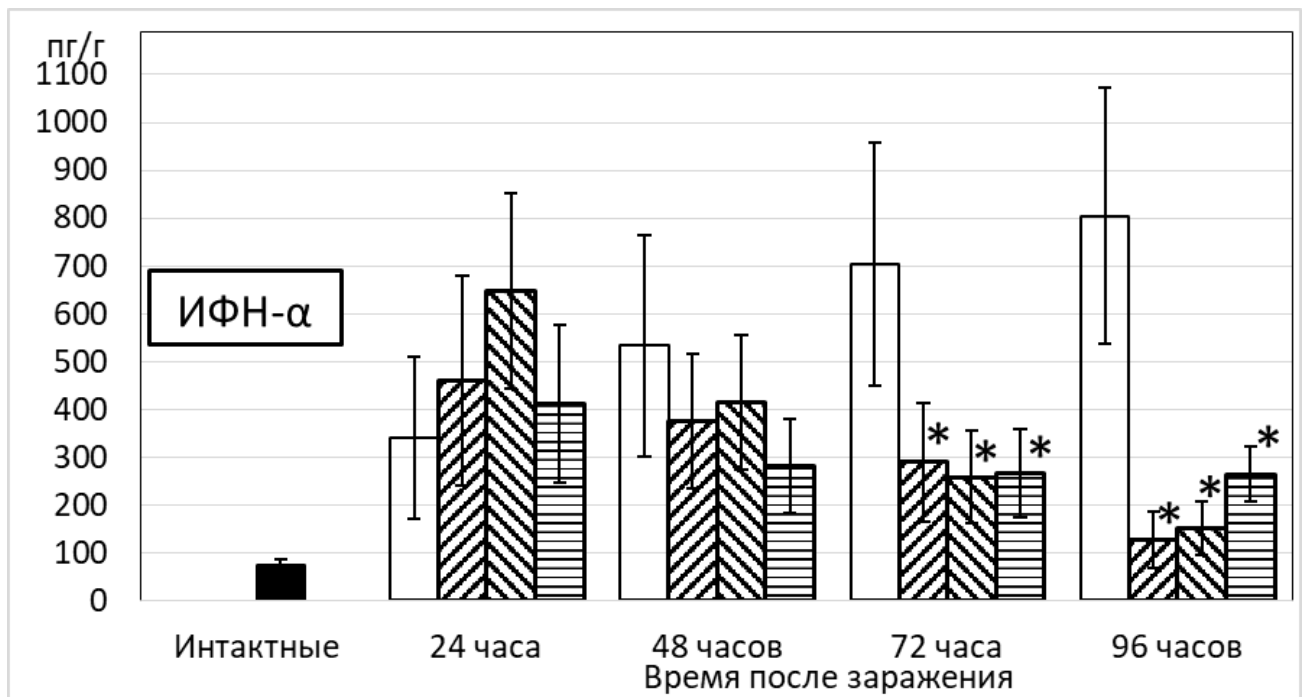
* – $p < 0,05$ в сравнении с группой мышей, зараженных вирусом, не подверженных воздействию тилорона.

Рисунок 12 – Влияние тилорона на динамику вирусной нагрузки в легочной ткани мышей с экспериментальным гриппом

Во всех группах не зарегистрировано ни одного случая гибели животных в этот период и в течение дополнительных 10 суток наблюдения. Курсовое терапевтическое введение тилорона снижало вирусную нагрузку, особенно на ранних стадиях экспериментальной инфекции. Через 18 часов после первого введения препарата (через 24 часа после заражения) тилорон оказывал наиболее существенное дозозависимое противовирусное действие, в дозе 540 мкг/мышь

уменьшая вирусную нагрузку на 3 порядка. Через 18 часов после второго введения дозозависимость противовирусных эффектов исчезала, и тилорон сильнее всего (более чем на 2 lg) снижал вирусную нагрузку в дозе 150 мкг/мышь. Именно в этой дозе препарат сдерживал репликацию вируса через 72 и 96 часов после заражения.

У инфицированных животных, не получавших тилорон, содержание ИФН- α в легочной ткани устойчиво возрастало в течение 96 часов (Рисунок 13) и прямо коррелировало с вирусной нагрузкой.



* – $p < 0,05$ в сравнении с группой мышей, зараженных вирусом, не подверженных воздействию тилорона.

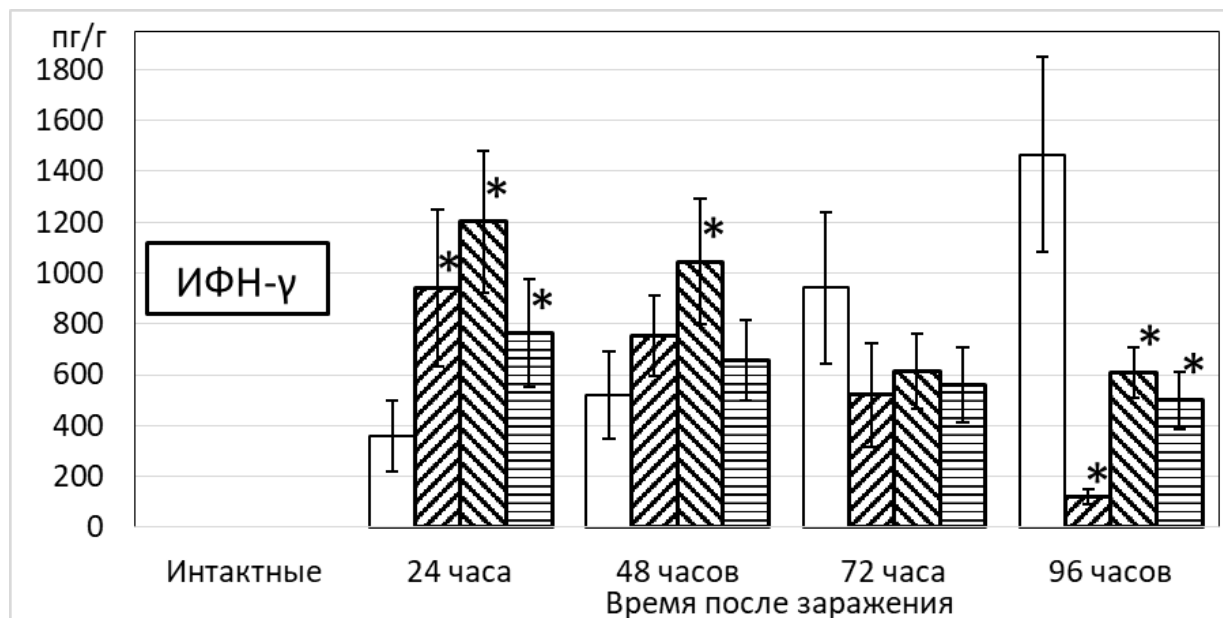
Рисунок 13 – Влияние тилорона на динамику содержания ИФН- α в легочной ткани мышей с экспериментальным гриппом

Через 18 часов после первого введения тилорона обнаружена тенденция к увеличению уровня этого цитокина, наиболее выраженная ($p=0,056$) при использовании препарата в дозе 150 мкг/мышь. Далее по ходу эксперимента тенденция к повышению сменялась на таковую к понижению, а через 72 часа после заражения наблюдали существенное уменьшение содержания ИФН- α во всех группах животных, подверженных воздействию тилорона. Максимальная

амплитуда снижения уровня этого цитокина в легочной ткани отмечена через 96 часов после заражения, т.е. через 18 часов после третьего введения препарата.

Содержание ИФН- γ в легочной ткани у животных с экспериментальным гриппом, получавших и не получавших тилорон, изменялось по сходным с описанными для ИФН- α закономерностям (Рисунок 14).

Через сутки после инфицирования исследуемый препарат во всех дозах повышал уровень ИФН- γ в 2-3 раза в сравнении с таковым у зараженных животных, не подверженным действию тилорона. Наибольшую стимулирующую активность препарат проявлял в дозе 150 мкг/мышь. Через 18 часов после второго введения тилорона в этой дозе (через 48 часов после инфицирования) содержание ИФН- γ повышалось вдвое, другие дозы препарата вызывали лишь тенденцию к увеличению уровня цитокина. Через 72 часа после заражения выявлена тенденция к снижению содержания ИФН- γ во всех группах мышей, получавших тилорон. Через 96 часов эксперимента курсовое введение тилорона во всех дозах приводило к статистически значимому падению содержания этого цитокина.

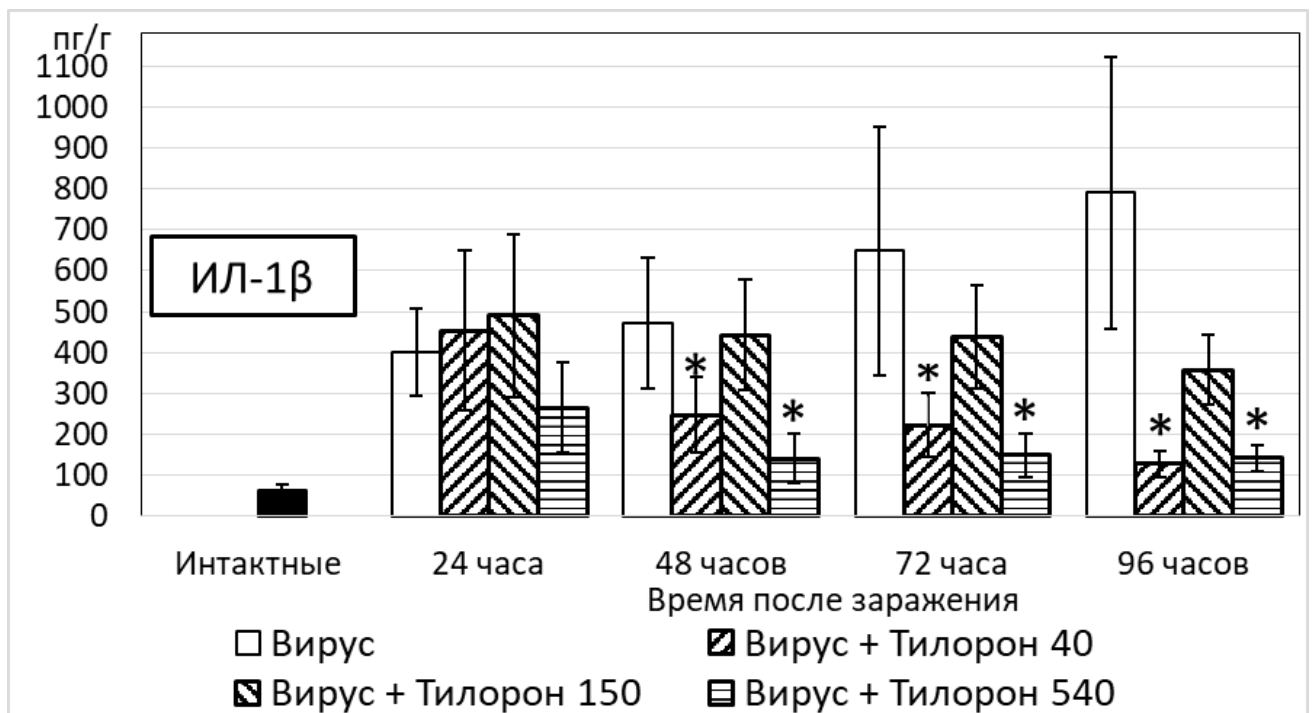


* – $p < 0,05$ в сравнении с группой мышей, зараженных вирусом, не подверженных воздействию тилорона.

Рисунок 14 – Влияние тилорона на динамику содержания ИФН- γ в легочной ткани мышей с экспериментальным гриппом

Помимо влияния на уровень ИФН- α и - γ , на модели гриппа изучено действие тилорона на динамику содержания в легочной ткани ключевого провоспалительного медиатора – ИЛ-1 β . Уровень этого цитокина у животных, которым не вводили тилорон, устойчиво повышался в течение всего эксперимента (Рисунок 15) в прямой корреляционной связи с вирусной нагрузкой.

Через 24 часа после заражения тилорон в дозах 40 и 150 мкг/мл не изменял содержания ИЛ-1 β ; в максимальной из использованных доз препарат вызывал тенденцию к снижению уровня этого цитокина. Далее по ходу эксперимента наблюдали либо существенное падение содержания ИЛ-1 β под влиянием тилорона (40 и 540 мкг/мл), либо тенденцию к уменьшению уровня этого провоспалительного медиатора в легочной ткани в результате воздействия препарата (150 мкг/мл).

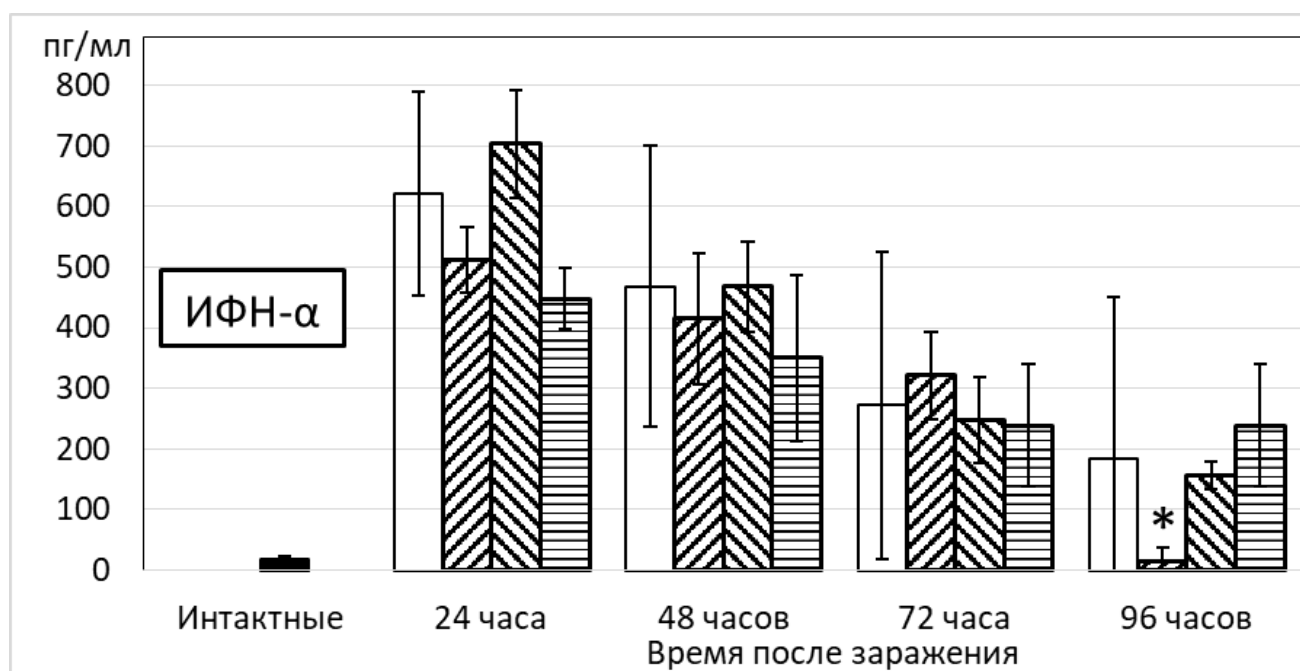


* – $p < 0,05$ в сравнении с группой мышей, зараженных вирусом, не подверженных воздействию тилорона.

