

Роль TLR-3 в течении и исходах ротавирусной инфекции у детей раннего возраста

С. Г. ГОРБУНОВ, Л. Н. МАЗАНКОВА, А. Н. ОСЬКИН

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Минздрава России, Москва, Россия

Установлено, что клиническая картина ротавирусной инфекции у детей раннего возраста с исходно низким количеством иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих TLR-3, существенно не отличается от таковой у пациентов с исходно большим количеством клеток, экспрессирующих TLR-3. При анализе проводимого лечения оказалось, что антибактериальную терапию из-за активации бактериальной микрофлоры применяли только детям с исходно низким количеством иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих TLR-3. В этой же группе пациентов при катамнестическом наблюдении в течение 6–12 месяцев после перенесенной ротавирусной инфекции отмечалось развитие atopического дерматита и пищевой аллергии.

Ключевые слова: ротавирусная инфекция, TLR-3, клиническая картина, исходы заболевания, дети раннего возраста

The role of TLR-3 in the course and outcomes of rotavirus infection in infants

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

Russian Medical Academy of Continuiug Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

It was found that the clinical picture of rotavirus infection in infants with an initially low number of immunocompetent cells expressing TLR-3 does not differ significantly from that of patients with an initially large number of cells expressing TLR-3. When analyzing the treatment, it turned out that antibacterial therapy due to the activation of bacterial microflora was used only in children with an initially low number of immunocompetent cells expressing TLR-3. In the same group of patients, the development of atopical dermatitis and food allergies was noted during catamnestic observation for 6–12 months after rotavirus infection.

Keywords: rotavirus infection, TLR-3, clinical picture, disease outcomes, infants

Для цитирования: Горбунов С.Г., Л.Н. Мазанкова, А.Н. Оськин. Роль TLR-3 в течении и исходах ротавирусной инфекции у детей раннего возраста. Детские инфекции. 2022; 21(3):5-9. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-3-5-9

For citation: Gorbunov S.G., L.N. Mazankova, A.N. Os'kin. The role of TLR-3 in the course and outcomes of rotavirus infection in infants. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2022; 21(3):5-9. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-3-5-9

Информация об авторах:

Горбунов Сергей Георгиевич (Gorbunov S.), д.м.н., профессор кафедры детских инфекционных болезней РМАНПО Минздрава России; gsgsg70@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6335-0487>

Мазанкова Людмила Николаевна (Mazankova L.), д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских инфекционных болезней РМАНПО Минздрава России; mazankova@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0895-6707>

Оськин Александр Николаевич (Os'kin A.), аспирант кафедры детских инфекционных болезней РМАНПО Минздрава России; o_alksandr@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2254-786X>

Ротавирусная инфекция является наиболее частой среди острых кишечных инфекций (ОКИ) у детей, особенно раннего возраста. По данным Роспотребнадзора, в Москве за 2021 год зарегистрировано 2055 случаев ротавирусной инфекции у детей первых 2-х лет жизни, что составило 41,5% от общего количества заболеваний у пациентов с рождения до 17 лет включительно. Такой высокий удельный вес заболеваемости в данной возрастной группе диктует необходимость внедрения в практику как можно более ранней специфической профилактики ротавирусной инфекции, что согласуется с позицией Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ).

С 2014 года вакцинация против этого заболевания включена в Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям, в нашей стране официально зарегистрировано несколько вакцин, что, безусловно, должно способствовать снижению заболеваемости детей ротавирусной инфекцией. Однако массовая иммунизация пока находится лишь в самой начальной стадии, поэтому в настоящее время данная нозологическая форма остается весьма актуальной для педиатрической службы и здравоохранения в целом [1].

К сожалению, значение ротавирусной инфекции для клинической практики не исчерпывается лишь острым

периодом заболевания, поскольку известно о формировании в последующем в ряде случаев поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) различного характера [2, 3]. Во многом причиной неблагоприятных исходов и последствий ротавирусной инфекции у детей является состояние их иммунной системы, в частности клеточного звена, обеспечивающего 1-ю линию защиты от различных микроорганизмов. Подтверждением этому служит тот факт, что необходимое для защиты макроорганизма от патогенов количество плазмациотов наблюдается лишь ко 2-му году жизни [4].

