

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ У НОВОРОЖДЁННЫХ ДЕТЕЙ В ОСТРЫЙ ПЕРИОД НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Москалева Е.В.,
Петрова А.Г.,
Рычкова Л.В.,
Шолохов Л.Ф.,
Ахмедзянова М.Р.,
Семёнова Н.В.,
Новикова Е.А.,
Хархорина А.А.,
Колесникова Л.И.

ФГБНУ «Научный центр проблем
здоровья семьи и репродукции
человека» (664003, г. Иркутск,
ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Москалева Екатерина
Владимировна,
e-mail: mkatena@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Данные об иммунном реагировании и цитокиновом профиле у детей при новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 противоречивы и недостаточны, что обуславливает необходимость понимания характера течения заболевания в зависимости от возраста и степени тяжести инфекции. Важность оценки рисков и прогнозирования последствий перенесённой новой коронавирусной инфекции в детском возрасте актуализируют изучение сывороточных концентраций провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

Цель работы. Оценка уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у новорождённых в острый период новой коронавирусной инфекции для определения особенностей иммунного реагирования и выявления прогностических критериев течения инфекционного процесса.

Материалы и методы. В статье представлены результаты исследования уровня провоспалительных, противовоспалительных цитокинов и С-реактивного белка (СРБ) у новорождённых ($n = 44$), госпитализированных в стационар с подтверждённой новой коронавирусной инфекцией разной степени тяжести. Исследование проводилось в острый период COVID-19.

Результаты. У новорождённых в острый период новой коронавирусной инфекции независимо от степени тяжести наблюдается снижение концентрации в сыворотке крови интерлейкина (ИЛ) 1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли α , интерферона (ИНФ) γ и СРБ в сравнении с контрольной группой. Уровень ИНФ- α в сыворотке крови новорождённых как основной, так и контрольной группы не имел статистически значимых различий.

Заключение. Состояние цитокинового профиля у новорождённых с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 может быть обусловлено угнетением системы врождённого иммунитета, что требует дальнейших исследований в этом направлении и повышенного педиатрического внимания к данной категории детей.

Ключевые слова: новорождённые, COVID-19, провоспалительные цитокины, противовоспалительные цитокины

Для цитирования: Москалева Е.В., Петрова А.Г., Рычкова Л.В., Шолохов Л.Ф., Ахмедзянова М.Р., Семёнова Н.В., Новикова Е.А., Хархорина А.А., Колесникова Л.И. Провоспалительные и противовоспалительные цитокины у новорождённых детей в острый период новой коронавирусной инфекции. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(6): 44-51. doi: 10.29413/ABS.2024-9.6.5

Статья поступила: 18.10.2024

Статья принята: 06.12.2024

Статья опубликована: 28.12.2024

PRO-INFLAMMATORY AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN NEONATES DURING THE ACUTE PERIOD OF NOVEL CORONAVIRUS INFECTION

Moskaleva E.V.,
Petrova A.G.,
Rychkova L.V.,
Sholokhov L.F.,
Akhmedzyanova M.R.,
Semenova N.V.,
Novikova E.A.,
Kharkhorina A.A.,
Kolesnikova L.I.

Scientific Centre for Family Health
and Human Reproduction Problems
(Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

Corresponding author:
Ekaterina V. Moskaleva,
e-mail: mkatena@mail.ru

ABSTRACT

Background. Research results on the immune response and cytokine profile in children with the new coronavirus infection SARS-CoV-2 are contradictory and insufficient, which necessitates the need to understand the nature of the course of the disease depending on age and severity of the infection. The importance of assessing risks and predicting the consequences of a new coronavirus infection in childhood makes the study of serum concentrations of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines relevant.

The aim. To study the level of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in newborns during the acute period of a new coronavirus infection to determine the characteristics of the immune response and identify prognostic criteria for the course of the infectious process.

