



УДК 616.34-002+576.8097.31/616-008



АБАТУРОВ О.Є., СТЕПАНОВА Ю.Ю.

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»

РОТАВІРУС-ІНДУКОВАНА АКТИВАЦІЯ МЕХАНІЗМІВ ЗАХИСТУ АДАПТИВНОЇ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ОРГАНІЗМУ ДИТИНИ

Резюме. В огляді висвітлено сучасні уявлення про участь адаптивної імунної системи в саногенезі ротавірусної інфекції. Показано, що провідним компонентом механізмів неспецифічного захисту організму, що беруть участь у розвитку ротавірусної інфекції, є Toll-подібні (TLR) і RIG-подібні рецептори (RLR). Активізація TLR і RLR обумовлює розвиток запального процесу й індукцію синтезу антимікробних пептидів.

Ключові слова: діти раннього віку, ротавірусна інфекція, адаптивна імунна система.

Вступ

У структурі інфекційної захворюваності дітей, особливо в ранньому дитячому періоді, одне з пріоритетних місць стабільно займають гострі кишкові інфекції. Щорічно у світі реєструється приблизно 1,4 млрд випадків гострої діареї у дітей перших п'яти років життя. 475 млн випадків з них припадає на дітей першого року життя [28; 31]. В етіологічній структурі гострих гастроентеритів частка вірус-асоційованих інфекцій становить 30–50 %. Збудниками діарейних захворювань у 24,0–35,5 % випадків є ротавіруси, у 17,6–24,1 % — норовіруси, у 19,1 % — аденовіруси, у 3,7–8,9 % — астровіруси [4; 8].

Серед вірус-асоційованих діарей у дітей за частотою зустрічальності лідирує ротавірусна інфекція, особливо в дітей раннього віку [22; 24; 45].

До 3–5-річного віку всі діти переносять ротавірусну інфекцію хоча б один раз [3; 45; 47]. Ймовірно, декілька епізодів ротавірусної інфекції в перші роки життя не є винятком. Встановлено, що вперше перенесена ротавірусна інфекція, як правило, перебігає з більш вираженою тяжкістю, ніж повторні епізоди. Так, частота середньотяжких та тяжких форм діареї зменшується в дітей із повторною ротавірусною інфекцією, а її третій епізод найчастіше перебігає безсимптомно [43; 56].

Більша частина випадків ротавірусної інфекції перебігає в легкій формі, однак за відсутності адекватних лікувальних заходів стан дітей може швидко погіршуватись і закінчитися смертю [6]. На підставі аналізу даних за 2008 рік Jacqueline E. Tate та співавт. [9] показали, що ротавірусна інфекція стала причиною 453 000 смертей дітей молодшого віку, що становило 5 % від усіх летальних випадків. З огляду на серйозність соціально-медичної проблеми ротавірусної інфекції з 2008 року Всесвітня організація охорони здоров'я здійснює координацію Глобальної мережі стеження за ротавірусною інфекцією. У листопаді 2013 року стратегічна консультативна група експертів ВООЗ з імунізації (SAGE) схвалила висновки та рекомендації, зроблені групою з використання протиротавірусної вакцини, і відзначила потенційні можливості використання даної мережі як платформи для оцінки ефективності інших вакцин [58].

У Європі з приводу ротавірусної інфекції по допомогу звертається близько 25 млн пацієнтів перших 5 років життя. З них 2 млн госпіталізуються. Це істотно знижує якість життя інфікованих дітей та їх батьків і призводить до значних економічних витрат [34; 42].

© Абатуров О.Є., Степанова Ю.Ю., 2015

© «Гастроентерологія», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

Останнім часом активно вивчається участь адаптивної імунної системи в саногенезі ротавірусної інфекції. Проте отримані дані носять розрізнений і часто суперечливий характер. Незважаючи на досягнення в розумінні патогенезу ротавірусної інфекції, багато процесів елімінації вірусного агента, обумовлені функціонуванням механізмів неспецифічного захисту, залишаються недостатньо вивченими.

Коротка характеристика ротавірусу

Ротавіруси належать до родини *Reoviridae*, роду *Rotavirus*. На підставі антигенних властивостей і відмінностей амінокислотної послідовності молекули структурного протеїну VP6 ротавіруси розділені на серогрупи (або види) А, В, С, D, E, F, H [46; 53]. Патогенними для людини є серогрупи А, В і С. Найбільш часто (у 98 %) гострий вірусний гастроентерит у людини асоційований із ротавірусами серогрупи А. Дана серогрупа переважно викликає захворювання у дітей до п'ятирічного віку [11]. У дорослих спостерігаються вірусні гастроентерити, викликані ротавірусами серогрупи В (ADRV) [27]. Спалахи гастроентериту, викликані ротавірусами серогрупи С, як правило, носять епізодичний характер і пов'язані з порушеннями санітарно-гігієнічних норм у громадських установах [51].

