

УДК 616.22/231 – 002 – 007.271 – 053.2

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА ЭСБЕРИТОКС У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

В.Г. Майданник, Е.А. Емчинская

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Immunomodulatory effects herbal medicine Esberitox in children with common cold

Maidannyk V., Emchinskaya E.

Bogomolets National Medical univesitet, Kyiv, Ukraine

Objective: study the immunomodulatory effect of herbal extract *Baptisia tinctoria*, *Echinacea pallida*, *Echinacea purpurea* and *Thuja occidentalis* (Esberitox) in children with common cold.

Results: there was an increase of the concentration of IL 12 ($p<0,05$) and receptor of cluster proliferation of B lymphocytes CD19 ($p<0,01$) in children receiving Esberitox. In patients of control group was recorded decline in interleukin 12 ($p<0,01$) and increase of titers immunoglobulins A ($p<0,05$) and M ($p<0,01$) in the dynamics of disease.

Conclusions: herbal medicine Esberitox potentiates cell-immune response in children with common cold, which is main protective mechanism for the implementation of antiviral defense.

Иммуномодулирующие эффекты растительного препарата эсберитокс у детей с острыми респираторными инфекциями

Майданник В.Г., Емчинская Е.А.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Цель: изучить иммуномодулирующий эффект сухого экстракта *Baptisia tinctoria*, *Echinacea pallida*, *Echinacea purpurea* and *Thuja occidentalis* (Эсберитокс) у детей с ОРВИ.

Результаты: в группе детей, получающих Эсберитокс, отмечалось нарастание концентрации IL 12 ($p<0,05$) и рецептора кластера пролиферации В-лимфоцитов CD19 ($p<0,01$). У пациентов группы контроля в динамике регистрировалось снижение уровня интерлейкина IL 12 ($p<0,01$) на фоне нарастания титров IgA ($p<0,05$) и IgM ($p<0,01$).

Выводы: применение растительного иммуномодулятора Эсберитокс у детей с ОРВИ потенцирует преимущественно клеточно-опосредованное звено иммунного ответа, которому принадлежит основная протективная роль в реализации противовирусной защиты.

Адрес для корреспонденции:

Майданник Виталий Григорьевич – академик НАМН Украины, д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии №4 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца. 01004, г. Киев, ул. Л. Толстого, 10; e-mail: maidannyk@gmail.com

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) грипп и ОРВИ в структуре инфекционной патологии у детей составляют порядка 90% [35]. Средний уровень заболеваемости ОРЗ в возрастной группе от 0 до 10 лет составляет 5,9 (5,8-6,0) эпизода ребенок/год с минимальными гендерными различиями [36].

Острые респираторные инфекции занимают ведущее место в структуре причин смерти, особенно у детей до 5 лет. В данной возрастной группе ежегодно регистрируется около 3,9 млн смертей, ассоциированных с ОРЗ и их осложнениями, а за 15-летний период (2000-2015 гг.), согласно репозитория данных Глобальной обсерватории здравоохранения, в мире задокументировано почти 42 млн летальных случаев [37, 38, 39].

Ежегодные экономические потери от эпидемий гриппа в США оцениваются в \$ 4,5 млрд, во Франции - в \$ 3 млрд, в Украине - около 10 млрд грн. (по данным Украинского центра гриппа и острых респираторных инфекций) [40].

Несмотря на большое количество проводимых исследований, эффективные методы этиотропной терапии ОРВИ не гриппозной этиологии на сегодняшний день не разработаны, а существующий широкий спектр противовирусных препаратов не имеет доказанной базы [30] (таблица 1) [30, 31, 32].

Таблица 1

Рекомендации по применению противовирусных препаратов

Действующее вещество (препараты)	Рекомендации по применению			
	Украина	СНГ	ВОЗ	США
Ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир)	Да	Да	Да	Да
Блокаторы М2 каналов (амантадин, ремантадин)	Да	Да	Нет	Нет
Рекомбинантные альфа интерфероны (вифирон, лаферон и др.)	Да	Да	Нет	Нет
Умефеновир (арбидол, арпепфлю, иммустат и др.)	Да	Да	Нет	Нет
Инозин пранобекс (гропринозин, изопринозин и др.)	Да	Да	Нет	Нет
Другие индукторы интерферона (амиксин, протеклазид, анаферон и др.)	Да	Да	Нет	Нет

