ДИНАМИКА НЕКОТОРЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МАРКЕРОВ ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Аъзамов Отабек Фахриддинович - докторант
Ахмедова Халида Юлдашевна - д.м.н.
Урунова Дилбар Махмудовна - к.м.н.
Раззакова Ширин Олимовна - младший научный сотрудник
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эпидемиологии, микробиологии, паразитологии и инфекционных заболеваний (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. Цель исследования. *Изучение маркеров воспаления для определения этиологической структуры острых кишечных инфекций и прогнозирования течения заболевания.*

Материал и методы исследования*. Обследованы 103 больных детей, госпитализированные в отделения РСНПЦЭМИПЗ в 2023 г. с острыми кишечными инфекциями с установленным этиологическим фактором. Для этиологической диагностики заболевания был проведен бактериологический метод и скрининг фекалий методом ПЦР.*

Полученные результаты иисследований и их обсуждение*. В исследовании проанализирована динамика уровней цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8, ИФН альфа и гамма) у детей с острыми кишечными инфекциями (ОКИ) различной этиологии и степени тяжести. Обнаружено, что при средней степени тяжести уровни цитокинов снижаются в динамике заболевания, особенно ИЛ-4 и ИФН гамма, что достоверно подтверждено. У тяжелых форм инфекции отмечается более выраженное повышение провоспалительных цитокинов, особенно у вирусных инфекций. После терапии уровни большинства цитокинов снижаются, что свидетельствует о нормализации иммунного ответа. Результаты позволяют использовать цитокины как биомаркеры для оценки тяжести и прогноза ОКИ.*

Ключевые слова: *острые кишечные инфекции, цитокины, интерлейкины, медиаторы воспаления*

DYNAMICS OF SOME INFLAMMATORY MARKERS IN ACUTE INTESTINAL INFECTIONS OF VARIOUS ETIOLOGY

Agzamov Otabek Fakhrutdinovich - doktorant
Akhmedova Khalida Yuldashevna - D.M.Sc.
Urunova Dilbar Makhmudovna - C.M.Sc.
Razzakova Shirin Olimovna - junior research fellow
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology, Parasitology and Infectious Diseases (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. Purpose of the research*. Study of inflammatory markers to determine the etiological structure of acute intestinal infections and predict the course of the disease.*

Research material and methods. *103 patients were examined who were hospitalized in the RSNPCMEIPZ departments in 2023 with acute intestinal infections with an established etiological factor. For the etiological diagnosis of the disease, the bacteriological method and fecal screening by PCR were performed.*

Obtained research results and their discussion. *The study analyzed the dynamics of cytokine levels (IL-1, IL-4, IL-8, IFN alpha and gamma) in children with acute intestinal infections (AII) of various etiologies and severity. It was found that in moderate cases, cytokine levels decrease in disease dynamics, especially IL-4 and IFN gamma, which is reliably confirmed. In severe forms of infection, a more pronounced increase in pro-inflammatory cytokines is noted, especially in viral infections. After therapy, the levels of most cytokines decrease, indicating the normalization of the immune response. The results allow for the use of cytokines as biomarkers to assess the severity and prognosis of acute respiratory infections.*

Key words: *acute intestinal infections, cytokines, interleukins, inflammatory mediators*

TURLI ETIOLOGIYALI O‘TKIR ICHAK INFEKSIYALARIDA BA’ZI YALLIG‘LANISH MARKERLARI DINAMIKASI

Agzamov Otabek Faxrutdinovich - doktorant
Axmedova Xalida Yuldashevna - t.f.d.
Urunova Dilbar Maxmudovna - t.f.n.
Razzakova Shirin Olimovna - kichik ilmiy xodim
Respublika ixtisoslashtirilgan epidemiologiya, mikrobiologiya, parazitologiya va yuqumli kasalliklar ilmiy-amaliy tibbiyot markazi (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Tadqiqotning maqsadi. O‘tkir ichak infeksiyalarining etiologik tuzilishini aniqlash va kasallikning kechishini bashorat qilish uchun yallig‘lanish belgilarini o‘rganish.*

