

УДК 616.94-07-092.19-08-053.2+616-056.527-008.6+665.12+616.155.2
DOI: 10.56871/RBR.2022.45.27.009

ВЗАИМОСВЯЗЬ СОДЕРЖАНИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И КОЛИЧЕСТВА ТРОМБОЦИТОВ В КРОВИ ПРИ НЕОНАТАЛЬНОМ СЕПСИСЕ

© Раис Хамзаевич Гизатуллин¹, Илья Наумович Лейдерман²,
Азат Мунирович Мухаметзянов¹, Ринат Раисович Гизатуллин¹

¹ Башкирский государственный медицинский университет. 450008, Российская Федерация, г. Уфа, ул. Ленина, 3

² Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова. 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Контактная информация: Раис Хамзаевич Гизатуллин — к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО.
E-mail: rais_ufa@mail.ru <https://orcid.org/0000-0001-6170-8668>

Поступила: 15.07.2022

Одобрена: 23.09.2022

Принята к печати: 18.11.2022

Резюме. Цель исследования. Выявить связь количества тромбоцитов с показателями содержания жирных кислот в крови пациентов с неонатальным сепсисом. **Материалы и методы.** Содержание жирных кислот (ЖК) анализировали с помощью метода tandemной масс-спектрометрии на аналитическом приборе Quattro micro MSMS (PerkinElmer, Финляндия). Критерии включения: группа 1 — новорожденность, наличие инфекционно-воспалительного очага и дисфункция двух систем и более (сепсис); группа 2 — новорожденные с пневмонией, наличие инфекционно-воспалительного очага в легких и отсутствие дисфункции органов и систем, требующих проведения интенсивной терапии. Критерии исключения: язвенно-некротический энтероколит, врожденные пороки развития, требующие хирургической коррекции. **Результаты.** В группе 1 статистически значимо были повышены сывороточные уровни жирных кислот: C4, C10, C12, C16:1, C18:1. Статистически значимо снижены уровни C6, C8, C14, C10:1, C12:1. Количество тромбоцитов крови умеренно положительно коррелировали с ЖК C8, C18:1, C18:2 и тесно положительно коррелировали с ЖК 8:1. Количество тромбоцитов крови позволяло прогнозировать развитие неблагоприятного клинического исхода: площадь под ROC-кривой (Area under the ROC curve — AUC) составила 0,89, чувствительность — 67%, специфичность — 89%. **Заключение.** Количество тромбоцитов крови — прогностически значимый показатель при неонатальном сепсисе, который также может отражать глубину нарушений обмена жирных кислот.

Ключевые слова: сепсис; новорожденные; метаболизм; жирные кислоты; тромбоциты.

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE CONTENT OF FATTY ACIDS IN THE BLOOD AND PLATELET COUNT IN NEONATAL SEPSIS

© Rais H. Gizatullin¹, Ilya N. Leiderman², Azat M. Mukhametzyanov¹, Rinat R. Gizatullin¹

¹ Bashkir State Medical University. 450008, Russian Federation, Ufa, Lenina str., 3

² V.A. Almazov National Medical Research Center. 197341, Saint-Petersburg, ul. Akkuratova, 2

Contact information: Rais H. Gizatullin — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation with the course of IDPO. E-mail: rais_ufa@mail.ru <https://orcid.org/0000-0001-6170-8668>

Received: 15.07.2022

Revised: 23.09.2022

Accepted: 18.11.2022

Abstract. Purpose of the study. To identify the relationship of platelet count with levels of fatty acids in the blood of patients with neonatal sepsis. **Materials and methods.** The fatty acid content (FA) was analyzed using the tandem mass spectrometry method on a Quattro micro MSMS analytical instrument (Perkin Elmer, Finland). Inclusion criteria: group 1 — newborns, the presence of an infectious and inflammatory focus and dysfunction of two or more systems (sepsis); group 2 — newborns with pneumonia, the presence of an infectious inflammatory focus in the lungs and the absence of organ and systems dysfunction requiring intensive care. Exclusion criteria: ulcerative necrotic enterocolitis, congenital malformations requiring surgical correction. **Results.** In group 1 the serum levels of fatty acids (FA) were statistically significantly increased: C4, C10, C12, C16:1, C18:1. Statistically significantly reduced — C6, C8, C14,