Примітка: Ингибиторы нейраминидазы рекомендованы у пациентов с гриппом в первые 48 часов от момента появления симптомов заболевания [уровень доказательств А] Блокаторы М2 каналов не рекомендованы с 2011 года, в связи с высокой резистентностью штаммов H1N1 и H2N3 [уровень доказательств А] [33, 34]

Низкий клинический эффект противовирусных препаратов при ОРВИ, в первую очередь, связан с реализацией их механизма действия, который ассоциирован с разными стадиями репликации вируса – инвазией, депроитенизацией («раздевание»), синтезом вирусных белков или выход потомства из клетки. При этом следует отметить, что наиболее активно репликация происходит во время инкубационного периода и постепенно снижается на фоне развития ответа острой фазы (период клинических проявлений), который реализуется посредством активации неспецифического и специфического иммунного ответа.

Так, после инвазии вириона в клетку цилиарного эпителия слизистой оболочки респираторного тракта и формирования эндосомы происходит распознавание вирусных нуклеиновых кислот группой специфических Toll-подобных рецепторов (TLR3, 7 и 9), которые активируют транскрипцию интерферон(IFN)-индуцибельных генов [1-3] через NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) [15,16], с последующим синтезом интерферонов I типа (α и β) [8], основным источником которых выступают альвеолярные макрофаги [9]. Также важным пусковым механизмом ранней активации синтеза провоспалительных цитокинов (всего около 50 типов) является взаимодействие индуцибельного гена ретинойвой кислоты I (Retinoic acid-inducible gene I, RIG-I) и MDA5 (melanoma differentiation-associated protein 5) с 5-трифосфатами вирусной РНК [4-7].

Перечисленные механизмы активируют дальнейшее развитие каскада цитокиновых взаимодействий, которые обеспечивают реализацию неспецифического иммунного ответа на ранних стадиях инфекционного процесса. Дальнейший механизм реализуется за счет выработки цитокинов TNF-α, интерлейкина 1 (IL-1) и 6 (IL-6), через передачу сигналов от рецепторов IFN α, β и рецепторов распознавания (pattern-recognition receptors, PRR) к, так называемым, легочным клеткам-резидентам врожденного иммунитета (lung-resident innate immune cells) [10,11]. Следующими в процесс вовлекаются дендритные клетки, которые выделяют разного рода хемокины, что приводит к миграции нейтрофилов и НК-клеток в очаг воспаления, а также моноцитов и Т-клеток памяти на более поздних стадиях [12-14] с реализацией уже специфического ответа. Как правило, полная элиминация вируса происходит в течении 10 дней от момента инфицирования, в том числе с участием иммуноглобулинов классов Ми G, но в меньшей степени [17].

Важно отметить, что цитокиновый профиль при ОРВИ достаточно вариабельный и зависит от типа возбудителя (таблица 2).

Таблица 2

Особенности цитокинового профиля при острых респираторных инфекциях разной этиологии

Вирус	Пробы и образцы	Цитокины	Источник
РС-вирус	A549	GM-CSF	[18]
	MRC-5	IFN- λ 1a, FN- γ , TNF- α , IL-1ra, IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, G-CSF, GM-CSF, eotaxin, RANTES, IP-10, MCP-1, MIP-1 α , PDGF-bb, VEGF, FGF-basic	[19]
	HEp-2	IL-1 β , MCP-1, MIP-1 α , RANTES	[20]
	Первичные BECs	IFN- β , IFN- λ 1	[21]
Риновирус	Насальный аспират	IFN- γ , IL-6, IL-8, IP-10, eotaxin, RANTES	[22]
	BEAS-2B	IL-6, TNF- α , IL-8, IP-10	[23, 24]
Вирус парагриппа	MRC-5	IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-1ra, IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, G-CSF, GM-CSF, eotaxin, RANTES, IL-8, IP-10, PDGF, VEGF	[25]

Примечание: A549 – культура альвеолярных эпителиальных клеток; MRC-5 – культура клеток человеческих фетальных легочных фибробластов; HEp-2 – культура человеческих эпителиальных клеток 2-го типа; BECs – культура клеток периферических мононуклеаров; BEAS-2B – культура клеток бронхиального эпителия; GM-CSF – granulocyte macrophage colony-stimulating factor; G-CSF – granulocyte colony-stimulating factor; RANTES – regulated on activation normal T cell expressed and secreted; IP-10 – IFN-gamma-inducible protein 10; MCP-1 – Monocyte chemoattractant protein-1; MIP-1 – Macrophage Inflammatory Proteins 1; PDGF-bb – Platelet-derived growth factor; VEGF – Vascular endothelial growth factor; FGF-basic – Basic fibroblast growth factor.