Геном ротавірусів складається з 11 фрагментів дволанцюгової рибонуклеїнової кислоти (длРНК) та 3 білкових оболонок. Поверхневу оболонку утворюють два білки, що визначають серотипи вірусу (G і P-типи) і є головними антигенами. Патогенними для людини визначено 11 P-типів та 10 G-типів ротавірусу [7].

Неспецифічні механізми захисту

У розпізнаванні патоген-асоційованих молекулярних структур (PAMP) вірусів беруть участь кілька типів образ-розпізнавальних рецепторів — Toll-подібні рецептори (TLR), NOD-подібні рецептори (NLR) і RIG-подібні рецептори (RLR) [2; 60]. Основними сенсорами неспецифічної системи захисту PAMP-ротавірусів є TLR і RLR. Рецептори TLR3 і RLR розпізнають молекули длРНК, а TLR7 і TLR8 — одноланцюгової РНК (олРНК). Сигнал збудження з ендосомних TLR7, TLR8 передається за допомогою адаптерної молекули MyD88, з TLR3 — за допомогою адаптерної молекули TRIF, з RLR — за допомогою адаптерної молекули IPS-1/MAVS. Ліганд-опосередкована активація обох TLR- і RLR-асоційованих сигнальних шляхів призводить до активації факторів транскрипції NF- κ B, IRF, мітоген-активованих протеїнкіназ, що індукують транскрипцію прозапальних, противірусних генів та генів, що кодують антимікробні пептиди [39; 41]. Так, у дітей до другої доби ротавірусної інфекції спостерігається вірогідне підвищення концентрації інтерферону (IFN) α [44].

Ротавірусні нуклеїнові кислоти можуть бути розпізнані мембранозв'язаними TLR і цитоплазматичними RLR епітеліоцитів тонкого кишечника. Збудження TLR3 призводить до активації адаптерної молекули TRIF, що індукує сигнальні шляхи, фосфорилує фак-

тори транскрипції IRF3 і NF- κ B. Активація RLR супроводжується порушенням адаптерної молекули IPS-1, що рекрутує компоненти сигнального комплексу, а також обумовлює транслокацію IRF3 і NF- κ B в ядро клітини, де вони зв'язуються з промотором IFN- β гена разом із c-Jun/ATF-2, формують енхансеосому та ініціюють транскрипцію матричної РНК (мРНК) IFN- β . IFN- β індукуює синтез фактора транскрипції IRF7, який збуджує синтез IFN- α генів. Інтерферон-індуцибельна протеїнкіназа, що активується длРНК (PKR), взаємодіє з длРНК ротавірусу, фосфорилує сериновий залишок у 51-му положенні молекули фактора ініціації трансляції eIF2 α і перешкоджає ініціації трансляції [49].

Представниками TLR, що беруть участь у рекогніції PAMP-ротавірусів, були ідентифіковані TLR3, TLR7 [49].

У клітинах кишкового епітелію в гострий період захворювання різко підвищується рівень експресії TLR3, але не TLR7 і RLR. Цілком імовірно, що посилення експресії TLR3 ентероцитами носить протективний характер. На підставі дослідження біопсій слизової оболонки дванадцятипалої кишки було встановлено, що у дітей старше 5-річного віку спостерігається вірогідно вищий рівень експресії TLR3, який корелював із підвищеною резистентністю до ротавірусної інфекції. Збудження TLR3 супроводжується посиленням продукції інтерферонів та хемокінів. Зокрема, при ротавірусній інфекції посилюється TRIF-залежна продукція хемокінів CCL5/RANTES, CXCL10/IP-10 і CXCL8/IL-8, які рекрутують імунокомпетентні ефektorні клітини в уражену локалі епітелію, обумовлюючи елімінацію вірусних агентів. Максимальний рівень продукції CCL5/RANTES, CXCL10/IP-10 і CXCL8/IL-8 ротавірус-інфікованими клітинами спостерігається з 24-ї до 48-ї години з моменту інфікування [10; 59]. У той же час інфікування HT-29 клітин ротавірусом не супроводжується посиленням продукції фактора некрозу пухлини (TNF) α , інтерлейкіну (IL) 1 α , IL-1 β [25].

Основними компонентами механізму внутрішньоклітинного розпізнавання ротавірусних РНК є RLR — RIG-I, MDA5. Встановлено, що длРНК порівняно з іншими формами нуклеїнових кислот (олРНК і ДНК) є значно потужнішим індуктором механізмів інтерферонової відповіді [15; 18; 50; 55; 60].