Materials and methods. The article presents the results of a study of the level of pro-inflammatory, anti-inflammatory cytokines and C-reactive protein (CRP) in newborns ($n = 44$) hospitalized with a confirmed new coronavirus infection of varying severity. The study was conducted during the acute period of COVID-19. **Results.** Cytokine concentrations in the blood serum of newborns were determined by enzyme immunoassay. In newborns in the acute period of a new coronavirus infection, regardless of the severity, there is a decrease in serum concentrations of interleukin-1 β , interleukin-4, interleukin-6, interleukin-8, tumor necrosis factor α , interferon (INF) γ and CRP compared with the control group. The level of INF- α in the blood serum of newborns of both the main and control groups did not have significant differences.

Conclusions. The cytokine profile in newborns with the new coronavirus infection SARS-CoV-2 may be due to inhibition of the innate immune system, which requires further research in this direction and increased pediatric attention to this category of children.

Key words: neonates, COVID-19, proinflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokines

Received: 18.10.2024
Accepted: 06.12.2024
Published: 28.12.2024

For citation: Moskaleva E.V., Petrova A.G., Rychkova L.V., Sholokhov L.F., Akhmedzyanova M.R., Semenova N.V., Novikova E.A., Kharkhorina A.A., Kolesnikova L.I. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in neonates during the acute period of novel coronavirus infection. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(6): 44-51. doi: 10.29413/ABS.2024-9.6.5

ВВЕДЕНИЕ

В современных представлениях о патогенезе инфекционного процесса доминирует роль молекул межклеточного взаимодействия как факторов, определяющих формирование и реализацию противовирусного иммунитета [1, 2]. Имеется достаточно много данных об особенностях цитокинового профиля при острых респираторных инфекциях, гриппе и других инфекциях и о влиянии их на состояние врождённого иммунитета [3–6]. Определено значение цитокинов в развитии неуправляемой воспалительной реактивности, приводящей к системным жизнеугрожающим состояниям [7].

С началом пандемии новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), внимание исследователей всего мира направлено на изучение патогенеза, клинических вариантов, прогнозирование последствий и поиска наилучших методов терапии. Установлено, что цитокины являются ведущими в патогенетических механизмах при COVID-19, в том числе приводя к негативным последствиям, таким как цитокиновый шторм, иммунная дисрегуляция, иммунодефицит, сопровождающийся лимфопенией [8–10]. В настоящее время известно, что эффективный противовирусный иммунный ответ при новой коронавирусной инфекции реализуется через равновесие между элиминацией вирусных агентов и повреждением лёгочной ткани компонентами иммунной системы [1]. Несмотря на многочисленные исследования цитокинового профиля взрослых и ограниченные – у пациентов детского возраста при SARS-CoV-2, их результаты носят противоречивый характер, и до сих пор не сформирован однозначный взгляд на роль некоторых цитокинов в патогенезе острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), COVID-19 и пневмоний [6, 8, 11].

Тем не менее, реагирование иммунной системы ребёнка на инфекционный агент имеет значительные отличия в сравнении со взрослыми и обусловлено возрастными особенностями формирования иммунной системы, функциональное состояние которой можно охарактеризовать как иммуносупрессивное [6, 11, 12]. При этом неоднократно сообщается, что возраст является важным фактором, связанным с тяжестью заболевания у детей с COVID-19 [13]. Несмотря на то, что новая коронавирусная инфекция у детей имеет более лёгкий характер течения, имеются публикации, свидетельствующие о более тяжёлых и критических случаях у детей младше 1 года, говорящие о уязвимости данной возрастной группы для инфекции SARS-CoV-2 [14–16]. При детском мультисистемном воспалительном синдроме описано повышение провоспалительных цитокинов, таких как интерферон (ИНФ) γ , интерлейкин (ИЛ) 1 β , ИЛ-10, ИЛ-6, ИЛ-17 и ИЛ-8 [7].

