

Елисеева Л.Ю., Елисеев А.С., Боровкова Н.Ю., Василькова А.С.

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, 603005, Нижний Новгород, Россия

Врачами-клиницистами неоднократно было отмечено увеличение уровня печеночных трансаминаз у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, причем однозначного ответа на вопрос, чем обусловлено данное изменение лабораторных показателей, на данный момент не получено. Течение COVID-19 нередко осложняется развитием гематофагоцитарного синдрома, для лечения которого требуется назначение упреждающей противовоспалительной терапии, которая представлена биологическими препаратами (ингибиторы интерлейкина-6 или блокаторы JAK-киназы) и глюкокортикостероидами. Замечено, что на фоне применения биологической терапии происходит повышение уровня АЛТ и АСТ. **Цель исследования:** проанализировать возможное влияние биологической терапии на функциональное состояние печени. **Материал и методы.** В исследование случайной выборкой было включено 38 пациентов с диагнозом по МКБ-10 U07.1 (18 женщин и 20 мужчин). Критериями включения являлись контроль аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), билирубина не менее трех раз за период госпитализации, а также повышение данных показателей выше референсных значений. Данное исследование осуществлялось при назначении противовоспалительной упреждающей терапии. **Результаты.** Медиана ($Me \pm SD$) возраста пациентов составила $57 \pm 14,67$ года. U-критерий Манна–Уитни показал отсутствие значимых различий активности печеночных ферментов и общего билирубина при поступлении в инфекционный госпиталь ($p > 0,05$). Статистически значимая разность при оценке показателей при поступлении и при выписке была определена с использованием теста Вилкоксона по уровню АЛТ в группе, получавшей биологические препараты ($p = 0,004$). В остальных случаях статистически значимой разницы выявлено не было ($p > 0,05$). При анализе уровня ферментов за весь период госпитализации с помощью критерия Фридмана уровень значимости изменений печеночных трансаминаз у группы с применением биологических препаратов оказался равным для АЛТ $p = 0,001$. У них же, при оценке изменений за весь период госпитализации по коэффициенту де Ритиса, p -значение также было достоверным ($0,001$). **Заключение.** Данное исследование демонстрирует необходимость контроля уровня печеночных трансаминаз, особенно при назначении биологической терапии гематофагоцитарного синдрома.

Ключевые слова: SARS-CoV-2; COVID-19; новая коронавирусная инфекция; гематофагоцитарный синдром; ингибиторы ИЛ-6; блокаторы JAK-киназы; аспартатаминотрансфераза; аланинаминотрансфераза; функциональное состояние печени.

Для цитирования: Елисеева Л.Ю., Елисеев А.С., Боровкова Н.Ю., Василькова А.С. Нарушение функционального состояния печени у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Клиническая медицина*. 2021;99(1):63–67.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-1-63-67>

Для корреспонденции: Елисеева Людмила Юрьевна — аспирант, врач-терапевт; e-mail: luu_mu@mail.ru

Информация об авторах

Елисеева Л.Ю. (Eliseeva L.Yu.), <https://orcid.org/0000-0003-2019-2954>

Елисеев А.С. (Eliseev A.S.), <https://orcid.org/0000-0001-7412-3570>

Боровкова Н.Ю. (Borovkova N.Yu.), <http://orcid.org/0000-0001-7581-4138>

Василькова А.С. (Vasilkova A.S.), <https://orcid.org/0000-0003-3826-3415>

Eliseeva L.Yu., Eliseev A.S., Borovkova N.Yu., Vasilkova A.S.

COMPROMISED LIVER FUNCTION IN PATIENTS WITH A NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russia, 603005, Nizhny Novgorod, Russia

Clinicians have noted an increase in the level of hepatic transaminase in patients with the new coronavirus infection COVID-19 a number of times, and an unambiguous answer to the question of what caused this change in laboratory indices has not been received yet. The course of COVID-19 is often complicated by the development of haemophagocytic syndrome, and preventive anti-inflammatory therapy is required for its treatment, which is represented by biologic drugs (interleukin-6 inhibitors or JAK-kinase blockers) and glucocorticosteroids.

