

## Ротавирусная инфекция и иммунитет: дискуссионные вопросы клинико-иммунологических исследований

С.Г. Горбунов, Л.Н. Мазанкова, А.Н. Оськин

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»  
Минздрава России, Москва, Россия

## Rotavirus infection and immunity: discussion issues of clinical and immunological studies

S.G. Gorbunov, L.N. Mazankova, A.N. Os'kin

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

В обзоре представлены данные литературы, касающиеся механизмов иммунного ответа при ротавирусной инфекции. Отмечается ведущая роль факторов врожденного иммунитета в защите организма от ротавируса. Показано, что как клеточное, так и гуморальное звенья иммунной системы имеют большое значение в патогенезе ротавирусной инфекции. В основе протективного эффекта лежит активация системы интерферона и других цитокинов, а также TLR — врожденного иммунного рецептора для двуспиральной РНК ротавируса. Отражены также возрастные аспекты иммунного ответа, которые обуславливают более высокую восприимчивость к ротавирусу в неонатальный период и уменьшают ее с возрастом.

**Ключевые слова:** дети, ротавирусная инфекция, иммунитет, цитокины, интерферон, TLR.

**Для цитирования:** Горбунов С.Г., Мазанкова Л.Н., Оськин А.Н. Ротавирусная инфекция и иммунитет: дискуссионные вопросы клинико-иммунологических исследований. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(2): 28–33. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-28-33

The article reflects the literature data on the immune response mechanisms to rotavirus infection. The authors note that innate immunity factors play the leading role in protecting the organism from rotavirus.

They demonstrate that both cellular and humoral components of the immune system are important in the pathogenesis of rotavirus infection. The protective effect is based on the activation of interferon and other cytokines, as well as TLR — innate immune receptor for double-stranded rotavirus RNA. The authors also describe the age-related aspects of the immune response, which cause a higher susceptibility to rotavirus in the neonatal period and its reduction with age.

**Key words:** children, rotavirus infection, immunity, cytokines, interferon, TLR.

**For citation:** Gorbunov S.G., Mazankova L.N., Os'kin A.N. Rotavirus infection and immunity: discussion issues of clinical and immunological studies. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(2): 28–33 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-28-33

Ротавирусная инфекция — широко распространенное заболевание в детском возрасте. Эксперты ВОЗ обращают внимание на то, что практически каждый ребенок раннего возраста переносит ротавирусную инфекцию, независимо от расы и социально-экономического статуса [1–3]. Актуальность проблемы определяется не только чрезвычайно широкой распространенностью ротавируса в популяции, но также довольно тяжелым течением заболевания с развитием эксикоза различной степени, нарушений ферментации углеводов, дисбиоза кишечника, высоким риском развития осложнений (гиповолемический шок, поражение ЦНС и пр.),

а также возможностью внутрибольничного инфицирования (31–87% случаев всех нозокомиальных диарей), что приводит к ухудшению состояния больного и увеличению длительности его пребывания в стационаре [4]. На долю ротавирусной инфекции приходится более 80% всех случаев острых кишечных инфекций с расшифрованной этиологией [5]. В последние годы появились факты, свидетельствующие о том, что ротавирус может вызывать патологический процесс как в желудочно-кишечном тракте, так и в других органах и системах — головном мозге, легких, почках, миокарде и др., особенно у детей первых лет жизни с дефектами иммунитета [6].