C10:1, C12:1. The number of blood platelets moderately positively correlated with FA C8, C18:1, C18:2 and closely positively correlated with FA 8:1. The number of blood platelets made it possible to predict the development of negative clinical outcome: the area under the ROC curve (AUC) was 0.89, the sensitivity was 67%, and the specificity was 89%.

Conclusion. The number of blood platelets is a prognostic indicator in neonatal sepsis, which can also reflect the depth of fatty acid metabolism disorders.

Key words: sepsis; neonates; metabolism; fatty acids; platelets.

ВВЕДЕНИЕ

Сепсис в настоящее время трактуется как угрожающее жизни состояние, причиной которого послужила инфекция. Причиной летального исхода при сепсисе является развитие мультиорганной недостаточности и шок [22, 23]. Согласно новому определению сепсиса, дисфункция органов и нарушение регуляции иммунного ответа — ключевые факторы, отличающие локальную инфекцию от сепсиса [1, 5, 8]. Патогенез мультиорганной дисфункции при сепсисе широко исследовался и продолжает исследоваться, однако попытки механически перенести полученные результаты из одного стационара в другой у постели больного в клинических испытаниях потерпели неудачу. Кроме того, лечение сепсиса часто фокусируется на макрососудистых конечных точках (например, среднем артериальном давлении и темпе диуреза), а не на микрососудистых и метаболических расстройствах, которые, вероятно, играют важную роль в патогенезе [2, 17].

Гематологическая недостаточность часто встречается у пациентов с септическим шоком. Корреляция между тромбоцитопенией и сепсисом была впервые продемонстрирована более 40 лет назад [12]. Количественные и морфофункциональные показатели тромбоцитов были предложены в качестве биомаркеров при сепсисе. Было показано, что они коррелируют с тяжестью состояния пациентов [15].

Выявление и эффективный контроль формирования и развития сепсиса — ключ к повышению уровня успешности неотложной терапии. Однако из-за сложных и разнообразных условий сепсиса чувствительность и специфичность существующих показателей недостаточно высоки, чтобы поставить точный диагноз на ранней стадии [3, 4]. Таким образом, остается актуальным поиск эффективных показателей клинической диагностики. Сепсис менее изучен в области исследований метаболизма. Концентрации или пропорции определенных метаболитов в жидкостях организма значительно изменяются на ранних стадиях воспаления, что отражает степень тяжести заболевания [10, 14].

Все больше данных подтверждают мнение о том, что жирные кислоты могут влиять на биологическое поведение иммунных и других типов клеток, когда они вовлечены в патофизиологические состояния, такие как аутоиммунные заболевания, рак, системный воспалительный процесс и сепсис. Таким образом, изучение метаболизма и свойств

жирных кислот может обеспечить новые потенциальные фармакологические цели при лечении различных клинических состояний [14].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить взаимосвязь количества тромбоцитов с показателями содержания жирных кислот в крови пациентов с неонатальным сепсисом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: ретроспективное, контролируемое, нерандомизированное, одноцентровое. Место проведения — отделение интенсивной терапии (ОИТ) городского неонатального центра (ГДКБ № 17 г. Уфы).

Критерии включения: группа 1 — новорожденность, наличие инфекционно-воспалительного очага и дисфункция двух систем и более (сепсис, $n=40$), сопоставимая тактика антибактериальной терапии для новорожденных с сепсисом; группа 2 — новорожденные с пневмонией ($n=132$), наличие инфекционно-воспалительного очага в легких и отсутствие дисфункции органов и систем, требующих проведения заместительной терапии.