Таким образом, можно утверждать, что сроки выздоровления, а также вероятность развития осложнений при ОРВИ у пациента, в большей степени будут зависеть от полноценной реализации иммунного ответа на каждой стадии инфекционного процесса [26-29].

По этому, целью настоящего исследования стало изучение особенностей иммунного ответа у детей с ОРВИ, а также иммуномодулирующих эффектов сухого экстракта *Baptisia tinctoria*, *Echinacea pallida*, *Echinacea purpurea* и *Thuja occidentalis* (Эсберитокс).

Изучение показателей иммунограммы проводилось у 17 пациентов в возрасте от 4-х до 15 лет (средний - $8,8 \pm 1$) с ОРВИ, находящихся на стационарном лечении на базе педиатрического отделения ДКБ №6. Оценка иммунного статуса проводилась в первый день стационарного лечения и в динамике на 9 ± 2 -е сутки. В зависимости от получаемой терапии, пациенты были разделены на 2 клинические группы: основную (n=9), получавших Эсберитокс в возрастных дозах, и контрольную (n=8) (таблица 3). У всех детей течение ОРВИ было расценено как среднетяжелое. Также было обследовано 11 здоровых детей.

Таблица 3

Терапевтическая тактика острых респираторных инфекций у детей разных клинических групп

Препараты	Эсберитокс (n=9)	Контроль (n=8)
Эсберитокс	+	-
Антипиретики (НПЗП)	+*	+
Насальные солевые растворы	+*	+
Сосудосуживающие капли	+*	+
Локальные антисептики	+*	+

Примечание: НПЗП – нестероидные противовоспалительные препараты; * - назначение в случаях необходимости

Согласно первичной оценки иммунного статуса, у детей с ОРВИ до начала терапии отмечалось нарастание концентрации рецептора кластера пролиферации В-клеток (CD19) и рецептора НК-клеток (2B4) (табл. 4). При этом снижались титры иммуноглобулинов классов А и G и концентрация IL 12, с которым ассоциирована реализация клеточно-опосредованного ответа, а его дефицит может приводить к снижению синтеза интерферона гамма (INF γ) Th1-клетками, недостаточной цитотоксичности макрофагов, незавершенному фагоцитозу с последующей персистенцией вируса и развитию бактериальных осложнений.

Таблица 4

Показатели иммунного статуса у детей с острыми респираторными инфекциями до начала терапии

Показатель	ОРВИ(n=17)	Здоровые(n=11)	P
CD3/4/8 (пк/мл)	121,7 \pm 13,3	146,6 \pm 6,8	>0,05
CD19 (нг/мл)	0,1 \pm 0,03	0,03 \pm 0,003	<0,05
2B4 (нг/мл)	1,7 \pm 0,6	0,4 \pm 0,04	<0,05
IL 6 (нг/мл)	3,7 \pm 0,92	3,99 \pm 0,11	>0,05
IL 8 (нг/мл)	31,8 \pm 2,16	28,7 \pm 1,12	>0,05
IL 12 (нг/мл)	0,3 \pm 0,08	1,09 \pm 0,21	<0,01
IgM (нг/мл)	50,7 \pm 10,6	41,3 \pm 2,01	>0,05
IgA (нг/мл)	87,6 \pm 7,68	110,14 \pm 6,38	<0,05
IgG (нг/мл)	16,0 \pm 0,28	18,02 \pm 0,62	<0,05

Анализ изучаемых показателей у детей основной и контрольной групп в динамике показал значительные различия в реализации иммунного ответа. В группе детей, получающих Эсберитокс (основная группа), в динамике отмечается нарастание концентрации IL 12 и рецептора кластера пролиферации В-лимфоцитов, при этом другие показатели достоверно не изменялись (табл. 5). У пациентов группы контроля, напротив, отмечалась активация гуморального ответа, о чем свидетельствует повышение титров IgA и IgM, при этом уровень интерлейкина IL 12 в исследуемой сыворотке снижался (табл. 6).

