

Е. Н. Сергиенко

ОСОБЕННОСТИ СЕПСИСА У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭТИОЛОГИИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь

Сепсис представляет собой серьезную проблему во всем мире, которая влечет за собой значительные затраты в системе здравоохранения. Всемирная организация здравоохранения признает сепсис одной из первоочередных задач.

Целью исследования было установить предикторы сепсиса, вызванного грамположительными и грамотрицательными бактериями, на основании сравнительного анализа клинических проявлений и лабораторных показателей.

Материалы: проведен ретроспективный анализ клинических данных и лабораторных показателей 96 пациентов с сепсисом, которые находились на лечении в УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска с 2009 по 2023 гг. Для проведения сравнительного анализа пациентов в зависимости от возбудителя были сформированы группы: 1-я группа – 53 пациента с сепсисом, вызванным грамположительными бактериями, и 2-я группа – 43 пациента с сепсисом, вызванным грамотрицательными бактериями.

Результаты: септический шок развился примерно у половины пациентов в обеих группах (47,2 % и 58,1 % соответственно), медиана времени от появления первых симптомов до развития сепсиса составила 4 дня (2–5) в 1 группе и 8 дней (3–28) во 2 группе ($p < 0,01$), оценка органной недостаточности по шкалам *Pelod*, *pSofa*, *Phoenix* и *Prism* выявила тенденцию к более высоким показателям во 2-й группе (сепсис, вызванный грамотрицательными бактериями).

Заключение: согласно проведенному анализу установлено, что пациенты во 2 группе имели более тяжелое течение (по клиническим и лабораторным данным) и чаще неблагоприятный исход.

Ключевые слова: грамотрицательный, грамположительный, сепсис, дети, исход.

К. N. Serhiyenka

CHARACTERISTICS OF SEPSIS IN CHILDREN DEPENDING ON ETIOLOGY

Belarusian State Medical University,
Minsk, Republic of Belarus

Sepsis is a serious global problem, resulting in significant healthcare costs. The World Health Organization recognizes sepsis as a priority. The aim of this study was to identify predictors of sepsis caused by gram-positive and gram-negative bacteria based on a comparative analysis of clinical manifestations and laboratory parameters.

Materials. A retrospective analysis of clinical data and laboratory parameters was conducted for 96 patients with sepsis treated at the Minsk City Children's Infectious Diseases Clinical Hospital from 2009 to 2023. To conduct a comparative analysis, patients were divided into groups based on the pathogen: Group 1 – 53 patients with sepsis caused by gram-positive bacteria, and Group 2 – 43 patients with sepsis caused by gram-negative bacteria.

Results. Septic shock developed in approximately half of the patients in both groups (47.2 % and 58.1 %, respectively), the median time from the onset of the first symptoms to the development of sepsis was 4 days (2–5) in Group 1 and 8 days (3–28) in Group 2 ($p < 0.01$),

organ failure assessment using the Pelod, pSofa, Phoenix, and Prism scales revealed a trend toward higher scores in Group 2 (sepsis caused by Gram-negative bacteria).

Conclusion. *According to the analysis, it was established that patients in Group 2 had a more severe course (according to clinical and laboratory data) and more often an unfavorable outcome.*

Key words: *gram-negative, gram-positive, sepsis, children, outcome.*

Сепсис представляет серьезную проблему для здравоохранения во всем мире, являясь ведущей причиной заболеваемости и смертности. Согласно данным литературы, ежегодно каждая пятая смерть в мире происходит по причине развития сепсиса. Около 3 миллионов детей погибает от сепсиса каждый год [1, 2]. Однако, из-за разнообразия причин сепсиса, типов возбудителей, методов лечения и доступности ресурсов, точная оценка масштабов проблемы детского сепсиса во всем мире, особенно в развивающихся странах, затруднена [1, 3, 4].

Как известно, воспаление является естественной реакцией организма на инфекцию, но при сепсисе эта реакция выходит из-под контроля, что запускает цепь патологических процессов, приводящих к повреждению тканей, нарушению работы различных органов и систем. В результате развивается синдром системной воспалительной реакции и полиорганная недостаточность. Без своевременного вмешательства смерть может наступить из-за рефрактерного шока (приводящего у каждого третьего к смерти в первые 72 часа) или из-за полиорганной недостаточности [2, 5–7].

