

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

doi : 10.52485/19986173_2024_4_1

УДК : 616.-022-053.2

Андреева Е.В., Мироманова Н.А.

**РОЛЬ IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ , IL-4, IL-10 и TGF- β ЦИТОКИНОВ
В ДИАГНОСТИКЕ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ
ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения РФ
672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а**

Цель исследования: оценить диагностическую значимость цитокинов IL-1 β , INF- γ , IL-6, IL-4, IL-10, TNF- α и TGF- β 1 у детей с ротавирус-индуцированным гастроэнтеритом.

Материалы и методы. В исследование было включено 46 детей с госпитальной ротавирусной инфекцией; средний возраст – 23 [16; 34] мес. в раннем периоде заболевания. Уровни сывороточных цитокинов (IL-1 β , INF- γ , IL-6, IL-4, IL-10, TNF- α и TGF- β 1) измеряли у всех детей с помощью проточного флуориметра. Результаты обрабатывались с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26.

Результаты. В группе детей с ротавирусным гастроэнтеритом выявлено повышение уровня цитокинов IL-4, IL-1 β , IL-6, INF- γ и TGF- β 1 по сравнению с группой здоровых детей. IL-1 β , IL-6 и INF- γ среди всех анализируемых цитокинов, оказались наиболее информативными для диагностики ротавирус-индуцированного гастроэнтерита.

Выводы. Установлено, что определение уровня IL-1 β , IL-6 и INF- γ в сыворотке крови можно использовать в качестве дополнительного диагностического критерия для ротавирусного гастроэнтерита.

Ключевые слова: дети, цитокины, диагностика, ротавирусная инфекция, IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ , IL-4, IL-10 и TGF- β 1

Andreeva E.V., Miromanova N.A.

**ROLE OF IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ , IL-4, IL-10 and TGF- β CYTOKINES IN THE DIAGNOSIS OF
ROTAVIRUS INFECTION IN CHILDREN
Chita State Medical Academy, 39a Gorky St., Chita, Russia, 672000**

The purpose of the study. To evaluate the diagnostic significance of cytokines IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ , IL-4, IL-10 and TGF- β in children with rotavirus infection.

Materials and methods. The study analyzed 46 cases of hospitalized rotavirus infection in children aged 6 to 59 months (average age 23 months [16; 34]) in the early period of the disease. Serum cytokine levels (IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ , IL-4, IL-10 and TGF- β 1) were measured in all children using flow fluorimeter. The results were processed using software IBM SPSS Statistics 26.

Results. In the group of children with rotavirus infection, a statistically significant increase in the level of the studied cytokines IL-4, IL-1 β , IL-6, INF- γ , and TGF- β 1 was detected compared to the control group. According to the results, the cytokines IL-1 β and IL-6 turned out to be the most informative for the diagnosis of rotavirus infection.

Conclusions. It has been established that the determination of serum levels of IL-1 β , IL-6 and INF- γ can be used as an additional diagnostic criterion for rotavirus gastroenteritis.

Keywords: children, rotavirus infection, cytokines, IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ , IL-4, IL-10 and TGF- β , diagnosis

Актуальность.

Диарейные заболевания среди детей, вызванные ротавирусной инфекцией (РВИ), представляют собой распространенную проблему по всему миру. Зарегистрировано примерно 443 833 смертей от диареи у детей младше 5 лет во всём мире в 2021 году. Причиной, по оценкам, имеющей наибольшую глобальную атрибуцию, был ротавирус [1]. Ротавирусная инфекция может контролироваться вакцинацией, но такая возможность в настоящее время существует не во всех странах мира, поэтому проблема остаётся актуальной. Согласно данным государственного доклада, в 2022 году в России ротавирусная диарея составила 49% от общего числа случаев острых кишечных инфекций, а заболеваемость у детей 1-2 лет составила 1 063 на 100 000 населения, т. е. показатель поражённости детей раннего возраста остаётся на высоких цифрах [2].

Цитокины играют важную роль в патогенезе ротавирусной инфекции, влияя на иммунный ответ и воспалительные процессы в организме. Эти молекулы, являющиеся сигнальными белками, могут определять как степень заболевания, так и его исход.