В настоящее время хорошо изучены основные патогенетические звенья осмотической диареи при ротавирусной инфекции: прямое цитопатическое действие ротавируса на энтероциты, роль энтеротоксина, вторичная дисахаридазная (преимущественно лактазная) недостаточность и нарушение функций нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта, касающихся в основном синтеза короткоцепочечных полиненасыщенных летучих жирных кислот [7]. Тем не менее в недостаточной мере остается изучен аспект патогенеза, связанный с влиянием ротавируса на иммунитет восприимчивого к нему организма пациента, что может играть

© Коллектив авторов, 2020

**Адрес для корреспонденции:** Горбунов Сергей Георгиевич — д.м.н., проф. кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования,  
ORCID: 0000-0001-6335-0487  
e-mail: gsgsg70@mail.ru

Мазанкова Людмила Николаевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования,  
ORCID: 0000-0002-0895-6707

Оськин Александр Николаевич — асп. кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

123995 Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

важную роль для последующего формирования внекишечных проявлений заболевания, хронизации инфекции, ее рецидивов, а также служить триггером возникновения аутоиммунного поражения желудочно-кишечного тракта. В последнее время активно изучается участие адаптивного иммунитета в сано-генезе при ротавирусной инфекции, однако полученные данные носят разрозненный и зачастую противоречивый характер. Несмотря на несомненные достижения в понимании патогенеза болезни, многие процессы элиминации ротавируса, обусловленные механизмами неспецифической защиты, остаются недостаточно изученными [8]. В свою очередь определение особенностей иммуногенеза ротавирусной инфекции позволит теоретически обосновать возможность назначения иммунопрепаратов для лечения детей с этим заболеванием.

Все острые кишечные инфекции как бактериальной, так и вирусной этиологии обычно протекают на фоне местной иммуносупрессии и дефицита IgA<sub>s</sub>, который связывается с патогенными и условно-патогенными микроорганизмами различного происхождения и препятствует их адгезии на клетках слизистой оболочки кишечника [9]. Возрастные особенности функционирования иммунной системы у детей первых лет жизни не позволяют в должной мере защитить энтеро- и колоноциты, а также организм ребенка в целом от воздействия патогенных микроорганизмов. Доказано, что у детей раннего возраста иммунная система остается несовершенной, а именно: количество плазмоцитов, синтезирующих IgA<sub>s</sub>, приближается к аналогичному показателю у взрослых только ко 2-му году жизни, а содержание мукозального IgA — лишь к возрасту 6–8 лет.

У человека гуморальный иммунный ответ на ротавирус формируется постепенно, вследствие чего с каждым новым эпизодом инфекции снижается риск развития последующего и уменьшается тяжесть диарейного синдрома. Существует прямая корреляция между уровнем сывороточных IgG и особенно IgA к ротавирусу и риском возникновения заболевания [10]. При этом важно помнить, что иммунитет к ротавирусу не защищает от инфекции как таковой, а только лишь от развития клинически манифестного заболевания. В исследовании, проведенном в Швеции М. Hagbom (2015) [11], было показано, что у 200 новорожденных ротавирусная инфекция характеризовалась среднетяжелой или тяжелой диареей в течение первых двух эпизодов, независимо от того, протекало ли первично заболевание в манифестной или субклинической форме. Последующие случаи ротавирусной инфекции у них отличались менее тяжелым течением по сравнению с предыдущими, обусловленными чаще серотипом G. Авторами показано, что бессимптомное течение ротавирусной инфекции встречается в 3–4 раза чаще клинически манифестных форм. Вероятно, что мате-

ринские специфические антитела, которые ребенок получает через плаценту и в первые месяцы жизни с грудным молоком, оказывают протективное действие в отношении ротавируса. В связи с этим пик заболеваемости ротавирусной инфекцией приходится на возраст 7–15 мес и только 1 из 5 инфицированных заболевает в первые 2 мес жизни [11].

Приобретенный естественный иммунитет против ротавирусной инфекции был изучен у 200 мексиканских и 373 индийских детей, наблюдаемых с рождения до 2–3 лет. Риск развития первичного, повторного и последующих эпизодов ротавирусной инфекции у детей в Мехико за 1 мес жизни снижался, соответственно, на 28, 69 и 64%, тогда как в индийском Веллоре — на 10, 51 и 67%. Повышенные титры сывороточных IgA и IgG к ротавирусу обеспечивали частичную защиту от этой инфекции с возрастом [12].