Критерии исключения: язвенно-некротический энтероколит, врожденные пороки развития, требующие хирургической коррекции.

Длительность исследования — 36 месяцев. Тяжесть состояния детей оценивалась по шкале pSOFA (pediatric Sequential Organ Failure Assessment score) [7, 26]. Группу детей с сепсисом (группа 1, 40 пациентов) составили пациенты ОИТ с тяжестью состояния по шкале pSOFA $11,34 \pm 4,13$ балла. Группу новорожденных с пневмонией (группа 2) — 132 пациента с тяжестью состояния по шкале pSOFA $5,51 \pm 2,35$ баллов.

В первые сутки лечения неврологический дефицит был зафиксирован у всех детей с сепсисом, респираторная дисфункция — у 93,29%, кардиоваскулярная — у 44,97%, печеночная — у 38,93%, почечная — у 14,09%. Через 24 часа у выживших новорожденных с сепсисом респираторная и неврологическая дисфункция отмечалась у 100%, кардиоваскулярная — у 31,82%, гематологическая — у 22,72%, печеночная — у 41,81%, почечная — у 6,36%.

Содержание жирных кислот (ЖК) в сыворотке крови анализировали с помощью метода tandemной масс-спек-

пометрии на аналитическом приборе Quattro micro MSMS (PerkinElmer, Финляндия).

Статистическую обработку материала проводили при помощи лицензионного пакета прикладных программ Excel Microsoft Office, Statistica 6.1 описательной статистики, параметрическими и непараметрическими методами. Статистически значимые изменения средних признавались при показателе коэффициента информативности равным или более 0,5 [9]. Для определения степени влияния патологического процесса на лабораторные показатели использовали метод информативности. Величины информативности признаков использовали в качестве коэффициентов, определяющих степень влияния каждого фактора. При помощи меры Кульбака [6] вычислялась информативность и пороговые значения содержания в крови жирных кислот и количества тромбоцитов. Проводился ROC-анализ, а для анализа взаимосвязей показателей использовали ранговый корреляционный анализ Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице 1 представлено содержание жирных кислот в крови новорожденных исследуемых групп (группа 1 — сепсис, группа 2 — пневмония). В группе 1 статистически значимо были повышены жирные кислоты: C4, C10, C12, C16:1, C18:1. Статистически значимо снижено содержание жирных кислот: C6, C8, C14, C10:1, C12:1.

Степень влияния сепсиса на изменение содержания жирных кислот в крови у новорожденных по сравнению с новорожденными с пневмонией выражена в коэффициентах информативности (табл. 1). При коэффициенте информативности

равном или больше 0,5 показатель является информативным, т.е. позволяет различать детей с пневмонией и сепсисом, является статистически значимым показателем [9]. Наиболее статистически значимые различия были у ЖК: C18:1 — коэффициент информативности 2,0, C6 — 1,01, менее выражена значимость показателей C10, C12, C10:1, далее следуют C8, C14, C12:1, C4, C16:1. Неинформативными или статистически незначимые различия показали жирные кислоты C3 — коэффициент информативности 0,09 и C18:2 — коэффициент информативности 0,12.