Данные об иммунном реагировании и цитокиновом профиле у детей при новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 противоречивы и недостаточны, что обуславливает необходимость понимания характера течения заболевания в зависимости от возраста и степени тяжести инфекции, важность оценки рисков и прогно-

зирование последствий перенесённой новой коронавирусной инфекции в детском возрасте, актуализацию изучения сывороточных концентраций провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка уровня провоспалительных и противовоспалительных у новорождённых в острый период новой коронавирусной инфекции для определения особенностей иммунного реагирования и выявления прогностических критериев течения инфекционного процесса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 44 новорождённых (основная группа), госпитализированных в 2020–2021 гг. в ОГАУЗ «Городская Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница» г. Иркутска с диагнозом COVID-19, подтверждённым путём обнаружения SARS-CoV-2 в назофарингиальной слизи методом полимеразной цепной реакции. В половой структуре преобладали мальчики – 65,9 % (29/44; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 51,9–79,8 %). Большинство детей в группе имели принадлежность к европеоидной расе – 84,0 % (37/44; 95% ДИ: 73,2–94,6 %). Возраст детей в день госпитализации составил $4,0 \pm 3,1$ дня, забор крови производился на третьи сутки пребывания в стационаре. Масса и длина тела при рождении составили 3210,0 (2720,0–3600,0) г и 51,0 (49,5–54,0) см соответственно; масса тела при поступлении в стационар – 3300,0 (2780,0–3660,0) г. Большинство новорождённых в группе родились доношенными – 88,6 % (39/44; 95% ДИ: 79,6–97,8 %), гестационный возраст составил 39,0 (38,3–40,0) недель, дети сразу были приложены к груди и в течение периода лечения в стационаре находились на грудном вскармливании – 65,9 % (29/44; 95% ДИ: 48,7–82,8 %). Контрольная группа ($n = 80$), включавшая здоровых новорождённых, по возрасту гестации, антропометрическим данным и половому признаку не отличалась от основной.

Критериями включения в группу детей с COVID-19 явились: рождение в срок гестации более 36 недель живыми; подтверждённый диагноз «COVID-19»; подписанное информированное согласие со стороны родителей и/или законных представителей ребёнка.

Критерии включения в группу контроля: рождение в срок гестации более 36 недель живыми; отсутствие диагноза «COVID-19» у ребёнка; подписанное информированное согласие со стороны родителей и/или законных представителей ребёнка.

Критерии исключения: нежелание законных представителей ребёнка принимать участие в исследовании на любом из этапов; несоответствие пациента критериям включения; лечение препаратами интерферонов в анамнезе.

Уровни ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), ИНФ- α , ИНФ- γ и С-реактивного бел-

ка (СРБ) определялись в сыворотке, полученной путём центрифугирования венозной крови при 3000 об/мин в течение 10 мин. Определение концентрации интерлейкинов и СРБ проводили с использованием тест-систем ООО «Вектор-Бест» (Россия) на иммуноферментном анализаторе ELx808 (BioTek, США) согласно инструкции производителя.

Статистический анализ включал в себя оценку нормальности распределения значений каждого признака, описательную статистику, тестирование статистических гипотез с использованием программного обеспечения Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Для проверки статистической гипотезы об эквивалентности по расположению двух несвязанных групп для независимых случайных выборок использовали U-критерий Манна – Уитни, а для нескольких несвязанных групп – критерий Краскала – Уоллиса; статистически значимыми (p) считали различия при $p < 0,05$. Непрерывные переменные представлены в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей и записаны в таблице в абсолютных числах как медиана и интерквартильный интервал (Ме (Q25–Q75)). Доверительный интервал для долей рассчитывался с помощью онлайн-калькулятора¹.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (протокол № 6.1 от 19.06.2020). Все родители или законные представители детей подписали информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных новорождённых основной группы отсутствовали случаи летальных исходов, мультисистемного воспалительного и респираторного дистресс-синдромов. Анализ клинических симптомов новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 у госпитализированных новорождённых позволил установить, что наиболее частыми симптомами являлись повышение температуры тела – 34,0 % (15/44; 95% ДИ: 20,3–47,8 %), насморк – 29,5 % (13/44; 95% ДИ: 15,6–42,1 %). Клинически у 25,0 % (11/44; 95% ДИ: 11,3–37,9 %) новая коронавирусная инфекция протекала в форме пневмонии, у остальных детей в группе – как ОРВИ. Рентгенологические признаки поражения лёгочной ткани (уплотнения по типу «матового стекла», симптом «бульжной мостовой», симптом «обратного ореола») определялись у 54,5 % детей (24/44; 95% ДИ: 48,2–68,4 %). В период стационарного лечения состояние 43,2 % новорождённых (19/44; 95% ДИ: 34,2–57,4 %) оценивалось как лёгкое, 38,6 % (17/44; 95% ДИ: 29,8–43,6 %) – как средней степени тяжести, 18,0 % (8/44; 95% ДИ: 12,4–26,3 %) – как тяжёлое. Дополнительно при установлении степени тяжести заболевания учитывалось наличие объективных признаков поражения лёгких по данным компьютерной томографии (КТ) или рентгенографии органов грудной клетки, что позволило распределить детей с подтверж-