Materiallar va usullar. *2023-yilda RIEMPYuKIATM bo‘limlariga etiologik omil aniqlangan o‘tkir ichak infeksiyalari bilan yotqizilgan 103 nafar bemor bolalar tekshiruvdan o‘tkazildi. Kasallikni etiologik tashxislash uchun bakteriologik usul va PZR usulida najas skriningi o‘tkazildi.*

Olingan tadqiqot natijalari va ularning muhokamasi. *Tadqiqotda turli etiologiyali va og‘irlik darajasidagi O‘II bilan kasallangan bolalarda sitokinlar (IL-1, IL-4, IL-8, IFN alfa va gamma) darajasining dinamikasi tahlil qilindi. Kasallikning o‘rtacha og‘irlik darajasida sitokinlar, ayniqsa IL-4 va IFN gamma darajasi kasallik dinamikasida pasayishi aniqlandi, bu ishonchli tarzda tasdiqlandi. Infeksiyaning og‘ir xillarida yallig‘lanish sitokinlari, ayniqsa virusli infeksiyalarda ko‘proq ko‘payib ketadi. Davolashdan so‘ng ko‘pchilik sitokinlar darajasi pasayadi, bu immun javobning normallashganligidan dalolat beradi. Olingan natijalar sitokinlarni O‘IIning og‘irlik darajasi va prognozini baholash uchun biomarkerlar sifatida qo‘llash imkonini beradi.*

Kalit so‘zlar: *o‘tkir ichak infeksiyalari, sitokinlar, interleykinlar, yallig‘lanish mediatorlari*

Актуальность. Воспалительный процесс — защитная реакция организма, он может иметь как инфекционную, так и неинфекционную этиологию. Наиболее часто клиницист встречается с ситуацией, когда необходимо дифференцировать бактериальную инфекцию от других возможных причин повышения температуры тела, в частности от вирусной инфекции. Если в случае моноинфекции еще до лабораторного подтверждения можно предположить причину ОКИ (по наличию патологических примесей в стуле (зелени, слизи или крови) – заподозрить бактериальную этиологию диареи, а при обильном водянистом стуле – думать о диарее вирусной этиологии), то сочетание различных возбудителей (вируснобактериальные, вирусно-вирусные) способно в значительной степени изменить клиническую картину заболевания. Это приводит к тому, что не только затрудняется диагностика, но и возможно неоправданное назначение антибактериальной терапии. При этом, как и в случае моноинфекций, структура смешанных кишечных инфекций зависит от возраста и с увеличением возраста уменьшается роль вирусных агентов и возрастает роль бактериальных. Так, вирусно-вирусные микст-инфекции и вирусно-бактериальные ассоциации преобладают у детей младшего возраста. Бактериально-бактериальные ассоциации чаще определялись у детей старшего возраста (1,5,8).

В первые часы воспаления в патологический очаг мигрируют клетки иммунной системы. Длительное время нейтрофилы рассматривались как пассивные участники эффекторного звена иммунного ответа (3,4,6). Однако в настоящее время получены сведения об участии нейтрофилов и в афферентном ответе – модуляции клеточного и гуморального иммунитета через продукцию иммунорегуляторных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12 (2,7). Цитокины являются передатчиками информации от клетки к клетке. Эти секретируемые клетками протеины обеспечивают взаимодействие среди клеток, регулируют иммунный ответ (4,5). Они могут действовать как синергисты, так и как антагонисты, а потому их работа представляет из себя некую взаимосвязанную систему (5). Взаимодействие между ними осуществляется с помощью медиаторов, спектр которых зависит от вида инфекционного агента. Высвобождаемые медиаторы (в основном интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерферон γ) вызывают системную острофазную реакцию, достигающую своего максимума на 2–3-й день воспалительного процесса (4). Неадекватная реакция организма на инфекционный агент у некоторых больных связана с дисбалансом в развитии иммунного ответа, а также с действием нескольких видов патогенов, поэтому с клинической точки зрения целесообразно одновременное определение нескольких маркёров воспаления (7).

Цель исследования. Все вышеперечисленное определяет необходимость и актуальность изучения маркеров воспаления для определения этиологической структуры острых кишечных инфекций и прогнозирования течения заболевания.

