

УДК: 616.233-002-007.272-036-053.66:577.21

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ ФАКТОРА ТРАНСКРИПЦИИ NF-κB

Абатуров Александр Евгеньевич¹, Русакова Елена Алексеевна²

¹Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», заведующий кафедрой педиатрии 1 и медицинской генетики, профессор, доктор медицинских наук

² Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», кафедра педиатрии 1 и медицинской генетики, ассистент, кандидат медицинских наук

49044 ул. В. Вернадского, 9, кафедра педиатрии 1 и медицинской генетики, г. Днепр, Украина

e-mail: rusakova.elena78@gmail.com; **тел.** +38-097-542-65-35

Резюме. В статье освещается роль фактора транскрипции NF-κB в развитии острого обструктивного бронхита у детей раннего возраста. Выявлены взаимосвязи между уровнем экспрессии нуклеарного фактора-κB, концентрациями общего IgE, IFN-γ, IL-4, IL-12, IL-13 и выраженностью клинических проявлений заболевания. Представлены особенности цитокинового статуса детей первых трех лет жизни с острым обструктивным бронхитом, а также показаны механизмы формирования Th₂-ассоциированного иммунного ответа при данной нозологии.

Ключевые слова: острый обструктивный бронхит, дети, фактор транскрипции NF-κB, цитокины, иммуноглобулин E.

PECULIARITIES OF THE ACUTE OBSTRUCTIVE BRONCHITIS IN INFANTS DEPENDING ON THE EXPRESSION LEVEL OF THE TRANSCRIPTION FACTOR NF-κB

Abaturov A.Je., Rusakova E.A.

State Establishment «Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine», Dnipro, Ukraine

Summary. The article reports the role of the transcription factor NF-κB in the development of acute obstructive bronchitis in infants. The relationships between the expression level of nuclear factor-κB, the concentrations of total IgE, IFN-γ, IL-4, IL-12, IL-13 and the severity of clinical manifestations of the disease were revealed. The features of the infants' cytokine status with acute obstructive bronchitis are presented, and mechanisms of the formation of the Th₂-associated immune response are shown.

Keywords: acute obstructive bronchitis, infants, transcription factor NF- κ B, cytokines, immunoglobulin E.

УДК: 616.233-002-007.272-036-053.66:577.21

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ ФАКТОРА ТРАНСКРИПЦИИ NF- κ B

Абатуров А. Е., Русакова Е. А.

Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр, Украина

Открытие молекулярных механизмов развития и регуляции воспаления существенно изменило представление о патогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания. Сегодня показано, что взаимодействие патоген-ассоциированных молекулярных структур инфекционных агентов с образ-распознающими рецепторами эпителиоцитов и иммунных клеток респираторного тракта через специфические внутриклеточные сигнальные пути приводит к индукции различных факторов транскрипции. Последние передислоцируются в ядро клетки, где, связавшись с промоторными участками генов-мишеней, оказывают регулирующее влияние на их транскриптивность [1-4]. Ведущая роль в развитии острых респираторных заболеваний принадлежит нуклеарному фактору κ B (NF- κ B), который представляет собой димерный комплекс белков семейства Rel – p50/105 (NF- κ B₁), p52/100 (NF- κ B₂), p65 (RelA), RelB и c-Rel [1, 5, 6]. По литературным данным, более 200 генов, участвующих в развитии воспаления и иммунного ответа, выступают мишенями для NF- κ B. Являясь уникальным регулятором продукции цитокинов, острофазовых белков, хемокинов, молекул адгезии, протеинов, обладающих противoinфекционной активностью, процессов дозревания и активации Т- и В-лимфоцитов, фактор транскрипции NF- κ B предопределяет течение инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания [1, 6-8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение экспрессии фактора транскрипции NF- κ B при остром обструктивном бронхите у детей раннего возраста, выявление взаимосвязей между уровнем экспрессии NF- κ B, содержанием цитокинов и выраженностью клинических проявлений заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное обследование 120 детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет, находившихся на стационарном лечении в условиях инфекционного отделения для детей раннего возраста №3 КУ «Днепропетровская городская детская клиническая больница № 1» ДООС» по поводу острого бронхита. Среди них 80 пациентов переносили острый обструктивный бронхит (ООБ) с проявлениями дыхательной недостаточности I-II степеней, у 40 детей был диагностирован острый простой бронхит (ОПБ). Научная работа проводилась с разрешения локальной Комиссии по вопросам биомедицинской этики. Родители или опекуны пациентов получили полную информацию касательно объема диагностических и терапевтических мероприятий и дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Основным методом исследования было клиническое обследование пациентов. Дополнительные лабораторные и инструментальные методы исследования, которые применялись для верификации диагноза, регламентированы Приказом МЗ Украины № 18 от 13.01.2005 г. «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія».