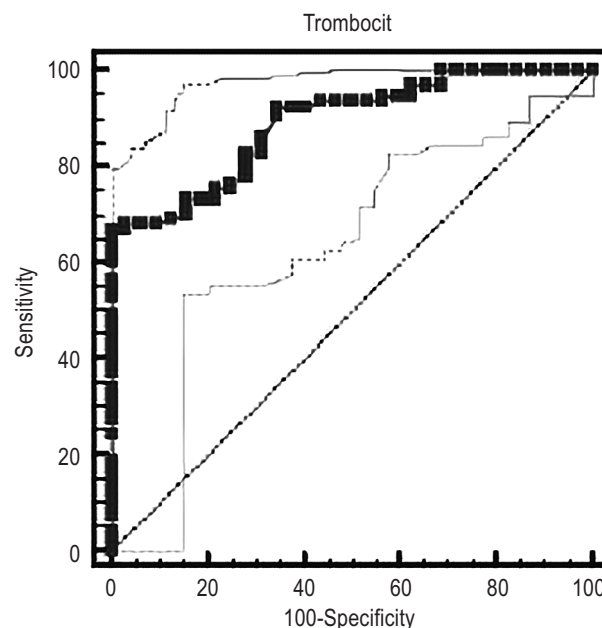


Рис. 1. ROC-анализ количества тромбоцитов

Таблица 1

Содержание жирных кислот в крови у новорожденных исследуемых групп и их информативность

Жирные кислоты, μM	Группа 1 (сепсис, n=40)	Группа 2 (пневмония, n=132)	Коэффициент информативности показателя
C3 (Пропионилкарнитин)	$7,1 \pm 5,8$	$1,85 \pm 0,11$	0,09
C4 (Бутирилкарнитин)	$6,1 \pm 5,9 \uparrow$	$0,204 \pm 0,09$	0,5*
C6 (Гексаноилкарнитин)	$0,04 \pm 0,006 \downarrow$	$0,06 \pm 0,007$	1,01*
C8 (Октаноилкарнитин)	$0,04 \pm 0,007 \downarrow$	$0,07 \pm 0,006$	0,64*
C10 (Деканоилкарнитин)	$0,08 \pm 0,01 \uparrow$	$0,06 \pm 8,7$	0,74*
C12 (Додеcanoилкарнитин)	$0,08 \pm 0,02 \uparrow$	$0,06 \pm 0,01$	0,74*
C14 (Миристоилкарнитин)	$0,15 \pm 0,009 \downarrow$	$0,6 \pm 0,001$	0,5*
C10:1 (Деценоилкарнитин)	$0,04 \pm 0,007 \downarrow$	$0,5 \pm 8,7$	0,74*
C12:1 (Додеценоилкарнитин)	$0,03 \pm 0,006 \downarrow$	$0,2 \pm 8,7$	0,64*
C16:1 (Гексадеценоилкарнитин)	$0,07 \pm 0,011 \uparrow$	$0,01 \pm 0,004$	0,5*
C18:1 (Октадеценоилкарнитин)	$1,06 \pm 0,13 \uparrow$	$0,6 \pm 0,02$	2,0*
C18:2 (Линоилкарнитин)	$0,31 \pm 0,05$	$0,3 \pm 0,008$	0,12

Примечание: * — статистически значимые различия группы 1 от группы 2.

Таблица 2

Корреляция уровня тромбоцитов с содержанием жирных кислот в крови у новорожденных с сепсисом

Название жирных кислот	Количество тромбоцитов	p
C8 (Гексаноилкарнитин)	0,52	0,029
C8:1 (Октоеноилкарнитин)	0,98	0,042
C18:1 (Октадеценоилкарнитин)	0,59	0,043
C18:2 (Линоилкарнитин)	0,60	0,040

Следующим этапом мы провели ROC-анализ информационной ценности показателя количества тромбоцитов крови относительно летального исхода сепсиса новорожденных (рис. 1).

Площадь под ROC-кривой (Area under the ROC curve — AUC) составила 0,89, точка отсечения количества тромбоцитов — $320 \times 10^9/\text{л}$, чувствительность — 67%, специфичность — 89%. Проведенные исследования показали, что количество тромбоцитов крови является высокоинформативным показателем и позволяет прогнозировать вероятность развития летального исхода.

На следующем этапе исследования рассмотрели взаимосвязь содержания жирных кислот в крови у новорожденных с количеством тромбоцитов (табл. 2).