Рисунок 15 – Влияние тилорона на динамику содержания и ИЛ-1 β в легочной ткани мышей с экспериментальным гриппом

Во всех группах зараженных животных максимальный подъем концентрации ИФН- α в сыворотке крови наблюдали через 24 часа эксперимента (Рисунок 16).

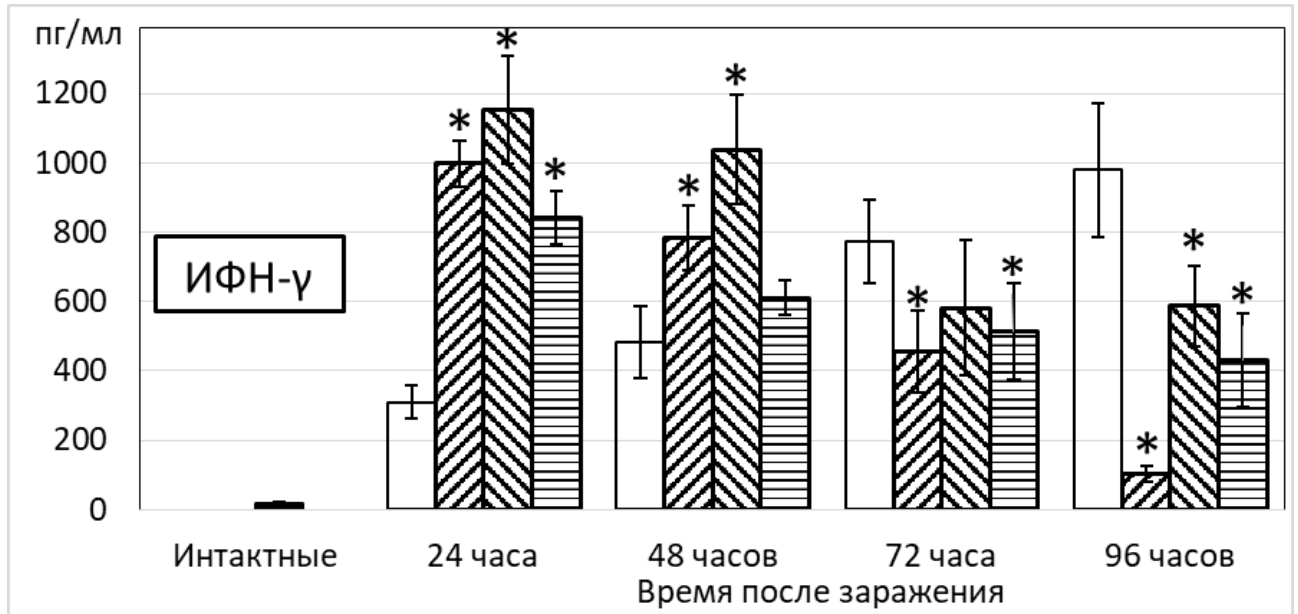
В дальнейшем происходило постепенное снижение уровня этого цитокина. Существенных отличий по этому показателю между группами не выявлено, за исключением снижения концентрации ИФН- α через 96 часов после заражения у животных, получавших тилорон в дозе 150 мкг/мышь, в сравнении с таковым у мышей контрольной группы.



* – $p < 0,05$ в сравнении с группой мышей, зараженных вирусом, не подверженных воздействию тилорона.

Рисунок 16 – Влияние тилорона на динамику содержания ИФН- α в сыворотке крови мышей с экспериментальным гриппом

Уровень ИФН- γ в сыворотке крови зараженных животных изменялся примерно также, как и в легочной ткани (Рисунок 17).

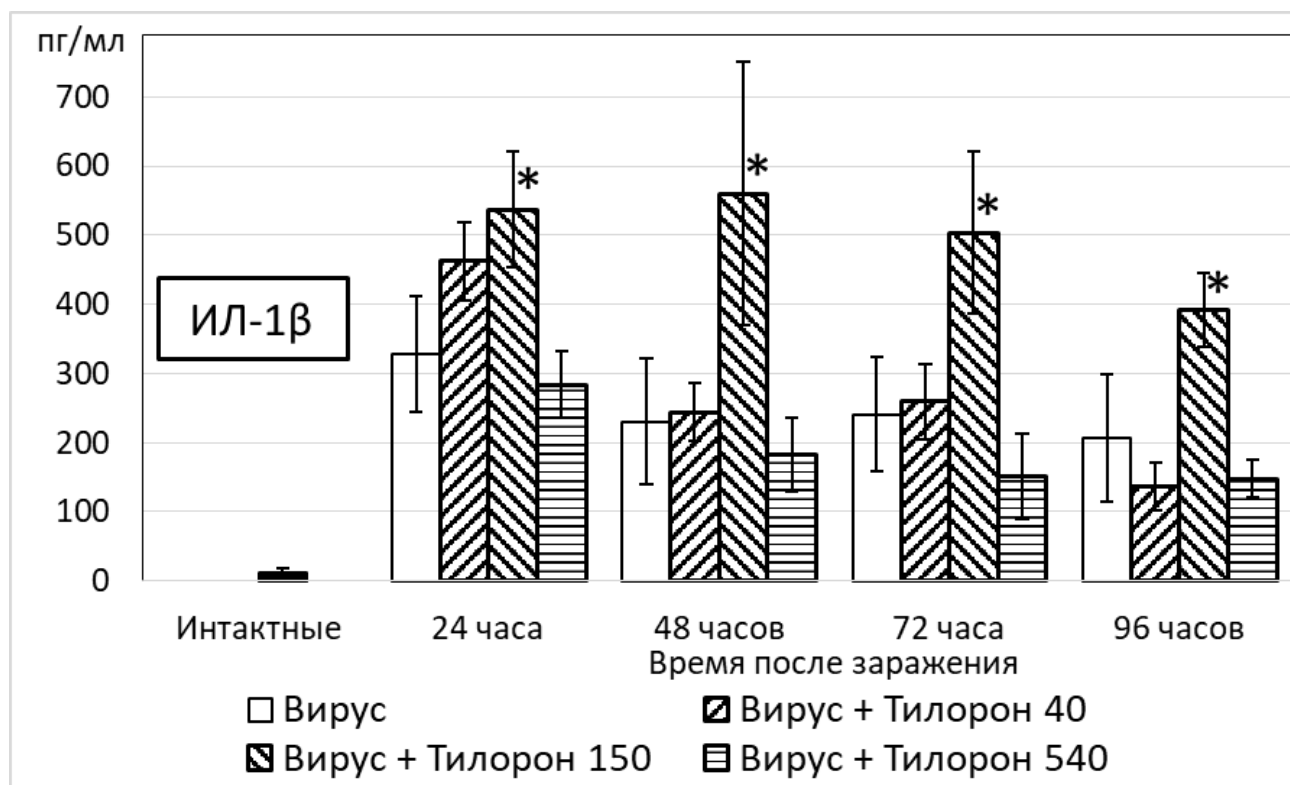


* – $p < 0,05$ в сравнении с группой мышей, зараженных вирусом, не подверженных воздействию тилорона.

Рисунок 17 – Влияние тилорона на динамику содержания ИФН- γ в сыворотке крови мышей с экспериментальным гриппом

В контрольной группе концентрация этого цитокина возрастала в течение всего эксперимента. Под влиянием тилорона через 24 и 48 часов после заражения уровень ИФН- γ был выше, чем в контроле, а через 72 и 96 часов – ниже такового.

Концентрация ИЛ-1 β в сыворотке крови животных контрольной группы повышалась через 24 часа после заражения, затем, несколько снизившись, сохранялась на повышенном в сравнении интактными животными плато до завершения эксперимента (Рисунок 18). Тилорон в минимальной и максимальной дозах существенно не изменял содержания этого цитокина по ходу эксперимента, а в дозе 150 мкг/мышь увеличивал концентрацию ИЛ-1 β .



* – $p < 0,05$ в сравнении с группой мышей, зараженных вирусом, не подверженных воздействию тилорона.

Рисунок 18 – Влияние тилорона на динамику содержания ИЛ-1 β в сыворотке крови мышей с экспериментальным гриппом

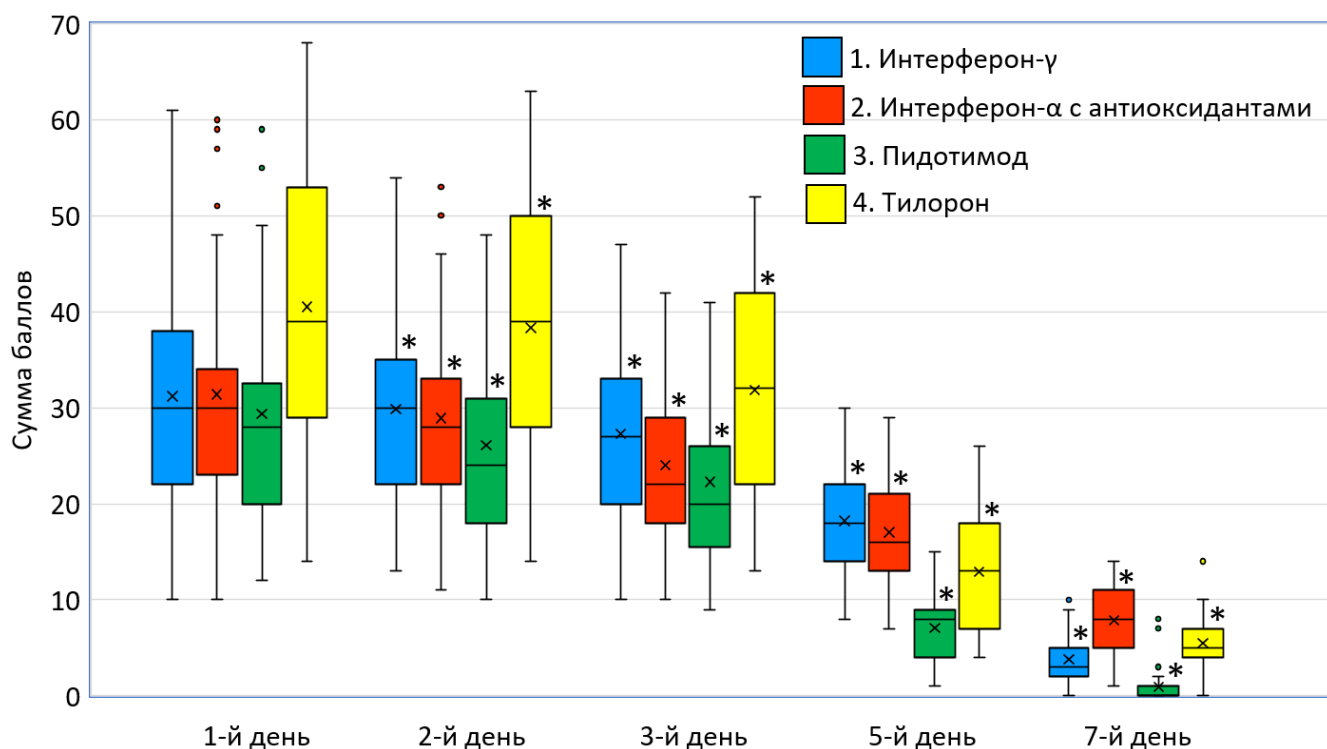
3.3. Интерфероны альфа и гамма, пидотимод и тилорон в лечении острых респираторных инфекций у пациентов с аллергическим ринитом в стадии ремиссии

На завершающем этапе (во 2-м клиническом блоке) исследования сравнивали терапевтическую эффективность и влияние на выработку и рецепцию ИФН I и II типов препаратов, отобранных на предыдущих этапах работы, обладающих иммуноопосредованным противовирусным действием и потенцирующих T1-

иммунный ответ, у больных ОРВИ с сопутствующим аллергическим ринитом в стадии ремиссии [11].

На этом этапе проверяли гипотезу о том, что лекарственные средства, способные поляризовать иммунный ответ в направлении $T2 \rightarrow T1$, являются полезной опцией для лечения ОРВИ у больных с сопутствующими аллергическими заболеваниями дыхательных путей.

Сформированные когорты пациентов не различались по этиологии ОРВИ, длительности инфекции при обращении, уровню IgE в сыворотке крови, скорости оседания эритроцитов, числу лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови. Группы были в целом сопоставимы по полу: небольшое преобладание женщин в когорте «Тилорон» не приводило к статистически значимым гендерным различиям между группами (Таблица 3). Во всех когортах доминировала сенсibilизация к аллергенам пыльцы березы как причина сезонного аллергического ринита, находящегося в стадии ремиссии в период исследования. Вместе с тем в группах «ИФН- $\alpha 2b$ + АО» и «Пидотимод» пациенты были старше, чем в когортах «ИФН- γ » и «Тилорон». Также установлена межгрупповая гетерогенность по исходной выраженности клинических проявлений ОРВИ, обусловленная более высокой суммой баллов ключевых симптомов болезни в когорте пациентов, подлежащих лечению тилороном, в сравнении с группами больных, которым назначали ИФН- γ и пидотимод (Рисунок 19). Большая сумма баллов в группе «Тилорон» была обусловлена главным образом высокой степенью миалгии, головной боли, снижения аппетита, слабости, рези в глазах. По другим симптомам ОРВИ группы существенно не различались.



Данные представлены как «медиана (нижний кватиль – верхний кватиль; минимум – максимум)». Дополнительно символом «x» указаны средние, точками – выбросы. * – $p < 0,01$ в сравнении с показателями этой же группы в первый день исследования (критерий Уилкоксона).

Статистически значимые межгрупповые различия:

1-й день: $p_{1,2,3,4}=0,008$ (критерий Краскела-Уолиса); $p_{1-4}=0,039$, $p_{3-4}=0,008$ (критерий Данна);

2-й день: $p_{1,2,3,4}=0,001$ (критерий Краскела-Уолиса); $p_{1-4}=0,047$, $p_{2-4}=0,045$, $p_{3-4}=0,001$ (критерий Данна);

3-й день: $p_{1,2,3,4}<0,001$ (критерий Краскела-Уолиса); $p_{2-4}=0,032$, $p_{3-4}=0,002$ (критерий Данна);

5-й день: $p_{1,2,3,4}<0,001$ (критерий Краскела-Уолиса); $p_{1-3}<0,001$, $p_{1-4}=0,002$, $p_{2-3}<0,001$ (критерий Данна);

7-й день: $p_{1,2,3,4}<0,001$ (критерий Краскела-Уолиса); $p_{1-2}<0,001$, $p_{1-3}<0,001$, $p_{2-3}<0,001$, $p_{3-4}<0,001$ (критерий Данна).