It has been noted that the level of ALT and AST increases against the background of biological therapy. **The objective of the present study** was to analyze the possible effect of biological therapy on the functional state of the liver. **Material and methods.** The study randomly included 38 patients diagnosed with ICD-10 U07.1 (18 women and 20 men). Inclusion criteria were control of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), bilirubin at least three times during the period of hospitalization, as well as an increase in these indicators above the reference values. This study was carried out while prescribing preventive anti-inflammatory therapy. **Results.** The median ($Me \pm SD$) age of the patients was 57 ± 14.67 . Mann–Whitney U-test showed no significant difference in the activity of liver enzymes and total bilirubin upon admission to the infectious diseases hospital ($p > 0.05$). A statistically significant difference in indicators evaluation at admission and at discharge was determined using the Wilcoxon test for ALT levels in the group receiving biologic drugs ($p = 0.004$). In other cases, there was no statistically significant difference ($p > 0.05$). When analyzing the level of enzymes for the entire period of hospitalization with the use of Friedman criterion, the level of changes in hepatic transaminases in the group with the use of biologic drugs turned out to be equal for ALT $p = 0.001$. When assessing changes over the entire

period of hospitalization by the de Ritis coefficient, the *p*-value was also significant (0.001) in this group. **Conclusion.** This study shows the necessity to control the level of hepatic transaminase, especially when prescribing biological therapy for haemophagocytic syndrome.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; new coronavirus infection; hemophagocytic syndrome; IL-6 inhibitors; JAK-kinase blockers; aspartate aminotransferase; alanine aminotransferase; liver function.

For citation: Eliseeva L.Yu., Eliseev A.S., Borovkova N.Yu., Vasilkova A.S. Compromised liver function in patients with a new coronavirus infection COVID-19. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(1):63–67. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-1-63-67>

For correspondence: Liudmila Yu. Eliseeva — Privolzhsky Research Medical University» Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: luu_muu@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 12.11.2020

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) — острое респираторное вирусное заболевание. Болезнь вызывает РНК-вирус SARS-CoV-2, который входит в семейство *Coronaviridae*, род *Betacoronavirus*. Вирус относят к II группе патогенности наряду с SARS-CoV и MERS-CoV [1], в которую включены также ВИЧ, возбудители сибирской язвы, холеры, ящура. Данный аспект делает социально и экономически значимым изучение заболевания и связанных с ним осложнений.

Для развития заболевания COVID-19 необходимо проникновение вируса в клетку. Это происходит посредством связывания S-гликопротеида оболочки вируса с рецептором ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2). Данные рецепторы находятся на поверхности клеток различных систем, в том числе пищеварительной, мочевыделительной, но быстрее всего поражается дыхательная система, а именно — альвеолярные клетки II типа. Массовое их поражение определяет клиническую картину заболевания: диффузно-альвеолярное повреждение с развитием вирусно-бактериальной пневмонии и дыхательной недостаточности. Однако болезнь затрагивает и другие органы. Согласно данным литературы, это связано с развитием вторичного вирус-индуцированного гемофагоцитарного синдрома, который может привести к полиорганной недостаточности и нарушению системы гемостаза.

Гематофагоцитарный синдром (синдром активации макрофагов), возникающий при коронавирусной инфекции COVID-19, представляет собой разновидность цитокинового шторма, при котором происходит патологическая активация врожденного и приобретенного (Th1- и Th17-типы) иммунитета, «дисрегуляция» синтеза провоспалительных, иммунорегуляторных, противовоспалительных цитокинов и хемокинов, а также маркеров воспаления. Лабораторными критериями развития данного состояния являются: лейкопения, выраженная лимфопения, снижение числа моноцитов, эозинофилов и базофилов крови, снижение количества Т- и В-лимфоцитов, высокий уровень интерлейкина-6 (> 40 пг/мл), повышение уровня С-реактивного белка (> 75 мг/л), ферритина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) сыворотки крови, значительное повышение уровня D-димера (в 4 раза и более по сравнению с референтным значением) или его быстрое нарастание,

повышение уровня продуктов деградации фибрина, гиперфибриногенемия, нормальное или укороченное протромбиновое и активированное частичное тромбопластиновое время, нормальный уровень антитромбина III [2].

При заболевании новой коронавирусной инфекцией на фоне сопутствующих хронических заболеваний отмечен худший исход болезни или возможно развитие атипичной, внелегочной картины заболевания, в том числе с поражением билиарного тракта [3, 4]. Так, за последнее время увеличивается число публикаций, описывающих поражение печени. Замечено повышение уровня билирубина у больных COVID-19. Это свидетельствует о возможных нарушениях функционального состояния печени при новой коронавирусной инфекции [5].

В условиях инфекционных госпиталей врачами-клиницистами у ряда больных COVID-19 регистрировалось увеличение уровня печеночных трансаминаз. Выявление дисфункции печени основано на повышении количества печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ) — маркеров токсического поражения печени. Этот факт также замечен и при экспертизе, проводимой в системе обязательного медицинского страхования. Все это вызывает ряд вопросов: что является причиной поражения печени и как верно формулировать диагноз для исключения разногласий между клиницистами и экспертами?

