

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

doi : 10.52485/19986173_2023_1_1

УДК 616.-022-053.2

Андреева Е.В., Мироманова Н.А., Терешков П.П.

СОДЕРЖАНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ IL-1 β , IL-6, TNF- α , ИНФ- γ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ДЕТЕЙ ПРИ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39 а

Цель: исследовать содержание цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ в периферической крови детей с разными клиническими формами ротавирусной инфекции.

Материалы и методы исследования. Обследованы 32 пациента с ротавирусной инфекцией средней степени тяжести в возрасте от 15 до 36 месяцев (29,5 мес [22,5; 32]), из них у 18 инфекция протекала без поражения верхних дыхательных путей (1-я группа, средний возраст 27 [22; 33] мес), у 14 детей с симптомами воспаления верхних дыхательных путей (2-я группа, средний возраст 30 [27; 31] мес). Контрольная группа – 19 здоровых детей аналогичного возраста (23 мес [20; 31]). Всем детям определяли в сыворотке крови уровень IL-1 β , IL-6, TNF- α , ИНФ- γ методом проточной флюориметрии. Полученные данные обработаны с применением пакета программ «STATISTICA-10», Microsoft Excel 2010.

Результаты. Выявлено, что сывороточная концентрация цитокинов IL-1 β , TNF- α , INF- γ у детей, независимо от наличия или отсутствия респираторно-катарального синдрома при ротавирусной инфекции, увеличена по сравнению с контрольной группой. В сыворотке крови зарегистрированы более высокие уровни IL-6, INF- γ , которые положительно коррелировали с клиникой ротавирусной инфекции, сопровождающейся симптомами воспаления верхних дыхательных путей.

Выводы. Исследование IL-6, INF- γ в сыворотке крови может служить дополнительным диагностическим критерием внекишечных поражений у детей с ротавирусной инфекцией.

Ключевые слова: дети, ротавирусная инфекция, поражение верхних дыхательных путей, катаральный синдром, ринит, фарингит, цитокин.

Andreeva E.V., Miromanova N.A., Tereshkov P.P.

LEVELS OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IL- 1 β , IL-6, TNF, INF- γ IN CHILDREN WITH DIFFERENT CLINICAL FORMS OF ROTAVIRUS INFECTION

Chita State Medical Academy, 39a Gorky Street, Chita, Russia, 672000

Aim. To investigate the concentration of cytokines IL- 1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ in the peripheral blood of children with different clinical forms of rotavirus infection using flow cytofluorimetry.

Materials and methods. 32 patients with moderate rotavirus infection aged 15 to 36 months were examined, 18 of them without inflammation of the upper respiratory tract (1st group, mean age 27 [22; 33] months) and 14 children with symptoms of upper respiratory tract inflammation (group 2, mean age 30 [27; 31] months). Control group - 19 children of the same age - 23 [20; 31] months. In serum of all children were determined: IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ . Cytokine concentrations were evaluated by flow fluorimetry. The obtained data were processed using the «STATISTICA-10» software package, Microsoft Excel 2010.

Results. Serum concentrations of IL-1 β , TNF- α , INF- γ cytokines were found to be increased in children regardless of the presence or absence of respiratory catarrhal syndrome in rotavirus infection compared to controls. The higher levels of IL-6, INF- γ were reported in serum, which were positively correlated with a clinic of rotavirus infection accompanied by symptoms of upper respiratory tract inflammation.

Conclusions. The IL-6, serum INF- γ study may serve as an additional diagnostic criterion for extra-intestinal lesion in children with rotavirus infection.

Key words: children, rotavirus infection, upper respiratory tract damage, catarrhal syndrome, rhinitis, pharyngitis, cytokine.

Ротавирусная инфекция (РВИ) широко распространена преимущественно среди детей в возрасте до 5 лет [1-3], характеризуется диареей и частым развитием обезвоживания у детей раннего возраста [4, 5]. В структуре вирусных диарей у детей первого года жизни доля ротавирусной инфекции составляет в среднем 73,9% [6].