Материал и методы исследования. Нами проведено исследование на 103 больных детей, госпитализированные в отделения РСНПЦЭМИ ПЗ в 2023 г. с острыми кишечными инфекциями с установленным этиологическим фактором. Для этиологической диагностики заболевания был проведен бактериологический метод и скрининг фекалий методом ПЦР.

Изучение содержания цитокинов – интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина (ИЛ-8), интерферона - α (ИНФ-альфа) и интерферона - γ (ИНФ-гамма), было проведено у 103 детей, больных острыми кишечными инфекциями, установленным этиологическим агентом. Всего 26 (25,2%) детей болели острыми бактериальными кишечными инфекциями (*S.enteriditis, Salmonella spp..+Campylobacter spp., Shigella spp* в виде моно- (76,9% случаев) или микст - бактериальных (23,1% случаев) инфекций). У других 45 (43,7%) детей была диагностирована вирусная кишечная инфекция *(Rotovirus, Adenovirus, Norovirus, Astrovirus*). 32 (31,1%) детей болели острыми бактериально-вирусными кишечными инфекциями.

Мы сравнили значения уровня цитокинов, полученные при разных степенях тяжести ОКИ бактериальной и вирусной этиологии, с аналогичными показателями, обнаруженными в группе условно здоровых детей (Табл. 1).

Сравнение полученных значений, отражающих цитокиновый статус у больных ОКИ разных групп, мы проводили с помощью непараметрического метода Вилкоксона-Манна-Уитни.

Результаты проведенных исследований. Сравнительный анализ показал достоверное увеличение ИЛ1 как при тяжелой (9,2±1,04 пг/мл), так и при среднетяжелой форме (13,1±0,92 пг/мл), также наблюдается достоверное увеличение при тяжелой форме ИЛ8 в среднем до 56,2±3,29 пг/мл). Наблюдается значительное увеличение ИФН альфа и ИФН гамма, превышая значения контрольных значений – при среднетяжелой и тяжелой форме в 2,8 и в 2,6 раз, 1,8 и 1,3 раза, соответственно.

Сравнение содержания цитокинов в крови детей в зависимости от различий в тяжести течения бактериальной ОКИ показывает, что при среднетяжелой форме относительно тяжелой формы наблюдаются достоверно более высокие значения ИЛ1 (в 1,4; P<0,05), ИФН гамма (1,3 раза). Иначе изменялось содержание ИЛ-8 в крови, заметно (P<0,05) увеличивалось при тяжелой степени бактериальной кишечной инфекции относительно средней степени тяжести заболевания (Табл.1).

При вирусной этиологии кишечных инфекций относительно значений условно здоровых детей нами было выявлено достоверное повышение ИЛ1 при тяжелой форме (5,3+1,08 и 12,04+0,48 пг/мл, соответственно), ИФН альфа при среднетяжелой и тяжелой форме (55,70+1,19 и 90,59+2,21 пг/мл, соответственно) и также соответственно значения ИФН гамма (30,46+0,75 и 37,51+1,09; P<0,05).

Сравнительный анализ изменение содержания изучаемых цитокинов при вирусных кишечных инфекциях в крови детей в зависимости от степени тяжести показал, что уровни ИЛ-1, ИЛ-4, ИНФ – альфа и ИФН гамма имели тенденцию к увеличению в направлении от средней к тяжелой степени тяжести заболевания. Достоверно увеличивалась концентрация ИЛ-1 (в 1,7 раз) при тяжелой степени ВКИ относительно его содержания при среднетяжелой степени диареи. Показатель уровня ИЛ4, ИНФ-альфа и ИФН гамма (в 1,5; 1,6 и 1,2 раза, соответственно) достоверно увеличивался при тяжелой степени вирусной диареи в сравнении с показателями, полученными при средней степени ОКИ. Значение уровня ИЛ8 в крови больных ВКИ статистически не изменялось при нарастании тяжести болезни.

Таблица 1.