Количество тромбоцитов умеренно положительно коррелировало с ЖК C8, C18:1, C18:2. С жирной кислотой C8:1 отмечалась сильная достоверная положительная корреляционная связь.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании статистически значимые корреляционные связи были между содержанием жирных кислот в крови и количеством тромбоцитов с ЖК C8, C18:1, C18:2, а также коэффициент больших тромбоцитов коррелировал с ЖК C8. Объяснение данного результата кроется в сложности тромбоцитарно-липидных отношений [13]. В ряде работ было показано, что циркулирующие липиды оказывают влияние на функциональную активность тромбоцитов [12, 16, 21], что свидетельствует об их тесной взаимосвязи и влиянии на клинические исходы. Тромбоциты находятся во взаимодействии с мембранным белком CD36, лектиноподобными рецепторами липопротеинов низкой плотности (LOX-1), рецепторами хемокинов CXCL16-PS/SR, рецепторами, принадлежащими к семейству рецепторов липопротеинов низкой плотности (Low density lipoprotein receptor gene family) [13].

Энергетические потребности тромбоцитов реализуются через использование свободных ЖК путем митохондриального бета-окисления и глюкозы. Тромбоциты могут переключаться между гликолизом и митохондриальным окислительным фосфорилированием. Белоксвязывающие жирные

кислоты (fatty-acid-binding proteins — FABP) являются внутриклеточными и внеклеточными белками, связывающими насыщенные и ненасыщенные ЖК. Их функция заключается в транспорте и буферизации ЖК, регуляции метаболизма, особенно во время воспаления [25].

У новорожденных реанимационного профиля была выявлена тесная корреляционная связь между глюкозой и ЖК, что, видимо, свидетельствует о пластичности энергопотребления у новорожденных с органной дисфункцией. В частности пластичность метаболизма присуща тромбоцитам [13].

Короткоцепочечные жирные кислоты (C2-C4) могут быть легко поглощены через плазматическую мембрану [20]. Было обнаружено, что их действие не зависит от поверхностных рецепторов GPR41 и GPR43, которые могут воспринимать ацетат, бутират и пропионат, и было показано, что они играют важную роль в регуляции воспалительных реакций. Эти данные идентифицируют жирные кислоты с короткой цепью как важные метаболиты, влияющие на баланс противомикробной резистентности.

M. Aibibula и соавт. при исследовании метаболизма тромбоцитов отмечают, что механизмы метаболической интеграции неясны. Активированные тромбоциты используют гликолиз для энергетических потребностей, при этом сохраняют возможность использования для жирных кислот [24]. F. Jóhannsson и соавт. *in vitro* показали, что оба процесса чувствительны к изменениям температуры и не являются линейными, демонстрируют сложную температурную зависимость метаболизма тромбоцитов [11]. Воспалительные заболевания у новорожденных, как известно, сопровождаются изменениями температуры тела.

В результате проведенного исследования нами было выявлено статистически значимое различие содержания жирных кислот в крови у новорожденных с сепсисом и пневмонией. Угрожающее жизни состояние находит отражение в содержании жирных кислот в крови и позволяет их различать в этих состояниях. Корреляционную связь короткоцепочечной ЖК C8 с содержанием глюкозы в крови и количеством тромбоцитов можно объяснить их высоким содержанием в крови (65–75%), низкой температурой плавления (16,7 °C), скоростью метаболизма так же высока, как и глюкозы, т.е. такой же быстрый источник энергии, как и глюкоза [5]. ЖК со средней цепью играют важную роль в метаболизме плода при внутриутробном развитии. В крови пуповины 15–20% ЖК составляют C8:0, растворимы в водных средах, маслах и биологических жидкостях. Использование «коротких» триглицеридов (ТГ), среднецепочечных жирных кислот (СЦ-ЖК) и кетонных тел (КТ) как субстратов для выработки энергии происходит во всех случаях *in vivo* при активации биологической функции адаптации. Полагают, что и в организме матери клетки используют СЦ-ЖК в качестве субстрата для выработки энергии [18], о чем свидетельствует отрицательная корреляция с содержанием глюкозы в крови.