Основной мишенью ротавируса являются зрелые энтероциты, которые расположены на кончиках ворсинок кишечника, повреждение клеток приводит к развитию диарейного синдрома [7]. Однако, ротавирусная инфекция поражает не только кишечник, также зафиксировано внекишечное её распространение [8]. У пациентов с острым гастроэнтеритом нередко отмечаются признаки респираторно-катарального синдрома, который проявляется гиперемией задней стенки глотки, дужек, миндалин, заложенностью носа или ринореей, покашливанием, болью в горле [9]. При помощи полимеразной цепной реакции РНК ротавируса обнаружена в слюне у детей с острым гастроэнтеритом в 43,6% случаев, у детей с признаками поражения верхних дыхательных путей без диарейного синдрома РНК ротавируса выделена из слюны и фекалий в 21,5% случаев [10]. Установлено, что цитокиновый профиль в слюне меняется в ответ на острую ротавирусную инфекцию. Так, исследование содержания IL-1 β , IL-6 в слюне, показало достоверные различия между инфицированной и контрольной группой [11].

При попадании ротавирусов в организм возникает ответная реакция, которая включает выработку цитокинов [12,13]. Возрастает концентрация провоспалительных цитокинов, секретирующихся CD4+T-клетками, макрофагами и дендритными клетками, таких как: IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ [14-17].

В функции провоспалительных цитокинов включены: регуляция роста, активация и дифференцировка иммунных клеток; управление иммунными клетками, а именно направление к очагам инфекции для внутриклеточного уничтожения патогенов, в том числе вирусной этиологии [18]. В генезе развития повреждения тканей при ротавирусной инфекции в большей степени имеют значение не прямые вирусные цитопатические эффекты, а вторичные по отношению к активации иммунных клеток цитокинами [19].

Изучение содержания провоспалительных цитокинов у детей с ротавирусной диареей, сопровождающейся респираторным синдромом, необходимо для лучшего понимания генеза поражения верхних дыхательных путей при данной инфекции.

Цель настоящего исследования: изучить содержание цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ в периферической крови детей с разными клиническими формами ротавирусной инфекции.

Методы и материалы. Исследование проведено в соответствии с протоколом Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине 1999 г. и Хельсинкской декларации ВМА 2000 г. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Обследовано 32 пациента с ротавирусной инфекцией в возрасте от 15 до 36 месяцев (29,5 мес [22,5; 32]), госпитализированных в ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» г. Читы. Среди заболевших 18 (56,3%) мальчиков и 14 (43,7%) девочек.

Критерии включения в исследование:

- 1) наличие ротавирусной инфекции (лабораторная верификация путем обнаружения РНК ротавируса в фекалиях);
- 2) информированное добровольное согласие родителей ребенка на участие в исследовании;
- 3) возраст от 15 до 36 месяцев.

Критерии невключения в исследование:

- 1) наличие микст вирусно-вирусной или вирусно-бактериальной кишечной инфекции;
- 2) наличие сопутствующих и/или хронических заболеваний в стадии обострения.

На 1 этапе исследования сформирована основная группа, согласно критериям тяжести течения [20] ротавирусной инфекции у детей: 32 пациента со среднетяжелым течением заболевания в возрасте 29,5 мес. [22,5; 32].

В контрольную группу включены 19 детей I группы здоровья аналогичного возраста – 23 [20; 31] мес. Контрольная группа сформирована в Центре здоровья ГУЗ «Детский клинический медицинский центр» г. Читы в тот же период времени после профилактического осмотра педиатром (мальчики – 11; 57,9%, девочки – 8; 42,1%).

Сравниваемые группы не имели статистических различий по возрасту и полу ($p > 0,05$).

На 2-ом этапе исследования дети со среднетяжёлым течением РВИ распределены на два состава: 1-я группа, $n=18$ (56,3%) – дети без признаков поражения верхних дыхательных путей (ВДП), средний возраст 27 [22; 33] мес; 2-я группа, $n=14$ (43,7%) пациентов с респираторно-катаральными симптомами, средний возраст 30 [27; 31] мес.

Забор материала для исследования осуществлялся в первые 24 часа, в этот период времени пациенты начинали получать базисную терапию, представленную инфузионным введением растворов (глюкоза, ацесоль), пероральным введением нифуроксазида, смектита диоктаэдрического.

Диагностика ротавирусной инфекции осуществлялась с помощью полимеразной цепной реакции путем обнаружения РНК ротавируса в фекалиях.