У всех детей, находившихся под нашим наблюдением, определялся уровень экспрессии фактора транскрипции NF-κB в лимфоцитах периферической крови, что осуществлялось с использованием моноклональных антител против субъединицы p65 молекулы NF-κB («BD Biosciences Pharmingen», США). Анализ проб проводился на проточном цитофлуориметре EPICS XL-MCL производства «Beckman Coulter» (США) с помощью программы System II™ software. Исследование выполнено в НИИ генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава (директор - д.мед.н., профессор Л. Э. Веснина).

Определение содержания γ-интерферона, интерлейкинов (IL) 4, 12 и 13 осуществлялось с использованием соответствующих моноклональных антител тест-систем «Human IFN-γ Platinum ELISA BMS228» (eBioscience, США), «A-8754 ИЛ-4-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», г. Новосибирск, Россия), «Human IL-12 (p40/p70) ELISA Kit KHC0121» (Invitrogen, США) и «Human IL-13 Platinum ELISA BMS231/3" (eBioscience, США) с помощью твердофазного «сэндвич»-варианта иммуноферментного анализа. Для определения концентрации общего IgE в сыворотке крови применяли электрохемилюминесцентный иммуноанализ «ECLIA» с использованием набора реактивов «Elecsys IgE» REF 04827031 190 (Roche Diagnostics, Швейцария). Иммунологические исследования проводились на базе лаборатории лечебно-

диагностического центра ООО «Аптеки медицинской академии», г. Днепропетровск (заведующая лабораторией - к.б.н. Е. В. Братусь).

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA 6.1» (серийный номер - AGAR909E415822FA). Применялись параметрические и непараметрические методы статистики. Наличие и плотность взаимосвязей между исследуемыми параметрами устанавливались по результатам корреляционного анализа Спирмена (r). Оценка влияния каждой изучаемой характеристики на течение заболевания производилась путем расчета относительного риска (ОР) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Различия между сравниваемыми признаками считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Группу пациентов с острым обструктивным бронхитом представили 62 мальчика (77,5%) и 18 девочек (22,5%). Относительное количество детей первого года жизни составило 50% (40 наблюдений), второго года жизни – 36,2% (29 наблюдений), третьего года жизни – 13,8% (11 наблюдений). Средний возраст пациентов с ООБ достигал $14,1 \pm 0,9$ месяцев. В группу детей с острым простым бронхитом вошли 22 мальчика (55%) и 18 девочек (45%). Распределение пациентов по возрасту было следующим: от 6 до 12 месяцев жизни – 27,5% (11 детей), от 1 до 2 лет – 60% (24 ребенка), от 2 до 3 лет – 12,5% (5 детей). Средний возраст пациентов с ОПБ достигал $16,9 \pm 1,1$ месяцев. Таким образом, формирование бронхиальной обструкции при респираторных инфекциях чаще наблюдается у детей мужского пола (ОР=1,48, 95% ДИ=1,04-2,10) в возрасте от 6 до 16 месяцев жизни (ОР=1,46, 95% ДИ=1,09-1,94). Наряду с анатомо-физиологическими особенностями органов дыхания в данном возрастном периоде, развитие острого обструктивного бронхита предопределено характером и выраженностью воспалительного процесса, что является результатом взаимодействия генетических, медико-биологических и социально-гигиенических факторов [9-17].

У всех находившихся под нашим наблюдением детей заболевание началось остро, с появления кашля и лихорадки. При этом максимальный риск формирования бронхиальной обструкции определялся в случаях, когда температура тела в начале заболевания не превышала $37,7^{\circ}\text{C}$ (ОР=7,50, 95% ДИ=3,29-17,06). Лихорадка выше $38,9^{\circ}\text{C}$ практически исключала вероятность возникновения ООБ (ОР=0,32, 95% ДИ=0,16-0,65). Отсутствие синдрома периферической лимфаденопатии также выступало протекторным фактором (ОР=0,42, 95% ДИ=0,24-0,76).

Функциональные расстройства дыхания развивались у детей с острым обструктивным бронхитом в среднем на $2,2 \pm 0,5$ сутки заболевания: в течение первых суток - в 38,8% случаев, вторых суток - в 36,3%, третьих суток - в 13,8%, позже - в 11,3% наших наблюдений. Дыхательная недостаточность (ДН) II степени тяжести регистрировалась у 61,2% обследованных, у 38,8% детей имела место ДН I-II ст. Особенности объективного статуса пациентов с ООБ были слабо выраженный интоксикационный синдром (ОР=5,83, 95% ДИ=2,95-11,49) продолжительностью до 3 суток (ОР=3,33 95% ДИ=2,01-5,35) и свободное носовое дыхание (ОР=3,75, 95% ДИ=2,18-5,61).

Независимо от клинической формы острого бронхита, начало заболевания характеризовалось воспалительными изменениями в периферической крови.