дённой новой коронавирусной инфекцией на три группы: группа 1 – лёгкая степень без признаков пневмонии ($n = 18$); группа 2 – средняя степень тяжести с признаками поражения лёгких без дыхательной недостаточности (ДН) ($n = 17$); группа 3 – тяжёлая степень с признаками поражения лёгких с ДН ($n = 8$). Контрольная группа, соответственно, обозначалась как группа 4.

Концентрации цитокинов и уровня СРБ в сыворотке крови новорождённых с новой коронавирусной инфекцией в зависимости от степени тяжести клинических проявлений и наличия признаков поражения лёгочной ткани не имели статистически значимых различий при межгрупповом сравнении (табл. 1). В ранее опубликованных данных при определении вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в исследуемой группе новорождённых с разной степенью тяжести новой коронавирусной инфекции отличий выявлено не было, как и связи уровня вирусной нагрузки с наличием поражения лёгких [1].

В сравнении с уровнем цитокинов в сыворотке крови новорождённых контрольной группы у детей с новой коронавирусной инфекцией выявлено наиболее выраженное статистически значимое снижение концентрации ИЛ-6 (в 9,9 раза – в группе 1; в 3,5 раза – в группе 2; в 7,5 раза – в группе 3), ИЛ-8 (в 8,7 раза – в группах 1 и 3; в 7,1 раза – в группе 2), ИЛ-1 β (в 3,7 раза – в группах 1 и 2; в 6,9 раза – в группе 3), ИНФ- γ (в 4,0 раза – в группе 1; в 60 раз – в группе 2; в 6,0 раз – в группе 3). Уровень СРБ у новорождённых в острый период новой коронавирусной инфекции также был статистически значимо снижен относительно показателей контрольной группы (в 10,4 раза – в группе 1; в 5,6 раза – в группе 2; в 9,7 раза – в группе 3). Уровни ИЛ-4 и ФНО- α также были снижены по сравнению с показателями у здоровых детей, но выраженность различий была менее значительной. Так, сывороточная концентрация ИЛ-4 у детей с COVID-19 была в 1,3–1,4 раза ниже, чем у детей контрольной группы, а уровень ФНО- α – в 1,7–2,3 раза меньше медианы группы контроля. Полностью отсутствуют различия между основной и контрольной группами по уровню ИНФ- α .

На сегодняшний день опубликован ряд исследований цитокинового статуса при различных вирусных инфекциях как у взрослых, так и у детей. Большое внимание уделяется балансу между провоспалительными и противовоспалительными медиаторами, нарушение которого может приводить к неконтролируемому каскадному процессу. Опубликованы данные о значительном увеличении и даже гиперцитокинемии у взрослых и школьников с новой коронавирусной инфекцией, а также о повышении провоспалительных цитокинов при мультисистемном воспалительном синдроме у детей [3, 7, 9]. Тем не менее, некоторые авторы выражают мнение, что SARS-CoV-2 может не вызывать «цитокинового шторма» у детей школьного возраста [9].