IL-1 β играет ключевую роль в воспалительной реакции, которая развивается при ротавирусной инфекции. Основными функциями IL-1 β являются регуляция воспаления и активация различных клеточных сигнальных путей, что ведет к усилению иммунного ответа. Так, исследования показывают, что при ротавирусной инфекции количество IL-1 β повышается, что в свою очередь ведет к активации воспалительных процессов [3].

IL-6 воздействует на различные клетки иммунной системы и способствует стимуляции выработки антител. Уровень IL-6 в сыворотке крови у детей с вирусной диареей значительно выше, чем у здоровых детей, что подтверждает его роль, как маркера воспалительного ответа на ротавирус [4].

Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α) также является ключевым провоспалительным цитокином и влияет на ремоделирование кишечника при инфицировании ротавирусом. Уровень TNF- α значительно повышается у пациентов с ротавирусной инфекцией, указывая на активный воспалительный процесс [5].

Интерферон-гамма (IFN- γ) активирует Т-лимфоциты и макрофаги, играя важную роль в клеточном иммунном ответе. Согласно исследованиям, IFN- γ важен для развития клеточного иммунитета, поскольку он активирует Т-лимфоциты, способствующие борьбе с ротавирусом, что было отмечено в детской популяции. Это подчеркивает его защитную роль при ротавирусной инфекции у детей [6].

Интерлейкин-4 (IL-4) — цитокин, который играет роль в регуляции В-клеточной активности и продукции антител, и тем самым – в иммунном ответе организма на различные инвазии, в том числе и на ротавирусную инфекцию. Согласно исследованию, посвященному механизму действия эллаговой кислоты против ротавируса, IL-4 указан как один из ключевых мишеней для вмешательства. Эллаговая кислота может модулировать уровни IL-4, что влияет на путь NF- κ B и на совместную продукцию других провоспалительных цитокинов. Установлено, что взаимодействие эллаговой кислоты с Toll-подобным рецептором 4 (TLR4) также связано с модуляцией IL-4, что может способствовать улучшению ответа организма на ротавирус. В контексте ротавирусной инфекции, увеличение IL-4, может способствовать защите клеток от вирусного повреждения, а также повышать выработку специфических антител против ротавируса [7].

IL-10 уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов, таких как IFN- γ и TNF- α . Это помогает предотвратить чрезмерную воспалительную реакцию, которая может вызвать повреждение кишечного эпителия во время ротавирусной инфекции. По данным Yeom J.S. с соавт, уровень IL-10 значительно повышается у новорожденных с ротавирусной инфекцией, что может способствовать защите кишечника от воспалительного повреждения [8]. IL-10 участвует в реакциях восстановления поврежденной слизистой оболочки кишечника, что важно для выздоровления и снижения вероятности возникновения осложнений после ротавирусной инфекции [9].

Трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF- β 1) участвует в ремоделировании тканей, влияет на регенерацию и воспаление. Так, через действие TGF- β 1 на другие иммунные клетки в контексте ротавирусной инфекции не исключается возможность регуляции им процессов воспаления [10].

Таким образом, цитокины IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ , IL-4, IL-10 и TGF- β 1 играют разные, но

взаимосвязанные роли в патогенезе ротавирусной инфекции. Их баланс важен для прогноза инфекции и определения возможных терапевтических подходов.

Цель исследования.

Исследование диагностической значимости цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ , IL-4, IL-10 и TGF- β 1 при ротавирус-индуцированном гастроэнтерите у детей.

Методы и материалы.

Исследование клинической характеристики детей с ротавирусной инфекцией проведено на основе анализа 287 историй болезни пациентов, госпитализированных в ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» г. Читы. Целевой группой стали 46 пациентов со среднетяжелым течением ротавирусной инфекции, находившихся в возрастном диапазоне от 6 до 59 месяцев (средний возраст 23, [16; 34] месяца), среди заболевших было 20 (54%) мальчиков и 17 (46%) девочек.

Критерии включения в исследование:

- 1) Наличие лабораторно подтвержденной РВИ (наличие РНК ротавируса);
- 2) Получение информированного добровольного согласия родителей ребенка на исследование;
- 3) Возраст детей от 6 до 59 месяцев.

Критериями исключения стали: наличие смешанных вирусных или вирусно-бактериальных кишечных инфекций, а также наличие сопутствующих и/или хронических заболеваний в стадии обострения.

