

ЛАКТОФЕРРИН И ЛАКТОФЕРРИЦИН В МОЧЕ И ФЕКАЛИЯХ У БОЛЬНЫХ С УРГЕНТНОЙ УРОЛОГИЧЕСКОЙ И ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Серебряков А.А., Коханов А.В., Луцева О.А., Таспенова Г.К., Мулдашева Н.Р.

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России», Астрахань, Россия, e-mail: agma@astranet.ru

Проведено сравнительное изучение особенностей тестов на лактоферрин и лактоферрицин в крови, моче и фекалиях у хирургических и урологических пациентов. Установлено, что при синдроме почечной колики любой этиологии концентрация уро-ЛФ достоверно выше, чем при остром аппендиците. Наоборот, копро-лактоферрин повышен более чем в 5 раз только у больных с клинической картиной ОА, но не у больных с нефролитиазом, нефроптозом, острым пиелонефритом. Отношение копро-лактоферрина к сывороточному лактоферрину в контрольной группе составляет 455% и снижается в 2-4 раза ниже этой цифры у пациентов с урологической патологией, и, наоборот, в 2 раза превышает контрольные цифры у пациентов с острым аппендицитом. Обнаруженное явление позволяет проводить дифференциальную диагностику неясной клинической картины почечной колики на фоне ОА или урологической патологии. Установлено, что концентрации лактоферрицина у всех пациентов контрольных и опытных групп в фекальной эмульсии гораздо выше, чем в сыворотке крови или в моче, на одну и ту же постоянную величину. В пределах отдельных групп концентрация лактоферрицина и при хирургической, и при урологической патологии напрямую связана со степенью тяжести воспалительного процесса у пациентов. Таким образом, лактоферрин и продукт его гидролиза лактоферрицин выполняют в организме различные функции.

Ключевые слова: лактоферрин, лактоферрицин, определение в крови, в моче, в фекальной эмульсии, дифференциально-диагностическое значение.

LACTOFERRIN AND LACTOFERRICIN IN URINE AND FECES IN PATIENTS WITH URGENCY UROLOGICAL AND SURGICAL PATHOLOGY

Serebryakov A.A., Kokhanov A.V., Lutseva O.A., Taspnova G.K., Muldasheva N.R.

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, e-mail: agma@astranet.ru

A comparative study of the features of tests for lactoferrin and lactoferricin in blood, urine and feces in surgical and urological patients was carried out. It was found that in renal colic syndrome of any etiology, the concentration of uro-lactoferrin is significantly higher than in acute appendicitis. On the contrary, copro-lactoferrin is increased by more than 5 times only in patients with a clinical picture of OA, but not in patients with nephrolithiasis, nephroptosis, and acute pyelonephritis. The ratio of the scat-lactoferrin lactoferrin for serum in control group amounts to 455%, and decreases in 2-4 times lower than that number of patients with urinary tract disorders, and vice versa, is twice the reference numerals in patients with acute appendicitis. The detected phenomenon allows for differential diagnosis of an unclear clinical picture of renal colic against the background of OA or urological pathology. It was found that the concentration of lactoferricin in all patients of the control and experimental groups in fecal emulsion is much higher than in serum or urine, by the same constant value. Within individual groups, the concentration of lactoferricin in both surgical and urological pathology is directly related to the severity of the inflammatory process in patients. Thus, lactoferrin and the product of its hydrolysis, lactoferricin, perform various functions in the body.

Keywords: lactoferin, lactofericin, determination in blood, urine, in fecal emulsion, differential diagnostic value.

С каждым годом расширяется список белков и пептидов, для которых установлена антимикробная активность. Это и продукты, синтезируемые в кровь нейтрофилами и макрофагами, и макромолекулы, производимые различными типами эпителиальных клеток, и регистрируемые в моче [1-3]. Среди белков и пептидов с доказанной антимикробной активностью наиболее всесторонне изучен лактоферрин (ЛФ) - железосодержащий белок с

молекулярной массой 76 килодальтон, тесты на который в крови, моче и даже в фекалиях широко применяются в медицине, в том числе и в ургентной [4-6].

Лактоферрин проявляет различные виды активности (антимикробную, противовирусную, фунгицидную, бифидогенную) и необходим организму как фактор роста, а как фермент проявляет РНКазную, ДНКазную, лактопероксидазную и многие другие виды активности. Кроме того, ЛФ различными способами участвует в метаболизме железа [7-9].