Уровень экспрессии фактора транскрипции NF-κB у детей раннего возраста с ООБ в начале заболевания достигал $0,71 \pm 0,02$ Ед. и достоверно не отличался от аналогичного параметра детей с ОПБ (табл. 1). Полученные результаты, возможно, свидетельствуют о сходстве молекулярно-генетических характеристик воспалительного процесса при инфекционном поражении слизистой оболочки бронхиального дерева.

Таблица 1

Результаты молекулярно-генетического и иммунологических исследований детей раннего возраста с острым бронхитом

Параметры	Дети с ООБ (n=80) (M±m)	Дети с ОПБ (n=40) (M±m)	Референтные значения
Фактор транскрипции NF-κB			
Лимфоциты, экспрессирующие NF-κB, %	39,69±1,44	46,12±2,19	
NF-κB, Ед	0,71±0,02	0,70±0,03	
Th₁-ассоциированные цитокины			
IFN-γ, пг/мл	0,98±0,18*	2,17±0,55	0-188,9
IL-12, пг/мл	144,73±10,30*	249,00±15,87	40,4-150
Th₂-ассоциированные цитокины			
IL-4, пг/мл	1,79±0,08	1,88±0,08	0-4
IL-13, пг/мл	4,15±0,19	4,86±0,43	0-44,4
Общий иммуноглобулин E			
IgE, ME/мл,	87,09±11,37*	52,37±9,57	

по возрасту:			
- дети 6-12 мес.;	39,84±5,2*	17,94±2,13	≤ 15
- дети 1-3 г.	134,34±19,54*	65,42±12,37	≤ 60

Примечание. * $p \leq 0,05$ – достоверное отличие от значения параметра у детей с острым простым бронхитом

В то же время при остром обструктивном бронхите определялись ассоциации уровня экспрессии NF-κB со степенью дыхательной недостаточности ($r=+0,24$; $p<0,05$), ее продолжительностью ($r=+0,33$; $p<0,01$) и выраженностью интоксикационного синдрома ($r=+0,24$; $p<0,05$, рис. 1).

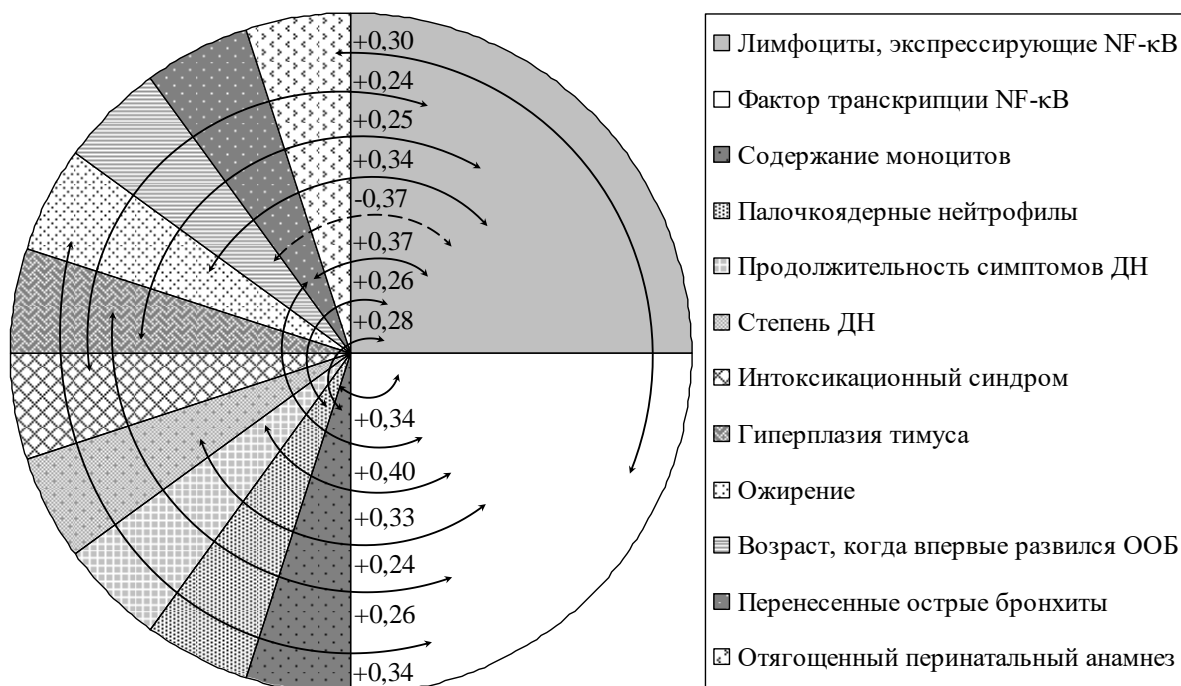


Рисунок 1.

Корреляции между уровнем экспрессии NF-κB и проявлениями острого обструктивного бронхита у детей

Представляет интерес обратная зависимость времени развития ДН от активности NF-κB: чем выше был уровень экспрессии нуклеарного фактора, тем раньше формировалась бронхиальная обструкция в течение инфекционного процесса ($r=-0,35$; $p<0,01$).