В исследовании J. Pott и соавт. (2012) [13] установлено, что восприимчивость к ротавирусу у новорожденных мышей и сосунков выше, чем у взрослых особей, у которых заболевание чаще протекало бессимптомно, или наблюдалось выделение незначительного количества возбудителя. Механизмы врожденного иммунного ответа при ротавирусной инфекции в зависимости от возрастного фактора были изучены на модели этого заболевания у мышей. Экспрессия врожденного иммунного рецептора для двуспиральной РНК ротавируса — TLR-3 — оказалась низкой в эпителии полости рта мышей-сосунков, но резко увеличивалась в постнатальном периоде, обратно коррелируя с восприимчивостью к этому возбудителю, вирусовыделением и степенью гистологического повреждения. Взрослые лабораторные мыши с дефицитом TLR-3 проявляли значительно более выраженное выделение вирусных частиц и сниженную эпителиальную экспрессию провоспалительных и противовирусных генов по сравнению с животными того же возраста, обитающими в естественных условиях. В отличие от этого мыши-сосунки с дефицитом TLR-3 не проявляли нарушений стимуляции эпителиальных клеток или повышенной восприимчивости к ротавирусу. Значительное увеличение экспрессии TLR-3 с возрастом также было обнаружено в биоптатах тонкой кишки у человека. Следовательно, повышенная экспрессия TLR-3 в эпителии в раннем возрасте может способствовать более высокой восприимчивости к ротавирусной инфекции [13]. Поскольку механизмы иммунного ответа при ротавирусной инфекции не полностью изучены, для решения вопроса о роли антителообразования, местного и системного иммунитета в таких случаях могло бы быть полезно моделирование патологического процесса, вызванного ротавирусом, на животных, как это продемонстрировано в описанном выше случае.

Как известно, в клетках млекопитающих, в том числе человека, первой линией защиты от вирусных патогенов является врожденный иммунный ответ,

характеризующийся индукцией синтеза интерферонов I типа и других провоспалительных цитокинов, которые создают противовирусную среду как в инфицированных, так и в соседних неинфицированных клетках. Репликация ротавируса индуцирует синтез интерферона I типа. При этом показано, что образующиеся в результате данного процесса одноцепочечные транскрипты РНК служат мощными индукторами интерферона. Кроме того, большие РНК, выделяемые из инфицированных ротавирусом клеток через 6 ч, также активировали синтез интерферона, тогда как сопоставимая большая фракция РНК, выделенная из клеток, инфицированных только в течение 1 ч, не обладала этой стимулирующей активностью [14].

Врожденный иммунитет — ведущий фактор защиты при ротавирусной инфекции за счет воздействия на систему интерферона. Доказано, что ротавирус блокирует экспрессию генов, индуцированную интерферонами I и II типов, и предотвращает их накопление в ядре инфицированной клетки. В результате может ограничиваться противовирусное действие интерферона, вырабатываемого на ранних стадиях ротавирусной инфекции. Этот эффект был характерен для всех протестированных штаммов ротавируса группы А, включая дивергентный птичий штамм. Мутантные штаммы ротавируса могут таким действием не обладать. При этом все ротавирусы обезьян, которыми были инфицированы макаки-резусы, подобного эффекта не давали [15].

Основной и универсальный ранний врожденный ответ клетки, инфицированной вирусом — секреция цитокинов, принадлежащих к семейству интерферонов I, II и III типов [16]. Распознавание РНК-содержащих вирусов, в том числе ротавируса, происходит посредством активации TLR-3, TLR-7 и TLR-9. В эксперименте на половозрелых мышах установлено, что введение ограниченной дозы ротавируса приводило к экспрессии TLR-3 и синтезу интерферона III типа. У детей и животных ротавирус активирует также образование интерферонов I и II типов. При этом отмечается, что заражение новорожденных телят низкими дозами ротавируса вызывало у них тяжелую, но кратковременную диарею, сочетавшуюся с задержкой выработки интерферонов. В то же время животные, инфицированные высокими дозами ротавируса, рано синтезировали интерфероны, и диарея у них была нетяжелой. Эти исследования показывают, что, хотя ротавирусы восприимчивы к интерферонам, у них есть механизмы избегания или подавления эффектов интерферонов, по крайней мере, на ранних стадиях болезни [17].