Возбудителями сепсиса могут быть вирусы, бактерии и грибы. В основном сепсис имеет бактериальную этиологию. Тенденцией последних лет в этиологической структуре является рост частота сепсиса, вызванного грамотрицательными бактериями. Согласно имеющимся представлениям о патогенезе сепсиса с учетом возбудителя, реакция организма на инфекции, вызванные грамотрицательными и грамположительными бактериями, существенно различается из-за особенностей их клеточных стенок [11]. Ключевые компоненты бактериальной клеточной стенки, такие как липополисахарид, пептидогликан и липотейхоевая кислота, играют важную роль в этом. У грамотрицательных бактерий липополисахарид является основным элементом внешней мембраны, который высвобождается при размножении или гибели этих бактерий в организме и запускает иммунный ответ. Структура клеточной стен-

ки грамположительных бактерий иная, с однослойной мембраной, состоящей в основном из пептидогликана и липотейхоевой кислоты. Ряд исследований показали, что высвобождение липополисахарида приводит к быстрому увеличению уровней провоспалительных цитокинов в плазме, в то время как выделение липотейхоевой кислоты такого эффекта не вызывает [11]. Кроме того, согласно исследованиям, липотейхоевая кислота способствует активному привлечению нейтрофильных лейкоцитов в очаг инфекции. Для инициации же иммунного ответа при сепсисе, вызванном грамотрицательными бактериями, первоначально необходима активация макрофагов. Таким образом, грамотрицательные бактерии провоцируют более сильную системную воспалительную реакцию, что является одной из важных причин, объясняющих более тяжелое течение сепсиса [11].

Клинические определения сепсиса многообразны и неспецифичны. На сегодняшний день не существует надежного маркера, позволяющего точно определить, когда именно тяжелая инфекция у ребенка переходит в сепсис. Продолжающиеся исследования в области сепсиса направлены на поиск клинических и лабораторных предикторов, которые расширят возможности ранней диагностики, что напрямую влияет на своевременность назначения антибактериальной терапии и тем самым исход патологического процесса.

Целью исследования было установить предикторы сепсиса, вызванного грамположительными и грамотрицательными бактериями, на основании сравнительного анализа клинических проявлений и лабораторных показателей.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ клинических данных и лабораторных показателей 96 пациентов с сепсисом, которые находились на лечении в УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска с 2009 по 2023 гг. Критериями включения пациентов в исследование были: наличие под-

твержденной инфекции, признаков полиорганной недостаточности с общим баллом по шкале pSOFA ≥ 2 и/или Pelod-2 ≥ 2 и/или Phoenix ≥ 2 ; возраст пациента возраст от 1 месяца до 18 лет; отсутствие хронического заболевания в стадии декомпенсации; отсутствие доказанного иммуносупрессивного заболевания. Для проведения сравнительного анализа было сформировано две группы в зависимости от возбудителя, вызвавшего патологический процесс: 53 пациента с сепсисом, вызванным грамположительными бактериями, (1-я группа) и 43 пациента с сепсисом, вызванным грамотрицательными бактериями, (2-я группа). Группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Статистический анализ выполнен на персональном компьютере с использованием пакета программ Microsoft Excel XP и Statistica 12.0. Интерпретация полученных результатов осуществлялась путем определения их статистической значимости и оценки достоверности. Описательная статистика качественных признаков представлена в виде относительных частот, а количественных признаков – в формате: медиана (Me) и интерквартильный размах (Q25–Q75) в связи с ненормальным распределением признаков. Сопоставление частоты появления качественных признаков основывалось на сравнении эмпирических распределений с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса. Достоверность различий между статистическими величинами определялась с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни (U). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ этиологической структуры показал, что в группе пациентов с сепсисом, вызванным грамположительными бактериями, наиболее частыми возбудителями были стрептококки (69,8 %), среди которых *Streptococcus pneumoniae* (54,1 %), *Streptococcus agalactiae* (24,3 %) и *Streptococcus pyogenes* (21,6 %). Стафилококки являлись этиологическим агентом в 30,2 % случаев, при этом *Staphylococcus aureus* составлял большинство (87,5 %) от всех стафилококков. В остальных случаях видовая принадлежность стафилококков не была определена.