Важнейшими из Т-хелперов, выполняющими протективную функцию, являются CD4+ клетки, которые способствуют формированию клеточного и гуморально-опосредованного адаптивного иммунного ответа. Именно они наряду с антителами к ротавирусу способствуют элиминации возбудителя, в результате чего их количество, как и Т-клеток целом, у детей существенно уменьшается, приводя к дисбалансу Т-хелперного ответа [5]. Значение CD4+ клеток весьма велико не только в случае первичного инфицирования ротавирусом, но и при повторных заболеваниях данной нозологической формой, а также для выработки иммунитета при введении антиротавирусных вакцин [6]. Известно, что у детей в отличие от взрослых количество и функци-

ональная активность CD4+ клеток, способствующих продукции γ -интерферона, при ротавирусной инфекции снижены [7].

CD4+ клетки, наряду с моноцитами, макрофагами и дендритными клетками экспрессируют особые рецепторы, получившие название toll-like (TLR), которые способны распознавать среди прочих микроорганизмов РНК-содержащие вирусы, включая ротавирус. Существует несколько типов TLR, при этом особенно важными для распознавания ротавируса являются TLR-3, обеспечивающие адекватный врожденный и адаптивный иммунный ответ на этот микроорганизм. Лигандом TLR-3 является двухцепочечная вирусная РНК. Активация данного вида рецепторов приводит к выработке интерферона I типа, что в итоге формирует противовирусный и провоспалительный ответ цитокинов и запускает каскад адаптивных иммунных реакций, позволяя отнести TLR-3 к одним из наиболее значительных модуляторов клеточного звена иммунитета [8].

Влияние TLR-3 на течение ротавирусной инфекции показано до настоящего времени лишь в единичных клинических и экспериментальных зарубежных работах. Так, например, в совместном исследовании специалистов из Аргентины и Японии установлено, что активация TLR-3 в клетках ЖКТ у новорожденных детей при естественном течении ротавирусной инфекции и инфицированных ротавирусом мышей вела к повышению уровня провоспалительных цитокинов и увеличению локального повреждения тканей [9]. При биопсии энтероцитов двенадцатиперстной кишки в острый период ротавирусной инфекции у детей старше 5 лет обнаружено значительное увеличение экспрессии TLR-3, коррелировавшее с высокой устойчивостью к ротавирусу и имевшее, следовательно, протективную роль [10].

Экспериментальные мыши с отсутствием TLR-3 имели более высокую нагрузку ротавирусом относительно животных, находившихся в естественных условиях [11]. Поражение толстой кишки было менее выражено на фоне введения мышам агонистов TLR-3 или инактивированного ротавируса. У животных с дефицитом этих рецепторов альтерация колоноцитов декстрансульфатом натрия оказалась, напротив, более выражена. Плазмацитоидные дендритные клетки в пораженном ЖКТ мышей с участием TLR-3 синтезировали β -интерферон, что защищало слизистую оболочку от дальнейшего повреждения [12]. В бычьих энтероцитах инфицированных ротавирусом также наблюдается индукция синтеза β -интерферона и провоспалительных цитокинов в результате экспрессии TLR-3 [13].

Приведенные выше факты послужили теоретическим обоснованием цели настоящего исследования, заключающейся в установлении роли TLR-3 как предиктора неблагоприятного течения постротавирусного периода.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением в ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского» ДЗМ и ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Баш-

ляевой» ДЗМ в 2020–2021 гг. находилось 20 детей от 1 месяца до 3 лет с ротавирусной инфекцией, из которых выделили детей с исходно высоким и низким количеством клеток, экспрессирующих TLR-3. Среднее количество иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих TLR-3, принимавшееся за условную норму ($0,6 \pm 0,1$ в абсолютном выражении), определялось у 20 пациентов без инфекционной патологии и отягощенного преморбидного фона, госпитализированных в соматические отделения указанных стационаров с неврологической и кардиологической патологией. Эта группа была сопоставимой по полу и возрасту с наблюдаемой группой детей. Диагноз ротавирусной инфекции устанавливался путем обнаружения в фекалиях РНК ротавируса методом ПЦР и антигена данного микроорганизма методом иммунохроматографии в лабораториях указанных стационаров.