С этим утверждением согласуются полученные нами ранее данные о сохранении у детей с ротавирусной инфекцией на 1–2-е сутки заболевания сывороточных интерферонов- $\alpha$  и - $\gamma$  в пределах нормы, тогда как их индуцированная продукция оказалась

снижена. Это свидетельствовало о недостаточности противовирусного иммунитета в ответ на нагрузку антигенами ротавируса. Исследование в динамике через 5–7 дней не выявило существенных изменений содержания этих цитокинов: уровень сывороточных интерферонов- $\alpha$  и - $\gamma$  не превышал норму, а их индуцированная продукция оставалась сниженной у 75,2 и 80,4% детей соответственно. Такое сохранение дефицита индуцированной продукции интерферонов- $\alpha$  и - $\gamma$  в период ранней реконвалесценции свидетельствует о снижении возможностей интерфероногенеза и длительности иммуносупрессии [6].

Врожденный иммунитет обеспечивает немедленный механизм подавления вирусной репликации и необходим для эффективного адаптивного иммунного ответа на ротавирус. Проведенные на мышах эксперименты показали, что ротавирус запускает продукцию провоспалительных цитокинов, в том числе интерферонов I типа в макрофагах костного мозга, что обеспечивает защиту от этой инфекции [18].

Необходимо отметить, что клетки CD4+ среди всех Т-хелперов являются ключевыми, так как именно они контролируют запуск и клеточно-, и гуморально-опосредованного адаптивного иммунного ответа. Установлено, что клетки CD4+ и антиротавирусные антитела в наибольшей степени способствуют элиминации ротавируса из макроорганизма, при этом клетки CD4+ реализуют этот эффект быстрее, что сопровождается достоверным снижением у детей с ротавирусной инфекцией как данной субпопуляции, так и Т-хелперов в целом, приводя к дисбалансу Т-хелперного ответа и, соответственно, нарушению синтеза цитокинов [19].

Клетки CD4+ важны не только при первичном инфицировании ротавирусом, но и при повторной инфекции, а также при вакцинации [20]. Показано, что у детей в отличие от взрослых при ротавирусной инфекции наблюдается крайне низкий уровень клеток CD4+, секретирующих интерферон- $\gamma$ , и их функциональная активность также мала. *In vitro* установлено противоротавирусное действие интерферона- $\gamma$ , его значение для внекишечного распространения и способность ингибировать репликацию возбудителя [21]. Многими авторами определен более высокий уровень интерферона- $\gamma$  у детей, инфицированных ротавирусом, по сравнению с неинфицированными. Вместе с тем появились данные о способности некоторых штаммов ротавируса «ускользнуть» от воздействия на него иммунной системы, что обычно коррелирует с низким уровнем интерферона- $\gamma$  [22].

Кроме того, ротавирусная инфекция может служить триггером развития сахарного диабета. На мышинной модели установлено, что под воздействием ротавируса дендритные клетки индуцируют активацию Т- и В-лимфоцитов посредством

секреции интерферона I типа. Активация этих дендритных клеток зависит от распознавания РНК ротавируса TLR-7. Такой механизм активации иммунокомпетентных клеток у инфицированных ротавирусом мышей может способствовать ускоренному развитию у них сахарного диабета [23].