Контрольная группа в исследовании включала 46 здоровых детей того же возраста, принадлежащих к I группе здоровья, средний возраст которых составил 21 [12; 36] месяц, состав группы был сбалансирован по половому признаку: 21 (45,6%) мальчик и 25 (55,4%) девочек. При сравнении групп не выявлено статистически значимых различий по возрасту и полу ($p > 0,05$).

Для проведения исследования собирался материал в течение первых трех дней от начала заболевания, пациенты в это время получали стандартное лечение (регидратация, сорбенты, симптоматические средства). Процедура диагностики ротавирусной инфекции включала использование полимеразной цепной реакции для обнаружения РНК ротавируса в образцах фекалий.

После сбора материалов проводилась оценка концентрации цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ , IL-4, IL-10 и TGF- β 1) в сыворотке крови. Для этого использовался проточный цитометр CytoFLEX от Beckman Coulter с тест-системой LEGENDplex™ Human Essential Immune Response Panel. Лабораторные исследования проводились в лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО "Читинская государственная медицинская академия" Минздрава России.

Оценка нормальности распределения признаков с использованием критерия Шапиро-Уилка была первым шагом исследования. Далее, для сравнения и определения достоверности различий показателей цитокинов у детей с РВИ и у здоровых проведен анализ с помощью U критерия Манна-Уитни. ROC анализ с построением ROC кривой использовался для оценки диагностической значимости IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ , IL-4, IL-10 и TGF- β 1 в клинике ротавирусной инфекции. Информативность теста была оценена по площади под кривой [11]. Исследование, проведенное в рамках стандартов Хельсинкской декларации и протокола Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине, подверглось статистическому анализу с применением программы IBM SPSS Statistics 26. В ходе обработки данных использовалась пороговая величина вероятности ошибки $p < 0,05$ для всех видов анализа. Этот подход позволяет обеспечить точность результатов и достоверность выводов исследования.

Результаты и обсуждение.

Начальные исследования. При анализе историй 287 пациентов, средний возраст – 23,6 \pm 13,4, 159 (55%) мальчиков и 128 (45%) девочек, установлено, что различий по полу в общей выборке не было. У всех детей отмечался ротавирусный гастроэнтерит средней степени тяжести. Температура тела повышалась выше 39 °С в 24% (68) случаев. Диарея с частотой более 6 раз в сутки отмечалась только в 33% (96) случаев. Экзикоз встречался в 62% (177), в его структуре на долю экзикоза 1 пришлось 82% (145), экзикоза 2 – 18% (32). Рвота с частотой более 5 раз встречалась у 58% (167).

Показатели нормальности распределения цитокинов в группе детей с РВИ и группе контроля

Исследуемый цитокин, пг/мл	Группа контроля, n=46 M±σ	Тестовая статистика (Шапиро-Уилка)	Исследуемая группа, n=46 M±σ	Тестовая статистика (Шапиро-Уилка)
IL-4	8,3 ± 4,6	W = 0,929; p = 0,008	68,1 ± 18,7	W = 0,513; p = 0,0001
IL-1β	5,9 ± 2,5	W = 0,955; p = 0,074	101,9 ± 20,4	W = 0,576; p < 0,0001
TNF-α	9,1 ± 2,6	W = 0,921; p = 0,004	27,6 ± 11,7	W = 0,284; p < 0,0001
IL-6	6,9 ± 2,7	W = 0,861; p < 0,0001	73,2 ± 25,1	W = 0,401; p < 0,0001
IL-10	13,9 ± 3,2	W = 0,871; p < 0,0001	62,1 ± 38,1	W = 0,191; p < 0,0001
IFN-γ	8,1 ± 3,1	W = 0,932; p < 0,0001	173 ± 86,1	W = 0,244; p < 0,0001
FA TGF-β1	11,9 ± 7,4	W = 0,804; p < 0,0001	949,4 ± 27,1	W = 0,517; p < 0,0001

Для проведения оценки нормальности распределения количественных признаков в целевой и контрольной группах был использован критерий Шапиро-Уилка, учитывая небольшое количество участников в обеих группах. Результаты анализа показали статистическую значимость отличия распределения признаков от нормального во всех группах исследования ($p < 0,05$) (табл. 1). Для дальнейшего анализа были использованы непараметрические методы, что позволило более точно определить различия между группами исследования.