В последние годы обнаружено множество новых функций ЛФ, которые связаны как с целой макромолекулой лактоферрина, так и с ее определенными фрагментами. Так, например, при ферментативном гидролизе лактоферрина человека образуется пептид, названный лактоферрицином (ЛФцин), который оказался более активным в уничтожении различных штаммов бактерий, чем интактный ЛФ [2, 10, 11]. Первичная структура ЛФцина представляет собой короткий пептид из 25 аминокислот, соответствующих 17-41 аминокислотным остаткам N-концевого участка нативного ЛФ, обладающих большим, чем ЛФ, микробицидным действием [10, 12]. ЛФцин содержит большое количество положительно заряженных аминокислотных остатков, расщепляющих ряд поверхностных или секреторных бактериальных белков, участвующих в инфекционном процессе некоторых микробов. Показано, что связывание ЛФцина с бактериальной стенкой приводит к нарушению целостности мембран бактерий и низших грибов. В то же время показано, что антимикробный пептид ЛФцин вне инфекционного процесса в моче отсутствует [3, 10, 13].

Иммунобиохимические лабораторные тесты на лактоферрин и лактоферрицин открывают новые перспективы и для нужд ургентной хирургии и урологии [3, 10, 13]. Например, атипичная картина острого аппендицита с клиникой, симулирующей правостороннюю почечную колику, встречается у каждого пятого больного. Да и в урологии в дополнение к стандартным методам обследования пациентов в условиях приемного отделения, как нами было показано ранее, возможно использование ЛФ не только в качестве дифференциально-диагностического теста, но и как потенциального уросептика [1, 8, 9].

Таким образом, дальнейшие исследования свойств ЛФ и ЛФцина открывают перспективу получения на основе пептидных комплексов ЛФ новых, более эффективных лечебных и профилактических средств.

Цель исследования - сравнить уровни лактоферрина и лактоферрицина в сыворотке крови, моче и фекалиях у больных с ургентной урологической и хирургической патологией.

Материалы и методы исследования. Клиническим материалом для выполнения данного исследования служили три биологические жидкости (кровь, моча, каловая эмульсия), собранные от пациентов контрольной и двух опытных групп. Контрольную группу формировали из волонтеров- студентов-медиков и кадровых доноров областной СПК (16

человек), согласившихся в день забора крови предоставить образцы мочи и кала. 30 урологических и 48 хирургических больных, госпитализированных в ГКБ № 3 г. Астрахани в экстренном порядке, составили 2 основные группы. У всех описанных пациентов бригада скорой помощи указала в направительном диагнозе наличие синдрома почечной колики.

Почечная колика была вызвана мочекаменной болезнью (МКБ) у 17 человек, острым пиелонефритом (ОПн) у 10 человек и нефроптозом (Нп) у 3 человек. Всем пациентам при поступлении производилось стандартное клиническое, инструментальное (УЗИ, восходящая урография), лабораторное и биохимическое обследование. В группу хирургических больных, поступивших экстренно с подозрением на острый аппендицит (ОА), вошли пациенты с неуточненным диагнозом, т.е. не подлежащие немедленному оперативному вмешательству в связи с угрозой перитонита. После уточнения хирургического диагноза у этих пациентов и проведения им оперативного лечения катаральный ОА гистологически подтвердился у 17 из 48 хирургических больных, флегмонозный ОА - у остальных 31 человека.

Индивидуальные пробы мочи и сыворотки крови после центрифугирования разливались в микропробирки и хранились до исследования в морозильной камере. Образцы оформленного или жидкого кала разводились изотоническим раствором в 100 раз, как описывалось в предыдущих работах, и вместе с другими биопробами до исследования хранились в микропробирках в морозильной камере. Все образцы сывороток, мочи и фекальной эмульсии тестировали на общую концентрацию белка, уровни лактоферрина (ЛФ) и лактоферрицина (ЛФцин). Уровни ЛФ во всех образцах измерялись одним и тем же набором реагентов на ЛФ (производитель теста ИФА Лактоферрин ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Чувствительность теста на ЛФ составляла примерно 20 нг/мл [10, 14].

Ферментацию лактоферрина в лактоферрицин в индивидуальных пробах сыворотки крови, мочи и фекальной эмульсии пациентов с острым аппендицитом и ургентной урологической патологией производили путем обработки проб пепсином в кислой среде при 37°C в течение 4 ч. После закисления образцов до рН 2,0 0,1 молярным раствором соляной кислоты проводили их гидролиз свиным пепсином с активностью 90 U/мг (Sigma, США). По окончании процесса гидролиза оставшиеся в пробах белки осаждали 10%-ным раствором ТХУ, осадок отделяли центрифугированием, а надосадочную жидкость нейтрализовали до рН 7,2. Концентрацию лактоферрицина в пробах крови, мочи и фекальной эмульсии оценивали спектрофотометрически на волне длиной 280 нм, экстинцию выражали в единицах оптической плотности (е.оп.).