Рисунок 19 – Динамика регрессии клинических проявлений ОРИ у пациентов с сопутствующим аллергическим ринитом, получавших разные варианты противовирусной терапии

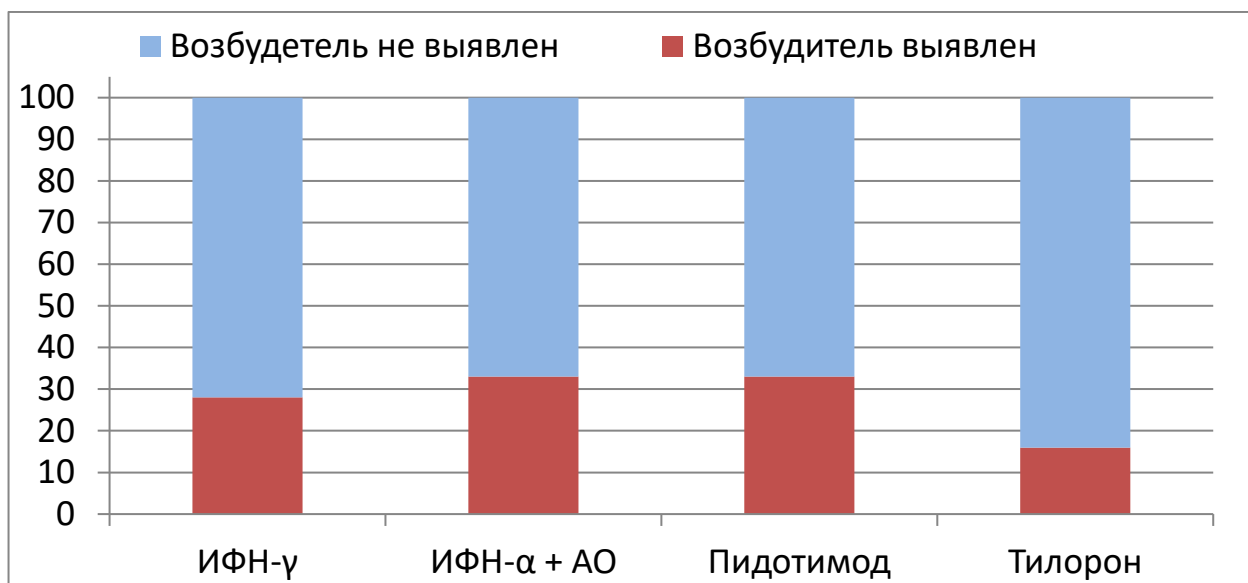
Все включенные в исследование больные хорошо перенесли лечение. Ни одного случая нежелательных явлений не установлено. Выбывших/исключенных из исследования пациентов не было.

Уже на второй день лечения во всех группах наблюдали статистически значимое снижение суммы баллов клинических проявлений ОРИ. Вместе с тем тяжесть болезни в когорте пациентов, получавших тилорон, в это время оставалась на более высоком уровне в сравнении с другими группами (Рисунок 19).

В дальнейшем основные симптомы заболевания в совокупности неуклонно регрессировали примерно с одинаковой скоростью на фоне всех вариантов лечения. На пятый день исследования сумма клинических баллов у больных в группе «Тилорон» была ниже, чем таковая в когорте «ИФН- γ », а группа «Пидотимод» выходила в лидеры по скорости регрессии основных симптомов ОРИ. К седьмому дню лечения на фоне применения пидотимода сумма баллов стремилась к нулю и была статистически значимо ниже, чем в каждой из других трех групп, в которых, несмотря на стремительное снижение выраженности симптомов, остаточные проявления ОРИ все же сохранялись более явно (Рисунок 19).

На 7-е сутки исследования вирусологическая эффективность различных вариантов терапии ОРИ у пациентов с сопутствующим аллергическим ринитом была в целом сопоставима (Рисунок 20). Несмотря на отсутствие математически подтвержденных межгрупповых различий в этом отношении, следует отметить, что у больных, получавших лечение тилороном, исчезновение этиологически значимого вируса по данным ПЦР-исследования наблюдалось несколько чаще, чем в других когортах пациентов.

Поскольку фармакологическая активность всех исследуемых препаратов в значительной степени связана с сигналами ИФН I и II типов, мы изучили, как в результате разных вариантов лечения изменялись концентрации ИФН- α и ИФН- γ в сыворотке крови, способность клеток крови вырабатывать эти цитокины *ex vivo*, а также доля лимфоцитов периферической крови, экспрессирующих рецепторы ИФН I и II типов.



Данные представлены как доли (%) пациентов с выявленным или невыявленным возбудителем ОРВИ на 7-й день от начала лечения среди больных, у которых исходно был верифицирован этиологически значимый вирус. Статистически значимых отличий между группами не обнаружено (точный критерий Фишера).

Рисунок 20 – Вирусологическая эффективность различных вариантов лечения ОРВИ у пациентов с сопутствующим аллергическим ринитом

Выявлена тенденция к повышению концентрации ИФН-α в сыворотке крови большинства больных ОРВИ до начала лечения, а в группе пациентов, подлежащих лечению ИФН-α с АО, – статистически значимое увеличение этого показателя в сравнении с таковым у здоровых доноров. Когорты больных были исходно неоднородны между собой по этому критерию за счет того, что уровень ИФН-α в группах «ИФН-γ» и «Пидотимод» был ниже, чем в группе «ИФН-α + АО». После лечения концентрация ИФН-α в сыворотке крови существенно снижалась у пациентов всех групп и варьировала в диапазоне, сходном с условной нормой (Таблица 7).

Содержание ИФН-α, как и ИФН-γ, в надосадочной жидкости нестимулированных культур клеток периферической крови в подавляющем большинстве (более 75%) случаев было ниже уровня детекции как у здоровых доноров, так и у больных ОРВИ. Также чувствительности использованной тест-

системы не хватило для выявления ИФН- γ в сыворотке крови более чем 80% больных и здоровых (данные не представлены).

ВБН-индуцированная продукция ИФН- α клетками крови *in vitro* в группах «ИФН- γ », «ИФН- α + АО» и «Тилорон» была исходно выше, чем у здоровых доноров. В когорте «Пидотимод» наблюдали лишь тенденцию к увеличению этого показателя. Существенных межгрупповых различий до лечения не выявили. После лечения индуцированная выработка ИФН- α во всех группах снижалась, при этом была выше в группе «ИФН- γ », чем в когорте «Тилорон», на уровне математически подтвержденной тенденции (Таблица 7).

До лечения обнаружено снижение продукции ИФН- γ , индуцированной ФГА, в группе «Пидотимод», и тенденция к уменьшению этого показателя в других когортах больных. После лечения индуцированная выработка ИФН- γ увеличивалась до уровня, сходного с условной нормой, однако это повышение имело статистическую значимость только в группах «ИФН- α + АО» и «Пидотимод». Математически подтвержденных межгрупповых различий как до, так и после лечения не выявили (Таблица 7).

Доля лимфоцитов, экспрессирующих субъединицу-2 рецептора ИФН I типа (CD118), в периферической крови во всех группах больных исходно была выше условной нормы. После лечения в группе «Тилорон» наблюдали снижение этого показателя, который тем не менее оставался выше, чем у здоровых доноров. В других когортах относительное количество CD118⁺-лимфоцитов не изменялось (Таблица 7).

При определении доли лимфоцитов, экспрессирующих α -цепь рецептора ИФН- γ (CD119), не установлено отличий ни между группами больных, ни между каждой из них и условной нормой. Также не выявлено значительной динамики во всех когортах. Вместе с тем отметим небольшой восходящий тренд (не достигающий уровня статистически подтвержденной тенденции) доли CD119⁺-, а также CD118⁺-лимфоцитов в группе «ИФН- α + АО» (Таблица 7).

Таблица 7 – Изменение показателей выработки и рецепции ИФН I и II типов у больных ОРИ с сопутствующим аллергическим ринитом, получавших разные варианты лечения

Показатели	Здоровые доноры (условная норма)	Сроки исследования и варианты терапии								Значимость различий (множественные сравнения)#		Значимость различий (парные сравнения)#
		До лечения				После лечения						
		ИФН- γ	ИФН- α + АО	Пидотимод	Тилорон	ИФН- γ	ИФН- α + АО	Пидотимод	Тилорон	Критерий Краскела-Уоллиса	Критерий Данна	Критерий Уилкоксона
1	2	3	4	5	6	7	8					
Концентрация ИФН- α в сыворотке крови, пг/мл	0 (0-3,5; 0-19,2)	0 (0-6,6; 0-37,8)	6,8 (2,2-9,9; 0-18,1)*	1,5 (0-5,6; 0-32,5)	0 (0-6,5; 0-37,9)	0 (0-1; 0-16)	0 (0-2; 0-6)	0 (0-1,8; 0-12,6)	0 (0-1; 0-8)	$p_{1,2,3,4}=0,019$	$p_{1-2}=0,044$; $p_{2-3}=0,066$	$p_{1-5}=0,002$; $p_{2-6}<0,001$; $p_{3-7}=0,016$; $p_{4-8}=0,023$
Индукцированная ВБН продукция ИФН- α <i>in vitro</i> , пг/мл	171 (75-259; 20-310)	252 (129-446; 0-670)*	213 (111-398; 8-600)*	183 (124-335; 4-647)	199 (108-328; 0-600)*	159 (104-252; 20-475)	151 (74-242; 20-271)	114 (46-182; 0-287)	143 (79-190; 29-407)	$p_{5,6,7,8}=0,099$	$p_{5-8}=0,081$	$p_{1-5}<0,001$; $p_{2-6}=0,006$; $p_{3-7}=0,004$; $p_{4-8}=0,012$
Индукцированная ФГА продукция ИФН- γ <i>in vitro</i> , пг/мл	150 (56-227; 6-416)	72 (21-172; 0-745)	48 (12-123; 0-879)	29 (16-82; 0-879)*	79 (27-173; 0-1369)	108 (22-188; 0-891)	174 (22-453; 0-1364)	158 (19-444; 0-1365)	129 (22-429; 0-1385)			$p_{2-6}=0,03$; $p_{3-7}=0,003$
Доля CD118 ⁺ лимфоцитов в крови, %	76 (68-85; 60-92)	90 (83-92; 63-97)*	91 (88-93; 78-94)*	94 (84-95; 74-98)*	92 (88-93; 77-94)*	89 (83-93; 68-97)*	92 (89-93; 81-97)*	89 (86-92; 76-96)*	89 (82-92; 66-95)*	$p_{1,2,3,4}=0,024$	$p_{1-3}=0,015$	$p_{4-8}=0,036$
Доля CD119 ⁺ лимфоцитов в крови, %	85 (80-90; 61-96)	85 (80-90; 61-96)	83 (79-89; 43-96)	88 (85-94; 60-96)	85 (80-87; 72-94)	85 (80-91; 75-97)	86 (84-90; 80-93)	87 (80-90; 58-93)	84 (81-89; 69-95)			

– величина p указана только в случаях, когда $p<0,1$. * – $p<0,05$ в сравнении с показателями здоровых доноров (критерий Манна-Уитни). АО – антиоксиданты. ВБН – вирус болезни Ньюкасла. ФГА – фитогемагглютинин

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1-й блок клинических исследований позволил выявить некоторые особенности клинических проявлений ОРВИ у пациентов с аллергическим ринитом в стадии ремиссии в сравнении с больными ОРВИ без сопутствующей аллергии. При сходной на момент включения в исследование общей тяжести заболевания у «аллергиков» сумма клинических баллов регрессировала медленнее, чем у «неаллергиков».

У пациентов с сопутствующим аллергическим ринитом исходно были более выражены такие симптомы, как зуд в носу и ринорея. Регрессия последней имела затяжной и нелинейный характер, что также отличало «аллергиков» от «неаллергиков».

На фоне одинакового лечения комбинацией топической и ректальной лекарственных форм ИФН- $\alpha 2b$ с АО и отсутствия различий в исходной выраженности заложенности носа этот симптом сохранялся заметно дольше у пациентов с сопутствующим аллергическим ринитом.

Сравнение клинической эффективности двух вариантов лечения у больных без сопутствующей аллергии показало, что комбинация назальной и ректальной форм ИФН- $\alpha 2b$ + АО более эффективна, чем умифеновир, в купировании клинических проявлений ОРВИ, в том числе назальных симптомов, отражающих выраженность воспаления в верхних дыхательных путях. В этой связи умифеновир во 2-м (завершающем) блоке клинических исследований не использовали.

Других особенностей продукции и рецепции этих цитокинов у «аллергиков» не установлено. Выявление снижения функциональных резервов клеток-продуцентов ИФН I и II типов укладываются в современные представления о дефектах выработки этих цитокинов у больных с респираторной аллергией [16,106].

В настоящей работе в условиях экспериментального гриппа *in vivo* подтверждено наличие у тилорона противовирусного действия, что согласуется с данными других исследований на моделях вирусных инфекций и клинических

испытаний препарата у больных ОРВИ/гриппом [2,21,101]. Выявлена достаточно высокая амплитуда снижения вирусной нагрузки (2-3 lg) после первого-второго введений препарата, что совпадало по времени с повышением уровня изучаемых цитокинов в легочной ткани и сыворотке крови.

Обращает на себя внимание плейотропность тилорона – способность изменять в системной циркуляции и инфицированной ткани концентрацию цитокинов, являющихся продуктами лимфоцитов (ИФН- γ), плазмацитоидных дендритных клеток, имеющих главным образом лимфоидное происхождение (ИФН- α), а также клеток миелоидного ряда (ИЛ-1 β).

Традиционное представление о механизмах клинической эффективности тилорона при ОРВИ только как классического «индуктора ИФН» давно требовало ревизии. Ранее сформулирована гипотеза о том, что действенность этого препарата на разных этапах ОРВИ связана с разнонаправленными изменениями выработки ИФН и некоторых других цитокинов. При курсовом терапевтическом приеме тилорона может восполнять недостаточность цитокинового, в том числе интерферонового, ответа на ранних этапах ОРВИ, т.е. в период наиболее активной репликации вируса, а на поздних этапах заболевания – подавлять (демпфировать) избыточную продукцию ИФН и провоспалительных цитокинов, когда их высокий уровень может стать эндогенным фактором повреждения дыхательной и других систем зараженного организма, в том числе провоцировать вторичную бактериальную инфекцию [18,21].

Несмотря на особенности воспроизведённой нами модели гриппа, в условиях которой в течение 96 часов от заражения происходил неуклонный рост вирусной нагрузки в легких, который на 3-4-е сутки эксперимента лишь отчасти сдерживался курсовым введением тилорона в дозе 150 мкг/мл, полученные данные в значительной степени, поддерживают выдвинутую ранее гипотезу.

Более высокая исходная выраженность симптомов ОРВИ в группе больных, получавших тилорон, затрудняет сравнение клинической эффективности этого препарата с таковой других вариантов лечения. Однако именно в группе «Тилорон» наблюдали задержку регрессии симптомов в первые два-три дня лечения, после

чего клинические проявления ОРВИ достаточно быстро угасали. Вероятно, это связано с тем, что тилорон при первом (1-й день) и втором (2-й день) приемах мог действовать как индуктор выработки не только ИФН всех типов, но и других, главным образом провоспалительных, цитокинов. Последующие дозы препарата, принятые на 4-й и 6-й день, наоборот, могли вызывать временную гипореактивность клеток-продуцентов ИФН и провоспалительных цитокинов, что обеспечивало быстрое купирование симптомов, отражающих местный и системный воспалительный ответ. В целом особенности динамики клинических проявлений ОРВИ на фоне приема тилорона подтверждают гипотезу о механизмах клинической эффективности тилорона, сформулированную ранее [21], и согласуются с результатами недавнего исследования противовирусной и цитокин-модулирующей активности этого препарата на модели гриппа *in vivo* [4].