Концентрацию цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α , ИНФ- γ) в сыворотке крови оценивали методом проточной флюориметрии на проточном цитометре CytoFLEX (Beckman Coulter, США) с использованием коммерческой тест-системы LEGENDplex™ Human Essential Immune Response Panel (BioLegend, США) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Образцы сыворотки крови здоровых детей использовались в качестве контроля для сравнения. Лабораторные исследования выполнены в лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Статистическая обработка результатов исследования. При проведении статистического анализа авторы руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL). Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием компьютерных программ «STATISTICA-10», Microsoft Excel 2010. На 1-ом этапе определяли нормальность распределения признаков, которая оценивалась с помощью критерия Шапиро-Уилка, учитывая численность исследуемых групп менее 50 человек. Во всех исследуемых группах распределение признаков отличалось от нормального (нормальный график Q-Q с удалённым трендом, $p > 0,05$), в связи, с чем полученные данные представляли в виде медианы, первого и третьего квартилей: Me [Q₁; Q₃]. Сравнение показателей провоспалительных цитокинов детей с ротавирусной инфекцией средней степени тяжести с показателями здоровых осуществляли с помощью критерия Манна-Уитни. На 2-ом этапе исследования для сравнения трех независимых групп по одному количественному признаку использовали ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису (H). При наличии статистически значимых различий проводили попарное сравнение с помощью критерия Манна-Уитни. Для определения силы корреляционной связи между исследуемыми параметрами, для измерения силы ассоциаций между уровнями цитокинов и поражением верхних дыхательных путей (ВДП) применяли коэффициент Спирмена (r). Силу связи между исследуемыми показателями определяли по шкале Чеддока. Для всех видов анализа пороговой величиной вероятности ошибки считали уровень $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. На первом этапе исследования при среднетяжелом течении ротавирусной инфекции в острый период заболевания, отмечены более высокие значения IL-1 β , TNF- α , INF- γ по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

Таблица 1

Содержание провоспалительных цитокинов сыворотки крови у детей со среднетяжелым течением ротавирусной инфекции

Исследуемый цитокин, пг/мл	Группа контроля, n=19	Исследуемая группа, n=32	Тестовая статистика (Манна-Уитни)
IL-1 β	5,7 [4,5;7,2]	80,9 [48,5;92,2]	U=6,0; p<0,001
IL-6	8,8 [3,9;9,4]	7,9 [5,9;29,5]	U=237,0; p=0,197
TNF- α	10,2 [8,8;11,5]	13,8 [7,7;22,4]	U=196,0; p=0,035
INF- γ	8,1 [4,9;10,6];	64,7 [31,1;108,1]	U=20,0; p<0,001

Показатели IL-1 β , играющего важную роль в инициации и регуляции, как неспецифического, так и специфического иммунитета, зарегистрированы выше уровня контрольной группы в 14,2 раза (p<0,001) у детей при среднетяжелом варианте течения ротавирусной инфекции. Уровень INF- γ , оказывающего противовирусное действие, участвующего в активации макрофагов, усилении функции нейтрофилов и моноцитов, зафиксирован выше величин контрольной группы в 7,9 раза в основной группе (p<0,001).

Показатель TNF- α , оказывающего антиротавирусное действие, посредством активации классического пути NF- κ B [21] и ликвидирующего клетки, поражённые вирусом, оказался выше значений контрольной группы в 1,35 раза (p=0,035).

Содержание ключевого провоспалительного медиатора возбуждения острофазового ответа, ведущего к местным и системным изменениям – IL-6 не отличалось между исследуемыми группами (p=0,197).

На втором этапе исследования нами проведено сравнение с применением метода Краскела-Уоллеса трех независимых групп (две клинические группы: с поражением и без поражения верхних дыхательных путей при ротавирусной инфекции и контрольная) (табл.2). Отмечена статистически значимая разница в содержании следующих цитокинов: IL-1 β (p<0,001), IL-6 (p=0,005), INF- γ (p<0,001). Величины TNF- α (p=0,102) значимо не отличались между исследуемыми группами.