Так как полученные нами результаты не всегда подчинялись законам нормального распределения, мы представили полученные цифровые данные не только в виде средней арифметической и ошибки средней арифметической (верхние части столбцов со значениями),

но и в виде медианы (Me), размаха между крайними значениями или 5-го и 95-го перцентилей (Pc₀₅-Pc₉₅) - нижние строки в каждой ячейки таблиц. Достоверность различий между сравниваемыми группами и при нормальном распределении, и при распределении, не подчиняющемся законам нормального распределения, во всех случаях оценивали по U-критерию Манна-Уитни. Достоверными считали различия при pU<0,05.

Результаты исследований и их обсуждение. Нами проведено сравнительное изучение особенностей тестов на лактоферрин и лактоферрицин у хирургических и урологических пациентов. Оба теста изучались комплексно одновременно в пробах крови, мочи и фекальной эмульсии. Кроме того, в таблице 1 представлены производные показатели в виде двух отношений: фекального ЛФ (копро-лактоферрина) к сывороточному и копроЛФ к ЛФ мочи (уро-лактоферрину). Весь комплекс исследований выполнен на 78 пациентах с нефролитиазом, нефроптозом, острым пиелонефритом и острым аппендицитом и 16 лицах контрольной группы.

Таблица 1

Изучение уровней ЛФ в крови, моче и фекальной эмульсии у больных с нефролитиазом, нефроптозом, острым пиелонефритом и острым аппендицитом

Биопроба	Результаты определения уровней ЛФ в виде (M±m) и в % к контролю, медиана (Me) и межквартильный размах между 5-м и 95-м перцентилеями				
	Доноры n=16	МКБ n=17	Нп n=3	ОПн n=10	ОА n=48
Сыв. крови (нг/мл)	1040±189 100% 990 (325,5–1355)	1449±108* 139% 1420 (1170–1720)	1113±285 107% 1010 (845–1330)	3363±483* 323% 3360 (2532,5–4680)	2960±340* 285% 2960 (1365–4115)
Моча (нг/мл)	28±3,2 100% 32 (24–32)	162±13,3* 579% 162 (137–212)	126±40,6* 450% 318 (214–359)	839±120,7* 2996% 839 (633,3–1168,8)	29±3,2 104% 32 (10–48)
Фекальная эмульсия (нг/г кала)	4600±450 100% 4600 (4275–5775)	3800±420 82,6% 3800 (2600–5100)	3200±1470 69,6% 3800 (2100–4600)	4100±690 89,1% 4050 (2825–5550)	25800±1890* 561% 25800 (16450–28800)
Отношение ЛФ _{фек} /ЛФ _{сыв} ЛФ _{фек} /ЛФ _{мочи} (нг/мл×г кала)	465% 16,430%	262% 2,350%	287% 2 540%	122% 490%	872% 88,970%

Примечание: * - различия достоверны (p<0,05) по сравнению с группой контроля

При сравнении уровней ЛФ у 16 волонтеров и доноров и 17 пациентов с нефролитиазом в сыворотках крови установлены статистически достоверные различия (p<0,05). При этом уровень сывороточного ЛФ в крови пациентов с МКБ в 1,4 раза превышал донорские цифры. Уровни сывороточных ЛФ у 3 пациентов с нефроптозом статистически достоверно от донорских не отличались. Наиболее высокие и статистически достоверные значения по

сравнению с контрольными ($p < 0,05$) обнаружены в группе из 10 пациентов с острым пиелонефритом. При этом уровни сывороточного ЛФ в крови пациентов с ОПн более чем в 3 раза превышали значения доноров. В объединенной группе из 48 пациентов с острым катаральным или флегмонозным аппендицитом также обнаружены статистически достоверные цифры по сравнению с контрольными ($p < 0,05$). При этом уровень сывороточного ЛФ в крови пациентов с ОА в 2,85 раза превышал донорские цифры (табл. 1).