Субпопуляции иммунокомпетентных клеток определялись в венозной крови методом проточной цитометрии на приборе «Navios™ BC» с использованием реагентов фирмы «Beckman Coulter» сотрудниками кафедры клинической лабораторной диагностики Академического образовательного центра ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (проф. С.А. Луговская, доц. Е.В. Наумова, доц. М.Е. Почтарь) у пациентов с ротавирусной инфекцией дважды (при поступлении и в динамике при выписке из стационара), а у детей без инфекционной патологии однократно. Кроме того, в острый период заболевания всем детям с ротавирусной инфекцией проводилось общеклиническое динамическое обследование, клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, ионограмма, определение кислотно-щелочного состояния (КЩС), копрограмма, УЗИ органов брюшной полости, по показаниям пациенты консультированы аллергологом, оториноларингологом.

У всех обследуемых детей исключались сопутствующие тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации, наследственные генетические заболевания, иммунодефицитные состояния, а также прием антибактериальных и/или иммуномодулирующих препаратов, пробиотиков за 1 месяц до настоящего исследования. Пациенты с ротавирусной инфекцией получали лечение согласно официально утвержденным стандартам и клиническим рекомендациям. Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом.

После выписки из стационара за пациентами, перенесшими ротавирусную инфекцию, устанавливалось катамнестическое наблюдение в течение 6–12 месяцев, на протяжении которого у них оценивались консистенция стула и наличие в нем патологических примесей, регистрировались эпизоды острых респираторных инфекций (ОРИ), в том числе повторных, аллергических заболеваний и патологии со стороны ЖКТ.

Количественные признаки выражали в виде среднего значения показателей (M) и стандартной ошибки (m). Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы STATISTICA 8.0 для

связанных и независимых выборок с использованием χ^2 критерия Пирсона. Различия считались достоверными при уровне $p < 0,05$ и менее.

Результаты и их обсуждение

Из 20 детей с ротавирусной инфекцией у 17 оказалось исходно малое количество иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих TLR-3 (1-я группа), и у 3 — исходно большое их количество (2-я группа), что и послужило критерием их разделения. При анализе длительности клинических симптомов заболевания оказалось, что лихорадка у пациентов в 1-й группе продолжалась почти на 1 сутки дольше ($3,3 \pm 0,7$ относительно $2,4 \pm 0,4$ суток, $p = 0,29$, различия статистически недостоверны), при этом ее уровень вне зависимости от исходного количества экспрессирующих TLR-3 клеток был практически одинаков — около 38°C . Рвота, наоборот, несколько дольше наблюдалась во 2-й группе ($2,4 \pm 0,5$ против $1,7 \pm 0,3$ суток, $p = 0,61$) и была более частой — $5,9 \pm 1,1$ относительно $4,3 \pm 1,9$ раз/сутки, но, как и в предыдущем случае, статистической разницы при этом не отмечалось ($p = 0,56$). Метеоризм немного дольше беспокоил пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й — $3,3 \pm 0,3$ относительно $2,5 \pm 0,4$ суток ($p = 0,41$, различия статистически недостоверны). Симптомы, свидетельствующие о степени эксикоза (сухость кожи, губ и языка, снижение тургора мягких тканей, жажда, олигурия), длительность абдоминального синдрома и диареи, максимальная частота стула в течение суток в обеих группах оказались практически идентичны (табл. 1).

В клиническом анализе крови при поступлении в стационар у детей в 1-й группе относительное количество лимфоцитов было ниже, чем во 2-й группе ($25,9 \pm 4,2\%$ против $34,3 \pm 16,4\%$), что согласуется с критерием

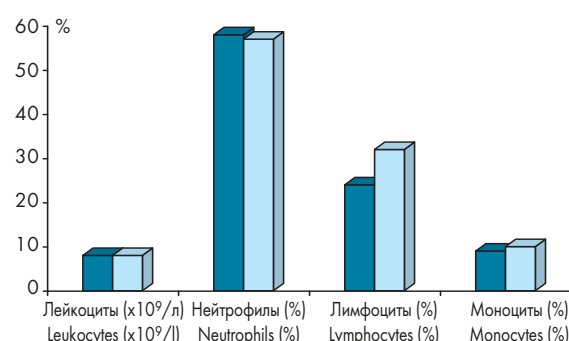


Рисунок 1. Гемограмма пациентов с ротавирусной инфекцией, имеющих исходно различное количество клеток, экспрессирующих TLR-3 (достоверных различий нет)

Figure 1. Hemogram of patients with rotavirus infection with initially different numbers of cells expressing TLR-3

разделения пациентов на группы, поскольку основными иммунокомпетентными клетками, экспрессирующими TLR-3, являются именно лимфоциты, а именно CD4+ клетки (рис. 1).