Таблиця 5

Динамика показателей иммунного статуса у детей с острыми респираторными инфекциями в основной группе наблюдения

Показатель	До начала терапии (n=9)	На 9±2 сутки терапии (n=9)	P
CD3/4/8 (пк/мл)	111,8±14,36	87,4±6,45	>0,05
CD19 (нг/мл)	0,1±0,02	0,2±0,02	<0,01
CD244 (нг/мл)	1,1±0,13	0,8±0,12	>0,05
Комплемент С3 (нг/мл)	0,1±0,01	0,1±0,01	>0,05
IL 6 (нг/мл)	2,9±1,05	2,0±0,42	>0,05
IL 8 (нг/мл)	27,0±0,55	29,7±3,09	>0,05
IL 12 (нг/мл)	0,1±0,03	0,4±0,11	<0,05
IgM (нг/мл)	53,3±14,04	96,5±14,51	>0,05
IgA (нг/мл)	77,7±10,65	101,1±6,68	>0,05
IgG (нг/мл)	15,8±0,36	15,6±0,36	>0,05

Таблиця 6

Динамика показателей иммунного статуса у детей с острыми респираторными инфекциями в контрольной группе наблюдения

Показатель	До начала терапии (n=8)	На 9±2 сутки терапии (n=8)	P
CD3/4/8 (пк/мл)	94,1±6,63	96,2±4,6	>0,05
CD19 (нг/мл)	0,1±0,01	0,1±0,01	>0,05
CD244 (нг/мл)	1,0±0,23	1,1±0,29	>0,05
Комплемент С3 (нг/мл)	0,1±0,01	0,1±0,01	>0,05
IL 6 (нг/мл)	3,4±1,03	1,7±0,71	>0,05
IL 8 (нг/мл)	33,0±2,83	31,7±2,43	>0,05
IL 12 (нг/мл)	0,7±0,07	0,3±0,06	<0,01
IgM (нг/мл)	30,3±1,96	173,2±22,91	<0,01
IgA (нг/мл)	79,6±11,81	113,5±2,91	<0,05
IgG (нг/мл)	15,5±0,38	15,4±0,28	>0,05

Таким образом, применение растительного иммуномодулятора Эсберитокс у детей с ОРИ потенцирует преимущественно клеточно-опосредованное звено иммунного ответа, которому принадлежит основная протективная роль в реализации противовирусной защиты. Влияние Эсберитокс на активность гуморального ответа по результатам данного исследования недостаточно обосновано. Несмотря на активацию процессов пролиферации В-лимфоцитов, убедительного нарастания титров антител не наблюдалось.