Інтерферони I і III типів відіграють визначальну роль у противірусному захисті організму. IFN I типово реалізують свою дію, збуджуючи гетеродимерний рецепторний комплекс IFNAR, що активує Jak/STAT сигнальний шлях і експресію ISG, які забезпечують противірусний захист [52]. Сімейство IFN III типу складається з трьох представників — IFN- λ 1/IL29, IFN- λ 2/IL28A і IFN- λ 3/IL28B, які зв'язуються з гетеродимерним рецептором IL28R, утвореним IL28R α і IL10R β ланцюгами. У той час як рецептори типу I IFN присутні на більшості, якщо не на всіх ядерних клітинах, функціональні рецептори IFN III типу переважно експресуються на епітеліальних клітинах [35]. Низький рівень відповіді епітеліоцитів кишечника на дію IFN I типу обумовлений лімітованою експресією IFNAR. Тому як ендогенно, так і екзогенно введені IFN I типу

практично не впливають на перебіг ротавірусної інфекції [36; 48].

Встановлено, що епітелій тонкого кишечника у відповідь на ротавірусну інтервенцію більшою мірою продукує IFN- λ , ніж IFN I типу. Причому IFNAR1-дефіцитні миші не проявляють підвищеної сприйнятливості до ротавірусу, а миші, позбавлені рецепторів до IFN- λ , високо сприйнятливі до ротавірусної інфекції. Продукція IFN- λ і експресія ISG15 в умовах високої вірусної реплікації не залежить від активності TLR3/TRIF-асоційованих сигнальних шляхів, а, ймовірно, обумовлена збудженням RLR. Продукція IFN- λ здійснюється STAT1-залежним механізмом, так як реплікація ротавірусів значно вища у STAT1-дефіцитних порівняно з IFNAR1-дефіцитними мишами. Внесок IFN- λ , що продукується епітеліоцитами слизової оболонки кишечника, у противірусний захист не може бути компенсований дією IFN- α/β [35; 36; 50]. Однак не можна недооцінювати дію IFN I типу. З активністю їх продукції пов'язані клональна експансія CD8⁺ T-клітин і розвиток гуморального імунітету [21; 26].

Таким чином, 11 дЛРНК і 11 мРНК ротавірусу, збуджуючи TLR3, TLR7, RIG-I, MDA, індукують інтерферонову відповідь. Однак ротавірус-інфіковані клітини, як правило, продукують IFN у відносно невеликих обсягах. Основна противірусна активність неспецифічних механізмів захисту при ротавірусній інфекції обумовлена переважно ефектами IFN- λ . Низький рівень експресії рецепторів IFN I типу ентероцитами лежить в основі неефективності терапії препаратами інтерферону. Збудження ентероцитів призводить до продукції хемокинів і інтерлейкінів, вплив яких предетермінує умови специфічної імунної відповіді [36].

Інфікування ротавірусом імуноцитів змінює спектр продукованих цитокінів, обумовлюючи розвиток запального процесу. Так, встановлено, що інфіковані ротавірусом макрофаги продукують хемокин CXCL2/MIP2, який індукує хемотаксис нейтрофілів у зону ураження [40].

Ротавірусний протеїн NSP4 викликає експресію індубельної синтази монооксиду азоту (iNOS) у макрофагах. Продемонстровано, що під час ротавірусної інфекції, як мінімум протягом перших 5 днів захворювання, спостерігається посилення експресії мРНК iNOS, яка супроводжується генерацією монооксиду азоту в регіоні клубової кишки, але не в дванадцятипалій кишці [37].

Антимікробні пептиди

Останніми роками зріс інтерес дослідників до участі у противірусному захисті протимікробних пептидів, зокрема до одного з компонентів імунної системи макроорганізму лактоферину (ЛФ), що бере участь у системі неспецифічного гуморального імунітету, регулює функції імунокомпетентних клітин, має антибактеріальні, антивірусні, імуномодулюючі та інші каталітичні властивості. Також інтереси вчених направлені на вивчення діагностичних можливостей фекальних маркерів запалення, зокрема кальпротектину (КП).

Кальпротектин — маркер запалення слизової шлунково-кишкового тракту. Являє собою основний білок цитозолу, що зв'язує кальцій і цинк, продукується поліморфноядерними нейтрофілами, моноцитами і плескати́м епітелієм, окрім епітелію шкіри. Після зв'язування з кальцієм стає стійким до розщеплення під дією лейкоцитарних і мікробних ферментів. Конкуруючи з різними ферментами за обмежену кількість цинку, КП здатний інгібувати достатньо цинк-залежних ферментів і вбивати мікроорганізми. Здатний викликати апоптоз, проявляє хемотаксичну активність. Стійкий до ферментного розщеплення, стабільний у калі протягом 7 днів при кімнатній температурі. Концентрація КП досягає максимальних значень у пацієнтів із поєднаним ураженням товстої і клубової кишки і тотальним ураженням шлунково-кишкового тракту [5]. Професор Т.И. Долгих зазначає, що останнім часом у місті Омськ педіатрами спільно з інфекціоністами проводиться обстеження дітей, які перенесли кишкові інфекції (ешерихіоз, ротавірусну інфекцію та ін.); при цьому згідно з результатами досліджень відзначалося перевищення показника КП у 72,3 % випадків. Таким чином, науковці дійшли висновку, що використання неінвазивного методу визначення фекального біомаркера КП розширює діагностичні можливості і дозволяє оптимізувати лікування дітей із гострою кишковою інфекцією.