Существуют предположения о наличии взаимосвязи между тяжестью заболевания и увеличением трансаминаз [6]. Одна из возможных причин поражения печени — гемофагоцитарный синдром с аутоиммунным поражением холангиоцитов. На основе секвенирования дезоксирибонуклеиновой кислоты доказано, что в холангиоцитах, наряду с энтероцитами подвздошной и толстой кишки, определяется высокая экспрессия АПФ2 [7, 8]. Данный факт может говорить о возможном вирусном поражении печени. При этом клиническая картина поражения печени может быть скудной или нивелироваться тяжестью легочных проявлений болезни. В то же время при гистологическом изучении биоптатов печени обнаружен морфологический субстрат для повышения печеночных трансаминаз: описаны диффузные изменения внутрипеченочных сосудистых структур с тромбозом, следствием которых является некроз гепатоцитов [9]. В этом случае не исключается аутоиммунное поражение эндотелия, которое может приводить к тромбозу. Одновременно

с этим Mansoor N. Bangash и соавт. утверждают, что причин для беспокойства за пациентов с повышенным уровнем трансаминаз нет ввиду отсутствия клинической картины гепатита. В целом же практически во всех публикациях факт ферментативной дисфункции печени представляется в виде лабораторных изменений без клинической картины острого гепатита [10].

Исследования, направленные на изучение дисфункции печени при COVID-19, указывают несколько возможных причин повышения печеночных трансаминаз: 1) поражение печени вирусом, 2) повреждение аутоиммунными комплексами, 3) уничтожение зараженных клеток печени системой иммунного ответа, 4) токсическое действие лекарственных веществ. Поэтому возникает необходимость контроля ферментов печени и верной интерпретации полученных результатов в ходе лечения пациентов с COVID-19. Это особенно важно при купировании гемофагоцитарного синдрома препаратами с назначением off-label.

В настоящее время в литературе практически не освещено влияние препаратов, используемых для купирования гемофагоцитарного синдрома, на функциональное состояние печени.

Цель исследования. В данной работе была предпринята попытка оценки функционального состояния печени у больных с COVID-19 и проанализировано влияние биологической терапии на него при тяжелом течении заболевания.

Материал и методы

Нерандомизированное ретроспективное сплошное исследование проведено на базе инфекционного госпиталя COVID-19 университетской клиники ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России. В исследование случайной выборкой было включено 38 пациентов с диагнозом по МКБ-10 U07.1 (18 женщин и 20 мужчин), которые проходили стационарное лечение с мая по июнь 2020 г. Критериями включения являлись контроль аспартатамино-трансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), билирубина не менее трех раз за период госпитализации, а также повышение данных показателей выше референсных значений. Данное исследование осуществлялось в период назначения противовоспалительной упреждающей терапии (введения биологических препаратов или назначения глюкокортикостероидов). Проводилась оценка коэффициента де Ритиса (соотношение сывороточных АСТ/АЛТ). У всех пациентов был отрицательный результат на определение вирусов гепатита В, С. Анамнестиче-

ских и инструментальных данных, подтверждающих у пациентов гепатит А и Е, получено не было. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости не проводилось. Статистическая обработка данных выполнялась с помощью описательных методов статистики с определением медианы (Me), среднеквадратичного отклонения (SD) и доверительного интервала (ДИ); принадлежность выборки к распределению оценивалась с помощью критерия согласия Колмогорова–Смирнова. Для статистической обработки также применялись U-критерий Манна–Уитни, T-критерий Вилкоксона, критерий Фридмана. Мощность исследования рассчитана с учетом уровня значимости 0,05 и при мощности критерия 0,8 [11].

Результаты

Анализ исследования продемонстрировал следующее. Медиана (Me $\pm$ SD) возраста пациентов составила $57 \pm 14,67$ года. Me $\pm$ SD для АСТ (ЕД/л) при госпитализации составила $38,2 \pm 15,77$ (95% ДИ 33,19–43,23), при наихудшем показателе за госпитализацию — $65,55 \pm 48,93$ (95% ДИ 49,99–81,11), при выписке — $40,5 \pm 21,2$ (95% ДИ 33,81–47,29). Me $\pm$ SD для АЛТ (ЕД/л) при госпитализации — $35,26 \pm 20,84$ (95% ДИ 28,64–41,89), при наихудшем показателе за госпитализацию — $91,5 \pm 71,65$ (95% ДИ 68,72–114,28), при выписке — $68,89 \pm 47,59$ (95% ДИ 53,76–84,03). Me $\pm$ SD для общего билирубина (ммоль/л) на момент госпитализации составила $12,24 \pm 6,98$ (95% ДИ 10,02–14,47), при наихудшем показателе за госпитализацию — $11,05 \pm 6,45$ (95% ДИ 9,00–13,10), при выписке — $11,9 \pm 7,04$ (95% ДИ 9,74–14,22). Вышеописанные биохимические показатели приведены в табл. 1.