В нашем исследовании у новорождённых с подтверждённой новой коронавирусной инфекцией в сравнении со здоровыми наблюдается снижение в большей степени провоспалительных и в меньшей степени – противовоспалительных цитокинов независимо от тяжести и выраженности нарушения дыхания и поражения лёгоч-

¹ <http://vassarstats.net/prop1.html>

ТАБЛИЦА 1
СОДЕРЖАНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МЕДИАТОРОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ НОВОРОЖДЁННЫХ, МЕ (Q25–Q75)

TABLE 1
THE LEVEL OF PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY MEDIATORS IN THE PERIPHERAL BLOOD OF NEWBORNS, ME (Q25–Q 75)

| Показатели | Группа 1: COVID-19 без пневмонии (n = 18) | Группа 2: COVID-19 с пневмонией без ДН (n = 17) | Группа 3: COVID-19 с пневмонией с ДН (n = 8) | Группа 4: контрольная (n = 80) | Уровень статистической значимости |
|--------------|---|---|--|--------------------------------|--|
| ИЛ-1β, пг/мл | 1,30 (0,70–2,90) | 1,30 (0,50–2,90) | 0,70 (0,05–2,00) | 4,85 (2,70–15,10) | $p_{1-2-3} > 0,05^{**}$ $p_{1-4} < 0,001^*$ $p_{2-4} < 0,001^*$ $p_{3-4} = 0,002^*$ |
| ИЛ-4, пг/мл | 2,80 (1,60–3,75) | 2,80 (1,59–3,20) | 2,73 (1,60–3,40) | 3,80 (3,15–4,70) | $p_{1-2-3} > 0,05^{**}$ $p_{1-4} = 0,001^*$ $p_{2-4} = 0,003^*$ $p_{3-4} = 0,018^*$ |
| ИЛ-6, пг/мл | 2,50 (0,40–6,03) | 7,10 (0,01–11,80) | 3,30 (1,60–9,40) | 24,89 (11,80–103,05) | $p_{1-2-3} > 0,05^{**}$ $p_{1-4} < 0,001^*$ $p_{2-4} < 0,001^*$ $p_{3-4} = 0,037^*$ |
| ИЛ-8, пг/мл | 16,55 (8,75–35,19) | 19,70 (12,00–22,51) | 16,15 (8,00–38,20) | 140,2 (17,62–303,40) | $p_{1-2-3} > 0,05^{**}$ $p_{1-4} < 0,001^*$ $p_{2-4} = 0,005^*$ $p_{3-4} = 0,042^*$ |
| ФНО-α, пг/мл | 3,65 (2,90–4,45) | 3,60 (2,70–4,23) | 2,85 (2,50–4,00) | 6,79 (3,55–26,40) | $p_{1-2-3} > 0,05^{**}$ $p_{1-4} = 0,011^*$ $p_{2-4} = 0,006^*$ $p_{3-4} = 0,033^*$ |
| ИНФ-α, пг/мл | 0,01 (0,00–0,01) | 0,01 (0,00–0,01) | 0,01 (0,01–0,01) | 0,01 (0,01–0,01) | $p_{1-2-3} > 0,05^{**}$ $p_{1-4} = 0,552^*$ $p_{2-4} = 0,787^*$ $p_{3-4} = 0,567^*$ |
| ИНФ-γ, пг/мл | 1,50 (0,01–1,50) | 0,01 (0,01–2,53) | 0,95 (0,01–3,10) | 6,01 (0,07–18,38) | $p_{1-2-3} > 0,05^{**}$ $p_{1-4} = 0,001^*$ $p_{2-4} = 0,013^*$ $p_{3-4} = 0,136^*$ |
| СРБ, мг/л | 0,70 (0,30–1,50)* | 1,30 (0,40–10,20)* | 0,75 (0,14–1,40)* | 7,30 (2,70–15,1) | $p_{1-2-3} > 0,05^{**}$ $p_{1-4} < 0,001^*$ $p_{2-4} = 0,082^*$ $p_{3-4} = 0,018^*$ |

Примечание. * – статистически значимые различия с группой контроля с использованием U-критерия Манна – Уитни; ** – статистически значимые различия при сравнении показателей между группами 1, 2 и 3 с использованием критерия Краскела – Уоллиса.