Кальпротектин має бактеріостатичну, противірусну та фунгіцидну дію. Антибактеріальна ефективність КП порівнянна з активністю антибактеріальних лікарських засобів. Вважають, що бактеріостатична та фунгіцидна дія КП обумовлена його здатністю зв'язувати іони цинку, тим самим обмежуючи споживання цинку мікроорганізмами [1].

Останніми роками поширився інтерес до вивчення КП як маркера запалення при лактазній недостатності у дітей раннього віку. Аналіз наукових даних показав актуальність і в той же час недостатню вивченість цього питання. Отримані дані або стосувалися і дітей, і дорослих загалом, або мали опосередкований характер. Так, дослідження КП в калі дітей перших місяців життя з кишковою колькою і без неї, проведене J. Marc Rhoads та співавт., показало підвищений рівень КП в усіх дітей (у контрольній групі — (197 ± 46) мкг/г при нормі у дорослих до 50 мкг/г), що побічно підтверджує наявність запалення слизової оболонки кишечника слабого ступеня в цьому віці [11]. Однак у немовлят із кишковою колькою рівень КП виявився вищим більше ніж у 2 рази, ніж у контрольній групі ((413 ± 71) мкг/г, $p = 0,042$). А вже рівень КП у дітей із порушенням стану слизової оболонки кишечника вищий порівняно з групою абсолютно здорових дітей. Тому неінвазивне визначення фекального КП у дітей раннього віку має наукову доцільність, зміни рівнів КП можуть бути маркером інтенсивності запалення слизової оболонки кишечника, наявності лактазної недостатності в дітей із ротавірусною інфекцією [23].

Особливу роль у неспецифічному захисті як респіраторного, так і кишкового тракту відіграє металозв'язуючий протеїн — лактоферин [32]. Лактоферин був ідентифікований у 1939 році в коров'ячому молоці, у 1960 році — у жіночому молоці, а в подальшому — в усіх екскретах екзокринних залоз [57].

Лактоферин (80 kDa) — залізосполучний глікопротеїн (ЛФ, LTF, лакотрансферин, GIG12, HLF2, інгібуючий ріст білок 12), який є еволюційно наймолодшим представником сімейства трансферинів — катіоноактивних залізосполучних глікопротеїнів. Сімейство трансферинів також включає трансферин, овотрансферин, меланотрансферин і інгібітор карбоангідрази. Ген ЛФ розташований на хромосомі 3 (3q21 — q23) (gene ID: 4057). Поліпептидний ланцюг молекули ЛФ, що складається з 692 амінокислотних залишків, згорнутий у дві симетричні гомологічні петлюстки, кожна з яких здатна зв'язати по одному іону Fe^{3+} і CO_3^{2-} . Лактоферин може зв'язувати не лише іони заліза, але і міді, цинку, марганцю, галію і, можливо, ванадію. Лактоферин представлений трьома молекулярними ізоформами — ЛФ- α , ЛФ- β , ЛФ- γ , дві з яких (ЛФ- α , ЛФ- β) мають рибонуклеазну активність. Молекула ЛФ високостійка до протеолітичної деградації трипсиноподібними ферментами [1; 19; 30].

Лактоферин є присутнім практично в усіх біологічних рідинах людини. Найбільш високий рівень ЛФ відзначається в молозиві і молоці (3–7 мг/мл), у слізній рідині, слині (1–4 мг/мл), бронхоальвеолярній рідині (0,1–1 мг/мл). У просвіті кишечника і репродуктивних органів концентрація ЛФ значно нижча. Лактоферин має антибактеріальну, протівірусну, протигрибкову й антипаразитарну дію [14; 20; 33].

Лактоферин як компонент першої лінії протиінфекційного захисту проявляє як бактеріостатичну, так і бактерицидну дію, що переважно спрямовані проти грампозитивної флори. Бактеріостатична дія ЛФ обумовлена високим афінитетом його молекули до іонів Fe^{3+} . Секвестрація заліза ЛФ призводить до зниження концентрації іонів Fe^{3+} у навколишньому мікросередовищі. Обмежене забезпечення залізом обумовлює інгібування зростання бактеріальних колоній [16; 29].