Условное лидерство пидотимода в купировании симптомов ОРВИ, проявившееся с пятого дня исследования, можно отчасти связать с несколько меньшей исходной тяжестью заболевания в группе больных, получавших этот иммуностимулятор. Тем не менее, факт высокой эффективности пидотимода интересен, потому что он по основным механизмам фармакологического действия существенно дальше от классических противовирусных средств, чем другие препараты сравнения, использованные в настоящей работе. В отличие от пидотимода, тилорон, обладающий иммуноопосредованным противовирусным действием, а также ИФН- γ и ИФН- $\alpha 2b$ с антиоксидантами, которые систематизируются по анатомо-терапевтическо-химической классификации лекарственных средств как иммуностимуляторы, рассматриваются экспертами обычно в одном ряду с противовирусными препаратами прямого действия в контексте этиотропной терапии вирусных инфекций. Но именно пидотимод, эффективность которого в комплексном лечении аллергического ринита [98], астмы [172,173], а также в профилактике ОРВИ [174,175] была доказана ранее, в рамках настоящего исследования оказывал выраженный терапевтический эффект в острую фазу респираторной инфекции у «аллергиков». Вероятно, применение системно действующего иммуностимулятора, сдвигающего баланс

преобладающего иммунного ответа в направлении $T2 \rightarrow T1$, была важнее в плане ускорения купирования симптомов ОРИ для больных с сопутствующим аллергическим ринитом, чем использование препаратов с более выраженным противовирусным действием. Синтетический дипептид пидотимод, как и некоторые иммуномодуляторы бактериального происхождения, обладает иммунорегуляторным (противовоспалительным, или иммунодемпфирующим) действием [126]. В этой связи представляется перспективным продолжение исследований этого препарата не только как стимулятора противоинфекционной защиты, но и как средства комплексного лечения аллергического ринита и других заболеваний, сопровождающихся персистирующим воспалением в дыхательных путях.

В группах больных, получавших интраназально ИФН- γ или комбинацию топической и ректальной лекарственных форм ИФН- $\alpha 2b$ с АО, наблюдали сходную динамику регрессии клинических проявлений ОРИ. Этот результат любопытен, так как локально использованный ИФН- γ – ключевой медиатор $T1$ -ответа с провоспалительной активностью [156] – был сопоставим по клинической эффективности с комбинацией системной и топической форм ИФН- $\alpha 2b$ – цитокина с более выраженным противовирусным действием и, кроме того, противовоспалительным потенциалом [72]. Это еще одно косвенное подтверждение большого значения $T2 \rightarrow T1$ -поляризации иммунного ответа для регрессии клинических проявлений ОРИ у больных с сопутствующим аллергическим ринитом.

После того, как ИФН- $\alpha 2$ или иной вид ИФН I типа связывает две субъединицы соответствующего рецептора на поверхности клетки-мишени и инициирует биохимические каскады, направленные на защиту от вирусов, происходит интернализация комплекса лиганд-рецептор путем эндоцитоза. Этот комплекс, находясь в эндосоме, некоторое время продолжает оказывать биологические (антипролиферативные, иммуномодулирующие) эффекты и лишь затем подвергается лизосомальной деградации [197]. Однако сигналы, ведущие к выработке ИФН-стимулированных виростатических белков, посылаются главным

образом через рецептор ИФН I типа при его локализации на поверхности клетки. Способность разных видов ИФН I типа увлекать рецептор внутрь клетки коррелирует со степенью аффинности лиганд-рецепторного взаимодействия [203]. ИФН- $\alpha 2$ характеризуется высоким сродством к рецептору ИФН I типа [73], уступая в этом плане только ИФН- β [182].

Взаимодействие ИФН- γ с рецептором в конечном итоге также приводит к интернализации и внутриклеточной деградации комплекса лиганд-рецептор [82]. ИФН- γ снижает в клетках-мишенях экспрессию своего рецептора и по независимым от эндоцитоза механизмам [88]. ИФН I типа также способен подавлять экспрессию рецепторов ИФН- γ как в результате блокировки транскрипции гена α -цепи этого рецептора [128], так и вторично за счет стимуляции выработки ИФН- γ [134], ведущей к упомянутым выше лиганд-индуцированным механизмам снижения чувствительности к ИФН- γ .

Указанные особенности проведения сигналов ИФН I и II типов теоретически могли привести к тому, что на фоне применения системно действующего ИФН- $\alpha 2b$ временно снижалось бы число рецепторов обоих типов ИФН на плазмолемме разных клеток, в том числе циркулирующих лимфоцитов. Это могло бы снизить эффективность природных противовирусных механизмов, зависящих от ИФН I и II типов. Результаты настоящей работы дезавуируют такое предположение. Именно в когорте «ИФН- α + АО» во 2-м блоке клинических исследований, но не других группах, в последний день 7-суточного лечения выявлен восходящий тренд доли лимфоцитов, экспрессирующих субъединицу-2 рецептора ИФН I типа и α -цепь рецептора ИФН- γ . Подчеркнем, что такой же тренд по изменению доли CD118⁺- и CD119⁺-клеток среди лимфоцитов периферической крови наблюдали и при использовании комбинации ректальной и назальной форм ИФН- α + АО в 1-м блоке клинических исследований, причем не только у «аллергиков». Это можно объяснить рециркуляцией интернализированных рецепторов [82] и/или наличием ранее неустановленных механизмов позитивной обратной связи, приводящих к восстановлению числа рецепторов после лиганд-индуцированного снижения их плотности на поверхности клеток-мишеней. Полученные результаты согласуются

с данными о том, что именно ИФН- $\alpha 2b$, но не ИФН- β , стимулирует рециркуляцию интернализированной субъединицы-2 рецептора ИФН I типа на клеточную поверхность [85].

Таким образом, установлена в целом сходная клиническая эффективность ИФН- γ в назальной форме, ИФН- α с АО в ректальной и назальной формах, пидотимода и тилорона в лечении ОРВИ у пациентов с аллергическим ринитом. Результаты настоящей работы позволяют сделать вывод о том, что лекарственные средства, способные поляризовать иммунный ответ в направлении T2→T1, являются полезной опцией для лечения ОРВИ у больных с сопутствующими аллергическими заболеваниями дыхательных путей. В этом контексте выбор всех исследованных в настоящей работе препаратов следует признать обоснованным.

Из полученных данных выкристаллизовывается рациональный вектор разработки новых эффективных средств для патогенетического/этиотропного лечения ОРВИ у пациентов с респираторной аллергией: поиск природных и синтетических фармакологических веществ, обладающих одновременно противовирусными и T1-поляризирующими свойствами.

ВЫВОДЫ

1) У больных острыми респираторными инфекциями (ОРИ) с аллергическим ринитом в стадии ремиссии сумма клинических баллов, отражающая общую тяжесть инфекционного заболевания, снижалась на фоне лечения комбинацией топической и ректальной лекарственных форм интерферона- $\alpha 2b$ (ИФН- $\alpha 2b$) с антиоксидантами (АО) медленнее, чем у пациентов без сопутствующей аллергии, получавших такое же лечение. При этом у «аллергиков» исходно были более выражены зуд в носу и ринорея, а регрессия последней имела затяжной и нелинейный характер. До начала лечения различий в степени заложенности носа у «аллергиков» и «неаллергиков» не выявлено, однако этот симптом был более стойким у пациентов с аллергическим ринитом.

2) До начала лечения концентрация ИФН- α в сыворотке крови больных ОРИ как с сопутствующим аллергическим ринитом, так и без такового была выше, чем у здоровых доноров, а к 7-му дню терапии комбинацией ИФН- $\alpha 2b$ + АО снижалась до условной нормы вне существенной зависимости от наличия/отсутствия аллергии. Исходно у больных ОРИ без сопутствующей аллергии клетки крови вырабатывали *in vitro* большее количество ИФН- α и ИФН- γ в ответ на стимуляцию вирусом болезни Ньюкасла (ВБН) или фитогемагглютинином (ФГА), чем у пациентов с аллергическим ринитом и здоровых доноров; после лечения стимулированная продукция ИФН- α и ИФН- γ в обеих когортах больных была сходной и не отличалась от условной нормы. Концентрация ИФН- γ в сыворотке крови, а также уровень ИФН- α и ИФН- γ в надосадочной жидкости нестимулированных культур клеток крови у «аллергиков» и «неаллергиков» до и после лечения ОРИ, как и у здоровых доноров, были в большинстве случаев ниже уровня детекции использованной тест-системы.

3) У больных ОРИ с сопутствующим аллергическим ринитом до начала лечения доля CD118⁺-клеток среди лимфоцитов периферической крови была выше, чем у здоровых доноров. У пациентов без аллергии исходно наблюдали тенденцию к повышению этого показателя, при этом различий между двумя когортами

больных не выявлено. На фоне лечения ИФН- $\alpha 2b$ + АО в обеих группах выявили тенденцию к дальнейшему увеличению доли CD118⁺-клеток от исходных значений, и на 7-й день исследования у «аллергиков» и «неаллергиков» этот показатель превышал условную норму. Существенных различий двух когорт больных ОРВИ между собой и со здоровыми донорами по доле CD119⁺-клеток среди лимфоцитов периферической крови не установлено ни до терапии комбинацией ИФН- $\alpha 2b$ + АО, ни после нее; вместе с тем на фоне лечения наблюдали тенденцию к повышению этого показателя от исходных значений в обеих группах пациентов.

4) Комбинация назальной и ректальной лекарственных форм ИФН- $\alpha 2b$ + АО более эффективна, чем умифеновир, в купировании клинических проявлений ОРВИ средней тяжести, в том числе назальных симптомов, у пациентов без сопутствующей аллергии.

5) В условиях экспериментального гриппа у мышей тилорон при курсовом терапевтическом применении снижал вирусную нагрузку в легких. На ранних этапах гриппозной пневмонии после первого введения препарата уровень ИФН- α , ИФН- γ и ИЛ-1 β в сыворотке крови и гомогенате легких повышался, а на поздних этапах заболевания после второй-третьей доз тилорона – снижался в сравнении с животными, зараженными вирусом гриппа и получавшими 0,9% раствор NaCl вместо исследуемого препарата в том же объеме и режиме.

6) Установлена в целом сходная клиническая эффективность ИФН- γ в назальной форме, ИФН- $\alpha 2b$ с АО в ректальной и назальной формах, пидотимода и тилорона в лечении ОРВИ у пациентов с аллергическим ринитом в стадии ремиссии. Вместе с тем на 5-й день исследования сумма клинических баллов у больных, получавших тилорон, была ниже, чем таковая у пациентов на фоне лечения ИФН- γ , а группа больных, получавших пидотимод, выходила в лидеры по скорости регрессии основных симптомов ОРВИ. К 7-му дню лечения пидотимодом сумма баллов стремилась к нулю и была меньше, чем в каждой из других трех групп.

7) Выявлена тенденция к повышению концентрации ИФН- α в сыворотке крови большинства больных ОРВИ с сопутствующим аллергическим ринитом до лечения в сравнении с таковой у здоровых доноров; на фоне всех четырех

вариантов лечения (комбинация ИФН- α 2b + АО в ректальной и топической формах, ИФН- γ в назальной форме, пидотимод, тилорон) этот показатель существенно снижался и к 7-му дню исследования варьировал в диапазоне, сходном с условной нормой. ВБН-индуцированная продукция ИФН- α клетками крови *in vitro* у большинства больных ОРИ с аллергическим ринитом была исходно выше, чем у здоровых доноров; после лечения этот показатель во всех группах нормализовался. Исходно в когортах больных ОРИ с сопутствующим аллергическим ринитом выявили снижение либо тенденцию к снижению ФГА-индуцированной выработки ИФН- γ *in vitro* в сравнении со здоровыми донорами; после лечения этот показатель увеличивался до условной нормы, однако это повышение имело статистическую значимость только в группах пациентов, получавших комбинацию ИФН- α + АО или пидотимод. Содержание ИФН- α и ИФН- γ в надосадочной жидкости нестимулированных культур клеток крови, а также концентрация ИФН- γ в сыворотке крови в большинстве случаев были ниже уровня детекции как у здоровых доноров, так и у больных ОРИ.

8) Доля лимфоцитов, экспрессирующих субъединицу-2 рецептора ИФН I типа (CD118), в периферической крови во всех когортах больных ОРИ с сопутствующим аллергическим ринитом исходно была выше условной нормы. После лечения тилороном наблюдали снижение этого показателя, который тем не менее оставался на уровне выше такового у здоровых доноров. В когортах больных, получавших лечение либо комбинацией ИФН- α 2b + АО, либо ИФН- γ в назальной форме, либо пидотимодом, относительное количество CD118⁺-лимфоцитов не изменялось. Не установлено отличий ни между группами больных, ни между каждой из них и условной нормой по доле лимфоцитов, экспрессирующих α -цепь рецептора ИФН- γ (CD119); не выявлено значительной динамики этого показателя во всех когортах. Вместе с тем только на фоне лечения комбинацией ИФН- α 2b + АО наблюдали тенденцию к увеличению доли CD119⁺- и CD118⁺-лимфоцитов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1) ИФН- $\alpha 2b$ с АО в ректальной и назальной формах, ИФН- γ в назальной форме, пидотимод и тилорон следует считать препаратами выбора в лечении ОРВИ у пациентов с сопутствующим аллергическим ринитом. При этом иммуностимулятор пидотимод при нетяжёлом течении ОРВИ у таких пациентов может рассматриваться как альтернатива противовирусным средствам.

2) Научным коллективам, вовлеченным в разработку новых эффективных методов патогенетической и этиотропной терапии инфекционных заболеваний, при поиске средств лечения ОРВИ у пациентов с сопутствующей респираторной аллергией рекомендуется сфокусировать внимание на природных и синтетических фармакологических веществах, обладающих одновременно противовирусными и Т1-поляризующими свойствами.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Заложенные в диссертационном исследовании идеи и концепции нуждаются в дальнейшей разработке. Необходимы дальнейшее изучение клинико-иммуногенетических аспектов респираторных вирусных инфекций, особенно сочетанной этиологии, динамический мониторинг состояния иммунного статуса, включая интерфероновую систему, у пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой.