В группе пациентов с сепсисом, вызванным грамотрицательными бактериями, доминировали неферментирующие бактерии – 39,5 %

($n = 17$), среди которых наиболее часто встречались *Acinetobacter baumannii* (6 случаев, 35,3 %) и *Pseudomonas aeruginosa* (8 случаев, 47,1 %), реже – *Achromobacter* (1 случай, 5,9 %) и *Stenotrophomonas maltophilia* (2 случая, 11,7 %). Бактерии семейства Enterobacteriaceae в виде моноинфекции составили 23,2 % ($n = 10$), среди которых – *Klebsiella pneumoniae* (7 случаев, 70 %), *Escherichia coli* (2 случая, 20 %) и *Salmonella* (1 случай, 10 %). *Haemophilus influenzae* выделили из крови 9 пациентов (21 %). В 16,3 % случаев ($n = 7$) были идентифицированы два или три возбудителя.

Сравнительный анализ клинических данных представлен в таблице 1. Развитие септического шока наблюдалось в 58,1 % случаев во 2-й группе пациентов, что чаще, чем в 1-й группе – 47,2 %, $p > 0,05$. Как известно, ключевой особенностью сепсиса, вызванного грамотрицательными бактериями, является выраженное повреждение эндотелия сосудов и развитие септического феномена, что происходит из-за наличия в клеточной стенке этих бактерий эндотоксина, что является основополагающим фактором, который определяет более частое развитие септического шока при сепсисе, вызванном грамотрицательными бактериями [8–11].

Медиана времени от появления первых симптомов инфекции до развития сепсиса составила 4 дня (2–5) в 1-й группе и 8 дней (3–28) во 2-й группе ($p < 0,01$). Лихорадка наблюдалась у всех пациентов (100 %) в обеих группах, преимущественно фебрильная (98,1 % и 95,3 % соответственно). Медиана максимальной температуры составила 39,2 °C и 39 °C, а медиана длительности лихорадки – 6 и 5 дней соответственно. Сыпь в два раза чаще встречалась в 1-й группе (15,1 % против 7 %, $p > 0,05$) и в большинстве случаев носила петехиальный или геморрагический характер. Среди других синдромов наблюдались респираторный (41,5 % и 30,2 % соответственно) и кишечный (18,9 % и 20,9 % соответственно). Также отмечались головная боль, бред/галлюцинации, судороги и слюнотечение.

При поступлении в стационар у пациентов с сепсисом, вызванным грамотрицательными бактериями состояние было более тяжелым: 34,9 % пациентов находились в крайне тяжелом состоянии по сравнению с 15,1 % в группе пациентов с грамположительным сепсисом,

Таблица 1. Результаты сравнительного анализа клинических данных в группах пациентов с сепсисом