При анализе лечения, проводимого детям в острый период ротавирусной инфекции, получены следующие данные. Только дети в 1-й группе получали антибиотики из группы цефалоспоринов III поколения в среднем в течение $2,9 \pm 0,6$ суток (рис. 2). Показанием к их назначению при ротавирусной инфекции служило присоединение у некоторых пациентов бактериальной флоры. Это выражалось в появлении в стуле примеси зелени и слизи на 2–3-й день с момента госпитализации у части детей с исходно малым количеством иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих TLR-3. На наш взгляд, такая ситуация вполне логична, поскольку дефицит клеток с TLR-3 свидетельствует о развитии иммуносупрессии, которая способствует активации в ЖКТ раз-

Таблица 1. Длительность основных клинических симптомов ротавирусной инфекции у детей с различным количеством клеток, экспрессирующих TLR-3

Table 1. Duration of the main clinical symptoms of rotavirus infection in children with different numbers of TLR-3 expressing cells

Клинический симптом (сутки) Clinical symptom (days)	Группа пациентов / Patient group	
	1-я / 1-st (n = 17)	2-я / 2-nd (n = 3)
Лихорадка / Fever	$3,3 \pm 0,7$	$2,4 \pm 0,4$
Интоксикация / Intoxication	$3,0 \pm 0,0$	$3,1 \pm 0,2$
Сухость губ, языка / Dry lips, tongue	$2,3 \pm 0,7$	$2,2 \pm 0,2$
Сухость кожи / Dry skin	$2,0 \pm 0,6$	$2,3 \pm 0,2$
Снижение тургора тканей / Reduction of tissue turgor	$2,3 \pm 0,3$	$1,9 \pm 0,2$
Жажда / Thirst	$2,3 \pm 0,3$	$2,3 \pm 0,2$
Рвота / Vomiting	$1,7 \pm 0,3$	$2,4 \pm 0,5$
Боли в животе / Abdominal pain	$1,0 \pm 1,0$	$0,6 \pm 0,4$
Метеоризм / Flatulence	$3,3 \pm 0,3$	$2,5 \pm 0,4$
Диарея / Diarrhea	$5,7 \pm 0,7$	$5,5 \pm 0,2$
Олигурия / Oliguria	$1,3 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,2$

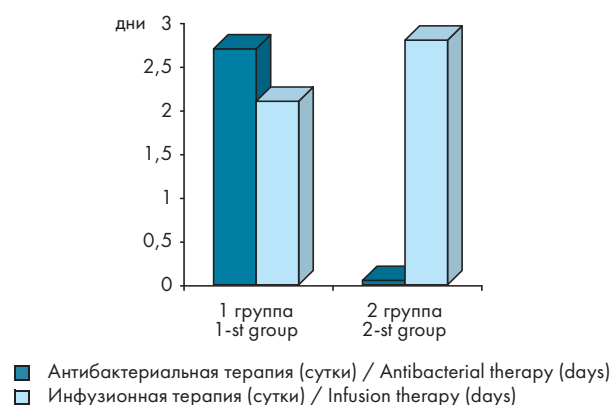


Рисунок 2. Длительность антибактериальной и инфузионной терапии у пациентов с ротавирусной инфекцией, имеющих исходно различное количество клеток, экспрессирующих TLR-3 (* — $p < 0,05$ по χ^2 критерию Пирсона к 1-й группе)
Figure 2. Duration of antibacterial and infusion therapy in patients with rotavirus infection with initially different numbers of TLR-3 expressing cells

личной патогенной и условно-патогенной микрофлоры, что утяжеляет течение основного заболевания. Во 2-й группе показаний к назначению антибиотиков не было. Достоверных различий в продолжительности инфузионной регидрационной терапии между группами не отмечалось ($p = 0,42$). Это соотносится с одинаковой выраженностью обезвоживания у пациентов в обеих группах.