При госпитализации коэффициент де Ритиса составил $0,97 \pm 0,64$ (95% ДИ 0,92–1,33), а в динамике — $0,80 \pm 0,33$ (95% ДИ 0,75–0,96), на момент выписки — $0,63 \pm 0,49$ (95% ДИ 0,61–0,93).

У всех исследуемых пациентов был диагностирован гемофагоцитарный синдром на основании клинических (стойкая лихорадка, снижение уровня сатурации), лабораторных (повышение уровня СРБ, ферритина, лимфопения, при исследовании уровня прокальцитонина и пресепсина была исключена бактериальная инфекция), инструментальных (более 25% поражения легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки) методов обследования.

Для купирования развившегося гемофагоцитарного синдрома была назначена упреждающая противовоспалительная терапия. У 19 человек были использо-

Таблица 1

Биохимические показатели крови пациентов на разных этапах госпитализации

Параметр	Me $\pm$ SD (n = 38)		
	при госпитализации	наихудший показатель за госпитализацию	при выписке
АСТ, ЕД/л	$38,2 \pm 15,77$	$65,55 \pm 48,93$	$40,5 \pm 21,20$
АЛТ, ЕД/л	$35,26 \pm 20,84$	$91,5 \pm 71,65$	$68,89 \pm 47,59$
Билирубин общий, ммоль/л	$12,24 \pm 6,98$	$11,05 \pm 6,45$	$11,9 \pm 7,04$

ваны ингибиторы интерлейкина-6 или блокаторы JAK-киназы. Остальные 19 пациентов получали метилпреднизолон или дексаметазон.

У-критерий Манна-Уитни показал отсутствие значимых различий активности печеночных ферментов и общего билирубина при поступлении в инфекционный госпиталь ($p > 0,05$). Далее мы сравнили динамику показателей АСТ и АЛТ в анализах при поступлении и при выписке с помощью Т-критерия Вилкоксона. Статистически значимая разность была определена по уровню АЛТ в группе, получавшей биологические препараты (ингибиторы ИЛ-6, ингибиторы JAK-киназы) ($p = 0,004$). Среди лиц, лечившихся без использования последних, достоверной разницы в динамике показателей печеночных ферментов выявлено не было ($p > 0,05$). При сравнении изменений уровня печеночных ферментов за весь период госпитализации без применения биологических препаратов p -значение для АСТ составило 0,20, а для АЛТ — $p = 0,10$. При анализе уровня ферментов у пациентов, получавших лечение с применением биологических препаратов, значение достоверности для АСТ — $p = 0,41$; АЛТ — $p = 0,001$ (данные значения получены с помощью критерия Фридмана). p -значение для общего билирубина составило больше 0,05. При оценке изменений за весь период госпитализации по коэффициенту де Ритиса с помощью критерия Фридмана p -значение составило 0,001.

Обсуждение

Проведенное исследование показало пример поражения печени при COVID-19. Изначально ни у одного пациента, включенного в исследование, не было отмечено ни одного из клинических признаков гепатита, таких как: желтушность кожных покровов, кожный зуд, тошнота, рвота, боли в мышцах и суставах, боли в животе. В то же время у всех пациентов, включенных в исследование, было констатировано преходящее бессимптомное увеличение активности печеночных аминотрансфераз.

У всех пациентов до и во время лечения отмечен уровень печеночных ферментов, превышающий референсные значения, при нормальных показателях общего билирубина. При этом статистически значимой разницы в уровне ферментов на момент госпитализации среди пациентов в группе, которая получала ингибиторы ИЛ-6 или блокаторы JAK-киназы, и группе, которая не получала эти препараты, не было. Подтверждением токсического поражения печени также было снижение коэффициента де Ритиса в диапазоне 0,75–0,96 на момент лечения с сохранением этого уровня до момента выписки (0,61–0,93) [12]. Указанный диапазон значений коэффициента оказался характерен для изолированно повышенного АЛТ, что подтверждается при динамической оценке этого показателя на момент госпитализации и при выписке. Анализ влияния препаратов биологической терапии на активность печеночных ферментов продемонстрировал статистически значимое влияние лишь на уровень АЛТ.