Параметр	1-я группа пациентов	2-я группа пациентов	p
Возраст пациентов, мес., Ме (Q25–Q75)	36 (4–60)	6 (3–45)	> 0,05
Пол, абс./%:			
мальчики	33/62,3	27/62,8	> 0,05
девочки	20/37,7	16/37,2	> 0,05
Септический шок, абс./%	25/47,2	25/58,1	> 0,05
Лихорадка, абс./%:			
субфебрильная	53/100	43/100	> 0,05
фебрильная	1/1,9	2/4,7	> 0,05
	52/98,1	41/95,3	> 0,05
Температура тела, °C, Ме (Q25–Q75)	39,2 (38,6–40)	39,0 (38,5–39,4)	> 0,05
Длительность лихорадки, Ме (Q25–Q75)	6 (4–8)	5 (2–10)	> 0,05
Сыпь, абс./%:			
петехиальная/геморрагическая	8/15,1	3/7	> 0,05
пятнистая	4/50	2/66,7	> 0,05
мелкоточечная	1/12,5	1/33,3	> 0,05
	3/37,5	–	
Респираторные симптомы (кашель, ринит), абс./%	22/41,5	13/30,2	> 0,05
Кишечный синдром (диарея, боли в животе), абс./%	10/18,9	9/20,9	> 0,05
Рвота, абс./%	12/22,6	9/20,9	> 0,05
Головная боль, абс./%	4/7,5	1/2,3	> 0,05
Судороги, абс./%	4/7,5	2/4,6	> 0,05
Бред, галлюцинации, абс./%	1/1,9	0	> 0,05
Слюнотечение, абс./%	0	2/3,8	> 0,05
Состояние при поступлении, абс./%:			
тяжелое	44/83	27/62,8	< 0,05
крайне тяжелое	8/15,1	15/34,9	< 0,05
терминальное	1/1,9	1/2,3	> 0,05
Очаги инфекции, абс./%:			
БВО	4/7,5	1/2,3	> 0,05
один	22/41,5	22/51,2	> 0,05
2 и более	27/51	20/46,5	> 0,05
Оценка органной недостаточности, Ме (Q25–Q75):			
по шкале Pelod	6,5 (4–10)	8 (6–11)	> 0,05
по шкале pSofa	7,5 (4–11)	9 (6–12)	> 0,05
по шкале Phoenix	4 (3–7)	7 (4–10)	< 0,05
по шкале Prism	6,5 (3–10)	10 (6–14)	< 0,01
Исход, абс./%:			
выздоровление/улучшение	28/52,8	15/34,9	> 0,05
перевод в другие стационары	18/34	15/34,9	> 0,05
летальный	7/13,2	13/30,2	< 0,05

$p < 0,05$. Это также подтверждается наличием выраженной органной недостаточности. При оценке степени органной недостаточности более высоким значениям установлены во 2-й группе пациентов: по шкалам Pelod (8 [6–11] против 6,5 [4–10], $p > 0,05$), pSofa (9 [6–12] против 7,5 [4–11], $p > 0,05$), Phoenix (7 [4–10] против 4 [3–7], $p < 0,05$) и Prism (10 [6–14] против 6,5 [3–10], $p < 0,05$).

Результаты анализа показали, что подавляющее большинство пациентов в обеих группах имели установленные очаги инфекции (92,5 % и 97,7 %). Распределение пациентов по количеству очагов инфекции (один очаг: 41,5 % против 51,2 %; два и более очагов: 51 % против

46,5 %) не выявило различий между группами ($p > 0,05$).

Исходы заболевания в виде выздоровления или улучшения чаще наблюдались в группе с сепсисом, вызванном грамположительными бактериями: 52,8 % против 34,9 % соответственно, $p > 0,05$. Доля пациентов, переведенных в другие стационары для дальнейшего лечения, была сопоставимой и составила 34 % и 34,9 % соответственно. Статистически чаще частота летальных исходов была зарегистрирована во 2-й группе пациентов (30,2 % против 13,2 %, $p < 0,05$).

Таблица 2 демонстрирует результаты сравнительного анализа лабораторных показателей

Таблица 2. Результаты сравнительного анализа лабораторных данных в группах пациентов с сепсисом, Ме (Q25–Q75)