При сравнении уровней ЛФ в моче у 16 волонтеров и доноров и 17 пациентов с нефролитиазом установлены статистически достоверные различия ($p < 0,05$). При этом уровень уро-ЛФ в крови пациентов с МКБ почти в 6 раз превышал донорские цифры. Сывороточные уровни ЛФ у 3 пациентов с нефроптозом также статистически достоверно превышали значения доноров ($p < 0,05$). При этом уровни уро-ЛФ в крови пациентов с Нп в 4,5 раза превышали донорские цифры. Наиболее высокие и статистически достоверные цифры по сравнению с контрольными ($p < 0,05$) обнаружены в группе из 10 пациентов с острым пиелонефритом. При этом уровни уро-ЛФ в крови пациентов с ОПн почти в 30 (!) раз превышали донорские цифры. В объединенной группе из 48 пациентов с острым катаральным или флегмонозным аппендицитом их уровни статистически достоверно от донорских не отличались (табл. 1).

При сравнении уровней ЛФ в фекальной эмульсии 17 пациентов с нефролитиазом, 3 пациентов с нефроптозом и 10 пациентов с острым пиелонефритом установлено, что их уровни копро-ЛФ статистически достоверно от значений доноров не отличались. Наоборот, повышенное содержание копро-ЛФ в фекалиях ($p < 0,05$) наблюдается у больных с классической картиной острого аппендицита любой степени тяжести (табл. 1).

Результаты определения отношения $\text{ЛФ}_{\text{фек}}/\text{ЛФ}_{\text{сыв}}$ в контрольной группе колеблются вокруг значения в 450-500% и в 2-4 раза ниже этого значения у всех пациентов с урологической патологией, в 2 раза выше контрольных цифр при синдроме почечной колики у пациентов с острым флегмонозным аппендицитом (табл. 1). Еще более контрастным выглядит отношение $\text{ЛФ}_{\text{фек}}/\text{ЛФ}_{\text{мочи}}$, которое в контрольной группе колеблется вокруг значения в 15-20 тысяч%, и у всех пациентов с урологической патологией в 6,5-33,5 раза ниже этого значения, и наоборот, более чем 5 раз выше контрольных цифр при синдроме почечной колики у пациентов с острым флегмонозным аппендицитом (табл. 1).

По уровню лактоферрина установлены различия между группами больных, поступивших с острым аппендицитом и острой урологической патологией, сопровождающейся приступом почечной колики. Так, по уровню лактоферрина в моче (уро-лактоферрину) у ургентных урологических больных с СПК по сравнению с больными с ОА все результаты выше, а различия статистически достоверны ($p < 0,05$). Наоборот, повышенное

содержание лактоферрина в фекальной эмульсии (копро-лактоферрина) более чем в 5,5 раза наблюдается у больных с клинической картиной острого аппендицита и отсутствует у больных с нефролитиазом, нефроптозом и острым пиелонефритом (различие статистически достоверно при $p < 0,05$). Результаты комплексного изучения уровней ЛФцина в сыворотке крови, моче и фекалиях у пациентов с нефролитиазом, нефроптозом, острым пиелонефритом и острым аппендицитом отражены в таблице 2.

Таблица 2

Изучение уровней ЛФцина в крови, моче и фекальной эмульсии у больных с нефролитиазом, нефроптозом, острым пиелонефритом и острым аппендицитом

Биопроба	Результаты определения уровней ЛФцина в виде ($M \pm m$) и в % к контролю, медиана (Me) и межквартильный размах между 5-м и 95-м процентилями				
	Контроль n=16	МКБ n=17	Нп n=3	ОПн n=10	ОА n=48
Сыв. крови е.оп.	0,27±0,028 100% 0,279 (0,069–0,476)	0,39±0,038* 144% 0,429 (0,099–0,686)	0,24±0,068 89% 0,242 (0,128–0,734)	0,45±0,057* 167% 0,483 (0,158–0,697)	0,47±0,028* 174% 0,519 (0,034–0,831)
Моча е.оп.	0,21±0,023 100% 0,212 (0,070–0,423)	0,31±0,032* 148% 0,310 (0,101–0,611)	0,19±0,052 90% 0,163 (0,011–0,284)	0,35±0,047* 167% 0,355 (0,154–0,629)	0,37±0,022* 176% 0,375 (0,122–0,745)
Фекальная эмульсия е.оп.	0,34±0,042 100% 0,369 (0,024–0,603)	0,50±0,058* 147% 0,589 (0,034–0,869)	0,30±0,102 88% 0,306 (0,126–0,480)	0,53±0,093 156% 0,579 (0,052–0,928)	0,60±0,040* 176% 0,713 (0,034–1,000)
Отношение ЛФц _{фек} /ЛФц _{сыв}	126%	128%	125%	118%	128%
ЛФц _{фек} /ЛФц _{мочи}	162%	161%	158%	151%	162%