На основании полученных данных можно предпо-

лагать, что увеличение ферментов печени, в частности АЛТ, может быть связано с назначением ингибиторов ИЛ-6 или блокаторов JAK-киназы. В целом можно предположить, что повышение печеночных трансаминаз во время госпитального этапа лечения у таких больных связано с тяжестью основного заболевания — COVID-19.

Важно понимать, что назначение препарата off-label требует строгого контроля изменений в клиническом состоянии и биохимических анализах. При назначении биологических препаратов целесообразно проводить исследование уровня печеночных трансаминаз с внесением необходимых коррективов в лечение.

На примере полученных данных наличие гиперферментемии при COVID-19 выглядело как преходящее бессимптомное состояние.

Заключение

Настоящее исследование демонстрирует функциональные поражения печени при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Это диктует клиницисту необходимость контроля уровня печеночных трансаминаз при лечении таких больных, особенно при назначении ингибиторов ИЛ-6 или блокаторов JAK-киназы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Баклаушев В.П., Кулемзин С.В., Горчаков А.А., Юсубалиева Г.М., Лесняк В.Н., Сотникова А.Г. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение. *Клиническая практика*. 2020;11(1):7–20. [Baklaushchev V.P., Kulemzin S.V., Gorchakov A.A., Jusubalieva G.M., Lesnjak V.N., Sotnikova A.G. COVID-19. Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Klinicheskaja praktika*. 2020;11(1):7–20. (in Russian)]. DOI: 10.17816/clinpract26339
2. Камкин Е.Г. Временные методические рекомендации. профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9. 2020. [Kamkin E.G. Temporary guidelines. prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Versija 9. 2020 (in Russian)]
3. Abobaker A., Raba A.A., Alzwi A. Extrapulmonary and atypical clinical presentations of COVID-19. *J. Med. Virol.* 2020;92:2458–2464. DOI: 10.1002/jmv.26157
4. Lu-Lu Zhai, Feng Xiang, Wei Wang, Lun Wu, Lin Ye, Li-Chao Yao, Zhi-Gang Tang. Atypical presentations of coronavirus disease 2019 in a patient with acute obstructive suppurative cholangitis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2020:135–140. DOI: 10.1016/j.clinre.2020.05.003
5. Paliogiannis P., Zinellu A. Bilirubin levels in patients with mild and severe Covid-19: A pooled analysis. *Liver International*. 2020:1787–1788. DOI: 10.1111/liv.14477
6. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2020;5(5):428–430. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1
7. Маев И.В., Шпектор А.В., Васильева Е.Ю., Манчуrow В.Н., Андреев Д.Н. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: экстрапульмональные проявления. *Терапевтический архив*. 2020;8:4–11. [Maev I.V., Shpektor A.V., Vasil'eva E.Ju., Manchurov V.N., Andreev D.N. New coronavirus infection COVID-19: extrapulmonary manifestations. *Terapevticheskij arhiv*. 2020;8:4–11. (in Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000767

8. Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г., Никонов Е.Л., Чуланов В.П., Белоусова Е.А. и др. Временные методические рекомендации: «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». *Профилактическая медицина*. 2020;23(3):2120–2152. [Drapkina O.M., Maev I.V., Bakulin I.G., Nikonov E.L., Chulanov V.P., Belousova E.A. et al. Temporary guidelines: «Diseases of the digestive system in the context of a new coronavirus pandemic (COVID-19)». *Profilakticheskaja medicina*. 2020;23(3):2120–2152. (In Russian)]. DOI: 10.17116/profmed202023032120
9. Sonzogni A., Previtali G., Seghezzi M., Grazia Alessio M., Gianatti A., Licini L., Morotti D., Zerbi P., Carsana L., Rossi R., Lauri E., Pellegrinelli A., Nebuloni M. Liver histopathology in severe COVID 19 respiratory failure is suggestive of vascular alterations. *Liver International*. 2020;40(9):2110–2116. DOI: 10.1111/liv.14601
10. Bangash M.N., Patel J., Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020;5(6):529. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30084-4
11. Тихова Г. Планируем клиническое исследование. Вопрос № 1: как определить необходимый объем выборки? *Региональная анестезия и лечение острой боли*. 2014;8(3). [Tihova G. We are planning a clinical trial. Question# 1: How to determine the required sample size? *Regionarnaja anesteziya i lechenie ostroj boli*. 2014;8(3). (in Russian)]
12. Северин С., Алейникова Т., Осипов Е., Силаева С. Биологическая химия. 2017. [Severin S., Alejnikova T., Osipov E., Silaeva S. *Biologicheskaja himija*. 2017. (in Russian)]

Поступила 12.11.2020