В остром периоде заболевания среднетяжелым ротавирусным гастроэнтеритом наблюдалось повышенное содержание IL-1β, IL-6, INF-γ, IL-4 и TGF-β1 по сравнению с контрольной группой (рис. 1).

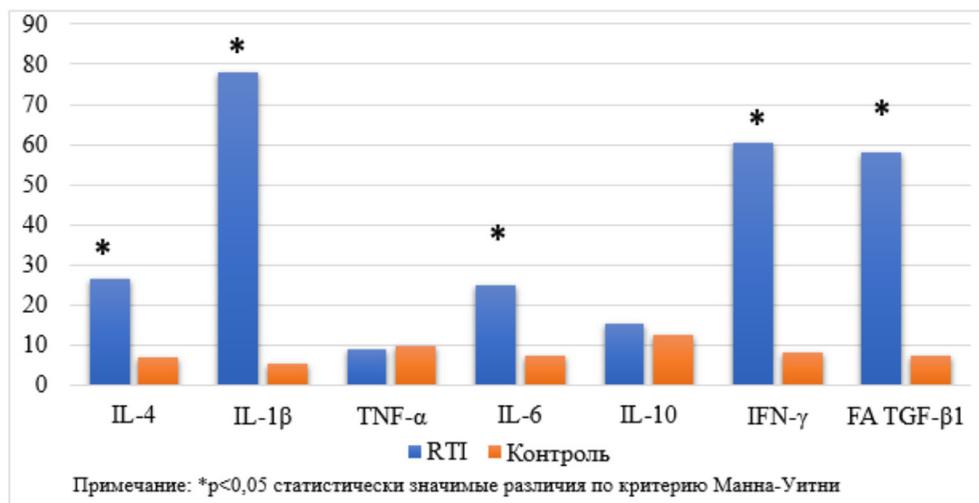


Рис. 1. Содержание сывороточных цитокинов у детей с клиникой ротавирусной инфекции, средней степени тяжести в ранний период заболевания

Уровень IL-1β, который, как и другие «провоспалительные» медиаторы, участвует в развитии воспаления, был значительно выше у детей со среднетяжелым течением РВИ по сравнению с группой здоровых лиц — в 14,4 раза ($p < 0,001$). Концентрация IL-6, стимулирующего к образованию белков острой фазы печенью, была выше в 3,3 раза ($p < 0,001$), а показатель TNF-α не отличался от значений контроля. Уровень INF-γ, ключевого активатора макрофагов, и цитокина, способного частично ингибировать репликацию вируса, также регистрировался выше в основной группе в 7,4 раза ($p < 0,001$). Проведённый анализ определил, что ротавирусная инфекция сопровождается увеличением уровня провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6, INF-γ. Это подтверждает результаты исследований других авторов [12]. Наличие повышенных уровней указанных цитокинов в организме свидетельствует о развитии воспалительного процесса и иммунного ответа на инфекцию. Интересно отметить, что эти цитокины играют ключевую роль в регуляции иммунного ответа и воспалительных процессов. Они активируют иммунные клетки, повышают проницаемость сосудов и способствуют реакции организма

на патогены. Представителями противовоспалительных цитокинов в нашем исследовании были IL-4, IL-10, TGF- β 1. Показатели концентрации IL-4, который является основным цитокином, вызывающим пролиферацию В-лимфоцитов и регулирующим секрецию иммуноглобулинов, так же как и значения TGF- β 1, зарегистрированы выше, чем в контрольной группе в 3,7 ($p < 0,001$) и 7,7 раза ($p = 0,02$) соответственно. Уровень IL-10 не отличался от показателей здоровых детей, но отмечалась тенденция к его увеличению в 1,3 раза ($p > 0,05$).