Содержание цитокинов в сыворотке крови детей, больных острыми кишечными инфекциями в зависимости от этиологии и тяжести течения заболевания до лечения

Наименование показателей	контроль	Бактериальные (n=26)	Вирусные (n=45)	Вирусно-бактериальные (n=32)
ИЛ-1 пг/мл	5,3+1,08	13,1+0,92* 9,2+1,04*	7,15+0,14 12,04+0,48*•	8,6+0,31* 10,4+0,30*•
ИЛ-4 пг/мл	2,4+0,30	2,2+0,20 1,8+0,29*•	1,7+0,11 2,6+0,15•	2,5+0,17 3,2+0,14*•
ИЛ8, пг/мл	32,1+3,41	34,9+1,81 56,2+3,29*•	38,2+0,89 39,97+1,40	43,8+2,54* 45,2+2,12*
ИНФ альфа пг/мл	21,5+2,99	61,3+2,30* 55,1+3,21*•	55,70+1,19* 90,59+2,21*•	65,10+4,06* 76,4+2,38*•
ИФН гамма пг/мл	18,1+1,39	32,3+1,60* 24,5+2,07*•	30,46+0,75* 37,51+1,09*•	29,26+2,09* 35,2+1,05*•

Примечание: * - P<0,05 значения достоверны относительно показателей контроля; • - P<0,05 значения достоверны относительно показателей средней тяжести

Проведенный анализ изменений уровня цитокинов у больных детей до лечения при сочетанных бактериально-вирусных ОКИ показал одинаково достоверное увеличение показателей всех изученных цитокинов относительно соответствующих данных условно здоровых детей (Табл.1). Вместе с этим, сравнительный анализ содержание цитокинов в крови детей в зависимости от различий в тяжести течения заболевания показало уменьшение концентрации изученных цитокинов (ИЛ-1, ил4, ил8, ИФН альфа и гамма) при средней степени тяжести сочетанной кишечной инфекции относительно показателей при развитии тяжелой степени БВКИ. Но достоверные различия были установлены только по данным ИЛ4 и ИФН гамма (в 1,3 и 1,2 раза; P<0,05).

Нами изучена динамика уровней цитокинов в крови в различные сроки заболевания: в разгаре болезни и в период ранней реконвалесценции – перед выпиской больных из стационара. В таблице 4.5 нами показана динамика

уровня цитокинов в крови детей с БКИ в среднетяжелой форме в соответствие с их клинической реконвалесценцией. По материалам таблицы 4.5, видна достоверная одинаковая по направленности и кратности уменьшения уровня ИЛ-1 бета, ИНФ-альфа, ИНФ-гамма, ИЛ-8 (в 1,2 раза, P<0,05) при бактериальных кишечных инфекциях к 5-7-му дню заболевания (Табл.2).

В случае вирусных кишечных инфекций у больных со среднетяжелой формой заболевания, нами обнаружена такая же динамика изменения содержания интерлейкинов и интерферонов. Выявлено достоверное снижение уровня ИЛ-1бета, ИНФ-альфа, ИНФ-гамма, ИЛ-4 и ИЛ-8 на 5-7-й день заболевания. Наиболее заметно снижалась концентрация ИЛ4 и ИЛ-8 – в 1,8 и 1,6 раз, соответственно.

Сравнительный анализ динамики цитокинов и интерферонов у больных с сочетанными острыми кишечными инфекциями в среднетяжелой форме заболевания показал достоверное снижение с различной интенсивностью ИЛ-1 (в 1,3 раза), ИЛ-4 (в 1,6 раз), ИЛ-8 (1,3 раза), ИНФ-гамма (1,2 раза) (P<0,05) и отмечается незначительное снижение ИФН альфа (1,1 раза, P>0,05) (Табл.2)

Таблица 2.

Содержание цитокинов в сыворотке крови детей, больных острыми кишечными инфекциями в зависимости от этиологии у больных среднетяжелой формы в динамике заболевания