Лабораторный показатель	1-я группа пациентов	2-я группа пациентов	p
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	11,3 (4,3–23,5)	9,4 (5,7–14,7)	> 0,05
Гемоглобин, г/л	111 (99–121)	100 (86–112)	< 0,01
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	4,1 (3,4–4,4)	3,7 (3,1–4,2)	> 0,05
Нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	5,1 (2,6–10,2)	2,9 (1,8–8,2)	> 0,05
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	1,6 (1,3–3,2)	2,1 (1,2–3,4)	> 0,05
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	205 (137–342)	186 (120–327)	> 0,05
СОЭ, мм/час	34 (13–47)	15 (6–38)	< 0,05
Белок, г/л	56,5 (50,2–63,2)	49,9 (43,1–56)	< 0,01
Мочевина, ммоль/л	4,9 (3,3–7,9)	4,9 (2,4–7,3)	> 0,05
Креатинин, мкмоль/л	50,5 (40,9–71,6)	42,5 (31,7–55,8)	< 0,05
Билирубин, мкмоль/л	11 (8,9–22,1)	11,5 (6,9–25,3)	> 0,05
АЛТ, Е/л	23 (16–37)	40,6 (19–77)	< 0,05
АСТ, Е/л	52,4 (34–91)	46 (30–82)	> 0,05
ЛДГ, Е/л	586 (410–902)	526 (375–857)	> 0,05
КФК, Е/л	161,5 (49,1–303,5)	67,5 (36,5–139)	< 0,05
КК-МВ, Е/л	30,4 (23,9–50,2)	23,4 (19,8–30)	< 0,05
Лактат, ммоль/л	2,8 (2,1–5,3)	2,9 (1,9–4,7)	> 0,05
СРБ, мг/л	140 (68–244,5)	147 (108,2–170,2)	> 0,05
ПКТ, нг/мл	18,6 (7–100)	28 (5,9–71)	> 0,05
АЧТВ, сек	33,5 (30,3–40,5)	39 (34,3–49,8)	> 0,05
Фибриноген А, г/л	6,1 (3,4–8)	4,7 (3,5–7,1)	> 0,05
МНО	1,3 (1,1–1,5)	1,6 (1,4–1,9)	< 0,001
ПТИ	0,81 (0,69–0,92)	0,65 (0,57–0,7)	< 0,001
Д-димеры, нг/мл	2259 (1008,6–4050)	1038,4 (721,1–1959,5)	> 0,05

у пациентов с сепсисом, вызванном грамотрицательными и грамположительными бактериями. У пациентов 2-й группы были ниже ($p < 0,05$) уровни гемоглобина (100 [86–112] г/л против 111 [99–121] г/л) общего белка (49,9 [43,1–56] г/л против 56,5 [50,2–63,2] г/л) и протромбинового индекса (ПТИ) (0,65 [0,57–0,7] против 0,81 [0,69–0,92]), но выше – аланинаминотрансферазы (АЛТ) (40,6 [19–77] Е/л против 23 [16–37] Е/л) и международного нормализованного отношения (МНО) (1,6 [1,4–1,9] против 1,3 [1,1–1,5]). В группе пациентов с сепсисом, вызванном грамположительными бактериями, напротив, наблюдались значимо более высокие значения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (34 [13–47] мм/час против 15 [6–38] мм/час), креатинина (50,5 [40,9–71,6] мкмоль/л против 42,5 [31,7–55,8] мкмоль/л), креатинфосфокиназы (КФК) (161,5 [49,1–303,5] Е/л против 67,5 [36,5–139] Е/л) и КФК-МВ (30,4 [23,9–50,2] Е/л против 23,4 [19,8–30] Е/л).

Полученные данные в результате анализа лабораторных показателей соответствуют клиническим результатам и отражают более тяже-

лое течение септического процесса с выраженной органной недостаточностью при сепсисе, вызванном грамотрицательными бактериями [8]. Полученные результаты лабораторного анализа сопоставимы с данными литературы. Однако, согласно исследованиям различных авторов, выраженная иммунная реакция со стороны организма при сепсисе, вызванном грамотрицательными бактериями, сопровождается более высокими значениями воспалительных лабораторных маркеров, таких как СРБ, ПКТ, что в представленном исследовании не нашло подтверждения [9, 10].

На основании сравнительного анализа клинических данных и результатов лабораторных исследований, проведенного в группах пациентов, установлено, что пациенты с сепсисом, вызванном грамотрицательными бактериями:

- имели более поздний дебют сепсиса от момента появления первых признаков инфекции (8 дней [3–28] против 4 дней [2–5], $p < 0,01$) и более частое развитие септического шока (58,1 % против 47,2 %, $p > 0,05$);

- чаще поступали в отделение интенсивной терапии и реанимации в крайне тяжелом

состоянии (34,9 % против 15,1 %, $p < 0,05$) и демонстрировали более выраженную органную недостаточность, что подтверждается баллами по шкалам Phoenix (7 [4–10] против 4 [3–7], $p < 0,05$), Prism (10 [6–14] против 6,5 [3–10], $p < 0,05$), Pelod (8 [6–11] против 6,5 [4–10], $p > 0,05$), pSofa (9 [6–12] против 7,5 [4–11], $p > 0,05$);

– имели более низкие уровни гемоглобина, общего белка и ПТИ, а также более высокие уровни АЛТ и МНО.