Целесообразно провести изучение эффективности и подбор оптимальных доз препаратов, обладающих противовирусным и противовоспалительным эффектами и различных схем лечения ОРИ у пациентов с АР для совершенствования профилактических мероприятий и терапевтических подходов в этой группе.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АО	-	антиоксиданты
АР	-	аллергический ринит
ВБН	-	вирус болезни Ньюкасла
ВМА	-	Всемирной медицинская ассоциация
ВОЗ	-	Всемирная организация здравоохранения
ИЛ	-	интерлейкин
ИРИ	-	иммунорегуляторный индекс
ИФА	-	иммунофлюоресцентный анализ
ИФН	-	интерферон
ИФН- α 2b + АО	-	лекарственный препарат, включающий комбинацию рекомбинантного ИФН- α 2b и антиоксидантов (альфа-токоферола ацетата и аскорбиновой кислоты – в форме ректальных свечей; альфа-токоферола ацетата, бензойной и лимонной кислот – в форме геля)
ОРДС	-	острый респираторный дистресс-синдром
ОРВИ	-	острая респираторная вирусная инфекция
ПЦР	-	полимеразная цепная реакция
РВЧ	-	риновирус человека
РСВ	-	респираторно-синцитиальный вирус
СОЭ	-	скорость оседаний эритроцитов
ФГА	-	фитогемагглютинин
ХОБЛ	-	хроническая обструктивная болезнь легких
CD118	-	субъединица-2 рецептора ИФН I типа
CD119	-	α -цепь рецептора ИФН- γ
Ig	-	иммуноглобулин
ICAM-1	-	intercellular adhesion molecule 1
NK	-	естественные киллеры
sIgA	-	секреторный иммуноглобулин А

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллергический ринит в период пандемии коронавирусной инфекции: сложности диагностики и особенности терапии / О.В. Себекина, Е.В. Передкова, Н.М. Ненашева, Ю.В. Гребенникова // Медицинский совет. – 2020. - (17). - 132–140. - doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-132-140.
2. Аллергический ринит и феномен энтопии / А. В. Климов, О. В. Калюжин, В. В. Климов, В. С. Свиридова // Бюллетень сибирской медицины. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 137-143. – DOI 10.20538/1682-0363-2020-3-137-143.
3. Аллергология и иммунология: национальное руководство / Российская ассоц. аллергологов и клинических иммунологов, Ассоц. мед. о-в по качеству ; под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. – Крат. изд. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 634 с. – (Национальные руководства). – ISBN 978-5-9704-2101-7.
4. Амиксин – индукция интерферонов альфа, бета, гамма и лямбда в сыворотке крови и легочной ткани / С.С. Григорян, Е.И. Исаева, В.В. Бакалов [и др.] // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2015. – 2. – с. 93–99.
5. Бронхиальная обструкция на фоне острой респираторной инфекции у детей дошкольного возраста: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия и профилактика / Н. А. Геппе, Н. А. Иванова, А. В. Камаев [и др.]. – Москва : МедКом-Про, 2019. – 78 с. – ISBN 978-5-9500978-4-3.
6. Влияние тилорона на динамику вирусной нагрузки и содержания интерферонов и интерлейкина-1 β в лёгочной ткани и сыворотке крови мышей с экспериментальным гриппом / О.В. Калюжин, Е.И. Исаева, Е.Н. Ветрова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2021. - 171(6). – с. 724–728. - DOI 10.47056/0365-9615-2021-171-6-724-728.
7. Грипп: эпидемиология, клиника, профилактика / Под ред. О.И. Кислева, Л.М. Цыбаловой, В.И. Покровского. — М.: МИА, 2012.
8. Ершов, Ф.И. Интерфероновый статус как метод определения неспецифических биомаркеров иммунопатологии человека / Ф.И. Ершов, Т.П.

Оспельникова, А.Н. Наровлянский // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2019. - №3. – С. 91-99.

9. Иммунотерапия: Руководство для врачей / С. Н. Алленов, Ю. Г. Аляев, Р. И. Атауллаханов [и др.]. – 2-е издание, переработанное и дополненное. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2018. – 768 с. – ISBN 978-5-9704-4378-1.

10. Интерфероновый статус, препараты интерферона в лечении и профилактике инфекционных заболеваний и реабилитации больных / С. С. Афанасьев, Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкин [и др.]. – Москва : Триада-Х, 2005. – 767 с. – ISBN 5-8249-0114-7.

11. Интерфероны альфа и гамма, пидотимод и тилорон в лечении острых респираторных инфекций у пациентов с аллергическим ринитом: проспективное когортное клинико-иммунологическое исследование / О.В. Калюжин, Л.О. Понежева, А.Н. Турапова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. 2022. Т. 21. № 2. С. 48-59. DOI: 10.20538/1682-0363-2022-2-48-59.

12. Интерфероны и противовирусный иммунитет / Ж. Б. Понежева, А. Н. Купченко, И. В. Маннанова, А. В. Горелов // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – № 14. – С. 14-21.

13. Интерфероны: роль в патогенезе и место в терапии и профилактике COVID-19: Учебное пособие для врачей / Т. В. Косенкова, И. Л. Никитина, Д. О. Иванов [и др.]. – Санкт-Петербург, 2020. – 63 с.

14. Калюжин, О.В. ОМ-85 в профилактике/лечении респираторных инфекций и обострений хронических заболеваний легких: критерии выбора, механизмы и доказательства / О.В. Калюжин // Лечащий Врач. – 2018. - (3). – 77.

15. Калюжин, О.В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, новый взгляд на место индукторов интерферонов в профилактике и терапии / О.В. Калюжин // Лечащий врач. - 2013. - № 9. - С. 78-84.

16. Калюжин, О. В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия / О. В.

Калюжин. – Москва: Издательство "Медицинское информационное агентство", 2014. – 144 с. – ISBN 978-5-9986-0161-3.

17. Калюжин, О.В. Безопасность и физиологичность действия пробиотиков как средств иммунокоррекции / О.В. Калюжин // Российский аллергологический журнал. — 2013. — № 3. — С. 45–56.

18. Калюжин, О.В. БЦЖ, мурамилпептиды, тренированный иммунитет (часть II): низкомолекулярная альтернатива многокомпонентным бактериальным иммуностимуляторам для профилактики респираторных инфекций во время пандемии / О.В. Калюжин, Т.М. Андропова, А. В. Караулов // Терапевтический архив. – 2021. – 93. – с. 108 -113.

19. Калюжин, О.В. Влияние N-ацетилцистеина на мукозальный иммунитет дыхательных путей / О.В. Калюжин // Терапевтический архив. - 2018. - Т. 90, №3. - С.89-95. - DOI 10.26442/terarkh201890389-95.

20. Калюжин, О.В. Влияние респираторных вирусов на течение хронической обструктивной болезни легких: на пути к оптимизации лечения / О.В. Калюжин, И.Н. Челенкова, Ж.Б. Понежева // Терапевтический архив. - 2015. - Т.87,№ 3. - С. 98-104. - DOI 10.17116/terarkh201587398-104.

21. Калюжин, О.В. Тилорон как средство выбора для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций / О.В. Калюжин // Лечащий врач. – 2013. – 10. – с. 43–48.

22. Калюжин, О.В. Феномен тренированного иммунитета и механизмы действия неспецифических иммуномодуляторов / О.В. Калюжин // Российский аллергологический журнал. - 2015. - № 4. - С.45-51.

23. Караулов, А. В. Спонтанная и индуцированная продукция цитокинов лейкоцитами периферической крови у больных бронхиальной астмой в стадии обострения / А. В. Караулов, Н. Ю. Анисимова, Ю. И. Должикова // Российский биотерапевтический журнал. – 2010. – 4. – с. 93–96.

24. Караулов, А.В. Иммуноterapia инфекционных болезней: проблемы и перспективы / А.В. Караулов, О.В. Калюжин // Терапевтический архив. — 2013. — Т. 85. — № 11. — С. 100–108.

25. Караулов, А.В. Иммуноterapia респираторных заболеваний. Руководство для врачей. / А.В. Караулов, В.Ф. Ликов // М., 2004. - 32 с. – ISBN: 5-901308-07-7
26. Караулов, А.В. Иммунотропные препараты: принципы применения и клиническая эффективность / А.В. Караулов, О.В. Калюжин. —М.: МЦФЭР, 2007. – 143 с. – ISBN 978-5-7709-0494-9.
27. Караулов, А.В. Комбинированная иммуноterapia инфекционных заболеваний респираторного тракта. Методические рекомендации. / А.В. Караулов, В.Ф. Ликов, Д.В. Кокушков. М., 2008. – 16 с.
28. Караулов, А.В. Обоснование применения Имунорикса при острых и хронических бронхитах / А.В. Караулов // Вопросы современной педиатрии. - 2010. - Т. 9. № 6. - С. 7–11.
29. Клинико-иммунологическая эффективность комбинации ректальной и интраназальной форм рекомбинантного интерферона альфа-2b в терапии острых респираторных вирусных инфекций / Ж. Б. Понежева, А. Н. Купченко, Л. О. Понежева [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2018. – Т. 2, № 8-2. – С. 62-66.
30. Клинико-эпидемиологическая эффективность индуктора поздних интерферонов при профилактике ОРВИ и гриппа в предэпидемический период 2017–2018 года / В.А. Петров, Н.В. Родионова, А.В. Малюков [и др.] // Лечащий врач. - 2018. - № 6. - С. 66-70.
31. Клиническая и интерферон-модулирующая эффективность комбинации ректальной и топической форм интерферона- α 2b при острых респираторных инфекциях / О.В. Калюжин, Ж.Б. Понежева, А.Н. Купченко [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. - 90 (11). – с. 48–54. - DOI 10.26442/terarkh201890114-54.
32. Максимов, М.Л. Рациональный выбор индуктора интерферонов для лечения и профилактики острых вирусных инфекций / М.Л. Максимов // Справочник поликлинического врача. — 2012. — № 7. — С. 9–12.
33. Малые интерферирующие РНК — новое направление противовирусной терапии респираторно-синцитиальной вирусной инфекции / В.В. Высочинская,

Е.В. Эсауленко, А.А. Богданов [и др.] // Журнал инфектологии. — 2012. — Т. 4. — № 4. — С. 5–12.

34. Место иммуномодулирующей терапии в лечении острой респираторной вирусной инфекции у пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом / Д.И. Трухан, Н.В. Багишева, К.И. Нестерова [и др.] // Врач. – 2023. – 8. - 39-43. - DOI 10.29296/25877305-2023-08-07.

35. Мигачева, Н.Б. Особенности течения острых респираторных инфекций у детей с аллергическими болезнями: проблемы ведения пациентов и пути их решения / Н.Б. Мигачева, Т.И. Каганова, А.В. Аронова // Вопросы современной педиатрии. – 2013. - 12(2). - 78-84. - DOI 10.15690/vsp.v12i2.624.

36. Микроэкология и гуморальный иммунитет слизистых открытых полостей человека в норме и при патологических состояниях. Учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей / В.В. Зверев, Ю.В. Несвижский, Е.А. Воропаева [и др.]. — М., 2011.

37. Неспецифическая профилактика гриппа и других острых респираторных инфекций: МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ МР 3.1.0140-18 / Е. Б. Ежлова, А. А. Мельникова, Е. П. Игонина [и др.]; Утверждены 10.12.2018, Главный государственный санитарный врач Российской Федерации А.Ю. Попова. – Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. – 63с. –ISBN 978-5-7508-1680-4.

38. Ненашева, Н.М. Т-2 астма и Т2-ассоциированные заболевания: единый подход к биологической терапии / Н.М. Ненашева //Российский Аллергологический Журнал. 2020. Т. 17. № 3. С. 34–49. Doi: <https://doi.org/10.36691/RJA1390>

39. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. 256 с.

40. Обзор текущих и перспективных направлений противовирусной терапии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций в России / Н. Ю. Пшеничная,

- В. А. Булгакова, Е. В. Волчкова [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91. – № 11. – С. 105-109. – DOI 10.26442/00403660.2019.11.000454.
41. Особенности иммунитета и возможности коррекции дезадаптации иммунного ответа у больных острыми респираторными вирусными инфекциями из организованных коллективов / В. Г. Акимкин, Ж. Б. Понежева, А. Н. Турапова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 18, № 16. – С. 8-13. – DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-16-8-13.
42. Острые респираторные вирусные инфекции в схемах и таблицах: учебно-методическое пособие для врачей / А. В. Горелов, Ж. Б. Понежева, А. Н. Турапова [и др.]. - Москва, издательство «МедФорум», 2022. – 44 с. - ISBN 978-5-6047195-0-3.
43. Оценка интерферонового статуса по пробам цельной крови / С.С. Григорян, И.А. Майоров, А.М. Иванова, Ф.И. Ершов // Вопросы вирусологии. – 1988. – 4. – с. 433–436.
44. Понежева, Л. О. Особенности течения острых респираторных заболеваний у больных с атопиями / Л. О. Понежева, Ж. Б. Понежева, А. Н. Купченко // Архивъ внутренней медицины. – 2015. – № 6(26). – С. 57-62.
45. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – Издание 2-е, переработанное и дополненное. – Москва: Издательство "Медицина", 2005. – 832 с. – ISBN 5-225-04219-8.
46. Селькова, Е. П. ОРВИ и грипп: В помощь практикующему врачу / Е. П. Селькова, О. В. Калюжин. – Москва: Издательство "Медицинское информационное агентство", 2015. – 224 с. – ISBN 978-5-9986-0244-3.
47. Татаурщикова, Н.С. Острое респираторное заболевание у больного аллергией, ключевые участники проблемы: как быть и что делать / Н.С. Татаурщикова // Фарматека. - 2016. - №18. - С. 23-29.
48. Федеральные клинические рекомендации: Аллергический ринит. 2019 (проект). - URL: https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/471.html (дата обращения 27.05.2020).

49. Федоскова, Т.Г. Новое слово в лечении аллергического ринита / Т.Г. Федоскова, Е.В. Носуля, Н.М. Ненашева // Эффективная фармакотерапия. – 2017. - 2. - 14–20.
50. Федоскова, Т.Г. Особенности ведения больных круглогодичным аллергическим ринитом при острых респираторных вирусных инфекциях / Т.Г. Федоскова // Русский медицинский журнал. – 2011. – 8. - 518-521.
51. Федоскова, Т.Г. Особенности лечения ОРВИ у больных круглогодичным аллергическим ринитом / Т.Г. Федоскова // Российский аллергологический журнал. – 2010. - № 5. - С. 100-105.
52. Хаитов, Р. М. Моноциты, β -лимфоциты и дендритные клетки при риновирусиндуцированном обострении бронхиальной астмы / Р. М. Хаитов, А. А. Никонова, М. Р. Хаитов // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 228-236. – DOI 10.20538/1682-0363-2019-1-228-236.
53. Царев, С.В. Инфекция и аллергия: взаимосвязь и взаимовлияние / С.В. Царев // РМЖ. - 2016. - №12. - С. 800–803.
54. Циклоферон и вирус Гриппа А (H3N2) в культурах клеток. Действие циклоферона на репродукцию вируса гриппа А (H3N2) в предобработанных до заражения культурах клеток / С.С. Григорян, А.Л. Коваленко, Е.И. Исаева [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2018. - Т. 81, № 11. - С. 26-31. - DOI 10.30906/0869-2092-2018-81-11-26-31.
55. Цитокины: биологическое действие и клиническое применение // Успехи клинической иммунологии и аллергологии / Под ред. А.В. Караулова. — М.: РАЕН, 2000. — Т. 1. — С. 193–205.
56. Эффекты влияния рекомбинантного интерферона α -2b на фенотип субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов пациентов с COVID-19 / И. В. Нестерова, В. Н. Городин, Г. А. Чудилова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2022. – Т. 20. – № 1. – С. 43-51. – DOI 10.20953/1729-9225-2022-1-43-51.
57. A community-based, time-matched, case-control study of respiratory viruses and exacerbations of COPD / A.F. Hutchinson, A.K. Ghimire, M.A. Thompson [et al.] // Respir Med. – 2007. – 101. - 2472–2481. - DOI 10.1016/j.rmed.2007.07.015.