Наименование показателей	контроль	Бактериальные (n=26)	Вирусные (n=45)	Вирусно-бактериальные (n=32)
ИЛ-1 пг/мл	5,3+1,08	13,1+0,92* 10,3+0,74*•	7,15+0,14 6,3+0,13*•	8,6+0,31* 6,7+0,34*•
ИЛ-4 пг/мл	2,4+0,30	2,2+0,20 1,8+0,14*	1,7+0,11 0,92+0,10•	2,5+0,17 1,6+0,14*•
ИЛ8, пг/мл	32,1+3,41	34,9+1,81 26,2+1,14*•	38,2+0,89 24,4+0,99•	43,8+2,54* 36,4+1,9*
ИНФ альфа пг/мл	21,5+2,99	61,3+2,30* 51,2+2,09*•	55,70+1,19* 52,3+1,47*	65,10+4,06* 55,3+3,97*
ИФН гамма пг/мл	18,1+1,39	32,3+1,60* 26,2+1,54*•	30,46+0,75* 25,4+0,72*•	29,26+2,09* 21,3+1,04*•

Примечание: * - P<0,05 значения достоверны относительно показателей контроля; • - P<0,05 значения достоверны относительно показателей средней тяжести

При тяжелой форме бактериальной острой кишечной инфекции в динамике заболевания нами установлено, что достоверное снижение было отмечено только значений ИЛ4 (в 2 раза, P<0,05), тогда как уровень ИЛ1, ИЛ8, ИФН альфа и ИФН гамма имел лишь тенденцию к снижению (P>0,05) (Табл.3).

Таблица 3.

Содержание цитокинов в сыворотке крови детей, больных острыми кишечными инфекциями тяжелой формы в зависимости от этиологии заболевания в динамике заболевания

Наименование показателей ед.изм	контроль	Бактериаль-ные (n=26)	Вирусные (n=45)	Вирусно-бактериальные (n=32)
ИЛ-1 пг/мл	5,3+1,08	9,2+1,04* 7,03+10,38*	12,04+0,48* 10,7+0,48*	10,4+0,30* 8,9+0,34*•
ИЛ-4 пг/мл	2,4+0,30	1,8+0,29* 0,9+0,11*•	2,6+0,15 1,46+0,13*•	3,2+0,14* 2,5+0,15•
ИЛ8, пг/мл	32,1+3,41	56,2+3,29* 54,4+3,16*	39,97+1,40 26,5+1,13•	45,2+2,12* 34,4+1,33•
ИНФ альфа пг/мл	21,5+2,99	55,1+3,21* 46,3+3,73*	90,59+2,21* 82,4+2,13*•	76,4+2,38* 71,3+2,43*
ИФН гамма пг/мл	18,1+1,39	24,5+2,07* 21,3+1,54	37,51+1,09* 30,2+1,20*•	35,2+1,05 29,3+1,19*•

Примечание: * - P<0,05 значения достоверны относительно показателей контроля; • - P<0,05 значения достоверны относительно показателей средней тяжести

У больных тяжелой формой вирусной ОКИ в динамике заболевания отмечались достоверные изменения, то есть снижение ИЛ4, ИЛ8, ИФН альфа и ИФН гамма. Наиболее выраженная динамика отмечалась цитокинов ИЛ4 и ИЛ8 (в 1,8 и 1,6 раз, соответственно).

При сочетанных острых кишечных инфекциях у больных детей с тяжелой формой заболевания в динамике заболевания отмечалась практически одинаковая по выраженности интенсивность снижения (1,2; 1,3; 1,3; 1,1 и 1,2). Достоверные различия отмечались в динамике цитокинов ИЛ1, ИЛ 4, ИЛ8 и ИФН гамма (P<0,05).

Таким образом, при изучении динамики содержания цитокинов в крови детей, больных БКИ и ВКИ, нами было обнаружено, что значения ИЛ-4 остаются относительно низкими и схожими между группами. Это может свидетельствовать о том, что при острых кишечных инфекциях активность Т-хелперов типа 2 незначительно изменяется. ИЛ-8 также не показывает значительных различий между группами. Это может указывать на схожесть в активации нейтрофилов при различных этиологиях. ИФН альфа значительно повышен у детей с вирусными инфекциями. Это подтверждает активную противовирусную реакцию организма. ИФН гамма также значительно повышен при вирусной инфекции по сравнению с бактериальной. После лечения значения ИЛ-1 снизились во всех группах, также наблюдается значительное снижение уровня ИЛ-4 во всех группах. Это может свидетельствовать о нормализации иммунного ответа. Уровень ИЛ-8 после лечения также снижается в большинстве групп. Однако у бактериальных инфекций он остается на уровне контроля. После лечения уровень ИНФ альфа и ИФН гамма снижается во всех группах. Однако он остается высоким у детей с вирусными инфекциями. Сравнительный анализ показателей цитокинов показывает значительные различия в их уровнях в зависимости от этиологии и тяжести заболевания как до, так и после лечения. Так, вирусные инфекции характеризуются более высоким уровнем провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ИНФ альфа). После лечения наблюдается тенденция к снижению уровней цитокинов во всех группах. Уровни некоторых цитокинов остаются повышенными даже после терапии у детей с вирусными инфекциями. Эти данные могут быть полезны для понимания патогенеза острых кишечных инфекций и разработки более эффективных методов их диагностики и лечения.