Таблица 2

Содержание провоспалительных цитокинов сыворотки крови у детей с разными вариантами ротавирусной инфекции средней степени тяжести

Исследуемый цитокин, пг/мл	Группа контроля, n=19	1-ая группа без поражения ВДП, n=18	2-ая группа с симптомами ВДП, n=14	Тестовая статистика (Краскела-Уоллеса) df=2
IL-1 β	5,7 [4,5; 7,2]	88,6 [48,9; 90,9]	72,7 [47,9; 93,4]	(H=33,7; p<0,001)
IL-6	8,8 [3,9; 9,4]	6,6 [5,8; 7,9]	31,6 [6,9; 35,3]	(H=10,5; p<0,01)
TNF- α	10,2 [8,8; 11,5]	13,8 [7,8; 22,1]	13,5 [7,5; 22,8]	(H=4,6; p>0,05)
ИНФ- γ	8,1 [4,9; 10,6]	46,4 [28,6; 77,5]	99,1 [51,2; 170,2]	(H=32,8; p<0,001)

Учитывая полученные результаты, выполнено изучение концентрации цитокинов в разных клинических группах, которые отличались по наличию симптомов поражения верхних дыхательных путей. У детей с ротавирусной инфекцией без признаков поражения ВДП показатели IL-1 β оказались выше уровня контрольной группы в 15,5 раза (p<0,001); показатель INF- γ зарегистрирован выше контрольных значений в 5,7 раза (p<0,001); тогда как концентрации IL-6 и TNF- α значимо не отличались от контроля (p=0,752 и p=0,178, соответственно).

Уровень IL-6 в группе детей с клиникой поражения ВДП превышала значения сравниваемой клинической группы в 4,8 раза (p=0,002), также как, и значения контроля в 3,6 (p=0,037).

Показатели INF- γ в обеих группах превышали значения контрольных цифр: у детей с респираторным синдромом в 12,2 раза (p<0,001) и в 5,7 раза (p<0,001) соответственно у детей

без признаков катара. При этом содержание $\text{INF-}\gamma$ в 2,1 раза ($p=0,015$) превышало показатели детей с катаральными симптомами в сравнении с детьми без поражения ВДП.

В группе детей с симптомами поражения ВДП концентрация $\text{TNF-}\alpha$ зафиксирована выше показателей контрольной группы в 1,3 раза ($p<0,05$). У детей с ротавирусной инфекцией без признаков поражения ВДП показатели $\text{TNF-}\alpha$ ($p=0,178$) не продемонстрировали статистически значимых различий ни от показателей контроля, ни от значений второй группы ($p=0,722$).

У детей с ротавирусной инфекцией без признаков поражения ВДП значения $\text{IL-1}\beta$ оказались выше уровня контрольной группы в 15,5 раза ($p<0,001$). В группе детей с симптомами поражения ВДП концентрация $\text{IL-1}\beta$ в 12,8 раза ($p<0,001$) также превышала контрольные цифры. При этом разницы в содержании $\text{IL-1}\beta$ в разных клинических группах не зарегистрировано ($p = 0,896$).

Уровни IL-6 и $\text{INF-}\gamma$ в сыворотке крови положительно коррелировали с клиникой ротавирусной инфекции, сопровождающейся симптомами воспаления верхних дыхательных путей, и имели связи средней силы ($r=0,5$, $p=0,003$; $r=0,4$, $p=0,037$).

В нашем исследовании выявлено повышение провоспалительных цитокинов при ротавирусной инфекции, что соответствует результатам, представленным другими авторами, в которых показано, что РВИ способствует выработке воспалительных цитокинов, таких как $\text{IL-1}\beta$, IL-6 , $\text{TNF-}\alpha$ [21].

Один из основных провоспалительных цитокинов $\text{IL-1}\beta$ имеет короткий период полураспада в сыворотке крови и редко выделяется в периферическую кровь [22]. Полученные нами данные свидетельствуют о высокой продукции $\text{IL-1}\beta$ у детей с ротавирусной инфекцией, а также об отсутствии значимых отличий в секреции данного интерлейкина у детей с респираторными симптомами от тех, кто переносил РВИ без признаков поражения ВДП.

Высокий уровень IL-6 положительно со средней силой коррелировал с клиникой ротавирусной инфекции, сопровождающейся симптомами воспаления верхних дыхательных путей (рис.1).