58. A dominant, coordinated T regulatory cell-IgA response to the intestinal microbiota / Cong Y., Feng T., Fujihashi K. [et al.] // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* — 2009. — Vol. 106. — № 46. — P. 19256–19261. – DOI 10.1073/pnas.0812681106.
59. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing / J. Qin, R. Li, J. Raes [et al.] // *Nature.* — 2010. — Vol. 464. — № 7285. — P. 59–65. - DOI 10.1038/nature08821.
60. A mechanistic role for type III IFN- λ 1 in asthma exacerbations mediated by human rhinoviruses / E.K. Miller, J.Z. Hernandez, V. Wimmenauer [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2012. — Vol. 185. — № 5. — P. 508–516.
61. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease // B.G. van den Hoogen, J.C. de Jong, J. Groen [et al.] // *Nat. Med.* — 2001. — Vol. 7. — P. 719–724. – DOI 10.1038/89098.
62. A triclade DNA vaccine designed on the basis of a comprehensive serologic study elicits neutralizing antibody responses against all clades and subclades of highly pathogenic avian influenza H5N1 viruses / F. Zhou, G. Wang, P. Buchy [et al.] // *J. Virol.* — 2012. — Vol. 86. — № 12. — P. 6970–6978. DOI 10.1128/JVI.06930-11.
63. Allergen-Specific Antibodies Regulate Secondary Allergen-Specific Immune Responses / J. Eckl-Dorna, S. Villazala-Merino, B. Linhart [et al.] // *Front Immunol.* – 2019. – 17(9). – p. 3131. - DOI 10.3389/fimmu.2018.03131.
64. Allergic disorders and susceptibility to and severity of COVID-19: A nationwide cohort study / J.M. Yang, H.Y. Koh, S.Y. Moon [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2020. - 146(4). - 790-798. - DOI 10.1016/j.jaci.2020.08.008.
65. Alveolar macrophages are indispensable for controlling influenza viruses in lungs of pigs / H.M. Kim, Y.W. Lee, K.J. Lee [et al.] // *J. Virol.* — 2008. — Vol. 82. — P. 4265–4274.
66. An overlapping protein-coding region in influenza A virus segment 3 modulates the host response / B.W. Jagger, H.M. Wise, J.C. Kash [et al.] // *Science.* — 2012. — Vol. 337. — P. 199–204. - DOI 10.1126/science.1222213.

67. Angiotensin-converting enzyme II expression and its implication in the association between COVID-19 and allergic rhinitis / H. Wang, J. Song, Y. Yao [et al.] // *Allergy*. – 2021. - 76(3). - 906-910. - DOI 10.1111/all.14569.
68. Antimicrobial peptides: their physicochemical properties and therapeutic application / S.J. Kang, D.H. Kim, T. Mishig-Ochir [et al.] // *Arch. Pharm. Res.* — 2012. — Vol. 35. — № 3. — P. 409–413. – DOI 10.1007/s12272-012-0302-9.
69. Association between respiratory syncytial virus hospitalization in infancy and childhood asthma / J. Coutts, J. Fullarton, C. Morris [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* – 2020. - 55(5). - 1104-1110. - DOI 10.1002/ppul.24676.
70. Basnet, S. Rhinoviruses and Their Receptors / S. Basnet, A.C. Palmenberg, J.E. Gern // *Chest*. – 2019. - 155 (5). – p. 1018–1025. - DOI 10.1016/j.chest.2018.12.012.
71. Beutler, B.A. TLRs and innate immunity / B.A. Beutler // *Blood*. — 2009. —Vol. 113. — P. 1399–1407.
72. Billiau, A. Anti-inflammatory properties of Type I interferons / A. Billiau // *Antiviral Res.* –2006. -71 (2-3). – p.108–116. - DOI 10.1016/j.antiviral.2006.03.006.
73. Binding and activity of all human alpha interferon subtypes / T.B. Lavoie, E. Kalie, S. Crisafulli-Cabatu [et al.] // *Cytokine*. – 2011. - 56 (2). - 282–289. - DOI 10.1016/j.cyto.2011.07.019.
74. Björkström, N.K. Natural killer cells in antiviral immunity / N.K. Björkström, B. Strunz, H.G. Ljunggren // *Nat Rev Immunol.* – 2022. - 22(2). - 112-123. - DOI 10.1038/s41577-021-00558-3.
75. Bochkov, Y.A. Clinical and molecular features of human rhinovirus C / Y.A. Bochkov, J.E. Gern // *Microbes Infect.* — 2012. — Vol. 14. — № 6. — P. 485–494. – doi 10.1016/j.micinf.2011.12.011.
76. Bosco, A. Emerging role for interferons in respiratory viral infections and childhood asthma / A. Bosco // *Front Immunol.* – 2023. – 14. - 1109001. - DOI 10.3389/fimmu.2023.1109001.
77. Buying time-the immune system determinants of the incubation period to v2112541 respiratory viruses / T. Hermesh, B. Moltedo, C.B. López, T.M. Moran // *Viruses*. — 2010. — Vol. 2 (11). — P. 2541– 2558. - DOI 10.3390.

78. Canonica, G.W. Minimal persistent inflammation in allergic rhinitis: implications for current treatment strategies / G.W. Canonica, E. Compalati // *Clin. Exp. Immunol.* – 2009. - 158 (3). - p.260–271. - DOI 10.1111/j.1365-2249.2009.04017.x.
79. Carty, M. Detection of Viral Infections by Innate Immunity / M. Carty, C. Guy, A.G. Bowie // *Biochem Pharmacol.* – 2021. – 183. - 114316. - DOI 10.1016/j.bcp.2020.114316.
80. Casadevall, A. A new synthesis for antibody-mediated immunity / A. Casadevall, L.-A. Pirofski // *Nat. Immunol.* — 2012. — Vol. 13. — № 1. — P. 21–28. - DOI 10.1038/ni.2184.
81. Casadevall, A. The damage-response framework of microbial pathogenesis / A. Casadevall, L.-A. Pirofski // *Nat.Rev. Microbiol.* — 2003. — Vol. 1. —P. 17–24.
82. Celada, A. Internalization and degradation of receptor-bound interferon-gamma by murine macrophages. Demonstration of receptor recycling / A. Celada, R.D. Schreiber // *J. Immunol.* – 1987. - 139 (1). – p. 147–153.
83. Chemical inhibition of RNA viruses reveals REDD1 as host defense factor / M.A. Mata, N. Satterly, G.A. Versteeg [et al.] // *Nat. Chem.Biol.* — 2011. — Vol. 7. — № 10. — P. 712–719. - DOI 10.1038/nchembio.645.
84. Co-infections with influenza and other respiratory viruses / I. Stefanska, M. Romanowska, S. Donevski [et al.] // *Adv Exp Med Biol.* – 2013. – 756. – p. 291-301. - DOI 10.1007/978-94-007-4549-0_36.
85. Comparable potency of IFNalpha2 and IFNbeta on immediate JAK/STAT activation but differential down-regulation of IFNAR2 / Z. Marijanovic, J. Ragimbeau, J. van der Heyden [et al.] // *Biochem. J.* – 2007. - 407 (1). - 141–151. - DOI 10.1042/BJ20070605.
86. Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis / A.C. Tricco, A. Chit, C. Soobiah [et al.] // *BMC Medicine.* — 2013. — Vol. 11. — P. 153.
87. COPD Exacerbation-Related Pathogens and Previous COPD Treatment / Y.S. Sim, J.H. Lee, E.G. Lee [et al.] // *J Clin Med.* – 2022. - 12(1). - 111. - DOI 10.3390/jcm12010111.

88. Crisler, W.J. Ligand-induced IFNGR1 down-regulation calibrates myeloid cell IFN γ responsiveness. / W.J. Crisler, E.M. Eshleman, L.L. Lenz // *Life Sci. Alliance*. – 2019. - 2 (5). - e201900447. - DOI 10.26508/lsa.201900447.
89. Cross reactivity of serum antibody responses elicited by DNA vaccines expressing HA antigens from H1N1 subtype influenza vaccines in the past 30 years / I. Almansour, H. Chen, S. Wang, S. Lu // *Hum. Vaccin. Immunother.* — 2013. — 9(10). – p. 2049-59. – DOI 10.4161/hv.25735.
90. Cross-priming of CD8+ T cells stimulated by virus-induced type I interferon / A. Le Bon, N. Etchart, C. Rossmann [et al.] // *Nat Immunol.* – 2003. – 4. - 1009–15. – DOI 10.1038/ni978.
91. Dalskov, L. Viral recognition and the antiviral interferon response / L. Dalskov, H.H. Gad, R. Hartmann // *EMBO J.* – 2023. - 42(14). - e112907. - DOI 10.15252/embj.2022112907.
92. De Sutter, A.I. Antihistamines for the common cold / A.I. De Sutter, A. Saraswat, M.L. van Driel // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. - 2015(11). - CD009345. - DOI 10.1002/14651858.CD009345.pub2.
93. Detection of respiratory viruses in adult patients with perennial allergic rhinitis / J.H. Kim, B.J. Moon, C.H. Gong [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2013. - 111(6). - 508-511. - DOI 10.1016/j.anai.2013.08.024.
94. Does respiratory viruscoinfection increases the clinical severity of acute respiratory infection among children infected with respiratory syncytial virus? / Y. Harada, F. Kinoshita, L.M. Yoshida [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2013. — Vol. 32. — № 5. — P.441–445. - DOI 10.1097/INF.0b013e31828ba08c.
95. Early life rhinovirus wheezing, allergic sensitization, and asthma risk at adolescence / F.J. Rubner, D.J. Jackson, M.D. Evans [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2017. - 139(2). - 501–507. - DOI 10.1016/j.jaci.2016.03.049.
96. Effect of experimental rhinovirus 39 infection on the nasal response to histamine and cold air challenges in allergic and nonallergic subjects / W.J. Doyle, D.P. Skoner, J.T. Seroky [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 1994. - 93(2). - 534-42. - DOI 10.1016/0091-6749(94)90364-6.

97. Effect of rhinovirus 39 (RV-39) infection on immune and inflammatory parameters in allergic and non-allergic subjects / D.P. Skoner, W.J. Doyle, E.P. Tanner [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. – 1995. – 25. - 561–567. - DOI 10.1111/j.1365-2222.1995.tb01095.x.
98. Efficacy of Pidotimod use in treating allergic rhinitis in a pediatric population / G. Brindisi, A.M. Zicari, L. Schiavi [et al.] // *Ital. J. Pediatr.* – 2020. - 46 (1). – p. 93. - DOI 10.1186/s13052-020-00859-8.
99. Eiland, L.S. Respiratory syncytial virus: diagnosis, treatment and prevention / L.S. Eiland // *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* — 2009. — Vol. 14. — № 2. — P. 75–85. - DOI 10.5863/1551-6776-14.2.75.
100. Ekins, S. Tilorone, a Broad-Spectrum Antiviral for Emerging Viruses / S. Ekins, P.B. Madrid // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2020. - Vol. 64, N 5. - e00440-20. - DOI 10.1128/AAC.00440-20.
101. Ekins, S. Tilorone: a Broad-Spectrum Antiviral Invented in the USA and Commercialized in Russia and beyond / S. Ekins, T.R. Lane, P.B. Madrid // *Pharm. Res.* - 2020. - Vol. 37, N 4. – p. 71. – DOI 10.1007/s11095-020-02799-8.
102. Environmental Risk Factors, Protective Factors, and Biomarkers for Allergic Rhinitis: A Systematic Umbrella Review of the Evidence / X. Xu, X. Liu, J. Li [et al.] // *Clin Rev Allergy Immunol.* – 2023. - DOI 10.1007/s12016-023-08964-2.
103. Epstein, S.L. Prior H1N1 influenza infection and susceptibility of Cleveland Family Study participants during the H2N2 pandemic of 1957: An experiment of nature / S.L. Epstein // *J. Infect. Dis.* -2006. -Vol. 193. - P. 49–53.
104. Evaluation of an intranasal virosomal vaccine against respiratory syncytial virus in mice: effect of TLR2 and NOD2 ligands on induction of systemic and mucosal immune responses / M. Shafique, T. Meijerhof, J. Wilschut [et al.] // *PLoS One*. — 2013. — Vol. 8. — № 4. — P. e61287. - DOI 10.1371/journal.pone.0061287.
105. Evidence for a causal relationship between allergic sensitization and rhinovirus wheezing in early life / D.J. Jackson, M.D. Evans, R.E. Gangnon [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* — 2012. — Vol. 185. — P. 281–285.
106. Fensterl, V. Interferons and viral infections / V. Fensterl, G.C. Sen // *Biofactors*. - 2009. — Vol. 35. — № 1. — P. 14–20. - DOI 10.1002/biof.6.

107. Fireman, P. Virus-provoked rhinitis in patients who have allergies / P. Fireman // *Allergy Asthma Proc.* – 2002. - 23(2). - 99-102.
108. Fitzgerald, K.A. NLR-containing inflammasomes: Central mediators of host defense and inflammation / Fitzgerald K.A. // *Eur. J. Immunol.* — 2010. —Vol. 40. — № 3. — P. 595–598.
109. García-Sastre, A. Induction and evasion of type I interferon responses by influenza viruses / A. García-Sastre // *Virus Res.* — 2011. — Vol. 162. —P. 12–18. doi: 10.1016/j.virusres.2011.10.017.
110. Garn, H. The Hygiene Hypothesis and New Perspectives-Current Challenges Meeting an Old Postulate / H. Garn, D.P. Potaczek, P.I. Pfefferle // *Front Immunol.* – 2021. – 12. - 637087. - DOI 10.3389/fimmu.2021.637087
111. Gavala, M. Rhinoviruses, allergic inflammation, and asthma / M. Gavala, P.J. Bertics, J.E. Gern // *Immunol. Rev.* — 2011. — Vol. 242. — № 1. —P. 69–90. - DOI 10.1111/j.1600-065X.2011.01031.x.
112. Gentile, D.A. Elevations of local leukotriene C4 levels during viral upper respiratory tract infections / D.A. Gentile, P. Fireman, D.P. Skoner // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2003. - 91(3). - p.270–274. - DOI 10.1016/S1081-1206(10)63529-6.
113. Ghoneim, H.E. Depletion of alveolar macrophages during influenza infection facilitates bacterial superinfections / H.E. Ghoneim, P.G. Thomas, J.A. McCullers // *J. Immunol.* — 2013. — Vol. 191. — № 3. — P. 1250– 1259. - DOI 10.4049/jimmunol.1300014.
114. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis / H. Nair, W.A. Brooks, M. Katz [et al.] // *Lancet.* — 2011. — Vol. 378. —P. 1917–1930.
115. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary / A. Agustí, B.R. Celli, G.J. Criner [et al.] // *Eur Respir J.* – 2023. - 61(4). - 2300239. – DOI 10.1183/13993003.00239-2023.
116. Graham, A.C. Mast cells and influenza a virus: association with allergic responses and beyond / A.C. Graham, R.M. Temple, J.J. Obar // *Front. Immunol.* – 2015. – 6. - 238. - DOI 10.3389/fimmu.2015.00238.