В результате проведенного ROC-анализа и анализа информативности по Кульбаку было установлено, что тром-

боциты позволяют различать новорожденных в дифференцируемых состояниях, т.е. группы с сепсисом и пневмонией статистически значимо отличались. М. Mohankumar и соавт. показали, что и средний объем тромбоцитов (MPV — mean platelet volume) может служить маркером неонатального сепсиса [19]. Тромбоциты, на наш взгляд, отражают глубокие метаболические изменения, которые сопровождают воспалительные заболевания у детей, в частности, сепсис. Изменяются качественные и количественные показатели тромбоцитов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Количество тромбоцитов является высокоинформативным показателем при неонатальном сепсисе, который отражает тяжесть состояния и глубину метаболических нарушений, позволяя прогнозировать и мониторировать метаболические изменения, сопровождающие сепсис и другие воспалительные заболевания. Изучение метаболизма и свойств жирных кислот может обеспечить новые потенциальные терапевтические цели при лечении различных клинических состояний.

Вклад авторов. Р.Х. Гизатуллин — разработка карты пациента, сбор материала, статистическая обработка, анализ данных. И.Н. Лейдерман — научная идея статьи, критическая переработка материала, руководство проектом, перевод текста на английский язык. А.М. Мухаметзянов — организация исследования, внедрение в практическую работу стационара. Р.Р. Гизатуллин — обзор литературы, практическая реализация идеи, интеграция полученных данных, перевод на английский язык.

ЛИТЕРАТУРА

- Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Пшениснов К.В. Сепсис или жизнь: время решает всё! Status Praesens. Педиатрия и неонатология. 2019; 1 (56): 47–56.
- Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Пшениснов К.В. Шоковая терапия. Status Praesens. Педиатрия и неонатология. 2019; 2(58): 15–21.
- Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Пшениснов К.В. Сепсис новорожденных. Учебное пособие для врачей. СПб.: СПбГПМУ; 2018.
- Александрович Ю.С., Александрович И.В., Пшениснов К.В. Скрининговые методы оценки нутритивного риска у госпитализированных детей. Вестник интенсивной терапии. 2015; 3: 24–31.
- Ариповский А.В., Титов В.Н. Физиология среднепочечных жирных кислот, особенности метаболизма и применение в клинике. Клин. лаб. диагностика. 2013; 6: 3.
- Кульбак С. Теория информативности и статистика. М.: Наука; 1967.
- Лекманов А.У. Достижения и проблемы педиатрической анестезиологии и интенсивной терапии. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 16(2): 34–4.
- Лекманов А.У., Миронов П.И., Александрович Ю.С. и др. Сепсис у детей: федеральные клинические рекомендации (проект). Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2021; 11(2): 241–92.