ной ткани, что согласуется с данными, полученными другими авторами [8, 9]. Очевидно, что риск развития «цитокинового шторма» у детей с SARS-CoV-2 в период новорожденности так же, как и у детей школьного возраста, минимален [9]. Есть наблюдения, что в раннем периоде адаптации у здоровых новорождённых отмечается повышение уровня цитокинов и других лабораторных показателей, указывающих на наличие системного воспаления, при этом в физиологических условиях клинические признаки системных воспалительных реакций или полиорганной недостаточности отсутствуют [17]. Вместе с тем выраженное снижение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у новорождённых в острый

период новой коронавирусной инфекции может свидетельствовать об угнетении активности клеток, обеспечивающих функциональность системы врождённого и приобретённого иммунитета, что заставляет предположить у данной группы детей снижение эффективности противовирусной и противобактериальной защиты, которое может проявляться более сильной подверженностью разным инфекционным агентам. В то же время снижение у новорождённых с новой коронавирусной инфекцией концентраций основного (ИЛ-6) и опосредованных (ИЛ-1, ФНО-α) индукторов синтеза СРБ объясняет более низкий уровень данного острофазового маркера в сравнении с контрольной группой. Ранее опубликованные

нами данные о значительном и продолжительном снижении клеточного, гуморального иммунитета и фагоцитарной активности нейтрофилов у детей после перенесённой новой коронавирусной инфекции в совокупности с полученными результатами настоящего исследования позволяют обратить внимание на новорождённых, перенёвших COVID-19, как на иммунокомпрометированную группу [11, 12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у новорождённых детей в острый период новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 наблюдается снижение концентрации в сыворотке крови ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ИНФ- γ и СРБ независимо от степени тяжести COVID-19, уровня вирусной нагрузки, наличия поражения лёгочной ткани и проявлений дыхательной недостаточности. Уровень ИНФ- α в сыворотке крови новорождённых не имел статистически значимых различий в сравнении с контрольной группой, а также в зависимости от тяжести COVID-19 и находился в пределах референсных значений группы контроля. Составление цитокинового профиля у новорождённых с новой коронавирусной инфекцией может быть обусловлено как угнетением системы врождённого и приобретённого иммунитета под действием вируса SARS-CoV-2, так и возрастными особенностями и незрелостью собственных иммунных механизмов. Особенности цитокинового профиля определяют характер формирования иммунного ответа в постнатальном периоде. Полученные результаты позволяют сделать выводы об угнетении ранних этапов иммунного ответа у новорождённых с новой коронавирусной инфекцией – в первую очередь врождённого иммунитета, осуществляющего противoinфекционную защиту в период становления специфических иммунных механизмов. Тем не менее, остаются вопросы о степени значимости уровня цитокинов как прогностических критериев формирования отдалённых последствий острого инфекционного процесса, индуцированного вирусом SARS-CoV-2, а также об обратимости и продолжительности выявленных изменений иммунной реактивности у новорождённых в острый период COVID-19, что требует дальнейших исследований в этом направлении и повышенного педиатрического внимания к данной категории детей.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности

Авторы выражают благодарность администрации ОГАУЗ «Городская Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница» г. Иркутска в лице главного врача Новожилова Владимира Александровича, заместителя главного врача по медицинской части Бельковой Татьяны Юрьевны и заведующей отделением Кузнецовой Светланы Николаевны, а также всему персоналу педиатрического отделения патологии новорождённых и недоношенных детей за активное содействие в проведении исследования.