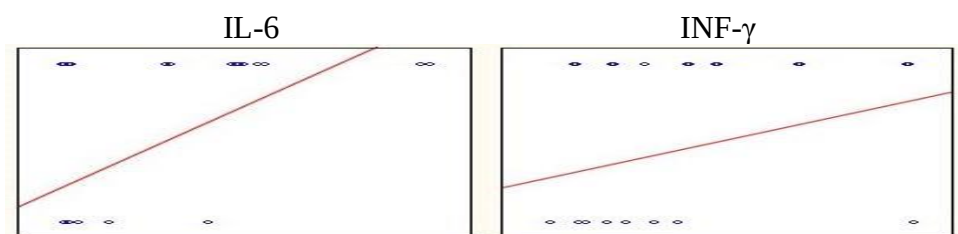


Рис. 1. Корреляции IL-6 , $\text{INF-}\gamma$ с симптомами воспаления верхних дыхательных путей при ротавирусной инфекции у детей

Исследования показывают, что повышенный уровень IL-6 у пациентов с РВИ может коррелировать с максимальным количеством ежедневных испражнений, и указывать изменение тяжести заболевания [23]. Так, в 2018 году в своей работе J. Gómez-Rial, сравнивая содержание IL-6 в слюне инфицированной ротавирусом с контрольной группой, отметил значительные различия, а также тенденцию к увеличению IL-6 в острой фазе болезни и при утяжелении состояния [11]. Не исключено, что IL-6 может иметь прогностическое значение, не только для тяжести заболевания, но стать биомаркером внекишечного поражения.

$\text{TNF-}\alpha$ играет решающую роль в раннем реагировании на вирусную инфекцию, усиливая инфильтрацию лимфоцитов в очаг инфекции и оказывает мощное антиротавирусное действие посредством активации классического пути $\text{NF-}\kappa\text{B}$ [21]. Показатели $\text{TNF-}\alpha$ у детей с симптомами поражения ВДП демонстрировали статистическую разницу от значений контрольной группы, тогда как у детей без катара уровень $\text{TNF-}\alpha$ не отличался от контроля. Наличие прямой корреляции средней силы между $\text{TNF-}\alpha$ и IL-6 , возможно свидетельствует об активации классического пути $\text{NF-}\kappa\text{B}$ при утяжелении ротавирусной инфекции симптомами поражения верхних дыхательных путей.

Выводы.

1. В остром периоде заболевания у детей при среднетяжёлом течении ротавирусной инфекции регистрируются высокие уровни IL-1 β , TNF- α , INF- γ в периферической крови в сравнении с контрольной группой.
2. У детей с ротавирусной диареей и при отсутствии респираторно-катарального синдрома содержание TNF- α и IL-6 в периферической крови не отличается от контроля.
3. Более высокие уровни IL-6 и INF- γ в сыворотке крови положительно коррелировали с клиническими проявлениями ротавирусной инфекции, сопровождающиеся симптомами воспаления верхних дыхательных путей.
4. Исследование IL-6, INF- γ в сыворотке крови может служить дополнительным диагностическим критерием внекишечных поражений у детей при ротавирусной инфекции.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Работа выполнена в рамках государственного задания (регистрационный номер 121062800149-6) на научные исследования и разработки ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава РФ.

Вклад 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. – 20% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Терешков П.П. – 10% (сбор данных, лабораторные исследования).

Список литературы:

1. World Health Organization (WHO). Levels and Trends in Child Mortality Report 2019. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/levels_trends_child_mortality_2019/en/ (7 февраля 2023).
2. Норбоев И.М. О роли ротавирусов в возникновении острых диарейных заболеваний у детей в Узбекистане. Эпидемиология инфекционные болезни. 2018. 23(5). С. 239-241. DOI : 10.18821/1560-9529-2018-23-5-239-241.
3. Hartman S., Brown E., Loomis E., Russell H.A. Gastroenteritis in children. AmFamPhysician. 2019. 99. 159-165.
4. Беделбаев М.К., Джолбунова З.К., Халупко Е.А. Сравнительная клинко-эпидемиологическая характеристика ротавирусной инфекции у детей раннего возраста. Бюллетень науки и практики. 2020. 6(4). 135-146. DOI : 10.33619/2414-2948/53/17.
5. Пронько Н.В. Современные аспекты острых кишечных инфекций вирусной этиологии у детей. Актуальная инфектология. 2018. 6(2). 93-97. DOI: 10.22141/2312-413x.6.2.2018.131096.
6. Андреева Е.В., Мироманова Н.А., Никифорова Т.Ф. Место ротавирусной инфекции в структуре острых кишечных инфекций у госпитализированных детей первого года жизни в г. Чите. Забайкальский медицинский вестник. 2022. 2. 8-15. DOI : 10.52485/19986173_2022_2_8.
7. Chiappini E., Azzari C., Moriondo M., Galli L., deMartino M. Viraemia is a common finding in immunocompetent children with rotavirus infection. J. Med. Virol. 2005. 76. 265-267. DOI: 10.1002/jmv.20351.
8. Azevedo M.S., Yuan L., Jeong K.I., et al. Viremia and nasal and rectal shedding of rotavirus in gnotobiotic pigs inoculated with human rotavirus. J. Virol. 2005. 79. 5428-5436. DOI: 10.1128/JVI.79.9.5428-5436.2005.
9. McCormack J.G. Clinical features of rotavirus gastroenteritis. J Infect. 1982 Mar. 4(2). 167-74. DOI: 10.1016/s0163-4453(82)93777-x.
10. Мухина А.А., Шипулин Г.А., Боковой А.Г. и др. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2002. 2. 43-47.

11. Gómez-Rial J., Curras-Tuala M.J., Rivero-Calle I., Rodríguez-Tenreiro C., Redondo-Collazo L., Gómez-Carballa A., Pardo-Seco J., Salas A., Martín-Torres F. Rotavirus intestinal infection induces an oral mucosa cytokine response. *PLoS One*. 2018. 13(4). 0195314. DOI: 10.1371/journal.pone.0195314.
12. Carlson J.A., Middleton P.J., Szymanski M.T., Huber J., Petric M. Fatal rotavirus gastroenteritis: an analysis of 21 cases. *Am. J. Dis. Child*. 1978. 132. 477-479. DOI: 10.1001/archpedi.1978.02120300037006.
13. Rollo E.E., Kumar K.P., Reich N.C., Cohen J., Angel J., Greenberg H. B., Sheth R., Anderson J., Oh B., Hempson S.J., Mackow E.R., Shaw R.D. The epithelial cell response to rotavirus infection. *J. Immunol*. 1999. 163. 4442-4452. PMID: 10510386.
14. Wang X., Yang Q., Zhou X., Chen T., Dou L., Wang F., Wang W. Shenling Baizhu Powder Inhibits RV-SA11-Induced Inflammation and Rotavirus Enteritis via TLR4/MyD88/NF- κ B Signaling Pathway. *Front Pharmacol*. 2021. 12. 642-685. DOI: 10.3389/fphar.2021.642685.
15. Liu P., Zou R., Zhao J., Hao J., Zeng Y., Liu W., Tian J., Wang H. Changes in humoral immunity, myocardial damage, trace elements, and inflammatory factor levels in children with rotavirus enteritis. *Am J Transl Res*. 2022 Jan 15. 14(1). 452-459. PMID: 35173864; PMCID: PMC8829652.
16. Khalil R.G., Abdel-Moneim A., Arafa A.A., Allam G., El-Senousy W.M., Mabrouk D. Possible association of rotavirus IgG with cytokine expression levels and dyslipidemia in rotavirus-infected type 1 diabetic children. *Mol Biol Rep*. 2022. 49(8). 7587-7599. DOI: 10.1007/s11033-022-07573-0.
17. Malik J., Gupta S.K., Bhatnagar S., Bhan M.K., Ray P. Evaluation of IFN-gamma response to rotavirus and non-structural protein NSP4 of rotavirus in children following sev.8.06.014. Epub 2008 Aug 6. DOI: 10.1016/j.jcv.2008.06.014.
18. Turner M.D. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signaling and inflammatory disease. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2014. 1843. 2563-2582. DOI : 10.1016/j.bbamcr.2014.05.014.
19. Mormile R. Severe gastroenteritis and acute pancreatitis following rotavirus infection in children: the age-related failure of IFN- γ . *ImmunolLett*. 2016. 175. 58–59. DOI : 10.1016/j.imlet.2016.04.017.
20. ФГБУ НИИДИ ФМБА РОССИИ, Общественная организация «Евроазиатское общество по инфекционным болезням», Общественная организация «Ассоциация врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области» (АВИСПО). Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным ротавирусной инфекцией. 2015. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://niidi.ru/dotAsset/91e2802d-ed31-40a1-b32b-c888f12c196c.pdf>. (7 февраля 2023).
21. Hakim M.S., Ding S., Chen S., Yin Y., Su J., van der Woude C.J., Fuhler G.M., Peppelenbosch M.P., Pan Q., Wang W. TNF- α exerts potent anti-rotavirus effects via the activation of classical NF- κ B pathway. *Virus Res*. 2018 Jul 15. 253. 28-37. DOI: 10.1016/j.virusres.2018.05.022.
22. Jiang B., Snipes-Magaldi L., Dennehy P., Keyserling H., Holman R.C., Bresee J. et al. Cytokines as mediators for or effectors against rotavirus disease in children. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2003. 10(6). 995-1001. DOI: 10.1128/cdli.10.6.995-1001.2003.
23. Chen S.M., Lin C.P., Tsai J.D., Chao Y.H., Sheu J.N. The significance of serum and fecal levels of interleukin-6 and interleukin-8 in hospitalized children with acute rotavirus and norovirus gastroenteritis. *PediatrNeonatology*. 2014. 55(2). 120-126. DOI: 10.1016/j.pedneo.2013.05.008.