Заключение. На основании проведенного исследования установлено, что уровни цитокинов в крови детей с острыми кишечными инфекциями (ОКИ) значительно варьируют в зависимости от этиологии, степени тяжести заболевания и динамики течения. В частности, при вирусных инфекциях отмечается более выраженная активность провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИНФ-альфа и ИФН гамма, что свидетельствует о сильной противовирусной реакции организма. Уровень ИЛ-4 и ИЛ-8 остается относительно низким и схожим между группами, что указывает на ограниченную активность Т-хелперов типа 2 и нейтрофильной реакции при острых кишечных инфекциях.

При увеличении тяжести заболевания наблюдается тенденция к росту уровней большинства цитокинов, особенно при тяжелых формах бактериальных и вирусных инфекций. В динамике заболевания отмечается их снижение к периоду ранней реконвалесценции, что свидетельствует о нормализации иммунного ответа после проведения терапии.

Особое значение имеет выявленная высокая активность ИЛ-1 и ИНФ-альфа у детей с вирусными инфекциями, а также снижение их уровней после лечения, что подтверждает эффективность проводимой терапии и важность иммунологического мониторинга. Достоверные различия в уровнях цитокинов между группами по этиологии и степени тяжести позволяют использовать их в качестве потенциальных биомаркеров для диагностики, оценки тяжести и прогноза течения острых кишечных инфекций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асилова М.У., Мусабаев Э.И., Убайдуллаева Г.Б. Вирусные диареи в структуре острых кишечных инфекций у детей// Журнал инфектологии.- 2011.- 3(3).-С.56-59

2. Епифанцева Н.В., Витковский Ю.А., Емельянова А.Н. Полиморфизм генов провоспалительных цитокинов при острых кишечных инфекциях // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, № 3. С. 565–569. doi: 10.15789/2220-7619-POP-1268

3. Зайцева Л.Ю., Хмелевская И.Г., Калуцкий П.В. Клинико-иммунологические особенности течения вирусных диарей у детей // Вестник современной клинической медицины. - 2017.- 10(2).-С.30—33.

4. Копачевская, К. А. Молочный В. П. Динамика содержания неоптерина и некоторых цитокинов в крови детей раннего возраста, больных острыми кишечными инфекциями // Дальневосточный медицинский журнал. - 2016. - №. 4. - С. 42-46.

5. Мурзабаева Р.Т., Дубровская Д.Н. Системный воспалительный ответ при острых кишечных инфекциях, сопровождавшихся выделением условнопатогенных энтеробактерий, у взрослых // Медицинский вестник Башкортостана. -2015.-Том 10, № 6 (60).-С.5-10

6. Рябиченко Т. И., Скосырева Г. А., Обухова О. О., Митрофанов И. М., Тимофеева Е. П., Карцева Т. В., Курская О. Г.. Изучение продукции некоторых цитокинов при вирусных инфекциях, протекающих с диарейным синдромом у детей// Детские инфекции. 2020.-19(4). -С.12-18. doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-4-12-18

7. Смирнов И.Е., Митюшин И.Л., Кученко А.Г., Бакрадзе М.Д. Цитокиновый профиль при бактериальной и вирусной инфекции у детей// Российский педиатрический журнал. – 20 14.-; 4:14—19

8. Туйчиев Л. Н, ЭралиевУ. Э. Этиология диарейного синдрома у детей// Медицинский журнал Узбекистана. -2016.-№ 3.-С.42.