При катamnестическом наблюдении за реконвалесцентами ротавирусной инфекции было установлено, что жидкий стул после выписки из стационара сохранялся чаще в 1-й группе, при этом патология со стороны ЖКТ в виде реактивной панкреатопатии чаще формировалась во 2-й группе, но достоверных различий по этим

показателям не было ($p = 0,66$ и $0,76$, соответственно). Патологические примеси в кале в виде слизи и непереваренных комочков отмечались примерно с одинаковой частотой в обеих группах. Эпизоды ОРВИ в анамнезе встречались до 2/3 реконвалесцентов ротавирусной инфекции, независимо от количества у них иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих TLR-3, а повторные случаи ОРВИ наблюдались в 2 раза чаще во 2-й группе, но эти различия были недостоверны ($p = 0,56$). Достоверным оказалось формирование в анамнезе аллергопатологии в виде атопического дерматита и пищевой аллергии лишь у $17,6 \pm 9,5\%$ пациентов 1-й группы (табл. 2).

Данные литературы свидетельствуют о том, что перенесенная в раннем детском возрасте ротавирусная инфекция способствует нарастанию IgE-опосредованной сенсибилизации организма и развитию атопии [14], что согласуется с полученными в нашем исследовании результатами. Негладкое течение катamnестического периода у пациентов с низким количеством клеток, экспрессирующих TLR-3, возможно, обусловлено значительной вирусной нагрузкой по сравнению с пациентами, у которых количество этих клеток исходно высокое [15]. Нельзя исключить и роль возрастного фактора. Как показано J. Potl и соавторами, у детей раннего возраста наблюдается более низкий уровень экспрессии TLR-3 по сравнению со взрослыми [16]. «Порочный круг» замыкается в результате того, что низкая экспрессия TLR-3 способствует большей восприимчивости к ротавирусной инфекции [17].

Заключение

Несмотря на отсутствие достоверных различий в клиническом течении ротавирусной инфекции у детей раннего возраста с исходно различным количест-

Таблица 2. Результаты катamnестического наблюдения за детьми, перенесшими ротавирусную инфекцию, с различным количеством клеток, экспрессирующих TLR-3

Table 2. The results of catamnestic observation of children who have undergone rotavirus infection with a different number of cells expressing TLR-3

Показатели (%) Indicators (%)	Группа пациентов / Patient group	
	1-я / 1-st (n = 17)	2-я / 2-nd (n = 3)
Жидкий стул после выписки Loose stools after discharge	$52,9 \pm 12,5$	$33,3 \pm 27,2$
Патологические примеси в стуле Pathological impurities in the stool	$29,4 \pm 11,4$	$33,3 \pm 27,2$
Эпизоды ОРВИ Episodes of ARI	$58,8 \pm 10,0$	$66,7 \pm 33,3$
Повторные эпизоды ОРВИ Repeated episodes of ARI	$17,6 \pm 9,5$	$33,3 \pm 27,2$
Эпизоды аллергических заболеваний Episodes of allergic diseases	$17,6 \pm 9,5$	$0,0 \pm 0,0^*$
Патология ЖКТ Pathology of GIT	$11,8 \pm 8,1$	$33,3 \pm 27,2$

* — $p < 0,05$ по χ^2 критерию Пирсона к 1-й группе

вом иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих TLR-3, включение в комплекс терапевтических мероприятий антибактериальных препаратов, вероятно, из-за присоединения бактериальной флоры на фоне развившейся иммуносупрессии, потребовалось лишь в группе пациентов с исходно низким количеством клеток, которые экспрессируют TLR-3. В анамнезе только у этих детей формировались аллергические заболевания, что может иметь причинно-следственную связь с перенесенной ротавирусной инфекцией.

Следовательно, исходно низкое количество иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих TLR-3, может приводить к неблагоприятному течению постротавирусного периода и является предиктором, позволяющим определять такой прогноз. Таким образом, при анализе полученных данных становится очевидной необходимость поиска методов коррекции выявленных нарушений, одним из которых могло бы быть использование интерферонотерапии, способствующей активации иммунокомпетентных клеток, в том числе и экспрессирующих TLR-3.