Литература

- Heil F, Ahmad-Nejad P, Hemmi H, Hochrein H, Ampenberger F, et al. The Toll-like receptor 7(TLR7)-specific stimulus loxoribine uncovers a strong relationship within the TLR7, 8 and 9 subfamily. *Eur. J. Immunol.* 2003;33:2987–97
- Matsumoto M, Funami K, Tanabe M, Oshiumi H, Shingai M, et al. Subcellular localization of Toll-like receptor 3 in human dendritic cells. *J. Immunol.* 2003;171:3154–62
- Wang JP, Kurt-Jones EA, Finberg RW. Innate immunity to respiratory viruses. *Cell. Microbiol.* 2007; 9:1641–46
- Hornung V, Ellegast J, Kim S, Brzozka K, Jung A, et al. 5-tri-phosphate RNA is the ligand for RIG-I. *Science.* 2006; 314:994–97
- Pichlmair A, Schulz O, Tan CP, Naslund TI, Liljestrom P, et al. RIG-I-mediated antiviral responses to single-stranded RNA bearing 5-phosphates. *Science.* 2006;314:997–1001
- Yoneyama M, Kikuchi M, Natsukawa T, Shinobu N, Imaizumi T, et al. The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses. *Nat. Immunol.* 2004; 5:730–37
- Kato H, Sato S, Yoneyama M, Yamamoto M, Uematsu S, et al. Cell type-specific involvement of RIG-I in antiviral response. *Immunity* 2005; 23:19–28
- Asselin-Paturel C, Boonstra A, Dalod M, Durand I, Yessaad N, et al. Mouse type I IFN-producing cells are immature APCs with plasmacytoid morphology. *Nat. Immunol.* 2001; 2:1144–50
- Kumagai Y, Takeuchi O, Kato H, Kumar H, Matsui K, et al. Alveolar macrophages are the primary interferon- producer in pulmonary infection with RNA viruses. *Immunity.* 2007; 27:240–52
- Pirhonen J, Sareneva T, Kurimoto M, Julkunen I, Matikainen S. Virus infection activates IL-1 and IL-18 production in human macrophages by a caspase-1-dependent pathway. *J. Immunol.* 1999; 162:7322–29
- Chan MC, Cheung CY, Chui WH, Tsao SW, Nicholls JM, et al. Proinflammatory cytokine responses induced by influenza A (H5N1) viruses in primary human alveolar and bronchial epithelial cells. *Respir. Res.* 2005; 6:135
- Piqueras B, Connolly J, Freitas H, Palucka AK, Banchereau J. Upon viral exposure, myeloid and plasmacytoid dendritic cells produce 3 waves of distinct chemokines to recruit immune effectors. *Blood.* 2006; 107:2613–18
- Herold S, von Wulffen W, Steinmueller M, Pleschka S, Kuziel WA, et al. Alveolar epithelial cells direct monocyte transepithelial migration upon influenza virus infection: impact of chemokines and adhesion molecules. *J. Immunol.* 2006; 177:1817–24
- Wareing MD, Lyon A, Inglis C, Giannoni F, Charo I, Sarawar SR. Chemokine regulation of the inflammatory response to a low-dose influenza infection in CCR2 / mice. *J. Leukoc. Biol.* 2007; 81:793–801
- Schroder K, Tschopp J The inflammasomes. *Cell.* 2010;140(6):821-32. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.040.
- Bauernfeind F, Hornung V Of inflammasomes and pathogens-sensing of microbes by the inflammasome. *EMBOMol Med.* 2013; 5(6):814-26.
- Woodland LD. Immunity to Respiratory Viruses. Article in *Annual Review of Immunology.* *Immunol.* 2009;27:61-82. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132625
- Ishioka T., Kimura H., Kita H., Obuchi M., Hoshino H., Noda M., et al. Effects of respiratory syncytial virus infection and major basic protein derived from eosinophils in pulmonary