Более высокий уровень экспрессии NF-κB определялся у детей с ожирением и гиперплазией тимуса ($r=+0,34$; $p<0,01$ и $r=+0,26$; $p<0,05$ соответственно). Также активность NF-κB была ассоциирована с предыдущей заболеваемостью острыми бронхитами. Чем младше был ребенок на момент первого в жизни эпизода ООБ, тем более высокая активность NF-κB регистрировалась у него при настоящем исследовании ($r=-0,37$; $p<0,01$).

Цитокиновый профиль пациентов с острым обструктивным бронхитом в начале заболевания отличался от параметров детей, больных острым простым бронхитом, достоверно более низкими концентрациями IFN-γ ($0,98\pm0,18$ пг/мл и $2,17\pm0,55$ пг/мл; $p<0,05$ соответственно) и IL-12 ($144,73\pm10,30$ пг/мл и $249,00\pm15,87$ пг/мл; $p<0,001$, табл. 1). Кроме того, наблюдалась обратная взаимосвязь между степенью тяжести ДН и содержанием IFN-γ в сыворотке крови ($r=-0,24$; $p<0,05$, рис. 2).

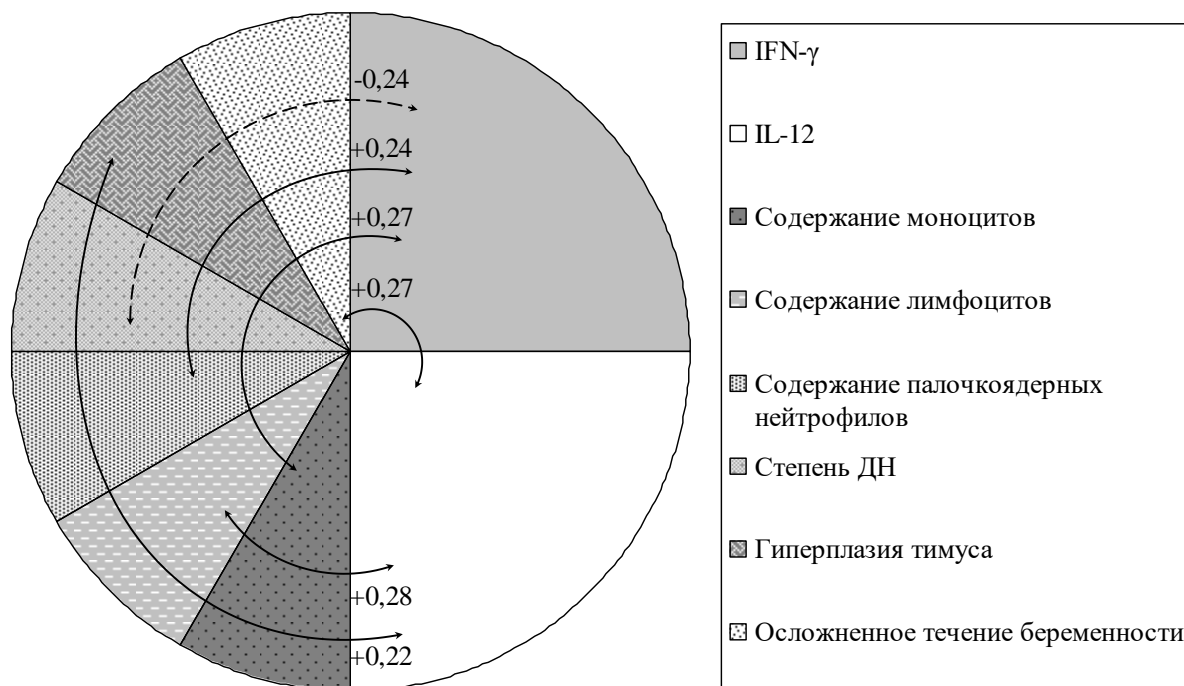


Рисунок 2.

Корреляции между уровнями концентраций Th₁-ассоциированных цитокинов в сыворотке крови и проявлениями острого обструктивного бронхита у детей

Полученные результаты подтверждают мнение о наличии нарушений Th₁-ассоциированного ответа у детей с острым обструктивным бронхитом [18, 19].

Нами установлено, что риск формирования бронхиальной обструкции при остром бронхите у ДРВ является минимальным при концентрации IFN-γ выше 9,83 пг/мл (OR=0,50, 95% ДИ=0,31-0,81), IL-12 - выше 173,06 пг/мл (OR=0,49, 95% ДИ=0,30-0,82).