References:

1. World Health Organization (WHO). Levels and Trends in Child Mortality Report 2019. [Electronic resource]. Access mode: https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/levels_trends_child_mortality_2019/en/ (7 Feb 2023).

2. Norboev I.M. On the role of rotaviruses in the occurrence of acute diarrheal diseases in children in Uzbekistan. *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni*. 2018. 23(5). С. 239-241. DOI : 10.18821/1560-9529-2018-23-5-239-241. in Russian.
3. Hartman S., Brown E., Loomis E., Russell H.A. Gastroenteritis in children. *AmFamPhysician*. 2019. 99. 159-165.
4. Bedelbaev M.K., Dzholbunova Z.K., Halupko E.A. Comparative clinical and epidemiological characteristics of rotavirus infection in young children. *Bulletin of science and practice*. 2020. 6(4). 135-146. DOI : 10.33619/2414-2948/53/17. in Russian.
5. Pron'ko N.V. Modern aspects of acute intestinal infections of viral etiology in children. *Aktual'naya infektologiya*. 2018. 6(2). 93-97. DOI: 10.22141/2312-413x.6.2.2018.131096. in Russian.
6. Andreeva E.V., Miromanova N.A., Nikiforova T.F. The place of rotavirus infection in the structure of acute intestinal infections in hospitalized children of the first year of life in Chita. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik*. 2022. 2. 8-15. DOI : 10.52485/19986173_2022_2_8. in Russian.
7. Chiappini E., Azzari C., Moriondo M., Galli L., deMartino M. Viraemia is a common finding in immunocompetent children with rotavirus infection. *J. Med. Virol*. 2005. 76. 265-267. DOI: 10.1002/jmv.20351.
8. Azevedo M.S., Yuan L., Jeong K.I., et al. Viremia and nasal and rectal shedding of rotavirus in gnotobiotic pigs inoculated with human rotavirus. *J. Virol*. 2005. 79. 5428-5436. DOI: 10.1128/JVI.79.9.5428-5436.2005.
9. McCormack J.G. Clinical features of rotavirus gastroenteritis. *J Infect*. 1982 Mar. 4(2). 167-74. DOI: 10.1016/s0163-4453(82)93777-x.
10. Muhina A.A., SHipulin G.A., Bokovoj A.G. i dr. *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni*. 2002. 2. 43-47. in Russian.
11. Gómez-Rial J., Curras-Tuala M.J., Rivero-Calle I., Rodríguez-Tenreiro C., Redondo-Collazo L., Gómez-Carballa A., Pardo-Seco J., Salas A., Martín-Torres F. Rotavirus intestinal infection induces an oral mucosa cytokine response. *PLoS One*. 2018. 13(4). 0195314. DOI: 10.1371/journal.pone.0195314.
12. Carlson J.A., Middleton P.J., Szymanski M.T., Huber J., Petric M. Fatal rotavirus gastroenteritis: an analysis of 21 cases. *Am. J. Dis. Child*. 1978. 132. 477-479. DOI: 10.1001/archpedi.1978.02120300037006.
13. Rollo E.E., Kumar K.P., Reich N.C., Cohen J., Angel J., Greenberg H. B., Sheth R., Anderson J., Oh B., Hempson S.J., Mackow E.R., Shaw R.D. The epithelial cell response to rotavirus infection. *J. Immunol*. 1999. 163. 4442-4452. PMID: 10510386.
14. Wang X., Yang Q., Zhou X., Chen T., Dou L., Wang F., Wang W. Shenling Baizhu Powder Inhibits RV-SA11-Induced Inflammation and Rotavirus Enteritis via TLR4/MyD88/NF-κB Signaling Pathway. *Front Pharmacol*. 2021. 12. 642-685. DOI: 10.3389/fphar.2021.642685.
15. Liu P., Zou R., Zhao J., Hao J., Zeng Y., Liu W., Tian J., Wang H. Changes in humoral immunity, myocardial damage, trace elements, and inflammatory factor levels in children with rotavirus enteritis. *Am J Transl Res*. 2022 Jan 15. 14(1). 452-459. PMID: 35173864; PMCID: PMC8829652.
16. Khalil R.G., Abdel-Moneim A., Arafa A.A., Allam G., El-Senousy W.M., Mabrouk D. Possible association of rotavirus IgG with cytokine expression levels and dyslipidemia in rotavirus-infected type 1 diabetic children. *Mol Biol Rep*. 2022. 49(8). 7587-7599. DOI: 10.1007/s11033-022-07573-0.
17. Malik J., Gupta S.K., Bhatnagar S., Bhan M.K., Ray P. Evaluation of IFN-gamma response to rotavirus and non-structural protein NSP4 of rotavirus in children following sev.8.06.014. *Epub* 2008 Aug 6. DOI: 10.1016/j.jcv.2008.06.014.
18. Turner M.D. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signaling and inflammatory disease. *Biochimica et BiophysicaActa*. 2014. 1843. 2563-2582. DOI : 10.1016/j.bbamcr.2014.05.014.