- alveolar epithelial cells (A549). *Cell Biol.* 2011; 35(5):467-74. doi: 10.1042/CBI20100255
19. Seki E, Yoshizumi M, Tanaka R, Ryo A, Ishioka T, Tsukagoshi H, et al. Cytokine profiles, signalling pathways and effects of fluticasone propionate in respiratory syncytial virus-infected human foetal lung fibroblasts. *Cell Biol. Front Microbiol.* 2013; 4: 276. doi: 10.3389/fmicb.2013.00276
 20. Martinez I, Lombardia L, Herranz C, Garcia-Barreno B, Dominguez O, Melero J. A. Cultures of HEp-2 cells persistently infected by human respiratory syncytial virus differ in chemokine expression and resistance to apoptosis as compared to lytic infections of the same cell type. *Virology.* 2009 May 25;388(1):31-41. doi: 10.1016/j.virol.2009.03.008
 21. Khaitov M.R., Laza-Stanca V., Edwards M.R., Walton R.P., Rohde G., Contoli M., et al. Respiratory virus induction of alpha-, beta- and lambda-interferons in bronchial epithelial cells and peripheral blood mononuclear cells. *Allergy.* 2009;64(3):375-86. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01826.x
 22. Lewis T.C., Henderson T.A., Carpenter A.R., Ramirez I.A., McHenry C.L., Goldsmith A.M., et al. Nasal cytokine responses to natural colds in asthmatic children. *Clin.Exp Allergy.* 2012 Dec;42(12):1734-44. doi: 10.1111/cea.12005
 23. Koetzler R., Zaheer R.S., Wiehler S., Holden N.S., Giembycz M.A., Proud D. Nitric oxide inhibits human rhinovirus-induced transcriptional activation of CXCL10 in airway epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123(1):201-208.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2008.09.041
 24. Sharma M., Anderson S. A., Schoop R., Hudson J. B. (2009). Induction of multiple pro-inflammatory cytokines by respiratory viruses and reversal by standardized Echinacea, a potent antiviral herbal extract. *Antiviral Res.* 2009;83(2):165-70. doi: 10.1016/j.antiviral.2009.04.009
 25. Yoshizumi M, Kimura H, Okayama Y, Nishina A, Noda M, Tsukagoshi H, et al. (2010). Relationships between cytokine profiles and signaling pathways (I B kinase and p38 MAPK) in parainfluenza virus-infected lung fibroblasts. *Front Microbiol.* 2010; 1:124. doi: 10.3389/fmicb.2010.00124
 26. Medzhitov R Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature.* 2007; 449(7164):819-26.
 27. Barbalat R, Ewald SE, Mouchess ML, Barton GM Nucleic acid recognition by the innate immune system. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:185-214. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101340.
 28. Jarchum I, Pamer EG Regulation of innate and adaptive immunity by the commensal microbiota. *Curr Opin Immunol.* 2011 Jun;23(3):353-60. doi: 10.1016/j.coi.2011.03.001.
 29. Kumar H, Kawai T, Akira S Pathogen recognition by the innate immune system. *Int Rev Immunol.* 2011 Feb;30(1):16-34. doi: 10.3109/08830185.2010.529976.
 30. Harper S., Bradley J., Englund J., File T. et al. Seasonal Influenza in Adults and Children - Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *IDSA Guidelines for Seasonal Influenza in Adults and Children.* CID 2009:48
 31. Anthony E. Fiore, Alicia Fry, David Shay et al. Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Recommendations and Reports, 2011; 60(RR01); 1-24*
 32. Isoprinosine Maker Fights for FDA's OK // LATimes, September 21, 1986: «At the root of all three formal FDA rejections of the drug has been the company's inability to document to agency standards the claims for Isoprinosine's effectiveness»
 33. Anthony E. Fiore, Alicia Fry, David Shay et al. Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Recommendations and Reports, 2011; 60(RR01); 1-24*
 34. CDC. Update: influenza activity-United States, 2009-10 season. *MMWR* 2010;59:901-8.
 35. Hsiao C., Cherry D., Beatty P., Rechtsteiner E. National Health Statistics Reports - National Ambulatory Medical Care Survey: 2007 Summary. November 3, 2010. Website: <http://www.cdc.gov/nchs/data/nhsr/nhsr027.pdf>.
 36. Krishnan A., Amarchand R., Gupta V., Lafond K. et al. Epidemiology of acute respiratory infections in children - preliminary results of a cohort in a rural north Indian community. *BMC Infectious Diseases.* 2015; 15:462 DOI: 10.1186/s12879-015-1188-1
 37. Amar M., Mayuri Y. Risk factors of Acute Respiratory Infection (ARI) in under-fives in a rural hospital of Central India. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine* 2016; 5(1):e050105 DOI: 10.7363/050105
 38. Williams B., Gouws E., Boschi-Pinto C., Bryce J., Dye C. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *Lancet Infect Dis.* 2002; 2:25-32.
 39. World Health Organization. Global Health Observatory data repository. On-line <http://apps.who.int/gho/data/view.main.ghe1002015-CH9?lang=en>
 40. Міроненко А.П. Особливості епідемічного процесу грипу в Україні та удосконалення епідеміологічного нагляду. Дисертаційна робота на правах рукопису на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук. Київ 2009.

References

1. Heil F, Ahmad-Nejad P, Hemmi H, Hochrein H, Ampenberger F, et al. The Toll-like receptor 7 (TLR7)-specific stimulus loxoribine uncovers a strong relationship within the TLR7, 8 and 9 subfamily. *Eur. J. Immunol.* 2003;33:2987-97
2. Matsumoto M, Funami K, Tanabe M, Oshiumi H, Shingai M, et al. Subcellular localization of Toll-like receptor 3 in human dendritic cells. *J. Immunol.* 2003;171:3154-62
3. Wang JP, Kurt-Jones EA, Finberg RW. Innate immunity to respiratory viruses. *Cell. Microbiol.* 2007; 9:1641-46
4. Hornung V, Ellegast J, Kim S, Brzozka K, Jung A, et al. 5-tri-