Неясна роль мононуклеарных клеток периферической крови в защите организма от ротавируса. На модели ротавирусной инфекции, вызванной у новорожденных макак-резусов, были исследованы изменения экспрессии генов в мононуклеарах периферической крови. Обезьянам внутривенно вводили штамм ротавируса Monkey SA11 (G3P[2]) и дикий штамм ротавируса ZTR-68 человека (G1P[8]). Профилирование генов выявило различия в их функционировании, главным образом связанные с хемокиновыми сигнальными путями и цитокин-цитокиновыми рецепторными взаимодействиями при ротавирусной инфекции. Экспрессия трансферрина и гена *CCL23* была повышена в мононуклеарных клетках периферической крови макак-резусов при их стимуляции штаммами ротавируса обезьян и человека. Обезьяны, инфицированные ротавирусом, имели усиленную и длительную воспалительную реакцию, связанную с активацией хемокиновых лигандов *CCL20*, *CCL23* и *CXCL-1*, в то время как ингибирование экспрессии протеина I класса главного комплекса гистосовместимости служит важным для объяснения ускользания ротавируса от реакции на него иммунной системы. Патологический процесс характеризовался соответствующими изменениями в тонкой кишке с развитием цитокиновых и хемокиновых «бурь» [24].

У детей методами иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции определяли в плазме и мононуклеарах периферической крови антиген и РНК ротавируса. В острый период заболевания ротавирусный антиген был обнаружен у 33,3% пациентов. В период реконвалесценции антигена не наблюдалась, а РНК ротавируса определялась у 4,2% детей, что сопоставимо с группой здоровых (7,7%). При этом отмечалось увеличение доли активированных миелоидных и плазматцитоидных дендритных клеток в острый период относительно периода реконвалесценции и относительно здоровых детей в контрольной группе. Пик активации миелоидных дендритных клеток приходился на 2–4-е сутки от начала болезни, а активация плазматцитоидных дендритных клеток коррелировала с уровнем антигенемии. Высокая распространенность протеина NSP4 в мононуклеарах периферической крови в острый период ротавирусной инфекции (70,8%) указывает на возможную репликацию возбудителя в лейкоцитах, а внекишечное распространение и активация дендритных клеток может иметь значение для эффективности иммунопрофилактики ротавирусной инфекции у детей [25].

Взаимодействие между клетками слизистой оболочки кишечника и иммунокомпетентными клетками при ротавирусной инфекции изучалось в течение нескольких лет, и в настоящее время известно, что врожденные иммунные реакции, вызванные этим вирусом, могут оказывать как положительное, так и негативное воздействие на макроорганизм. Было продемонстрировано, что как естественная ротавирусная инфекция у новорожденных детей, так и заражение мышей этим возбудителем в эксперименте обуславливали активацию TLR-3 в клетках желудочно-кишечного тракта и последующую секрецию провоспалительных цитокинов, что может привести к увеличению локального повреждения тканей и иммунопатологии. Скорректировать иммунный ответ в благоприятную сторону могут пробиотики, обладающие способностью воздействия на TLR-3 и повышающие устойчивость к ротавирусной инфекции [26].

Защитная роль TLR-3 против различных вирусных инфекций, в том числе ротавирусной, доказана в исследовании, проведенном на мышах. У лабораторных животных, не имевших TLR-3, отмечались более высокий уровень вирусной нагрузки и снижение продукции интерферона I типа по сравнению с мышами, обитающими в естественных условиях [27].

Многоцентровые метагеномные исследования показали, что в здоровом кишечнике могут обитать различные резидентные вирусы, однако об их роли в поддержании гомеостаза желудочно-кишечного тракта известно очень мало. На модели колита, индуцированного декстрансульфатом натрия у мышей, установлено, что патологический процесс вызывают изменения как качественного, так и количественного состава вирусов, находящихся в их кишечнике. Симптомы колита значительно уменьшались при введении мышам агонистов TLR-3, TLR-7 или инактивированного ротавируса. Мыши с дефицитом TLR-3 и TLR-7 оказались более восприимчивы к повреждающему действию декстрансульфата натрия на колоноциты. Выделенные из пораженного кишечника мышей плазматцитоидные дендритные клетки вырабатывали  $\beta$ -интерферон способом, зависящим от TLR-3 и TLR-7, что защищало желудочно-кишечный тракт от повреждения и свидетельствовало о важной роли TLR-3- и TLR-7 в механизмах иммунного ответа при подобных состояниях [28].