- Мирзаджанзаде А.Х., Степанова Г.С. Математическая теория эксперимента в добыче нефти и газа. М.: Недра; 1977.
- Миронов П.И., Гареев И.З., Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Особенности метаболизма аминокислот крови при респираторном дистресс-синдроме новорождённых. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2015; 12(4): 39–43.
- Aibibula M., Naseem K.M., Sturme R.G. Glucose metabolism and metabolic flexibility in blood platelets. Journal of thrombosis and haemostasis: JTH 16. 2018; (11): 2300–14.
- Bone R.C., Francis P.B., Pierce A.K. Intravascular coagulation associated with the adult respiratory distress syndrome. Am. J. Med. 1976; 61: 585–9.
- Chatterjee M. Platelet Lipidome: dismantling the 'Trojan horse' in the bloodstream. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2019.
- Cucchi D., Camacho-Muñoz D., Certo M. et al. Fatty acids-from energy substrates to key regulators of cell survival, proliferation and effector function. Cell Stress. 2020; 4(1): 9.
- De Stoppelaar S.F., van't Veer C., van der Poll T. The role of platelets in sepsis. Thromb. Haemost. 2014; 112: 666–77.
- Ghosh A., Murugesan G., Chen K. et al. Platelet CD36 surface expression levels affect functional responses to oxidized LDL and are associated with inheritance of specific genetic polymorphisms. Blood. 2011; 117: 6355–66.
- Greco E., Lupia E., Bosco O., Vizio B. Montruccio G. Platelets and multi-organ failure in sepsis. International journal of molecular sciences 18.10. 2017; 2200.
- Jóhannsson F., Yurkovich J.T., Guðmundsson S. et al. Temperature dependence of platelet metabolism. Bio Rxiv. 2019; 802660.
- Mohankumar M.K., Paulose S. Mean platelet volume in neonatal sepsis-a case control study. Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences 2019; 8.22: 1808–13.
- Pan Y., Tian T., Park C.O. et al. Survival of tissue-resident memory T cells requires exogenous lipid uptake and metabolism. Nature. 2017; 543(7644): 252–6.
- Podrez E.A., Byzova T.V., Febbraio M. et al. Platelet CD36 links hyperlipidemia, oxidant stress and a prothrombotic phenotype. Nat. Med. 2007; 13: 1086–95.
- Schlapbach L.J., Straney L., Bellomo R. et al. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. Intensive Care Med. 2018; 44: 179–88.
- Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; 315: 801–10.
- Thwaites D.T., Anderson C.M. H+-coupled nutrient, micronutrient and drug transporters in the mammalian small intestine. Exp Physiol. 2007; 92(4): 603–19.
- Weber C., Badimon L., Mach F., van der Vorst E.P.C. Therapeutic strategies for atherosclerosis and atherothrombosis: past, present and future. Thromb Haemost. 2017; 117: 1258–64.
- Xie W., Chen L., Sun J., Chen L., Kou Q. Metabonomics analysis of sepsis and non-infected SIRS patients based on mass spectrometry. Int J ClinExp Med. 2019; 12(5): 5023–32.



REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Ivanov D.O., Pshenishnov K.V. Sepsis ili zhizn': vremya reshayet vsy! [Sepsis or life: timing is everything!] Status Praesens. Pediatriya i neonatologiya. 2019; 1(56): 47–56. (in Russian).
2. Aleksandrovich Yu.S., Ivanov D.O., Pshenishnov K.V. Shokovaya terapiya [Shock therapy]. Status Praesens. Pediatriya i neonatologiya. 2019; 2 (58): 15–21. (in Russian).
3. Aleksandrovich Yu.S., Ivanov D.O., Pshenishnov K.V. Sepsis novorozhdennykh [Sepsis of the newborn]. Uchebnoye posobiye dlya vrachey. Sankt-Peterburg: SPbGPMU Publ.; 2018. (in Russian).
4. Aleksandrovich Yu.S., Aleksandrovich I.V., Pshenishnov K.V. Skrinigovyye metody otsenki nutritivnogo riska u gositalizirovannykh detey [Screening methods for assessing nutritional risk in hospitalized children]. Vestnik intensivnoy terapii. 2015; 3: 24–31. (in Russian).
5. Aripovskiy A.V., Titov V.N. Fiziologiya srednetsepochechnykh zhirnykh kislot, osobennosti metabolizma i primeneniye v klinike [Physiology of medium chain fatty acids, features of metabolism and clinical application]. Klin. lab. diagnostika. 2013; 6: 3 (in Russian).
6. Kul'bak S. Teoriya informativnosti i statistika [Theory of informativity and statistics]. Moskva: Nauka Publ.; 1967. (in Russian).
7. Lekmanov A.U. Dostizheniya i problem pediatricheskoy anesteziologii i intensivnoy terapii [Achievements and problems of pediatric anesthesiology and intensive care]. Vestnik anesteziologii i reanimatologii. 2019; 16(2): 34–4 (in Russian).
8. Lekmanov A.U., Mironov P.I., Aleksandrovich Yu.S. i dr. Sepsis u detey: federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii (proyekt) [Sepsis in children: federal clinical guidelines (draft)]. Rossiyskiy vestnikdet-skoykhirurgii, anesteziologii i reanimatologii. 2021; 11(2): 241–92. (in Russian).
9. Mirzadzhanzade A.Kh., Stepanova G.S. Matematicheskaya teoriya eksperimenta v dobychenefti i gaza [Mathematical theory of experiment in oil and gas production]. Moskva: Nedra Publ.; 1977. (in Russian).
10. Mironov P.I., Gareyev I.Z., Aleksandrovich Yu.S., Pshenishnov K.V. Osobennosti metabolizma aminokislot krovi pri respiratornom distress-sindrome novorozhdennykh [Features of blood amino acid metabolism in neonatal respiratory distress syndrome]. Vestnik anesteziologii i reanimatologii. 2015; 12(4): 39–43. (in Russian).
11. Aibibula M., Naseem K.M., Sturmey R G. Glucose metabolism and metabolic flexibility in blood platelets. Journal of thrombosis and haemostasis: JTH 16. 2018; (11): 2300–14.
12. Bone R.C., Francis P.B., Pierce A.K. Intravascular coagulation associated with the adult respiratory distress syndrome. Am. J. Med. 1976; 61: 585–9.
13. Chatterjee M. Platelet Lipidome: dismantling the 'Trojan horse' in the bloodstream. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2019.
14. Cucchi D., Camacho-Muñoz D., Certo M. et al. Fatty acids-from energy substrates to key regulators of cell survival, proliferation and effector function. Cell Stress. 2020; 4(1): 9.
15. De Stoppelaar S.F., van't Veer C., van der Poll T. The role of platelets in sepsis. Thromb. Haemost. 2014; 112: 666–77.
16. Ghosh A., Murugesan G., Chen K. et al. Platelet CD36 surface expression levels affect functional responses to oxidized LDL and are associated with inheritance of specific genetic polymorphisms. Blood. 2011; 117: 6355–66.
17. Greco E., Lupia E., Bosco O., Vizio B. Montrucchio G. Platelets and multi-organ failure in sepsis. International journal of molecular sciences 18.10. 2017; 2200.
18. Jóhannsson F., Yurkovich J.T., Guðmundsson S. et al. Temperature dependence of platelet metabolism. Bio Rxiv. 2019; 802660.
19. Mohankumar M. K., Paulose S. Mean platelet volume in neonatal sepsis-a case control study. Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences 2019; 8.22: 1808–13.
20. Pan Y., Tian T., Park C.O. et al. Survival of tissue-resident memory T cells requires exogenous lipid uptake and metabolism. Nature. 2017; 543(7644): 252–6.
21. Podrez E.A., Byzova T.V., Febbraio M. et al. Platelet CD36 links hyperlipidemia, oxidant stress and a prothrombotic phenotype. Nat. Med. 2007; 13: 1086–95.
22. Schlapbach L.J., Straney L, Bellomo R. et al. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. Intensive Care Med. 2018; 44: 179–88.
23. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; 315: 801–10.
24. Thwaites D.T., Anderson C.M. H+-coupled nutrient, micronutrient and drug transporters in the mammalian small intestine. Exp Physiol. 2007; 92(4): 603–19.
25. Weber C., Badimon L., Mach F., van der Vorst E.P.C. Therapeutic strategies for atherosclerosis and atherothrombosis: past, present and future. Thromb Haemost. 2017; 117: 1258–64.
26. Xie W., Chen L., Sun J., Chen L., Kou Q. Metabonomics analysis of sepsis and non-infected SIRS patients based on mass spectrometry. Int J ClinExp Med. 2019; 12(5): 5023–32.