Литература/References:

- Kyu H.H., Pinho C., Wagner J.A. et al. 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.
- Crawford S.E., Ramani S., Tate J.E. et al. Rotavirus infection. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017; 3(17083):1–16. DOI: 10.1038/nrdp.2017.83
- Ермоленко К.Д., Гончар Н.В., Лобзин Ю.В. Механизмы формирования постинфекционной гастроэнтерологической патологии у детей — реконвалесцентов ротавирусной инфекции. *Журнал инфектологии*. 2020; 12(5):56–61. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-5-56-61. [Ermolenko K.D., Gonchar N.V., Lobzin Yu.V. Post-infectious gastroenterological pathology's mechanisms in children with rotavirus infection. *Zhurnal Infektologii=Journal Infectology*. 2020; 12(5):56–61. (In Russ.)]
- 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. DOI: 10.15789/1563-0625-2016-5-417-424. [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. *Meditsinskaya Immunologiya=Medical Immunology*. 2016; 18(5):417–424. (In Russ.)]
- 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.
- 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. *Virology*. 2014; 468–470:340–350. DOI: 10.1016/j.virol.2014.08.020.
- Луцкий А.А., Жирков А.А., Лобзин Д.Ю., Рао М., Алексеева Л.А., Мейерер М. Интерферон-γ: 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-γ: biological function and significance for the diagnosis of cellular immune response. *Zhurnal Infektologii=J. Infectology*. 2015; 7(4):10–22. (In Russ.)]
- Xu J., Yang Y., Sun J., Ding Y., Su L., Shao C., Jiang B. Expression of Toll-like receptors and their association with cytokine responses in peripheral blood mononuclear cells of children with acute rotavirus diarrhoea. *Clin. Exp. Immunol*. 2006; 144(3):376–81. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2006.03079.x.
- 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.
- 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=Gastroenterology*. 2015; 1(55):56–61. (In Russ.)]
- Patel M.C., Shirey K.A., Pletneva L.M., Boukhalova M.S., Garzino-Demo A., Vogel S.N., Blanco J.C.G. Novel drugs targeting toll-like receptors for antiviral therapy. *Future Virology*. 2014; 9(9):811–829. DOI: 10.2217/fvl.14.70.
- Yang J.-Y., Kim M.-S., Kim E., Cheon J.H., Lee Y.-S., Kim Y., Lee S.-H., Seo S.-U., Shin S.-H., Choi S.S., Kim B., Chang S.-Y., Ko H.-J., Bae J.-W., Kweon M.-N. Enteric viruses ameliorate gut inflammation via toll-like receptor 3 and toll-like receptor 7 — mediated interferon-β production. *Immunity*. 2016; 44:889–900. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.03.009.
- Kobayashi H., Kanmani P., Ishizuka T., Miyazaki A., Soma J., Albarracin L., Suda Y., Nuchi T., Aso H., Iwabuchi N., Xiao J.-Z., Saito T., Villena J., Kitazawa H. 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.
- Reimerink J., Stelma F., Rockx B., Brouwer D., Stobberingh E., van Ree R., Dompeling E., Mommers M., Thijs C., Koopmans M. Early-life rotavirus and norovirus infections in relation to development of atopic manifestation in infants. *Clin. Exp. Allergy*. 2009; 39(2):254–60. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.03128.x
- Patel M.C., Shirey K.A., Pletneva L.M., Boukhalova M.S., Garzino-Demo A., Vogel S.N., Blanco J.C. Novel Drugs Targeting Toll-like Receptors for Antiviral Therapy. *Future Virology*. 2014; 9(9):811–829. DOI: 10.2217/fvl.14.70.
- Pott J., Stockinger S., Torow N., Smoczek A., Lindner C., McInerney G., Bäckhed F., Baumann U., Pabst O., Bleich A., Hornef M.W. Age-dependent TLR3 expression of the intestinal epithelium contributes to rotavirus susceptibility. *PLoS Pathog*. 2012; 8(5): e1002670. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002670.
- Günaydin G., Nordgren J., Svensson L., Hammarström L. Mutations in toll-like receptor 3 are associated with elevated levels of rotavirus-specific IgG antibodies in IgA-deficient but not IgA-sufficient individuals. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2014; 21(3):298–301. DOI: 10.1128/CVI.00666-13.

Статья поступила 26.04.22

Конфликт интересов: авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.
Conflict of interest: the authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.