Механизмы противовирусной защиты были изучены в Японии путем оценки вызванного ротавирусом врожденного иммунного ответа в эксперименте на линии клеток бычьего кишечного эпителия. Установлено, что эти клетки легче инфицируются ротавирусами свиней и бычьих штаммов, в то время как штаммы человека и мышинные штаммы ротавируса обладают таким свойством в меньшей степени. Показано, что в инфицированных ротавиру-



сами клетках происходила опосредованная TLR-3 иммунная реакция с индукцией  $\beta$ -интерферона и регуляцией синтеза провоспалительных цитокинов. Кроме того, авторы отмечают, что дополнительное введение пробиотических штаммов *Bifidobacterium infantis* MCC-12 или *Bifidobacterium breve* MCC-1274 значительно снижает количество ротавируса в инфицированных клетках и дифференцированно модулирует врожденный иммунный ответ на ротавирусную инфекцию, выраженно улучшая синтез  $\beta$ -интерферона [29].

В клетках эпителия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта в острый период ротавирусной инфекции резко повышается уровень экспрессии TLR-3, но не TLR-7, что носит, вероятно, протективный характер. Как показано с помощью биопсии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, у детей старше 5 лет наблюдается достоверно более высокий уровень экспрессии TLR-3, коррелирующий с высокой устойчивостью к ротавирусу. При этом активация TLR-3 сопровождается уси-

лением продукции интерферонов и хемокинов. В то же время инфицирование клеток HT-29 ротавирусом не сопровождается повышением уровня фактора некроза опухоли и интерлейкина-1 [8].

## Заключение

Подводя итог приведенным в данном обзоре литературы фактам, можно сделать вывод, что иммунный ответ при ротавирусной инфекции имеет довольно сложный и к настоящему времени не до конца изученный механизм, в котором ведущая роль все же, несомненно, принадлежит факторам врожденного иммунитета. Генетически опосредованная активация ротавирусом TLR-3 и TLR-7 передается эффекторным иммунокомпетентным клеткам, которые посредством различных цитокинов, в первую очередь интерферонов, защищают организм от повреждающего действия возбудителя и способствуют выздоровлению. Однако ряд сведений о тонких механизмах реализации этого действия имеют противоречивый характер, что требует дальнейшего изучения [30].