117. Guy, C. Recent insights into innate immune nucleic acid sensing during viral infection / C. Guy, A.G. Bowie // *Curr Opin Immunol.* – 2022. – 78. - 102250. – DOI 10.1016/j.coi.2022.102250.
118. Hermant, P. Interferon- λ in the context of viral infections: production, response and therapeutic implications / P. Hermant, T. Michiels // *J Innate Immun.* – 2014. - 6(5). - 563-574. – DOI 10.1159/000360084.
119. High human bocavirus viral load is associated with disease severity in children under five years of age / B. Zhao, X. Yu, C. Wang [et al.] // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 8. — № 4. — P. e62318. - DOI 10.1371/journal.pone.0062318.
120. High morbidity and mortality in adults hospitalized for respiratory syncytial virus infections / N. Lee, G.C. Lui, K.T. Wong [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2013. — 57(8). - 1069-77. - DOI 10.1093/cid/cit471.
121. Hoffmann, H.H. Interferons and viruses: an evolutionary arms race of molecular interactions / H.H. Hoffmann, W.M. Schneider, C.M. Rice // *Trends Immunol.* – 2015. - 36(3). - 124-38. - DOI 10.1016/j.it.2015.01.004.
122. Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2: Implications for Crohn's disease / N. Inohara, Y. Ogura, A. Fontalba [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278. — № 8. — P. 5509–5512.
123. Human respiratory syncytial virus nucleoprotein and inclusion bodies antagonize the innate immune response mediated by MDA5 and MAVS / A.W. Lifland, J. Jung, E. Alonas [et al.] // *J. Virol.* — 2012. — Vol. 86. — № 15. — P. 8245–8258. - DOI 10.1128/JVI.00215-12.
124. Human rhinoviruses / S.E. Jacobs, D.M. Lamson, K. St George [et al.] // *Clin. Microbiol. Rev.* - 2013. - Vol. 26. - № 1. - P.135–162. DOI 10.1128/CMR.00077-12.
125. Identification of recombinant human rhinovirus A and C in circulating strains from upper and lower respiratory infections / H. Kim, K. Kim, D. Kim [et al.] // *PLoS ONE.* — 2013. — Vol. 8. — № 6. — P. e68081. – DOI 10.1371/journal.pone.0068081.
126. Immunoactive preparations and regulatory responses in the respiratory tract: potential for clinical application in chronic inflammatory airway diseases / W. Feleszko,

- G.A. Rossi, R. Krenke [et al.] // *Expert Rev. Respir. Med.* – 2020. - 14 (6). – p. 603–619. - DOI 10.1080/17476348.2020.1744436.
127. Impact of Allergic Rhinitis and Asthma on COVID-19 Infection, Hospitalization, and Mortality / J. Ren, W. Pang, Y. Luo [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2022. - 10(1). - 124-133. - DOI 10.1016/j.jaip.2021.10.049.
128. Induction of IFN- α enables *Listeria monocytogenes* to suppress macrophage activation by IFN- γ / M. Rayamajhi, J. Humann, K. Penheiter [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2010. - 207 (2). – p. 327–337. - DOI 10.1084/jem.20091746.
129. Infection prevention and control measures for acute respiratory infections in healthcare settings: an update / W.H. Seto, J.M. Conly, C.L. Pessoa-Silva [et al.] // *East. Mediterr. Health J.* — 2013. — Vol. 19. — № 1. - P.39–47.
130. Inhibition of human natural killer cell activity by influenza virions and hemagglutinin // H. Mao, W. Tu, Y. Liu [et al.] // *J. Virol.* —2010. — Vol. 84. — P. 4148–4157. - DOI 10.1128/JVI.02340-09.
131. Integrated omics endotyping of infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis and risk of childhood asthma / Y. Raita, M. Pérez-Losada, R.J. Freishtat [et al.] // *Nat Commun.* – 2021. - 12(1). - 3601. - DOI 10.1038/s41467-021-23859-6.
132. Integrated-omics endotyping of infants with rhinovirus bronchiolitis and risk of childhood asthma / Y. Raita, C.A. Camargo Jr, Y.A. Bochkov [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2021. - 147(6). - 2108-2117. - DOI 10.1016/j.jaci.2020.11.002.
133. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the pathogenesis of asthma / C.D. Wegner, R.H. Gundel, P. Reilly [et al.] // *Science.* – 1990. - 247 (4941). – p. 456–459. - DOI 10.1126/science.1967851.
134. Interferon α increases the frequency of interferon γ -producing human CD4⁺ T cells / V. Brinkmann, T. Geiger, S. Alkan, C.H. Heusser // *J. Exp. Med.* – 1993. - 178 (5). – p. 1655–63. – DOI 10.1084/jem.178.5.1655.
135. Interferon- γ : an overview of signals, mechanisms and functions / K. Schroder, P.J. Hertzog, T. Ravasi, D.A. Hume // *J. Leukoc. Biol.* – 2004. - 75 (2). – p. 163–189. - DOI 10.1189/jlb.0603252.

136. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis – 2023 / S.K. Wise, C. Damask, L.T. Roland [et al.] // *Int Forum Allergy Rhinol.* – 2023. - 13(4). - 293-859. - DOI 10.1002/alr.23090.
137. Investigating the association between allergic diseases and COVID-19 in 400 Iranian patients / A. Darabi, M. Dehghanfard, S. Jozan [et al.] // *Allergol Immunopathol (Madr).* – 2021. - 49(5). - 9-15. - DOI 10.15586/aei.v49i5.105.
138. Jost, S. Control of human viral infections by natural killer cells / S. Jost, M. Altfeld // *Ann. Rev. Immunol.* - 2013. - Vol. 31. - P.163–194. DOI 10.1146/annurev-immunol-032712-100001.
139. Knowles, M.R. Mucus clearance as a primary innate defense mechanism for mammalian airways / M.R. Knowles, R.C. Boucher // *The Journal of Clinical Investigation.* – 2002. - 109 (5). - 571-577. – DOI 10.1172/jci15217.
140. Kolli, D. Human metapneumovirus antagonism of innate immune responses / D. Kolli, B. Xiaoyong, C. Antonella // *Viruses.* — 2012. — Vol. 4. — № 12. — P. 3551–3571.
141. Kozlowski, D. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses / D. Kozlowski // *International Journal of Evidence-Based Healthcare.* — 2012. — Vol. 10. — № 2. — P.159–161. - DOI 10.1002/14651858.CD006207.pub4.
142. Krueger, R.E. Tilorone hydrochloride: an orally active antiviral agent / R.E. Krueger, G.D. Mayer // *Science.* –1970. –169. -p.1213–1214. DOI 10.1126/science.169.3951.1213.
143. Kubo, M. Innate and adaptive type 2 immunity in lung allergic inflammation / M. Kubo // *Immunol. Rev.* – 2017. – 1. - 278(1). - p.162–172. - DOI 10.1111/imr.12557.
144. Lambda interferon is the predominant interferon induced by influenza A virus infection in vivo / N.A. Jewell, T. Cline, S.E. Mertz [et al.] // *J Virol.* – 2010. - 84(21). - 11515-11522. – DOI 10.1128/JVI.01703-09.
145. Levy, D.E. Induction and function of type I and III interferon in response to viral infection / D.E. Levy, I.J. Marié, J.E. Durbin // *Curr. Opin. Virol.* — 2011. —Vol. 1. — № 6. — P. 476–486. - DOI 10.1016/j.coviro.2011.11.001.

146. Li, W. Type I interferon induction during influenza virus infection increases susceptibility to secondary *Streptococcus pneumoniae* infection by negative regulation of $\gamma\delta$ T cells / W. Li, B. Moltedo, T.M. Moran // *J. Virol.* — 2012. — Vol. 86. — № 22. — P. 12304–12312. - DOI 10.1128/JVI.01269-12.
147. Ligand-regulated expression of TNF receptors 1 and 2 determines receptor-mediated functional responses / A. Alshevskaya, O. Koneva, I. Belomestnova [et al.] // — 2021. — Vol. 182, No. 11. — P. 1077-1088. — DOI 10.1159/000516352.
148. Long-term effects of inhaled corticosteroids on sputum bacterial and viral loads in COPD / M. Contoli, A. Pauletti, M.R. Rossi [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2017. — 50. - 1700451. - DOI 10.1183/13993003.00451-2017.
149. Luczo, J.M. Influenza A Virus Hemagglutinin and Other Pathogen Glycoprotein Interactions with NK Cell Natural Cytotoxicity Receptors NKp46, NKp44, and NKp30 / J.M. Luczo, S.L. Ronzulli, S.M. Tompkins // *Viruses.* — 2021. - 13(2). - 156. - DOI 10.3390/v13020156.
150. Ma, Y. Role of neutrophils in acute viral infection / Y. Ma, Y. Zhang, L. Zhu // *Immun Inflamm Dis.* — 2021. - 9(4). - 1186-1196. — DOI 10.1002/iid3.500.
151. Martín-Vicente, M. Early innate immune response triggered by the human respiratory syncytial virus and its regulation by ubiquitination/deubiquitination processes. / M. Martín-Vicente, S. Resino, I. Martínez // *J Biomed Sci.* — 2022. - 29(1). - 11. - DOI 10.1186/s12929-022-00793-3.
152. Mechanism of Lower Airway Hyperresponsiveness Induced by Allergic Rhinitis / Y. Liu, J. Sha, C. Meng, D. Zhu // *J Immunol Res.* — 2022. — 2022. - 4351345. - DOI 10.1155/2022/4351345.
153. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection / T. Ichinohe, I.K. Pang, Y. Kumamoto [et al.] // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* — 2011. — Vol. 108. — №13. —P. 5354–5359.
154. Moore, E.C. Respiratory syncytial virus (RSV) attachment and nonstructural proteins modify the type I interferon response associated with suppressor of cytokine signaling (SOCS) proteins and IFN-stimulated gene-15 (ISG15) / E.C. Moore, J. Barber, R.A. Tripp // *J. Virol.* - 2008. — Vol. 5. — P. 116. — DOI 10.1186/1743-422X-5-116.

155. Mordstein, M. Lambda interferon renders epithelial cells of the respiratory and gastrointestinal tracts resistant to viral infections / M. Mordstein, E. Neugebauer, V. Ditt // *J. Virol.* — 2010. — Vol. 84. — № 11. — P. 5670–5677.
156. Mühl, H. Anti-inflammatory properties of pro-inflammatory interferon-gamma / H. Mühl, J. Pfeilschifter // *Int. Immunopharmacol.* – 2003. - 3 (9). - 1247–1255. - DOI 10.1016/S1567-5769(03)00131-0.
157. Multiple functional domains and complexes of the two nonstructural proteins of human respiratory syncytial virus contribute to interferon suppression and cellular location / S. Swedan, J. Andrews, T. Majumdar [et al.] // *J. Virol.* — 2011. — Vol. 85. — № 19. — P. 10090–10100. - DOI 10.1128/JVI.00413-11.
158. Muramyl dipeptide induces NOD2-dependent Ly6C(high) monocyte recruitment to the lungs and protects against influenza virus infection / F. Coulombe, S. Fiola, S. Akira [et al.] // *PLoSOne.* — 2012. — Vol. 7. — № 5. — P. e36734. - DOI 10.1371/journal.pone.0036734.
159. Murphy, T. Microbial interactions in the respiratory tract / T. Murphy, L. Bakaletz, P. Smeesters // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2009. — Vol. 28. — № 10. — P. 121–126. - DOI 10.1097/INF.0b013e3181b6d7ec.
160. Nair, A.B. A simple practice guide for dose conversion between animals and human / A.B. Nair, S. Jacob // *J. Basic Clin. Pharm.* - 2016. - Vol. 7, N 2. - P. 27-31. - DOI 10.4103/0976-0105.177703.
161. Narayanan, D. Comparing respiratory syncytial virus and rhinovirus in development of post-viral airway disease / D. Narayanan, M.H. Grayson // *J Asthma.* – 2022. - 59(3). - 434-441. - DOI 10.1080/02770903.2020.1862186.
162. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence / J. Bousquet, H.J. Schünemann, A. Togias // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* Mosby Inc. – 2020. - 145(1). - 70-80.e3.
163. Nijkamp, F.P. Leukotrienes, allergy and inflammation / F.P. Nijkamp, J.M. Sitsen // *Pharm. Weekbl. Sci.* – 1982. - 4 (6). - p.165–171. - DOI 10.1007/BF01959134.

164. Nonstructural proteins of respiratory syncytial virus suppress premature apoptosis by an NF-kappaB-dependent, interferon-independent mechanism and facilitate virus growth / V. Bitko, O. Shulyayeva, B. Mazumder [et al.] // *J. Virol.* — 2007. — Vol. 81. — № 4. — P. 1786–1795.
165. Norlander, A.E. Innate Type 2 Responses to Respiratory Syncytial Virus Infection / A.E. Norlander, R.S.Jr. Peebles // *Viruses.* — 2020. — 12 (5). — p. 521. — DOI 10.3390/v12050521.
166. Original antigenic sin responses to influenza viruses / J.H. Kim, I. Skountzou, R. Compans [et al.] // *J. Immunol.* — 2009. — Vol. 183. — № 5. — P. 3294–3301. — DOI 10.4049/jimmunol.0900398.
167. Pang, I.K. Control of antiviral immunity by pattern recognition and the microbiome / I.K. Pang, A. Iwasaki // *Immunol. Rev.* — 2012. — Vol. 245. — № 1. — P. 209–226. — DOI 10.1111/j.1600-065X.2011.01073.x.
168. Papi, A. Rhinovirus infection induces expression of its own receptor intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) via increased NF-kappaB-mediated transcription / A. Papi, S.L. Johnston // *J. Biol. Chem.* — 1999. — 274 (14). — p. 9707–9720. — DOI 10.1074/jbc.274.14.9707.
169. Pathogenesis of acute respiratory illness caused by human parainfluenza viruses / H. Schomacker, A. Schaap-Nutt, P.L. Collins [et al.] // *Curr. Opin. Virol.* — 2012. — Vol. 2. — № 3. — P. 294–299. — DOI 10.1016/j.coviro.2012.02.001.
170. Pedersen, G. The mucosal vaccine quandary: intranasal vs sublingual immunization against influenza / G. Pedersen, R. Cox // *Hum. Vaccin. Immunother.* — 2012. — Vol. 8. — P. 5. — P. 689–893. — DOI 10.4161/hv.19568.
171. Perkin, M.R. The hygiene hypothesis for allergy – conception and evolution / M.R. Perkin, D.P. Strachan // *Front Allergy.* — 2022. — 3. — 1051368. — DOI 10.3389/falgy.2022.1051368.
172. Pidotimod en infección respiratoria recurrente en el niño con rinitis alérgica, asma o ambos padecimientos [Pidotimod in recurring respiratory infection in children with allergic rhinitis, asthma, or both conditions] / J.B. Vargas Correa, S. Espinosa Morales, J.C. Bolaños Ancona, J.A. Farfán Ale // *Rev Alerg Mex.* — 2002. — 49(2). — p. 27-32.