Вважають, що ЛФ, зв'язуючись із вірусними структурними поліпептидами або з клітинними рецепторами макроорганізму, просторово роз'єднує інфекційний агент і рецептор [12]. Лактоферин справляє інгібуючу дію і на ротавіруси, а також на ВІЛ, віруси гепатиту В, С, цитомегаловіруси [13; 54]. Показано, що апо-ЛФ (збіднений залізом ЛФ) і голо-ЛФ (насичений залізом ЛФ) коров'ячого молока інгібують реплікацію ротавірусу [38]. Зміни вмісту ЛФ у рототоксовому секреті й сироватці крові, що відбуваються під час ротавірусної інфекції в дітей раннього віку, у доступній нам науковій літературі практично не висвітлені.

ВИСНОВКИ

Таким чином, ротавірусна інфекція у дітей супроводжується порушенням неспецифічних механізмів захисту макроорганізму. Провідними компонентами, що визначають ефективність саногенезу ротавірусної інфекції, є образ-розпізнавальні рецептори, зокрема TLR і RLR. Активація TLR і RLR PAMP ротавірусів зумовлює розвиток запального процесу й індукцію синтезу антимікробних пептидів. Посилення синтезу таких антимікробних пептидів, як лактоферин і кальпротектин, пригнічує реплікацію ротавірусів.

Список літератури

1. Абатуров А.Е. Значение металловсвязывающих белков в неспецифической защите респираторного тракта. 1. Лактоферин / А.Е. Абатуров // *Здоровье ребенка*. — 2009. — № 4(19). — С. 125–128.
2. Абатуров А.Е. Индукция молекулярных механизмов неспецифической защиты респираторного тракта / А.Е. Абатуров, А.П. Волосовец, Е.И. Юлиш. — К.: Приватна друкарня ФОП Сторожук О.В., 2012. — 240 с.
3. Ротавирусная инфекция у детей: современные аспекты диагностики и лечения // *Практическая медицина* / В.А. Анохин, С.В. Халиуллина, О.И. Биккинина, К.В. Сушиков. — 2009. — № 39. — С. 41–45.
4. Асимова М.У. Вирусные диареи в структуре острых кишечных инфекций у детей / М.У. Асимова, Э.И. Мусабиев, Г.Б. Убайдуллаева // *Журнал инфектологии*. — 2011. — № 3. — С. 56–59.
5. Долгих Т.И. Рациональный подход к диагностике актуальных инфекций / Т.И. Долгих // *Объединенный иммунологический форум*: <http://www.mma-expo.ru/lab/2013/visitors/presentations/10-2%2>
6. Крамарев С.А. Ротавирусная инфекция: эпидемиология и профилактика / С.А. Крамарев, Л.В. Закордонцев // *Здоровье ребенка*. — 2011. — № 1. — С. 53–56.
7. Ротавирусная инфекция у детей: учебное пособие / Е.В. Михайлова, А.А. Шульдяков, А.П. Кошкин, Д.Ю. Левин. — Саратов: СГМУ, 2006. — 80 с.
8. Роль вирусных возбудителей при острых кишечных заболеваниях / В.И. Резник, А.В. Никифорова, Л.А. Лебедева [и др.] // *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. — 2011. — № 18. — С. 83–88.
9. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis / J.E. Tate, A.H. Burton, C. Boschi-Pinto [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* — 2012. — Vol. 12, № 2. — P. 136–141. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70253-5.
10. Age-dependent TLR3 expression of the intestinal epithelium contributes to rotavirus susceptibility / J. Pott, S. Stockinger, N. Torow [et al.] // *PLoS Pathog.* — 2012. — Vol. 8, № 5. — P. e1002670. doi: 10.1371/journal.ppat.1002670.
11. Altered fecal microflora and increased fecal calprotectin in infant colic / J.M. Rhoads, N.J. Fatheree, J. Norori [et al.] // *J. Pediatr.* — 2009. — Vol. 155 (6). — P. 823–828. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.05.012.
12. Antiviral activity of lactoferrin towards naked viruses / L. Seganti, A.M. DiBiase, M. Marchetti [et al.] // *Biometals*. — 2004. — Vol. 17, № 3. — P. 295–9. PMID: 15222481.