трического отделения патологии новорождённых и недоношенных детей за активное содействие в проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Симбирцев А.С. Иммунофармакологические аспекты системы цитокинов. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18(1): 84-95. [Simbirtsev AS. Immunopharmacological aspects of the cytokine system. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18(1): 84-95. (In Russ.)]. doi: 10.20538/1682-0363-2019-1-84-95
2. Стагниева И.В., Бойко Н.В., Гукасян Е.Л., Бачурина А.С. Цитокины в диагностике воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей (обзор литературы). *Российская ринология*. 2017; 25(4): 43-47. [Stagnieva IV, Boyko NV, Ghukasyan EL, Bachurina AS. The role of cytokines in the diagnostics of inflammatory diseases of the upper respiratory tract. *Russian Rhinology*. 2017; 25(4): 43-47. (In Russ.)]. doi: 10.17116/rosrino201725443-47
3. Казанцева Е.Д., Петрова А.Г., Даренская М.А., Москалева Е.В., Рычкова Л.В., Семенова Н.В. Грипп у детей: клинические, лабораторные показатели и параметры цитокинового профиля. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(6): 41-50. [Kazantseva ED, Petrova AG, Darenskaya MA, Moskaleva EV, Rychkova LV, Semenova NV. Flu in children: Clinical, laboratory indicators and cytokine profile parameters. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(6): 41-50. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2023-8.6.5
4. Алешина Н.И., Понежева Ж.Б., Лазарева Е.Н., Астрина О.С., Малеев В.В., Плоскирева А.А. Цитокины – место и значение в патогенезе ОРВИ и COVID-19. *COVID-19. рф: Информация против пандемии*. [Aleshina NI, Ponezheva ZhB, Lazareva YeN, Astrina OS, Maleev VV, Ploskireva AA. Cytokines – place and significance in the pathogenesis of ARVI and COVID-19. *COVID-19. рф: Information against the pandemic*. (In Russ.)]. URL: <https://covid19-preprints.microbe.ru/article/76> (дата доступа: 29.03.2024). doi: 10.21055/preprints-3111772
5. Казанцева Е.Д., Петрова А.Г., Рычкова Л.В., Даренская М.А. Цитокины при гриппе у детей (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024; 44(1): 124-138. [Kazantseva ED, Petrova AG, Rychkova LV, Darenskaya MA, Cytokines in influenza in children (literature review). *Siberian Scientific Medical Journal*. 2024; 44(1): 124-138. (In Russ.)]. doi: 10.18699/SSMJ20240113
6. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунология воспаления: роль цитокинов. *Медицинская иммунология*. 2001; 3(3): 361-368. [Chereshnev VA, Gusev EYu. Immunology of inflammation: The role of cytokines. *Medical Immunology*. 2001; 3(3): 361-368. (In Russ.)].
7. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell*. 2020; 183(4): 968-981. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.016
8. Паршина А.А., Москалева Е.В., Петрова А.Г., Рычкова Л.В., Огарков О.Б., Орлова Е.А., и др. Вирусная нагрузка SARS-CoV-2 у новорожденных с COVID-19. *Якутский медицинский журнал*. 2023; 1(81): 63-66. [Parshina AA, Moskaleva EV, Petrova AG, Rychkova LV, Ogarkov OB, Orlova EA, et al. SARS-CoV-2 viral load in newborns with COVID-19. *Yakut Medical Journal*. 2023; 1(81): 63-66. (In Russ.)]. doi: 10.25789/YMJ.2023.81.16
9. Перегоедова В.Н., Богомолова И.К. Профиль цитокинов при коронавирусной инфекции у детей школьного возраста.

Современные проблемы науки и образования. 2023; (5). [Peregoyedova VN, Bogomolova IK Cytokine profile in coronavirus infection in school-age children. *Modern Problems of Science and Education.* 2023; (5). (In Russ.)]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32994> (дата доступа: 29.03.2024).

10. Алексеева Л.А., Железникова Г.Ф., Горелик Е.Ю., Скрипченко Н.В., Жирков А.А. Цитокины и нейроспецифические белки при вирусных энцефалитах и судорожном синдроме у детей. I. Вирусные энцефалиты. *Инфекция и иммунитет.* 2020; 10(4): 625-638. [Alekseeva LA, Zheleznikova GF, Gorelik EYu, Skripchenko NV, Zhirkov AA. Cytokines and neuron-specific proteins in pediatric viral encephalitis and convulsive syndrome. I. Viral encephalitis. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2020; 10(4): 625-638. (In Russ.)]. doi: 10.15789/2220-7619-CAN-1448