- phosphate RNA is the ligand for RIG-I. *Science*. 2006; 314:994–97
5. Pichlmair A, Schulz O, Tan CP, Naslund TI, Liljestrom P, et al. RIG-I-mediated antiviral responses to single-stranded RNA bearing 5-phosphates. *Science*. 2006;314:997–1001
 6. Yoneyama M, Kikuchi M, Natsukawa T, Shinobu N, Imaizumi T, et al. The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses. *Nat. Immunol.* 2004; 5:730–37
 7. Kato H, Sato S, Yoneyama M, Yamamoto M, Uematsu S, et al. Cell type-specific involvement of RIG-I in antiviral response. *Immunity* 2005; 23:19–28
 8. Asselin-Paturel C, Boonstra A, Dalod M, Durand I, Yessaad N, et al. Mouse type I IFN-producing cells are immature APCs with plasmacytoid morphology. *Nat. Immunol.* 2001; 2:1144–50
 9. Kumagai Y, Takeuchi O, Kato H, Kumar H, Matsui K, et al. Alveolar macrophages are the primary interferon- producer in pulmonary infection with RNA viruses. *Immunity*.2007; 27:240–52
 10. Pirhonen J, Sareneva T, Kurimoto M, Julkunen I, Matikainen S. Virus infection activates IL-1 and IL-18 production in human macrophages by a caspase-1-dependent pathway. *J. Immunol.* 1999; 162:7322–29
 11. Chan MC, Cheung CY, Chui WH, Tsao SW, Nicholls JM, et al. Proinflammatory cytokine responses induced by influenza A (H5N1) viruses in primary human alveolar and bronchial epithelial cells. *Respir. Res.* 2005; 6:135
 12. Piqueras B, Connolly J, Freitas H, Palucka AK, Banchereau J. Upon viral exposure, myeloid and plasmacytoid dendritic cells produce 3 waves of distinct chemokines to recruit immune effectors. *Blood*.2006; 107:2613–18
 13. Herold S, von Wulffen W, Steinmueller M, Pleschka S, Kuziel WA, et al. Alveolar epithelial cells direct monocyte transepithelial migration upon influenza virus infection: impact of chemokines and adhesion molecules. *J. Immunol.* 2006; 177:1817–24
 14. Wareing MD, Lyon A, Inglis C, Giannoni F, Charo I, Sarawar SR. Chemokine regulation of the inflammatory response to a low-dose influenza infection in CCR2 / mice. *J. Leukoc. Biol.* 2007; 81:793–801
 15. Schroder K, Tschopp J The inflammasomes. *Cell*. 2010;140(6):821-32. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.040.
 16. Bauernfeind F, Hornung V Of inflammasomes and pathogen-sensing of microbes by the inflammasome. *EMBOMol Med.* 2013; 5(6):814-26.
 17. Woodland LD. Immunity to Respiratory Viruses. Article in *Annual Review of Immunology*. *Immunol.* 2009;27:61-82. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132625
 18. Ishioka T., Kimura H., Kita H., Obuchi M., Hoshino H., Noda M., et al. Effects of respiratory syncytial virus infection and major basic protein derived from eosinophils in pulmonary alveolar epithelial cells (A549). *Cell Biol.* 2011; 35(5):467-74. doi: 10.1042/CBI20100255
 19. Seki E., Yoshizumi M., Tanaka R., Ryo A., Ishioka T., Tsukagoshi H., et al. Cytokine profiles, signalling pathways and effects of fluticasone propionate in respiratory syncytial virus-infected human foetal lung fibroblasts. *Cell Biol. Front Microbiol.* 2013; 4: 276. doi: 10.3389/fmicb.2013.00276
 20. Martinez I., Lombardia L., Herranz C., Garcia-Barreno B., Dominguez O., Melero J. A. Cultures of HEp-2 cells persistently infected by human respiratory syncytial virus differ in chemokine expression and resistance to apoptosis as compared to lytic infections of the same cell type. *Virology*. 2009 May 25;388(1):31-41. doi: 10.1016/j.virol.2009.03.008
 21. Khaitov M.R., Laza-Stanca V., Edwards M.R., Walton R.P., Rohde G., Contoli M., et al. Respiratory virus induction of alpha-, beta- and lambda-interferons in bronchial epithelial cells and peripheral blood mononuclear cells. *Allergy*. 2009;64(3):375-86. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01826.x.
 22. Lewis T.C., Henderson T.A., Carpenter A.R., Ramirez I.A., McHenry C.L., Goldsmith A.M., et al. Nasal cytokine responses to natural colds in asthmatic children. *Clin.Exp Allergy*. 2012 Dec;42(12):1734-44. doi: 10.1111/cea.12005.
 23. Koetzler R., Zaheer R.S., Wiehler S., Holden N.S., Giembycz M.A., Proud D. Nitric oxide inhibits human rhinovirus-induced transcriptional activation of CXCL10 in airway epithelial cells. *J Allergy ClinImmunol.* 2009; 123(1):201-208.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2008.09.041.
 24. Sharma M., Anderson S. A., Schoop R., Hudson J. B. (2009). Induction of multiple pro-inflammatory cytokines by respiratory viruses and reversal by standardized Echinacea, a potent antiviral herbal extract. *Antiviral Res.* 2009;83(2):165-70. doi: 10.1016/j.antiviral.2009.04.009.
 25. Yoshizumi M., Kimura H., Okayama Y., Nishina A., Noda M., Tsukagoshi H., et al. (2010). Relationships between cytokine profiles and signaling pathways (I B kinase and p38 MAPK) in parainfluenza virus-infected lung fibroblasts. *Front Microbiol.* 2010; 1:124. doi: 10.3389/fmicb.2010.00124
 26. Medzhitov R Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature*. 2007; 449(7164):819-26.
 27. Barbalat R, Ewald SE, Mouchess ML, Barton GM Nucleic acid recognition by the innate immune system. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:185-214. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101340.
 28. Jarchum I, Pamer EG Regulation of innate and adaptive immunity by the commensal microbiota. *Curr Opin Immunol.* 2011 Jun;23(3):353-60. doi: 10.1016/j.coi.2011.03.001.
 29. Kumar H, Kawai T, Akira S Pathogen recognition by the innate immune system. *Int Rev Immunol.* 2011 Feb;30(1):16-34. doi: 10.3109/08830185.2010.529976.
 30. Harper S., Bradley J., Englund J., File T. et al. Seasonal Influenza in Adults and Children - Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. IDSA Guidelines for Seasonal Influenza in Adults and Children. *CID* 2009;48