13. Antiviral properties of lactoferrin — a natural immunity molecule / F. Berlutti, F. Pantanella, T. Natalizi [et al.] // *Molecules*. — 2011. — Vol. 16, № 8. — P. 6992-7018. doi: 10.3390/molecules16086992.
14. Ballard O. Human milk composition: nutrients and bioactive factors / O. Ballard, A.L. Morrow // *Pediatr. Clin. North Am.* — 2013. — Vol. 60, № 1. — P. 49-74. doi: 10.1016/j.pcl.2012.10.002.
15. Baum A. Induction of type I interferon by RNA viruses: cellular receptors and their substrates / A. Baum, A. García-Sastre // *Amino Acids*. — 2010. — Vol. 38, № 5. — P. 1283-1299. doi: 10.1007/s00726-009-0374-0.
16. Beddek A.J. The lactoferrin receptor complex in Gram-negative bacteria / A.J. Beddek, A.B. Schryvers // *Biomaterials*. — 2010. — Vol. 23, № 3. — P. 377-86. doi: 10.1007/s10534-010-9299-z.
17. Binka E. Rotavirus diarrhea among children less than 5 years of age in urban Ghana / E. Binka, S.H. Vermund, G.E. Armah // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2011. — Vol. 30, № 8. — P. 716-718. doi: 10.1097/INF.0b013e318223bd85.
18. Brennan K. Activation of host pattern recognition receptors by viruses / K. Brennan, A.G. Bowie // *Curr. Opin. Microbiol.* — 2010. — Vol. 13, № 4. — P. 503-507. doi: 10.1016/j.mib.2010.05.007.
19. Brock J.H. Lactoferrin — 50 years on / J.H. Brock // *Biochem Cell Biol.* — 2012. — Vol. 90, № 3. — P. 245-51. doi: 10.1139/o2012-018.
20. Brock J.H. The physiology of lactoferrin / J.H. Brock // *Biochem. Cell Biol.* — 2002. — Vol. 80, № 1. — P. 1-6. PMID: 11908632
21. CD8 T cells specific for lymphocytic choriomeningitis virus require type I IFN receptor for clonal expansion / P. Aichele, H. Unsoeld, M. Koschella [et al.] // *J. Immunol.* — 2006. — Vol. 176, № 8. — P. 4525-4529. doi: 10.4049/jimmunol.176.8.4525
22. Churgay C.A. Gastroenteritis in children: Part 1. Diagnosis / C.A. Churgay, Z. Aftab // *Am. Fam. Physician.* — 2012. — Vol. 85, № 1. — P. 1059-1062.
23. Comparison of fecal pyruvate kinase isoform M2 and calprotectin in acute diarrhea in hospitalized children / E. Czub, J.K. Nowak, J. Moczko [et al.] // *Sci. Rep.* — 2014. — Vol. 4. — P. 4769. doi: 10.1038/srep04769.
24. Cox E. Rotavirus / E. Cox, J.C. Christenson // *Pediatr. Rev.* — 2012. — Vol. 33, № 10. — P. 439-445. doi: 10.1542/pir.33-10-439.
25. Cuadras M.A. Gene expression pattern in Caco-2 cells following rotavirus infection / M.A. Cuadras, D.A. Feigelstock, S. An [et al.] // *J. Virol.* — 2002. — Vol. 76, № 9. — P. 4467-4482. doi: 10.1128/JVI.76.9.4467-4482.2002
26. Cutting edge: enhancement of antibody responses through direct stimulation of B and T cells by type I IFN / A. Le Bon, C. Thompson, E. Kamphuis [et al.] // *J. Immunol.* — 2006. — Vol. 176, № 4. — P. 2074-2078. doi: 10.4049/jimmunol.176.4.2074
27. Detection of group B rotavirus in an adult with acute gastroenteritis in Yangon, Myanmar / T.S. Aung, N. Kobayashi, S. Nagashima [et al.] // *J. Med. Virol.* — 2009. — Vol. 81, № 11. — P. 1968-1974. doi: 10.1002/jmv.21613.
28. Economic and psychosocial impact of rotavirus infection in Spain: a literature review / J. Álvarez Aldeán, J. Aristegui [et al.] // *Vaccine*. — 2014. — Vol. 32, № 30. — P. 3740-51. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.04.058.
29. Farnaud S., Evans R.W. Lactoferrin — a multifunctional protein with antimicrobial properties // *Mol. Immunol.* — 2003. — Vol. 40, № 7. — P. 395-405. PMID: 14568385.
30. Gifford J.L. Structural characterization of the interaction of human lactoferrin with calmodulin / J.L. Gifford, H. Ishida, H.J. Vogel // *PLoS One*. — 2012. — Vol. 7, № 12. — P. e51026. doi: 10.1371/journal.pone.0051026.
31. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children / U.D. Parashar, E.G. Hummelman, J.S. Bresee [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* — 2003. — Vol. 9, № 5. — P. 565-72. doi: 10.3201/eid0905.020562.
32. González-Chávez S.A. Lactoferrin: structure, function and applications / S.A. González-Chávez, S. Arévalo-Gallegos, Q. Rascón-Cruz // *Int. J. Antimicrob. Agents*. — 2009. — Vol. 33, № 4. — P. 301.e1-8. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.07.020.
33. Hamosh M. Bioactive factors in human milk / M. Hamosh // *Pediatr. Clin. North Am.* — 2001. — Vol. 48, № 1. — P. 69-86. PMID: 11236734
34. Hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis in children below five years of age in Romania / I.A. Anca, F.L. Furtunescu, D. Pleșca [et al.] // *Germs*. — 2014. — Vol. 4, № 2. — P. 30-40. doi: 10.11599/germs.2014.1053.
35. IFN- λ (IFN- λ) is expressed in a tissue-dependent fashion and primarily acts on epithelial cells in vivo / C. Sommereyns, S. Paul, P. Staeheli, T. Michiels // *PLoS Pathog.* — 2008. — Vol. 4, № 3. — P. e1000017. doi: 10.1371/journal.ppat.1000017.
36. IFN- λ determines the intestinal epithelial antiviral host defense / J. Pott, T. Mahlaköy, M. Mordstein [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2011. — Vol. 108, № 19. — P. 7944-7949. doi: 10.1073/pnas.1100552108.
37. Induction of nitric oxide synthase by rotavirus enterotoxin NSP4: implication for rotavirus pathogenicity / M.A. Borghan, Y. Mori, A.B. El-Mahmoudy [et al.] // *J. Gen. Virol.* — 2007. — Vol. 88, Pt. 7. — P. 2064-2072. doi: 10.1099/vir.0.82618-0
38. Involvement of bovine lactoferrin metal saturation, sialic acid and protein fragments in the inhibition of rotavirus infection / F. Superti, R. Siciliano, B. Rega [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta*. — 2001. — Vol. 1528, № 2-3. — P. 107-115. doi: 10.1016/S0304-4165(01)00178-7.
39. Kawai T. Toll-like receptor and RIG-I-like receptor signaling / T. Kawai, S. Akira // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2008. — Vol. 1143. — P. 1-20. doi: 10.1196/annals.1443.020.
40. Macrophages are targeted by rotavirus in experimental biliary atresia and induce neutrophil chemotaxis by Mip2/Cxcl2 / S.K. Mohanty, C.A. Ivantes, R. Mourya [et al.] // *Pediatr. Res.* — 2010. — Vol. 67, № 4. — P. 345-351. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181d22a73.
41. MyD88-mediated TLR signaling protects against acute rotavirus infection while inflammasome cytokines direct Ab response / R. Uchiyama, B. Chassaing, B. Zhang, A.T. Gewirtz // *Innate Immun.* — 2014. — Sep 11. pii: 1753425914547435.
42. Nosocomial rotavirus infection in European countries: a review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease / O. Gleizes, U. Desselberger, V. Tatchenko [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2006. — Vol. 25(1, Suppl.). — P. S12-21. PMID: 16397425.