Что касается Th₂-ассоциированных цитокинов, то средние уровни содержания IL-4 и IL-13 в сыворотке крови всех обследованных нами детей практически соответствовали своим референтным значениям и не зависели от клинической формы острого бронхита (табл. 1). В то же время у большинства наших пациентов регистрировалась повышенная концентрация основного маркера аллергического воспаления IgE в сыворотке крови, что можно объяснить физиологическими особенностями иммунитета, которые определяют существенное повышение чувствительности детей раннего возраста как к инфекционным факторам среды, так и к экспозиции аллергенов [19, 20]. Однако среднее содержание IgE в сыворотке крови детей с ООБ было достоверно выше, чем у детей с ОПБ ($87,09 \pm 11,37$ МЕ/мл и $52,37 \pm 9,57$ МЕ/мл; $p < 0,05$ соответственно, табл. 1).

Корреляционный анализ показал, что тяжесть дыхательной недостаточности при остром обструктивном бронхите зависела от концентрации IL-13 ($r = +0,25$; $p < 0,05$), а ее продолжительность - от содержания IL-4 ($r = +0,27$; $p < 0,05$), IL-13 ($r = +0,27$; $p < 0,05$) и IgE ($r = +0,23$; $p < 0,05$) в сыворотке крови (рис. 3).

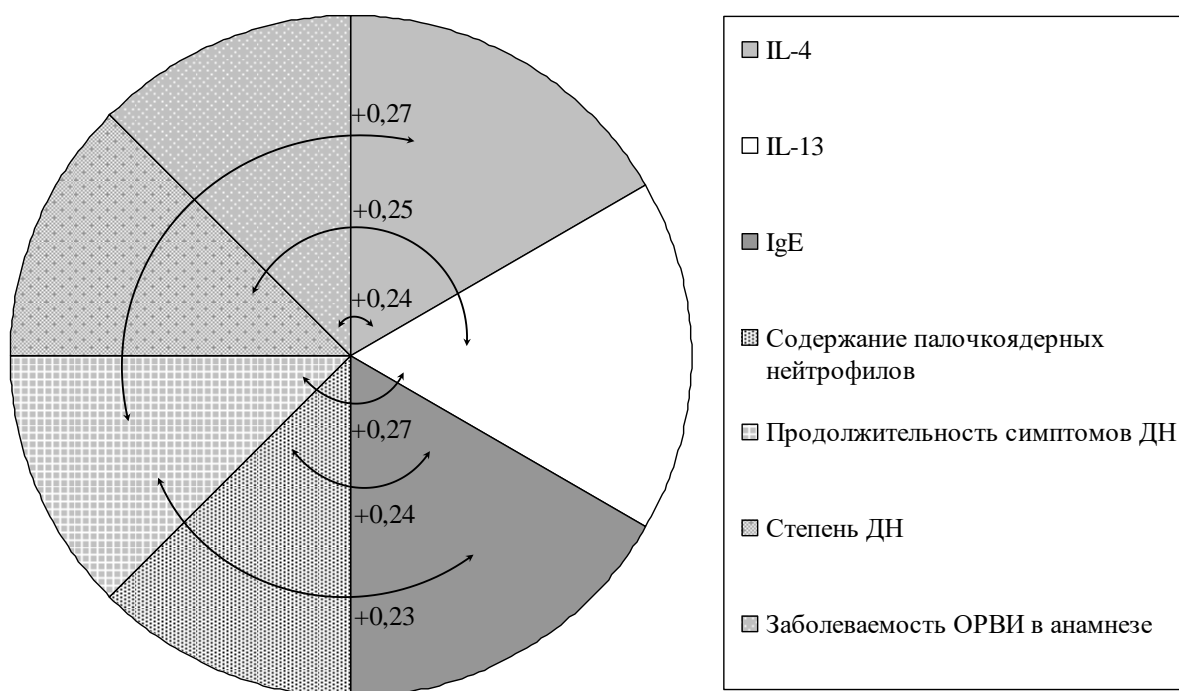


Рисунок 3.

Корреляции между уровнями концентраций Th₂-ассоциированных цитокинов в сыворотке крови и проявлениями острого обструктивного бронхита у детей

Риск формирования бронхиальной обструкции был максимальным при концентрации IL-13 в сыворотке крови от 4,06 пг/мл до 6,71 пг/мл (OR=4,0, 95% ДИ=2,39-

6,41). Более высокий уровень содержания этого противовоспалительного цитокина выступал протекторным фактором (OR=0,40, 95% ДИ=0,22-0,72), что, вероятно, можно объяснить ингибирующим влиянием IL-13 на активность NF-κB [1, 21].

Изучение взаимоотношений молекулярно-генетических и иммунологических параметров при остром обструктивном бронхите проводилось путем построения дерева на основе корреляционной матрицы с учетом силы и направлений влияния изучаемых характеристик. Согласно нашим данным, в остром периоде ООБ уровень активности фактора транскрипции NF-κB предопределял как концентрацию провоспалительного цитокина IFN-γ ($r=+0,27$; $p<0,05$), так и содержание IgE в сыворотке крови ($r=+0,43$; $p<0,001$, рис. 4). Кроме того, через IFN-γ транскрипционный фактор-κB оказывал положительное влияние на концентрацию IL-4 ($r=+0,29$; $p<0,01$) и следом – на содержание IgE ($r=+0,22$; $p<0,05$, рис. 4).