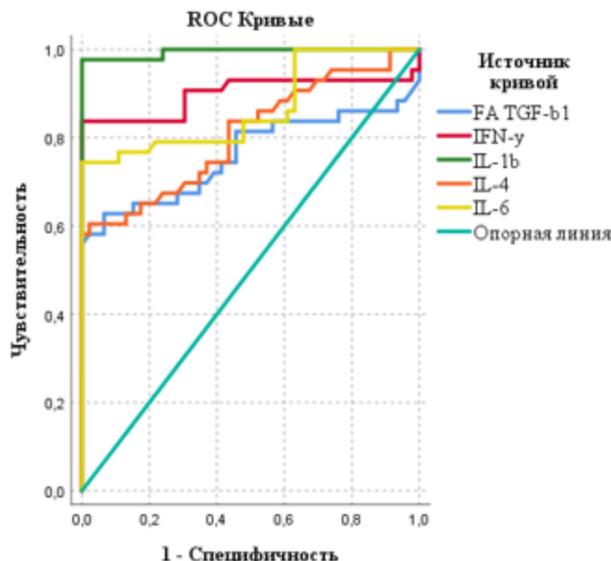


Рис. 2. РОК кривые для сывороточных цитокинов у детей с РВИ в раннем периоде заболевания

Учитывая полученные данные, из дальнейшего исследования выбыли IL-10 и TNF- α . Для более глубокого понимания диагностической значимости цитокинов IL-4, IL-1 β , IL-6, IFN- γ и TGF- β 1 для этого заболевания было решено провести ROC анализ с последующим построением кривых (рис. 2).

Определение чувствительности позволяет ранее прогнозировать вероятность развития заболевания: чем выше чувствительность, тем эффективнее прогнозирование патологического процесса на ранних стадиях. Специфичность направлена на исключение наличия заболевания.

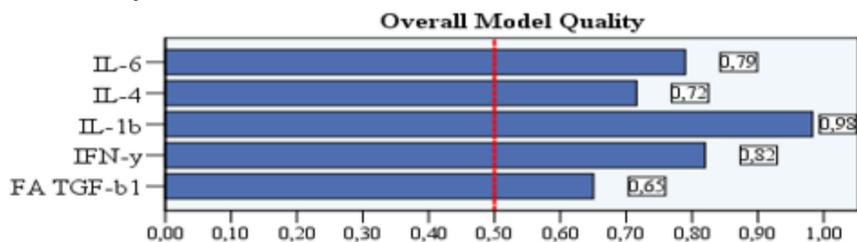


Рис. 3. Общее качество модели.

Полученная модель имеет хорошее качество, исследуемые значения больше 0,5 (рис. 3).

При анализе площади под ROC-кривой (AUC – Area Under Curve) зафиксированы следующие результаты, для:

- IL-4 площадь составляет 80% и IL-6 — 86% ($p = 0,000$), что определяет хорошую информативность для теста;
- IL-1 β составляет 99% ($p = 0,000$), IFN- γ — 90% ($p = 0,000$) что свидетельствует о высокой информативности;
- TGF- β 1 — 76% ($p = 0,000$), что указывает на среднюю информативность теста.

Таким образом, из результатов исследования становится ясно, что цитокины IL-1 β , IL-6, IFN- γ играют ключевую роль в прогнозировании ротавирусной инфекции. Они могут служить важными маркерами для диагностики данного заболевания и определения специфических терапевтических подходов. Согласно таблице координат ROC-кривой, при сочетании чувствительности и специфичности в указанных ниже точках (чувствительность Se = 0,9 (IL-1 β), 0,7 (IL-6), 0,8 (IFN- γ) и специфичность Sp = 1,0 (IL-1 β),

1,0 (IL-6), 1,0 (IFN- γ) были определены пороговые диагностические значения, свидетельствующие о высокой вероятности ротавирусного поражения – 11,8 и 11,3 пк/мл для IL-1 β и IL-6 и 15,3 пк/мл для IFN- γ соответственно. Учитывая, что выборка не была многочисленной, пороговые диагностические значения могут измениться при её увеличении, поэтому необходимо продолжить исследование.

Выводы.

1. В группе детей с РВИ были обнаружены значительно повышенные уровни цитокинов IL-4, IL-1 β , IL-6, IFN- γ и TGF- β 1.

2. Установлено, что определение уровня IL-1 β , IL-6 и IFN- γ в сыворотке крови можно использовать в качестве дополнительного диагностического критерия для ротавирусного гастроэнтерита.