43. Patton J.T. Rotavirus diversity and evolution in the post-vaccine world / J.T. Patton // *Discov. Med.* — 2012. — Vol. 13, № 68. — P. 85-97. PMID: PMC3738915.
44. Rotavirus induces alpha-interferon release in children with gastroenteritis / D. De Boissieu, P. Lebon, J. Badoual [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 1993. — Vol. 16, № 1. — P. 29-32. PMID: 8433236.
45. Rotavirus Infection in Children with Acute Gastroenteritis in Iran: A Systematic Review and Meta-analysis / M. Moradi-Lakeh, S. Shakerian, M. Yaghoubi [et al.] // *Int. J. Prev. Med.* — 2014. — Vol. 5, № 10. — P. 1213-23. PMID: PMC4223939.
46. Sequence analysis of the VP6-encoding genome segment of avian group F and G rotaviruses / R. John, P. Otto, B. Roth [et al.] // *Virology.* — 2011. — Vol. 412, № 2. — P. 384-391. doi: 10.1016/j.virol.2011.01.031.
47. Systematic review of studies on rotavirus disease cost-of-illness and productivity loss in Latin America and the Caribbean / M.L. Takemoto, L. Bahia, C.M. Toscano, D.V. Araujo // *Vaccine.* — 2013. — Vol. 31, Suppl. 3. — P. C45-57. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.05.031.
48. Temporal and spatial resolution of type I and III interferon responses in vivo / J.E. Pulverer, U. Rand, S. Lienenklaus [et al.] // *J. Virol.* — 2010. — Vol. 84, № 17. — P. 8626-8638. doi: 10.1128/JVI.00303-10.
49. The Battle between Rotavirus and Its Host for Control of the Interferon Signaling Pathway / M.M. Arnold, A. Sen, H.B. Greenberg, J.T. Patton // *PLoS Pathog.* — 2013. — Vol. 9, № 1. — e1003064.
50. The early interferon response to rotavirus is regulated by PKR and depends on MAVS/IPS-1, RIG-I, MDA-5, and IRF3 / A. Sen, A.J. Pruijssers, T.S. Dermody [et al.] // *J. Virol.* — 2011. — Vol. 85, № 8. — P. 3717-32. doi: 10.1128/JVI.02634-10.
51. The genome segments of a group D rotavirus possess group A-like conserved termini but encode group-specific proteins / E. Trojnar, P. Otto, B. Roth [et al.] // *J. Virol.* — 2010. — Vol. 84, № 19. — P. 10254-10265. doi: 10.1128/JVI.00332-10.
52. The host type I interferon response to viral and bacterial infections / A.K. Perry, G. Chen, D. Zheng [et al.] // *Cell. Res.* — 2005. — Vol. 15, № 6. — P. 407-422. doi:10.1038/sj.cr.7290309.
53. Uniformity of rotavirus strain nomenclature proposed by the Rotavirus Classification Working Group (RCWG) / J. Matthijnsens, M. Ciarlet, S.M. McDonald [et al.] // *Arch. Virol.* — 2011. — Vol. 156, № 8. — P. 1397-1413. doi: 10.1007/s00705-011-1006-z.
54. Usefulness of fecal lactoferrin in predicting and monitoring the clinical severity of infectious diarrhea / C.C. Chen, C.J. Chang, T.Y. Lin [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 17, № 37. — P. 4218-24. doi: 10.3748/wjg.v17.i37.4218.
55. Uzri D. Characterization of rotavirus RNAs that activate innate immune signaling through the RIG-I-like receptors / D. Uzri, H.B. Greenberg // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 8, № 7. — P. e69825. doi: 10.1371/journal.pone.0069825.
56. Velazquez F.R. Protective effects of natural rotavirus infection / F.R. Velazquez // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2009. — Vol. 28, № 3(Suppl). — P. S54-S56. doi: 10.1097/INF.0b013e3181967c03.
57. Vogel H.J. Lactoferrin, a bird's eye view / H.J. Vogel // *Biochem. Cell Biol.* — 2012. — Vol. 90, № 3. — P. 233-44. doi: 10.1139/o2012-016.
58. WHO global rotavirus surveillance network: a strategic review of the first 5 years, 2008-2012 / M.M. Agócs, F. Serhan, C. Yen, J.M. [et al.] // *Department of Immunization, Vaccines, and Biologicals, World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland; Centers for Disease Control and Prevention (CDC) // MMWR Morb. Mortal Wkly. Rep.* — 2014. — Vol. 63, № 29. — P. 634-7.
59. Rotavirus and coxsackievirus infection activated different profiles of toll-like receptors and chemokines in intestinal epithelial cells / J. Xu, Y. Yang, C. Wang, B. Jiang // *Inflamm. Res.* — 2009. — Vol. 58, № 9. — P. 585-592. doi: 10.1007/s00011-009-0022-x
60. Yoneyama M. Recognition of viral nucleic acids in innate immunity / M. Yoneyama, T. Fujita // *Rev. Med. Virol.* — 2010. — Vol. 20, № 1. — P. 4-22. doi: 10.1002/rmv.633.