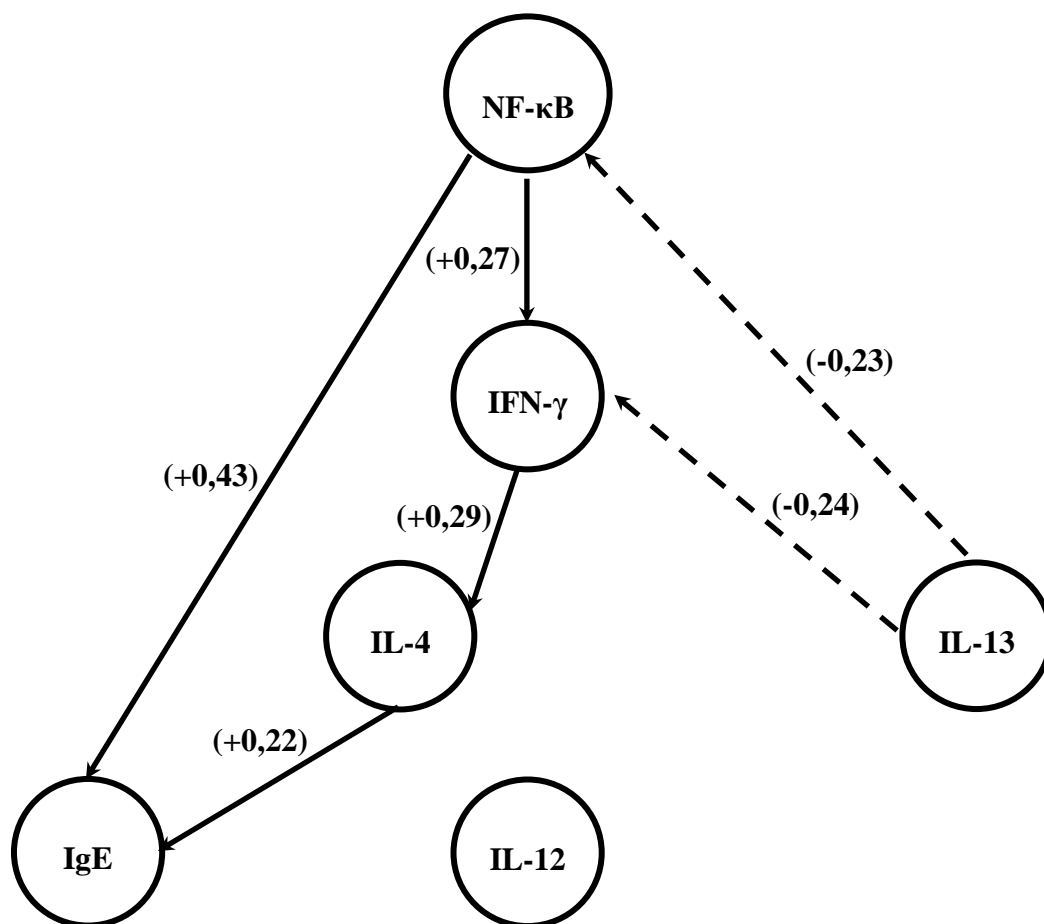


Рисунок 4.

Корреляционное дерево основных молекулярных провоспалительных маркеров при остром обструктивном бронхите у детей

Полученные нами данные свидетельствуют об имеющемся при остром обструктивном бронхите цитокиновом дисбалансе, который, по всей вероятности, обусловлен особенностью активностью фактора транскрипции NF-κB.