31. Anthony E. Fiore, Alicia Fry, David Shay et al. Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Recommendations and Reports, 2011; 60(RR01); 1-24
32. Isoprinosine Maker Fights for FDA's OK // LATimes, September 21, 1986: «At the root of all three formal FDA rejections of the drug has been the company's inability to document to agency standards the claims for Isoprinosine's effectiveness»
33. Anthony E. Fiore, Alicia Fry, David Shay et al. Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Recommendations and Reports, 2011; 60(RR01); 1-24
34. CDC. Update: influenza activity-United States, 2009-10 season. MMWR 2010;59:901--8.
35. Hsiao C., Cherry D., Beatty P., Rechtsteiner E. National Health Statistics Reports - National Ambulatory Medical Care Survey: 2007 Summary. November 3, 2010. Website: <http://www.cdc.gov/nchs/data/nhsr/nhsr027.pdf>.
36. Krishnan A., Amarchand R., Gupta V., Lafond K. et al. Epidemiology of acute respiratory infections in children - preliminary results of a cohort in a rural north Indian community. BMC Infectious Diseases. 2015; 15:462 DOI: 10.1186/s12879-015-1188-1
37. Amar M., Mayuri Y. Risk factors of Acute Respiratory Infection (ARI) in under-fives in a rural hospital of Central India. Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine 2016; 5(1):e050105 DOI: 10.7363/050105
38. Williams B., Gouws E., Boschi-Pinto C., Bryce J., Dye C. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. Lancet Infect Dis. 2002; 2:25-32.
39. World Health Organization. Global Health Observatory data repository. On-line <http://apps.who.int/gho/data/view.main.ghe1002015-CH9?lang=en>
40. Mironenko A.P. Osoblivosti epidemichnogoprocugripu v Ukraïni ta udoskonalennja epidemiologichnogonagljadu. Disertacijna robota na pravah rukopisu na zdobuttja naukovoogo stupenja doktora medichnih nauk. Kiïv 2009.

Сведения об авторах:

Майданник Виталий Григорьевич – академик НАМН Украины, д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии №4 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца. 01004, г. Киев, ул. Л. Толстого, 10; e-mail: maidannyk@gmail.com

Емчинская Евгения Александровна – к.м.н., ассистент кафедры педиатрии №4 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца. 01004, г. Киев, ул. Л. Толстого, 10; e-mail: nmu.ped4@gmail.com

© В.Г. Маданник, Е.А. Емчинская, 2017