19. Mormile R. Severe gastroenteritis and acute pancreatitis following rotavirus infection in children: the age-related failure of IFN- γ . *ImmunolLett*. 2016. 175. 58–59. DOI : 10.1016/j.imlet.2016.04.017.
20. FGBU NIIDI FMBA ROSSII, Public organization "Eurasian Society for Infectious Diseases," Public organization "Association of Infectious Disease Doctors of St. Petersburg and the Leningrad Region" (AVISPO). Clinical guidelines (treatment protocol) for the provision of medical care to children with rotavirus infection. 2015. [Electronic resource]. Access mode: <http://niidi.ru/dotAsset/91e2802d-ed31-40a1-b32b-c888f12c196c.pdf>. (7 Feb 2023). in Russian.
21. Hakim M.S., Ding S., Chen S., Yin Y., Su J., van der Woude C.J., Fuhler G.M., Peppelenbosch M.P., Pan Q., Wang W. TNF- α exerts potent anti-rotavirus effects via the activation of classical NF- κ B pathway. *Virus Res*. 2018 Jul 15. 253. 28-37. DOI: 10.1016/j.virusres.2018.05.022.
22. Jiang B., Snipes-Magaldi L., Dennehy P., Keyserling H., Holman R.C., Bresee J. et al. Cytokines as mediators for or effectors against rotavirus disease in children. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2003. 10(6). 995-1001. DOI: 10.1128/cdli.10.6.995-1001.2003.
23. Chen S.M., Lin C.P., Tsai J.D., Chao Y.H., Sheu J.N. The significance of serum and fecal levels of interleukin-6 and interleukin-8 in hospitalized children with acute rotavirus and norovirus gastroenteritis. *PediatrNeonatology*. 2014. 55(2). 120-126. DOI: 10.1016/j.pedneo.2013.05.008.