Сведения о вкладе авторов. Андреева Е.В. – 70% (разработка концепции и дизайна исследования; сбор данных; анализ и интерпретация данных; анализ литературы по теме исследования; написание текста статьи; научное редактирование; техническое редактирование);

Мироманова Н.А. – 30% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Работа выполнена в рамках государственного задания на научные исследования и разработки ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства Здравоохранения РФ.

Информация о соответствии статьи научной специальности:

3.1.22 – Инфекционные болезни.

3.1.21 – Педиатрия.

3.3.3 – Патологическая физиология.

Список литературы:

1. Black R.E., Perin J., Yeung D., et al. Estimated global and regional causes of deaths from diarrhoea in children younger than 5 years during 2000–21: a systematic review and Bayesian multinomial analysis. *Lancet Glob Health*. 2024;12:E919–28. doi: 10.1016/S2214-109X(24)00078-7.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации в 2022 году. Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. — 368 с. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=25076 (дата обращения: 7 октября 2023).
3. Zhang X., Li Y., Wang T., et al. Role of IL-1 β in rotavirus infection and its consequences on intestinal inflammation. *Journal of Infectious Diseases*. 2023; 227 (4): 789-802. doi:10.1093/infdis/jia123.
4. Wang D.Y., Zhou G., Liu Y., et al. Elevated levels of IL-6 and TNF- α in children with viral diarrhea: A pilot study. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2021; 40 (6): 527-534. doi:10.1097/INF.0000000000002915.
5. Ali S., Khan M., Ali A., et al. The implications of TNF- α in the pathogenesis of rotavirus gastroenteritis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2022; 28 (10): 1264-1271. doi:10.1016/j.cmi.2022.06.014.
6. Malm M., Hyöty H., Knip M., Vesikari T., Blazevic V. Development of T cell immunity to norovirus and rotavirus in children under five years of age. *Sci Rep*. 2019 Mar 1; 9 (1): 3199. doi: 10.1038/s41598-019-39840-9.
7. Zheng J., Haseeb A., Wang Z., Wang H. Network pharmacology, computational biology integrated surface plasmon resonance technology reveals the mechanism of ellagic acid against rotavirus. *Sci Rep*. 2024 Mar 30;14(1):7548. doi: 10.1038/s41598-024-58301-6.
8. Yeom J.S., Jo J.Y., Park J.S., Kim Y.S., Chung J.Y., Han T.H., Seo J.H., Park E.S., Lim J.Y., Woo H.O., Youn H.S., Park C.H. Monocyte Chemoattractant Protein (MCP)-1 in Rotavirus-Associated White Matter Injury in Newborns. *Neuropediatrics*. 2019 Aug; 50 (4): 228–234. doi: 10.1055/s-0038-1677516.
9. Chen X., Liu L., Wang C., et al. Ziyuglycoside II Inhibits Rotavirus Induced Diarrhea Possibly via TLR4/NF- κ B Pathways. *Biol Pharm Bull*. 2020; 43 (10): 1505–1514. doi:10.1248/bpb.b20-00577.
10. Barreto A., Rodríguez L.S., Rojas O.L., Wolf M., Greenberg H.B., Franco M.A., Angel J. Membrane

vesicles released by intestinal epithelial cells infected with rotavirus inhibit T-cell function. *Viral Immunol.* 2010 Dec;23(6):595-608. doi: 10.1089/vim.2009.0113.

11. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа данных биомедицинских исследований с помощью пакета программ SPSS. Учебное пособие. — Москва, 2022. — 125 с.
12. Ikehata M., Konnai S., Okagawa T., Abe K., Honma M., Kitamura T., Maekawa N., Suzuki Y., Murata S., Ohashi K. In vitro evaluation of *Lactiplantibacillus plantarum* HOKKAIDO strain, effective lactic acid bacteria for calf diarrhea. *Front Vet Sci.* 2023 Apr 5;10:1145445. doi: 10.3389/fvets.2023.1145445.