ВЫВОДЫ

1. Острый обструктивный бронхит у детей раннего возраста характеризуется преобладанием Th₂-ассоциированного иммунного ответа и повышенным уровнем продукции IgE.
2. Содержание IgE в сыворотке крови в остром периоде острого обструктивного бронхита поддерживается как прямым, так и опосредованным влиянием фактора транскрипции NF-κB.
3. Уровень экспрессии NF-κB при острых обструктивных бронхитах является ведущим молекулярным патогенетическим фактором, который предопределяет активность продукции цитокинов и, как следствие, тяжесть течения заболевания.
4. Медикаментозное управление активностью фактора транскрипции NF-κB может стать новым патогенетическим направлением терапии острых обструктивных бронхитов у детей раннего возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абатуров А. Е. Индукция молекулярных механизмов неспецифической защиты респираторного тракта / А. Е. Абатуров, А. П. Волосовец, Е. И. Юлиш. – Киев : Приватна друкарня ФО-П Сторожук О.В., 2012. – 240 с.
2. Lester S. N. Toll-like receptors in antiviral innate immunity / S. N. Lester, K. Li // *J. Mol. Biol.* – 2014. – Vol. 426, N 6. – P. 1246-1264. doi: 10.1016/j.jmb.2013.11.024.
3. Wullaert A. NF- κ B in the regulation of epithelial homeostasis and inflammation / A. Wullaert, M. C. Bonnet, M. Pasparakis // *Cell. Res.* – 2011. – Vol. 21, N 1. – P. 146-158. doi: 10.1038/cr.2010.175.
4. Kawai T. Toll-like receptor and RIG-I-like receptor signaling / T. Kawai, S. Akira // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2008. – Vol. 1143. – P. 1-20. doi: 10.1196/annals.1443.020.
5. Маянский А. Н. Нуклеарный фактор- κ B и воспаление / А. Н. Маянский, Н. А. Маянский, М. И. Заславская // *Цитокины и воспаление.* – 2007. – № 2. – С. 3-9.
6. Alvira C. M. Nuclear Factor-Kappa-B Signaling in Lung Development and Disease: One Pathway, Numerous Functions / C. M. Alvira // *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* – 2014. – Vol. 100, N 3. – P. 202-216. doi: 10.1002/bdra.23233.
7. Imanifooladi A. A. The role of nuclear factor kappa B in inflammatory lung disease / A. A. Imanifooladi, S. Yazdani, M. R. Nourani // *Inflamm. Allergy Drug Targets.* – 2010. – Vol. 9, N 3. – P. 197-205. doi: 10.2174/187152810792231904.
8. Vallabhapurapu S. Regulation and function of NF-kappaB transcription factors in the immune system / S.Vallabhapurapu, M. Karin // *Annu Rev. Immunol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 693-733. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132641.
9. Охотникова Е. Н. Синдром обструкции дыхательных путей у детей: трудные вопросы – верные решения / Е. Н. Охотникова // *Здоровье ребенка.* – 2016. – № 1 (69). – С. 88-96.
10. Абатуров О. Є. Прогнозування індивідуального ризику розвитку бронхіальної обструкції при гострих бронхітах у дітей раннього віку / О. Є. Абатуров, О. О. Русакова // *Здоровье ребенка.* – 2015. – № 1 (60). – С. 55-60.
11. Factors associated with the time to the first wheezing episode in infants: a cross-sectional study from the International Study of Wheezing in Infants (EISL) / R. M. Pacheco-Gonzalez, J. MalloI, D. Solé [et al.] // *NPJ Prim. Care Respir. Med.* – 2016. – Vol. 26. – P. 15077. doi: 10.1038/npjpcrm.2015.77.
12. Social inequalities in wheezing in children: findings from the UK Millennium Cohort Study / D. C. Taylor-Robinson, A. Pearce, M. Whitehead [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 47, N 3. – P. 818-828. doi: 10.1183/13993003.01117-2015.

13. Beigelman A. Infection-induced wheezing in young children / A. Beigelman, L. B. Bacharier // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 133, N 2. – P. 603-604. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.001.
14. Epidemiological aspects of and risk factors for wheezing in the first year of life / H. R. Fogaça, F. A. de Lima Marson, A. A. Toro [et al.] // *J. Bras. Pneumol.* – 2014. – Vol. 40, N 6. – P. 617-625. doi: 10.1590/S1806-37132014000600005.
15. Prevalence and risk factors associated with wheezing in the first year of life / O. A. Bessa, A. J. Leite, D. Sole, J. Mallol // *J. Pediatr. (Rio J.)*. – 2014. – Vol. 90, Issue 2. – P. 190-196. doi: 10.1016/j.jpmed.2013.08.007.
16. Risk factors associated with wheezing in infants / L. S. Moraes, O. A. Takano, J. Mallol, D. J. Sole // *Pediatr. (Rio J.)*. – 2013. – Vol. 89, N 6. – P. 559-566. doi: 10.1016/j.jpmed.2013.04.004.
17. El-Gamal Y. M. Wheezing in infancy / Y. M. El-Gamal, S. S. El-Sayed // *World Allergy Organ. J.* – 2011. – Vol. 4, N 5. – P. 85-90. doi: 10.1097/WOX.0b013e318216b41f.
18. Цитокиновый профиль при бактериальной и вирусной инфекции у детей / И. Е. Смирнов, А. Г. Кучеренко, И. Л. Митюшин, М. Д. Бакрадзе // *Российский педиатрический журнал.* – 2014. – Т. 17, № 4. – С. 14-19.
19. Tregoning J. S. Respiratory Viral Infections in Infants: Causes, Clinical Symptoms, Virology, and Immunology / J. S.Tregoning, J. Schwarze // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2010. – Vol. 23, N 1. – P. 74-98. doi: 10.1128/CMR.00032-09.
20. Особенности иммунного статуса и системы интерферона у детей раннего возраста / М. В. Кушнарева, Т. В. Виноградова, Е. С. Кешишян [и др.] // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2016. – № 3. – С. 12-21.
21. Deepak P. Interleukin-13-induced type II polarization of inflammatory macrophages is mediated through suppression of nuclear factor-kappaB and preservation of IkappaBalpha in a T cell lymphoma / P. Deepak, S. Kumar, A. Acharya // *Clin. Exp. Immunol.* – 2007. – Vol. 149, N 2. – P. 378-386. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03427.x.