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Implementing the new recommendations on the clinical management of diarrhoea: guidelines for policy makers and programme managers. WHO, 2006; 36.
2. Kyu H.H., Pinho C., Wagner J.A., Brown J.C. Global and national burden of diseases and injuries among children and adolescents between 1990 and 2013. Findings from the global burden of disease 2013 study. *JAMA Pediatrics* 2016; 170(3): 267–287. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.4276
3. Moradi-Lakeh M., Shakerian S., Yaghoobi M. Rotavirus infection in children with acute gastroenteritis in Iran: systematic review and meta-analysis. *Int J Prev Med* 2014; 5(10): 1213–1223.
4. Anca I.A., Furtunescu F.L., Plesca D. Hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis in children below five years of age in Romania. *Germes* 2014; 4(2): 30–40. DOI: 10.1159/germs.2014.1053
5. Takemoto M.L., Bahia L., Toscano C.M., Araujo D.V. Systematic review of studies on rotavirus disease cost-of-illness and productivity loss in Latin America and the Caribbean. *Vaccine* 2013; 31(3): 45–57. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.05.031
6. Мазанкова Л.Н., Чеботарева Т.А., Майкова И.Д., Горбунов С.Г. Цитокиновый статус и эффективность цитокинотерапии при ротавирусной инфекции у детей. *Фарматека* 2015; 4: 73–77. [Mazankova L.N., Chebotareva T.A., Maykova I.D., Gorbunov S.G. Cytokine status and effectiveness of cytokinotherapy in rotavirus infection in children. *Farmateka* 2015; 4: 73–77. (in Russ.)]
7. Мазанкова Л.Н., Горбунов С.Г. Диагностика и лечение ротавирусной инфекции у детей раннего возраста. *Фарматека* 2017; 4: 24–28. [Mazankova L.N., Gorbunov S.G. Diagnosis and treatment of rotavirus infection in young children. *Farmateka* 2017; 4: 24–28. (in Russ.)]
8. Абатуров О.Е., Степанова Ю.Ю. Ротавирус-индуцированная активация механизмов защиты адаптивной иммунной системы организма ребенка. *Гастроэнтерология* 2015; 1(55): 56–61. [Abaturov O.Ye., Stepanova Yu.Yu. Rotavirus-induced activation of defense mechanisms of the adaptive immune system of the child's body. *Gastroenterologiya* 2015; 1(55): 56–61. (in Russ.)]
9. Тихомирова О.В., Сергеева Н.В., Сироткин А.К. Вирусные диареи у детей: особенности клинического течения и тактика терапии. *Детские инфекции* 2003; 3: 7–11. [Tikhomirova O.V., Sergeyeva N.V., Sirotkin A.K. Viral diarrhea in children: features of the clinical course and tactics of therapy. *Detskie infektsii* 2003; 3: 7–11. (in Russ.)]
10. Духовлинов И.В., Богомолова Е.Г., Федорова Е.А., Симбирцев А.С. Исследование протективной активности кандидатной вакцины против ротавирусной инфекции на основе рекомбинантного белка FliCVP6VP8. *Медицинская иммунология* 2016; 18(5): 417–424. [Dukhovlinov I.V., Bogomolova E.G., Fedorova E.A., Simbircev A.S. Study of protective activity of candidate vaccine against rotavirus infection based on recombinant protein FliCVP6VP8. *Meditinskaya immunologiya* 2016; 18(5): 417–424. (in Russ.)]
11. Hagbom M. Rotavirus disease mechanisms diarrhea, vomiting and inflammation – how and why? Linköping, Sweden, 2015; 56.
12. Eward J.A., Lopman B.A., Parashar U.D., Bar-Zeev N., Samuel P., Guerrero M.L. et al. Naturally acquired immunity against rotavirus infection and gastroenteritis in children paired reanalyses of birth cohort studies. *J Infect Dis* 2017; 216(3): 317–326. DOI: 10.1093/infdis/jix310
13. Pott J., Stockinger S., Torow N., Smoczek A., Lindner C., McInerney G. et al. Age-dependent TLR3 expression of the intestinal epithelium contributes to rotavirus susceptibility. *PLOS Pathog* 2012; 8(5): e1002670. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002670
14. Uzri D., Greenberg H.B. Characterization of rotavirus RNAs that activate innate immune signaling through the RIG-I-like receptors. *PLoS One* 2013; 8(7): e69825. DOI: 10.1371/journal.pone.0069825
15. Holloway G., Dang V.T., Jans D.A., Coulson B.S. Rotavirus inhibits IFN-induced STAT nuclear translocation by a mechanism that acts after STAT binding to importin- $\alpha$ . *J Gen Virol* 2014; 95(Pt. 8): 1723–1733. DOI: 10.1099/vir.0.064063-0
16. Blutt S.E., Conner M.E. The gastrointestinal frontier: IgA and viruses. *Frontiers Immunol* 2013; 4: 402. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00402