Отримано 10.02.15 ■

Абатуров А.Е., Степанова Ю.Ю.

Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»

РОТАВИРУС-ИНДУЦИРОВАННАЯ АКТИВАЦИЯ МЕХАНИЗМОВ ЗАЩИТЫ АДАПТИВНОЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА РЕБЕНКА

Резюме. В обзоре освещены современные представления об участии адаптивной иммунной системы в саногенезе ротавирусной инфекции. Показано, что ведущим компонентом механизмов неспецифической защиты организма, которые участвуют в развитии ротавирусной инфекции, являются Toll-по-

добные (TLR) и RIG-подобные рецепторы (RLR). Активация TLR и RLR обуславливает развитие воспалительного процесса и индукцию синтеза антимикробных пептидов.

Ключевые слова: дети раннего возраста, ротавирусная инфекция, адаптивная иммунная система.

Abaturov O. Ye., Stepanova Yu. Yu.

State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Healthcare of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine

ROTAVIRUS-INDUCED ACTIVATION OF THE DEFENSE MECHANISMS OF THE ADAPTIVE IMMUNE SYSTEM IN CHILD'S BODY

Summary. The review describes the current understanding on the participation of the adaptive immune system in sanogenesis at rotavirus infection. It is shown that the leading component of the nonspecific defense mechanisms of the body that are involved in the development of rotavirus infection are such receptors as Toll-like

receptors (TLR) and RIG-like receptors (RLR). Activation of TLR and RLR leads to the development of inflammation and induction of the synthesis of antimicrobial peptides.

Key words: young children, rotavirus infection, adaptive immune system.