Подводя итог полученным результатам, следует отметить, что течение сепсиса, вызванного грамотрицательными бактериями, имеет тяжелое течение с выраженной полиорганной недостаточностью и частым развитием септического шока, который, как известно, при сепсисе является предиктором неблагоприятного течения, что имело подтверждение в ходе проведенного анализа: частота развития летального исхода была в 2 раза выше (30,2 % против 13,2 %, $p < 0,05$).

Таким образом, сепсис является жизнеугрожающим состоянием, и при подозрении на септической процесс эмпирическую антимикробную терапию следует начинать незамедлительно, что во многом определяет исход. Посев крови является золотым стандартом для подтверждения этиологии сепсиса, однако получение результатов может затянуться на несколько дней. Кроме того, согласно литературным данным верифицировать этиологический агент при сепсисе возможно в 40–60 % случаев. Поэтому регулярный мониторинг, осведомленность о распространённости, этиологических факторах, времени возникновения, особенностях течения и устойчивости к антибиотикам бактерий, вызывающих сепсис, имеют решающее значение для назначения эмпирической терапии, своевременность которой влияет на течение и исход патологического процесса.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. *Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children* / S. L. Weiss [et al.] // *Pediatric Crit Care Med.* – 2020. – Vol. 21(2). – P. e52–e106. – doi: 10.1097/PCC.0000000000002198.
2. *The global burden of pediatric and neonatal sepsis: a systematic review* / C. Fleischmann-Struzek [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2018. – Vol. 6(3). – P. 223–230. – doi: 10.1016/S2213-2600(18)30063-8.
3. *Epidemiology of blood culture-proven bacterial sepsis in children in Switzerland: a population-based cohort study* / P. K. Agyeman [et al.] // *The Lancet Child & Adolescent Health.* – 2017. – Vol. 1(2). – P. 124–33.
4. *Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global burden of disease study* / K. E. Rudd [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395(10219). – P. 200–211. – doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
5. *Pediatric sepsis definition taskforce. The current and future state of pediatric sepsis definitions: an international survey* / L. Morin [et al.] // *Pediatrics.* – 2022. – Vol. 149(6). – P. e2021052565. – doi: 10.1542/peds.2021-052565.
6. *Pediatric sepsis definition-a systematic review protocol by the pediatric sepsis definition taskforce* / K. Menon [et al.] // *Crit Care Explor.* – 2020. – Vol. 2(6). – P. e0123. – doi: 10.1097/CCE.0000000000000123.
7. *Refractory septic shock in children: a European society of pediatric and neonatal intensive care definition* / Morin L. [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2016. – Vol. 42(12). – P. 1948–1957. – doi: 10.1007/s00134-016-4574-2.
8. *Prognostic differences in sepsis caused by gram-negative bacteria and gram-positive bacteria: a systematic review and meta-analysis* / A. Tang [et al.] // *Crit Care.* – 2023. – Vol. 27(1). – P. 467. – doi: org/10.1186/s13054-023-04750-w.
9. *The relationship between serum levels of procalcitonin, endotoxin and C-reactive protein and pathogenic bacteria and prognosis in sepsis patients* / B. Wu [et al.] // *Chin J Blood Purif.* – 2022. – Vol. 21(06). – P. 432–435.
10. *Procalcitonin and C-reactive protein in early diagnosis of sepsis caused by either gram-negative or gram-positive bacteria* / H. H. Liu [et al.] // *Ir J Med Sci.* – 2017. – Vol. 186(1). – P. 207–212.
11. *Gram-negative bacterial infection causes aggravated innate immune response in sepsis: studies from clinical samples and cellular models* / C. Duan [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2023. – Vol. 650. – P. 137–144.

Поступила 06.10.2025 г.