173. Pidotimod in allergic diseases / S. Manti, G.F. Parisi, M. Papale, S. Leonardi // *Minerva Pediatr.* 2020; 72: 358–363. DOI: 10.23736/S0026-4946.20.05967-8.
174. Pidotimod, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: A meta-analysis of randomized controlled trials / H. Niu, R. Wang, Y.T. Jia, Y. Cai // *Int. Immunopharmacol.* – 2019. – 67. - p.35–45. - DOI 10.1016/j.intimp.2018.11.043.
175. Pidotimod: the state of art / B.E. Ferrario, S. Garuti, F. Braido, G.W. Canonica // *Clin. Mol. Allergy.* – 2015. - 13 (1). - 8. - DOI:10.1186/s12948-015-0012-1.
176. Plasmacytoid dendritic cells induce plasma cell differentiation through type I interferon and interleukin 6 / G. Jego, A.K. Palucka, J.P. Blanck [et al.] // *Immunity.* – 2003. – 19. - 225–34. – DOI 10.1016/s1074-7613(03)00208-5.
177. Pothlichet J., Chignard M., Si-Tahar M. Cutting edge: Innate immune response triggered by influenza A virus is negatively regulated by SOCS1 and SOCS3 through a RIG-I/IFNAR1-dependent pathway // *J. Immunol.* — 2008. — Vol. 180. — P. 2034–2038.
178. Predominance of heterosubtypic IFN- γ -only-secreting effector memory T cells in pandemic H1N1 naive adults / S. Sridhar, S. Begom, A. Bermingham [et al.] // *Eur. J. Immunol.* — 2012. — Vol. 42. — № 11. — P. 2913–2924. - DOI 10.1002/eji.201242504.
179. Prevalence and risk of viral infection in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis / X. Wu, D. Chen, X. Gu [et al.] // *Mol Biol Reports.* – 2014. - 41(7). - 4743-4751. DOI 10.1007/s11033-014-3345-9.
180. Prevalence of viral infection detected by PCR and RT-PCR in patients with acute exacerbation of COPD: A systematic review / A. Mohan, S. Chandra, D. Agarwal [et al.] // *Respirology.* – 2010. – 15. - 536–542. - DOI 10.1111/j.1440-1843.2010.01722.x
181. Rapid generation of humanlike neutralizing monoclonal antibodies in urgent preparedness for influenza pandemics and virulent infectious diseases / W. Meng, W. Pan, A.J. Zhang [et al.] // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 8. — № 6. — P. e66276.
182. Receptor dimerization dynamics as a regulatory valve for plasticity of type I interferon signaling / S. Wilmes, O. Beutel, Z. Li [et al.] // *J. Cell. Biol.* – 2015. - 209 (4). – p. 579–593. - DOI 10.1083/jcb.201412049.

183. Regulation of eosinophil functions by autophagy / N. Germic, A. Hosseini, S. Yousefi [et al.] // *Semin Immunopathol.* – 2021. – 43(3). – p. 347-362. - DOI 10.1007/s00281-021-00860-1.
184. Resident CD8+ and migratory CD103+ dendritic cells control CD8 T cell immunity during acute influenza infection / J. Waithman, D. Zanker, K. Xiao [et al.] // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 8. — № 6. —P. e66136. - DOI 10.1371/journal.pone.0066136.
185. Respiratory syncytial virus, recurrent wheeze and asthma: A narrative review of pathophysiology, prevention and future directions / E. Binns, J. Tuckerman, P.V. Licciardi, D. Wurzel // *J Paediatr Child Health.* – 2022. - 58(10). - 1741-1746. - DOI 10.1111/jpc.16197.
186. Rhinovirus 39 infection in allergic and nonallergic subjects / W.J. Doyle, D.P. Skoner, P. Fireman, [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1992. – 89. - 968–978. - DOI 10.1016/0091-6749(92)90219-R.
187. Rhinovirus bronchiolitis and recurrent wheezing: 1-year follow-up / F. Midulla, A. Pierangeli, G. Cangiano [et al.] // *Eur Respir J.* – 2012. - 39(2). - 396–402. - DOI 10.1183/09031936.00188210.
188. Rhinovirus C Infection Induces Type 2 Innate Lymphoid Cell Expansion and Eosinophilic Airway Inflammation / C. Rajput, M. Han, T. Ishikawa [et al.] // *Front. Immunol.* – 2021. – 12. - 649520. - DOI 10.3389/fimmu.2021.649520.
189. Rhinovirus infection induces degradation of antimicrobial peptides and secondary bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease / P. Mallia, J. Footitt, R. Sotero [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2012. - 186(11). - 1117–1124. - DOI 10.1164/rccm.201205-0806OC.
190. Ricciotti, E. Prostaglandins and inflammation / E. Ricciotti, G.A. FitzGerald // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2011. - 31 (5). – p. 986–1000. – DOI 10.1161/ATVBAHA.110.207449.
191. Robinson, J.A. Max Bergmann lecture Protein epitope mimetics in the age of structural vaccinology / J.A. Robinson // *J. Pept. Sci.* — 2013. —Vol. 19. — P. 127–140. - DOI 10.1002/psc. 2482.

192. Roles of IFN-gamma and IFN-alpha in IL-12-induced T helper cell-1 development / C.A. Wenner, M.L. Güler, S.E. Macatonia [et al.] // *J. Immunol.* – 1996. - 156 (4). – p. 1442–1447.
193. Sanders, C.J. Respiratory epithelial cells in innate immunity to influenza virus infection / C.J. Sanders, P.C. Doherty, P.G. Thomas // *Cell Tissue Res.* — 2011. — Vol. 343. — P. 13–21.
194. SARS-COV-2 infection and COVID-19 in asthmatics: A complex relationship / C. Skevaki, H. Renz, A. Karsonova [et al.] // *Nature Reviews Immunology.* - 2021. – 21, № 4. - p. 202-203.
195. SARS-CoV-2 infection and immune responses / R. Harne, B. Williams, H.F.M. Abdelal [et al.] // *AIMS Microbiol.* – 2023. - 9(2). - 245-276. - DOI 10.3934/microbiol.2023015.
196. Scadding, G.K. Innate and Adaptive Immunity: ILC2 and Th2 Cells in Upper and Lower Airway Allergic Diseases / G.K. Scadding, G.W. Scadding // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2021. - 9 (5). – p. 1851–1857. - DOI 10.1016/j.jaip.2021.02.013.
197. SCF(HOS) ubiquitin ligase mediates the ligand-induced down-regulation of the interferon-alpha receptor / K.G. Kumar, W. Tang, A.K. Ravindranath [et al.] // *EMBO J.* – 2003. - 22 (20). - p. 5480–5490. - DOI 10.1093/emboj/cdg524.
198. Seo, E.J. Budding of enveloped viruses: interferon-induced ISG15-antivirus mechanisms targeting the release process / E.J. Seo, J. Leis // *Adv. Virol.* — 2012. — P. 532723. - DOI 10.1155/2012/532723.
199. Smith, P.M. The gut microbiota and mucosal T cells / P.M. Smith, W.S. Garrett // *Front. Microbiol.* — 2011. — Vol. 2. — P. 111. - DOI 10.3389/fmicb.2011.00111.
200. Stein, R.T. Respiratory syncytial virus and asthma: still no final answer / R.T. Stein, F.D. Martinez // *Thorax.* — 2010. — Vol. 65. — P. 1033–1034.
201. Strachan, D.P. Hay fever, hygiene, and household size / D.P. Strachan // *BMJ.* – 1989. - 299(6710). - 1259-60. – DOI 10.1136/bmj.299.6710.1259.
202. Strandbygard, E. Allergic rhinitis due to focal infection / E. Strandbygard // *Acta Allergol.* – 1950. - 3(2). - 170-177.

203. Structural linkage between ligand discrimination and receptor activation by type I interferons / C. Thomas, I. Moraga, D. Levin [et al.] // *Cell*. – 2011. - 146 (4). – p. 621–32. - DOI 10.1016/j.cell.2011.06.048.
204. Tantilipikorn, P. The relationship between allergic rhinitis and viral infections / P. Tantilipikorn // *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2014. - 22(3). – p. 249-52. - DOI 10.1097/MOO.0000000000000049.
205. Tayal, V. Cytokines and anti-cytokines as therapeutics — An update / V. Tayal, B.S. Kalra // *Eur. J. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 579. - № 1–3. — P. 1–12. - DOI 10.1016/j.ejphar.2007.10.049.
206. The allergenic activity and clinical impact of individual IgE-antibody binding molecules from indoor allergen sources / L. Caraballo, R. Valenta, L. Puerta [et al.] // *World Allergy Organ J.* – 2020. - 13(5). – p. 100118. - DOI 10.1016/j.waojou.2020.100118.
207. The Association between Allergic Rhinitis and COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis / C. Xu, H. Zhao, Y. Song [et al.] // *Int J Clin Pract.* – 2022. - 6510332. - DOI 10.1155/2022/6510332.
208. The C proteins of human parainfluenza virus type 1 block IFN signaling by binding and retaining Stat1 in perinuclear aggregates at the late endosome / H. Schomacker, R.M. Hebner, J. Boonyaratanakornkit [et al.] // *PLoS One*. — 2012. — Vol. 7. — № 2. — P. e28382. - DOI 10.1371/journal.pone.0028382.
209. The Cellular Functions of Eosinophils: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020 / H.U. Simon, S. Yousefi, N. Germic [et al.] // *International Archives of Allergy and Immunology*. – 2019. – 181. - p.11-23. - DOI 10.1159/000504847.
210. The first wheezing episode: respiratory virus etiology, atopic characteristics, and illness severity / R. Turunen, A. Koistinen, T. Vuorinen [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2014. - 25(8). - 796–803. - DOI 10.1111/pai.12318.
211. The Hygiene Hypothesis – Learning From but Not Living in the Past / P.I. Pfefferle, C.U. Keber, R.M. Cohen, H. Garn // *Front Immunol.* – 2021. – 12. - 635935. - DOI 10.3389/fimmu.2021.635935.

212. The influence of virus infections on the course of COPD / H. Frickmann, S. Jungblut, T.O. Hirche [et al.] // *Eur J Microbiol Immunol (Bp)*. – 2012. - 2(3). - 176–185. - DOI 10.1556/EuJMI.2.2012.3.2.
213. The Release Kinetics of Eosinophil Peroxidase and Mitochondrial DNA Is Different in Association with Eosinophil Extracellular Trap Formation / N. Germic, T. Fettlelet, D. Stojkov [et al.] // *Cells*. – 2021. – 10. – p. 306.
214. Thomas, M. Upper Respiratory Tract Infection / M. Thomas, P.A. Bomar. - In: *StatPearls*. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
215. Trained immunity: adaptation within innate immune mechanisms / J. Domínguez-Andrés, J.C. Dos Santos, S. Bekkering [et al.] // *Physiol Rev*. – 2023. - 103(1). - 313-346. – DOI 10.1152/physrev.00031.2021.
216. Triamcinolone Acetonide in the Treatment of Perennial Allergic Rhinitis: A post hoc Efficacy Analysis of a Phase III Study Performed in Russia / A.V. Karaulov, N.I. Ilina, N. Shartanova [et al.] // *Int Arch Allergy Immunol*. – 2022. - 183(2). – p. 168-175. - DOI 10.1159/000518754.
217. Triamcinolone Acetonide versus Fluticasone Propionate in the Treatment of Perennial Allergic Rhinitis: A Randomized, Parallel-Group Trial / A.V. Karaulov, T. Vylegzhanina, A. Ovchinnikov [et al.] // *Int Arch Allergy Immunol*. – 2019. - 179(2). – p. 142-151. - DOI 10.1159/000497160.
218. Type 2 inflammation modulates ACE2 and TMPRSS2 in airway epithelial cells / H. Kimura, D. Francisco, M. Conway [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2020. - 146(1). - 80-88.e8. – DOI 10.1016/j.jaci.2020.05.004.
219. Van de Sandt C.E., Kreijtz J.H.C.M., Rimmelzwaan G.F. Evasion of influenza A viruses from innate and adaptive immune responses // *Viruses*. — 2012. — Vol. 4. — № 9. — P. 1438–1476. doi: 10.3390/v4091438.
220. Viral and bacterial interactions in the upper respiratory tract / A.A.T.M. Bosch, G. Biesbroek, K. Trzcinski [et al.] // *PLoS Pathog*. - 2013. - Vol. 9. — № 1. — P. e1003057. – doi 10.1371/journal.ppat.1003057.

221. Viruses exacerbating chronic pulmonary disease: the role of immune modulation / A. Singanayagam, P.V. Joshi, P. Mallia, S.L. Johnston // *BMC Medicine*. — 2012. — Vol. 10. — P. 27.
222. Von Mutius, E. Allergies, infections and the hygiene hypothesis -- the epidemiological evidence / E. von Mutius // *Immunobiology*. – 2007. - 212(6). - 433-9. - DOI 10.1016/j.imbio.2007.03.002.
223. Wang, S.Z. Expressions of nuclear factor-kappa B p50 and p65 and their significance in the up-regulation of intercellular cell adhesion molecule-1 mRNA in the nasal mucosa of allergic rhinitis patients / S.Z. Wang, F.M. Ma, J.D. Zhao // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2013. - 270 (4). – p. 1329–1334. – DOI 10.1007/s00405-012-2136-y.
224. Wu, A.C. The Role of Environmental Risk Factors on the Development of Childhood Allergic Rhinitis / A.C. Wu, A. Dahlin, A.L. Wang // *Children (Basel)*. – 2021. - 8(8). - 708. - DOI 10.3390/children8080708.
225. Zaman, M. Strategies for intranasal delivery of vaccines / M. Zaman, S. Chandrudu, I. Toth // *Drug Deliv. Transl. Res.* — 2013. — Vol. 3. —P. 100–109. – DOI 10.1007/s13346-012-0085-z.
226. Zhang, S. The battle between host and SARS-CoV-2: Innate immunity and viral evasion strategies / S. Zhang, L. Wang, G. Cheng // *Mol Ther.* – 2022. - 30(5). - 1869-1884. - DOI 10.1016/j.ymthe.2022.02.014.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Дневник пациента

Симптомы	Дни наблюдения / баллы									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Температура										
Слабость										
Снижение аппетита										
Заложенность носа										
Выделения из носа										
Зуд в носу										
Першение в горле										
Боль в горле										
Охриплость										
Кашель										
Чихание										
Боль в мышцах										
Головная боль										
Боль в груди										
Резь в глазах										
Сумма баллов										
Нежелательные явления	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-

Памятка для заполнения Дневника:

Оценка выраженности клинических проявлений проводится по 4-бальной шкале: 0 — симптом отсутствует, 1 — легко выражен, 2 — умеренно выражен, 3 — сильно выражен. Температура тела оценивается в баллах: нормальная температура тела — 0 баллов; 37,0–37,2°C — 1 балл; 37,3–38,0°C — 2 балла; 38,1–39,0°C — 3 балла; лихорадка $\geq 39^\circ\text{C}$ — 4 балла.

Отдельно пациентом фиксируется переносимость препарата, и ежедневно указывается наличие (+) или отсутствие (–) нежелательных явлений. При наличии нежелательных явлений обязательно описать отдельно все проявления, связанные с применением препарата, их выраженность, время появления и длительность проявлений, по необходимости связаться с врачом.