11. Москалева Е.В., Петрова А.Г., Рычкова Л.В., Новикова Е.А., Ваняркина А.С. Состояние показателей иммунного статуса у детей после перенесённой новой коронавирусной инфекции. *Acta biomedica scientifica.* 2021; 6(2): 58-62. [Moskaleva EV, Petrova AG, Rychkova LV, Novikova EA, Vanyarkina AS. Indicators of the immune status in children after a new coronavirus infection. *Acta biomedica scientifica.* 2021; 6(2): 58-62. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2021-6.2.6

12. Rychkova LV, Darenskaya MA, Petrova AG, Semenova NV, Moskaleva EV, Kolesnikov SI, et al. Pro-and antioxidant status in newborn with COVID-19. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2023; 174(4): 464-467. doi: 10.1007/s10517-023-05730-4

13. Ozsurekci Y, Aykac K, Er AG, Halacli B, Arasli M, Oygur PD, et al. Predictive value of cytokine/chemokine responses for the disease severity and management in children and adult cases with COVID-19. *J Med Virol.* 2021; 93(5): 2828-2837. doi: 10.1002/jmv.26683

14. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z. et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics.* 2020; 145(6): e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702

15. Graff K, Smith C, Silveira L, Jung S, Curran-Hays S, Jarjour J, et al. Risk factors for severe COVID-19 in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2021; 40(4): 137-145. doi: 10.1097/INF.0000000000003043

16. DeBiasi RL, Song X, Delaney M, Bell M, Smith K, Pershad J, et al. Severe coronavirus disease-2019 in children and young adults in the Washington, DC, Metropolitan region. *J Pediatr.* 2020; 223: 199-203. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.05.007

17. Бахмутова Л.А., Штепо М.В., Палкина Е.В., Шустова С.С., Лапеко С.В. Клиническое значение показателей цитокинового статуса в оценке течения постнатальной адаптации детей с задержкой внутриутробного развития. *Вестник научных медицинских технологий.* 2016; (4). [Bakhmutova LA, Shtepa MV, Palkina EV, Shustova SS, Lapeko SV. The clinical significance of cytokine status indicators in assessing the course of postnatal adaptation of children with intrauterine development delay. *Bulletin of Scientific Medical Technologies.* 2016; (4). (In Russ.)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskoe-znachenie-pokazateley-tsitokinovogo-statusa-v-otsenke-techeniya-postnatalnoy-adaptatsii-detey-s-zaderzhkoy> (дата доступа: 29.03.2024).

Информация об авторах

Москалева Екатерина Владимировна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: mkatena@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4196-0713>

Петрова Алла Германовна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: rudial75@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7965-8061>

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iph@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

Шолохов Леонид Федорович – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: lfshol@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3588-6545>

Ахмедзянова Маргарита Рашидовна – младший научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: margarita.ahmedzyanova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1677-3054>

Семёнова Наталья Викторовна – доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: natkor_84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>

Новикова Евгения Анатольевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: europa411@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9353-7928>

Хархорина Анастасия Анатольевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: a.parshina.csma@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1458-2385>,

Колесникова Любовь Ильинична – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iph@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

Information about the authors

Ekaterina V. Moskaleva – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Infectology and Immunoprophylaxis, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: mkatena@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4196-0713>

Alla G. Petrova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Infectology and Immunoprophylaxis, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: rudial75@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7965-8061>

Lyubov V. Rychkova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iph@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

Leonid F. Sholokhov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Physiology and Pathology of the Endocrine System, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: lfshol@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3588-6545>

Margarita R. Akhmedzyanova – Junior Research Officer at the Laboratory of Physiology and Pathology of the Endocrine System, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: margarita.axmedzyanova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1677-3054>

Natalya V. Semenova – Dr. Sc. (Biol.), Chief Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: natkor_84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>

Evgenia A. Novikova – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Infectology and Immunoprophylaxis, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: europe411@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9353-7928>

Anastasiya A. Kharkhorina – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Infectology and Immunoprophylaxis, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: a.parshina.csm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1458-2385>,

Lyubov I. Kolesnikova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Member of the RAS, Academic Advisor, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>