REFERENCES

1. Abaturov AE, Volosovets AP, Yulish EI. [Induction of molecular mechanisms of nonspecific protection of the respiratory tract]. Kiev: Private Printing FO-P Storozhuk OV; 2012. 240 p. Russian.
2. Lester SN, Li K. Toll-like receptors in antiviral innate immunity. *J. Mol. Biol.* 2014;426(6):1246-64. doi: 10.1016/j.jmb.2013.11.024.

3. Wullaert A, Bonnet MC, Pasparakis M. NF- κ B in the regulation of epithelial homeostasis and inflammation. *Cell. Res.* 2011;21(1):146-58. doi: 10.1038/cr.2010.175.
4. Kawai T, Akira S. Toll-like receptor and RIG-I-like receptor signaling. *Ann. NY Acad. Sci.* 2008;1143:1-20. doi: 10.1196/annals.1443.020.
5. Mayanskiy AN, Mayanskiy NA, Zaslavskaya MI. [Nuclear factor- κ B and inflammation]. *Cytokines and inflammation.* 2007;2:3-9. Russian.
6. Alvira C M. Nuclear Factor-Kappa-B Signaling in Lung Development and Disease: One Pathway, Numerous Functions. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2014;100(3):202-16. doi: 10.1002/bdra.23233.
7. Imanifooladi AA, Yazdani S, Nourani MR. The role of nuclear factor kappa B in inflammatory lung disease. *Inflamm. Allergy Drug Targets.* 2010 Jul;9(3):197-205. doi: 10.2174/187152810792231904.
8. Vallabhapurapu S, Karin M. Regulation and function of NF-kappaB transcription factors in the immune system. *Annu Rev. Immunol.* 2009;27:693-733. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132641.
9. Okhotnikova YeN. [Syndrome of airway obstruction in children: difficult questions - right decisions]. *Child's health.* 2016;1(69):88-96. Russian.
10. Abaturov OYe, Rusakova OO. [Prediction of the individual risk of bronchial obstruction during acute bronchitis at infants]. *Child's health.* 2015;1(60):55-60. Ukrainian.
11. Pacheco-Gonzalez RM, Mallol J, Solé D et al. Factors associated with the time to the first wheezing episode in infants: a cross-sectional study from the International Study of Wheezing in Infants (EISL). *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2016;26:15077. doi: 10.1038/npjpcrm.2015.77.
12. Taylor-Robinson DC, Pearce A, Whitehead M et al. Social inequalities in wheezing in children: findings from the UK Millennium Cohort Study. *Eur. Respir. J.* 2016;47(3): 818-828. doi: 10.1183/13993003.01117-2015.
13. Beigelman A, Bacharier LB. Infection-induced wheezing in young children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014;133(2):603-4. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.001.
14. Fogaça HR, de Lima Marson FA, Toro AA et al. Epidemiological aspects of and risk factors for wheezing in the first year of life. *J. Bras. Pneumol.* 2014;40(6):61725. doi: 10.1590/S1806-37132014000600005.
15. Bessa OA, Leite AJ, Sole D, Mallol J. Prevalence and risk factors associated with wheezing in the first year of life. *J. Pediatr. (Rio J).* 2014;90(2):190-6. doi: 10.1016/j.jped.2013.08.007.

16. Moraes LS, Takano OA, Mallol J, Sole DJ. Risk factors associated with wheezing in infants. *Pediatr. (Rio J.)*. 2013;89(6):559-66. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.04.004.
17. El-Gamal YM, El-Sayed SS. Wheezing in infancy. *World Allergy Organ. J.* 2011;4(5):85-90. doi: 10.1097/WOX.0b013e318216b41f.
18. Smirnov IE, Kucherenko AG, Mityushin IL, Bakradze MD. [Cytokine profile during bacterial and viral infections at children]. *Russian Pediatric Journal*. 2014;17(4):14-19. Russian.
19. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory Viral Infections in Infants: Causes, Clinical Symptoms, Virology, and Immunology. *Clin. Microbiol. Rev.* 2010;23(1):74-98. doi: 10.1128/CMR.00032-09.
20. Kushnareva MV, Vinogradova TV, Keshishyan ES et al. [Features of immune status and interferon system at infants]. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;3:12-21. Russian.
21. Deepak P, Kumar S, Acharya A. Interleukin-13-induced type II polarization of inflammatory macrophages is mediated through suppression of nuclear factor-kappaB and preservation of IkappaBalpha in a T cell lymphoma. *Clin. Exp. Immunol.* 2007 Aug;149(2):378-86. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03427.x.