References:

1. Black R.E., Perin J., Yeung D., et al. Estimated global and regional causes of deaths from diarrhoea in children younger than 5 years during 2000–21: a systematic review and Bayesian multinomial analysis. *Lancet Glob Health.* 2024;12:E919–28. doi: 10.1016/S2214-109X(24)00078-7.
2. On the State of Sanitary and Epidemiological Well-being of the Population of the Russian Federation in 2022: State Report. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 2023. 368 pages. [Electronic resource]. [Available at: https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=25076&ysclid=lmbm5xlkdd580863746%5D (Accessed: October 7, 2023)].
3. Zhang X., Li Y., Wang T., et al. Role of IL-1 β in rotavirus infection and its consequences on intestinal inflammation. *Journal of Infectious Diseases.* 2023; 227(4): 789-802. doi:10.1093/infdis/jia123.
4. Wang D.Y., Zhou G., Liu Y., et al. Elevated levels of IL-6 and TNF- α in children with viral diarrhea: A pilot study. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2021; 40(6): 527-534. doi:10.1097/INF.0000000000002915.
5. Ali S., Khan M., Ali A., et al. The implications of TNF- α in the pathogenesis of rotavirus gastroenteritis. *Clinical Microbiology and Infection.* 2022; 28(10): 1264-1271. doi:10.1016/j.cmi.2022.06.014.
6. Malm M., Hyöty H., Knip M., Vesikari T., Blazevic V. Development of T cell immunity to norovirus and rotavirus in children under five years of age. *Sci Rep.* 2019 Mar 1;9(1):3199. doi: 10.1038/s41598-019-39840-9.
7. Zheng J., Haseeb A., Wang Z., Wang H. Network pharmacology, computational biology integrated surface plasmon resonance technology reveals the mechanism of ellagic acid against rotavirus. *Sci Rep.* 2024 Mar 30;14(1):7548. doi: 10.1038/s41598-024-58301-6.
8. Yeom J.S., Jo J.Y., Park J.S., Kim Y.S., Chung J.Y., Han T.H., Seo J.H., Park E.S., Lim J.Y., Woo H.O., Youn H.S., Park C.H. Monocyte Chemoattractant Protein (MCP)-1 in Rotavirus-Associated White Matter Injury in Newborns. *Neuropediatrics.* 2019 Aug;50(4):228-234. doi: 10.1055/s-0038-1677516.
9. Chen X., Liu L., Wang C., et al. Ziyuglycoside II Inhibits Rotavirus Induced Diarrhea Possibly via TLR4/NF- κ B Pathways. *Biol Pharm Bull.* 2020; 43(10):1505-1514. doi:10.1248/bpb.b20-00577.
10. Barreto A., Rodríguez L.S., Rojas O.L., Wolf M., Greenberg H.B., Franco M.A., Angel J. Membrane vesicles released by intestinal epithelial cells infected with rotavirus inhibit T-cell function. *Viral Immunol.* 2010 Dec;23(6):595-608. doi: 10.1089/vim.2009.0113.
11. Mudrov V.A. Algorithms for statistical analysis of biomedical research data using the SPSS software package. Study guide. Moscow; 2022. 125 p.
12. Ikehata M., Konnai S., Okagawa T., Abe K., Honma M., Kitamura T., Maekawa N., Suzuki Y., Murata S., Ohashi K. In vitro evaluation of *Lactiplantibacillus plantarum* HOKKAIDO strain, effective lactic acid bacteria for calf diarrhea. *Front Vet Sci.* 2023 Apr 5;10:1145445. doi: 10.3389/fvets.2023.1145445.

Информация об авторах:

1. **Андреева Елена Владимировна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры поликлинической педиатрии; e-mail: kidspolyclinic@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0001-8389-8730, Author ID: 857057, SPIN-код: 4402-5735.
2. **Мироманова Наталья Анатольевна**, д.м.н, доцент, заведующая кафедрой детских инфекций, e-mail: detinf-chita@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2109-4643>; Author ID РИНЦ: 58574; Author ID Scopus: 34971682200.

Author information:

1. **Andreeva E. V.**, Candidate of Medical Sciences, associate professor, docent of the Department of polyclinic Pediatrics, e-mail: kidspolyclinic@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0001-8389-8730, Author ID: 857057, SPIN-код: 4402-5735.
2. **Miromanova N.A.**, Doctor of Medical Sciences, associate professor Head of the Department of Pediatric Infections, e-mail: detinf-chita@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2109-4643>; Author ID РИНЦ: 58574; Author ID Scopus: 34971682200.

Информация.

Дата опубликования – 27.12.2024