17. Arnold M.M., Sen A., Greenberg H.B., Patton J.T. The battle between rotavirus and its host for control of the interferon signaling pathway. *PLOS Pathog* 2013; 9(1): e1003064. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003064
18. Di Fiore I.J.M., Holloway G., Coulson B.S. Innate immune responses to rotavirus in macrophages depend on MAVS but involve neither the NLRP3 inflammasome nor JNK and p38 signaling pathways. *Virus Res* 2015; 6: 17.
19. Dong H., Qu S., Chen X., Zhu H., Tai X., Pan J. Changes in the cytokine expression of peripheral Treg and Th17 cells in children with rotavirus enteritis. *Exp Ther Med* 2015; 10(2): 679–682. DOI: 10.3892/etm.2015.2511
20. Parra M., Herrera D., Jacome M.F., Mesa M.C., Rodriguez L.S., Guzman C. Circulating rotavirus-specific T-cells have a poor functional profile. *Virol* 2014; 468–470: 340–350. DOI: 10.1016/j.virol.2014.08.020
21. Луцкий А.А., Журков А.А., Лобзин Д.Ю., Рао М., Алексеева Л.А., Мейер М. Интерферон- $\gamma$ : биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа. *Журнал инфектологии* 2015; 7(4): 10–22. [Lutskiy A.A., Zhirkov A.A., Lobzin D.Yu., Rao M., Alekseeva L.A., Meyrer M. Interferon- $\gamma$ : biological function and significance for the diagnosis of cellular immune response. *Zhurnal Infekologii* 2015; 7(4): 10–22. (in Russ.)]
22. Малышев Н.А., Сафонова О.А. Ротавирусная инфекция у детей: особенности иммунного ответа и опыт применения нового релиз-активного препарата. *Медицинский совет* 2016; 7: 70–76. [Malyshev N.A., Safonova O.A. Rotavirus infection in children: features of the immune response and experience in the use of a new release-active drug. *Meditinskij Sovet* 2016; 7: 70–76. (in Russ.)]
23. Pane J.A., Webster N.L., Coulson B.S. Rotavirus activates lymphocytes from nonobese diabetic mice by triggering toll-like receptor 7 signaling and interferon production in plasmacytoid dendritic cells. *PLOS Pathog* 2014; 10(3): e1003998. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003998
24. Zhou Y., Qiao H., Yin N., Chen L., Xie Y., Wu J. et al. Immune and cytokine/chemokine responses of PBMCs in rotavirus-infected rhesus infants and their significance in viral pathogenesis. *J Med Virol* 2019; 91(8): 1448–1469. DOI: 10.1002/jmv.25460
25. Moon S., Wang Y., Dennehy P., Simonsen K.A., Zhang J., Jiang B. Antigenemia, RNAemia and innate immunity in children with acute rotavirus diarrhea. *FEMS Immunol. Med Microbiol* 2012; 64(3): 382–391. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2011.00923.x
26. Villena J., Vizoso-Pinto M.G., Kitazawa H. Intestinal innate antiviral immunity and immunobiotics: beneficial effects against rotavirus infection. *Front Immunol* 2016; 7: 563. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00563
27. Patel M.C., Shirey K.A., Pletneva L.M., Boukhvalova M.S., Garzino-Demo A. et al. Novel drugs targeting toll-like receptors for antiviral therapy. *Future Virology* 2014; 9(9): 811–829. DOI: 10.2217/fvl.14.70
28. Yang J.-Y., Kim M.-S., Kim E., Cheon J.H., Lee Y.-S., Kim Y. et al. Enteric viruses ameliorate gut inflammation via toll-like receptor 3 and toll-like receptor 7-mediated interferon- $\beta$  production. *Immunity* 2016; 44: 889–900. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.03.009
29. Kobayashi H., Kanmani P., Ishizuka T., Miyazaki A., Soma J., Albarracin L. et al. Development of an in vitro immunobiotic evaluation system against rotavirus infection in bovine intestinal epitheliocytes. *Beneficial Microbes* 2017; 8(2): 309–321. DOI: 10.3920/BM2016.0155
30. Маянский Н.А., Маянский А.Н., Куличенко Т.В. Ротавирусная инфекция: эпидемиология, патология, вакцинапрофилактика. *Вестник РАМН* 2015; 1: 47–55. [Mayanskiy N.A., Mayanskiy A.N., Kulichenko T.V. Rotavirus infection: epidemiology, pathology, vaccination. *Vestnik RAMN* 2015; 1: 47–55. (in Russ.)]

Поступила: 12.10.2019

Received on: 2019.10.12

**Конфликт интересов:**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

**Conflict of interest:**

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.