Примечание: * - различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля

При сравнении уровней лактоферрина у 16 волонтеров и доноров и 17 пациентов с нефролитиазом в сыворотках крови установлены статистически достоверные различия ($p < 0,05$). При этом уровень сывороточного ЛФцина в крови пациентов с МКБ в 1,44 раза превышал донорские цифры. Сывороточный уровень ЛФцина у 3 пациентов с нефроптозом статистически достоверно от донорских не отличался. Наиболее высокие и статистически достоверные цифры по сравнению с контрольными ($p < 0,05$) обнаружены в группе из 10 пациентов с острым пиелонефритом. При этом уровни сывороточного ЛФцина в крови пациентов с ОПн в 1,67 раза превышали донорские цифры. В объединенной группе из 48 пациентов с острым катаральным или флегмонозным аппендицитом обнаружены самые высокие и статистически достоверные значения по сравнению с контрольными ($p < 0,05$). При этом уровень сывороточного ЛФцина в крови пациентов с ОА более чем в 1,7 раза превышал донорские цифры (табл. 2).

При сравнении уровней ЛФцина в моче у 16 волонтеров и доноров и 17 пациентов с нефролитиазом установлены статистически достоверные различия ($p < 0,05$). При этом уровень уро-ЛФцина в крови пациентов с МКБ почти в 1,5 раза превышал донорские цифры. Уровень уро-ЛФцина у 3 пациентов с нефроптозом статистически достоверно от донорских значений не отличался. Наиболее статистически достоверные значения по сравнению с контрольными ($p < 0,05$) обнаружены в группе из 10 пациентов с острым пиелонефритом. При этом уровни уро-ЛФ в крови пациентов с ОПн почти в 1,7 раза превышали донорские значения. В объединенной группе из 48 пациентов с острым катаральным или флегмонозным аппендицитом обнаружены самые высокие и статистически достоверные показатели уро-ЛФцина, по сравнению с контрольными ($p < 0,05$), превышавшие донорские значения почти в 1,8 раза (табл. 2).

При сравнении уровней ЛФцина в каловой эмульсии у 16 волонтеров и доноров и 17 пациентов с нефролитиазом установлены статистически достоверные различия ($p < 0,05$). При этом уровень копро-ЛФцина в крови пациентов с МКБ почти в 1,5 раза превышал донорские показатели. Уровень копро-ЛФцина у 3 пациентов с нефроптозом статистически достоверно от донорских значений не отличался. Статистически недостоверные результаты по сравнению с контрольными значениями обнаружены и в группе из 10 пациентов с острым пиелонефритом. И это несмотря на то, что уровни копро-ЛФ в кале пациентов с ОПн более чем в 1,5 раза превышали донорские значения. В объединенной группе из 48 пациентов с острым аппендицитом обнаружены самые высокие и статистически достоверные значения копро-ЛФцина по сравнению с контрольными ($p < 0,05$), превышавшие донорские цифры почти в 1,8 раза (табл. 2).

Результаты определения отношения $\text{ЛФцин}_{\text{фек}}/\text{ЛФцин}_{\text{сыв}}$ в контрольной группе и во всех без исключения опытных группах и при МКБ, и при остром пиелонефрите, и при синдроме почечной колики у пациентов с острым аппендицитом, и даже у пациентов с нефроптозом концентрации лактоферрина в фекальной эмульсии стабильно на 118-128% выше сывороточных значений (табл. 2). Еще более стабильные значения дает отношение $\text{ЛФцин}_{\text{фек}}/\text{ЛФцин}_{\text{мочи}}$, которое во всех без исключения группах колеблется в узком диапазоне 151-162% в пользу фекальной эмульсии.

Таким образом, лактоферрин и продукт его гидролиза лактоферрицин в крови, моче и фекальной эмульсии больных с СПК и ОА ведут себя различным образом (табл. 2).

Выводы

Проведено сравнительное изучение особенностей тестов на лактоферрин и лактоферрицин в крови, моче и фекалиях у хирургических и урологических пациентов. Установлено, что при синдроме почечной колики любой этиологии концентрация уро-ЛФ

достоверно выше, чем при остром аппендиците. Наоборот, копро-лактоферрин повышен более чем в 5 раз только у больных с клинической картиной ОА, но не у больных с нефролитиазом, нефроптозом, острым пиелонефритом. Обнаруженное явление позволяет проводить дифференциальную диагностику неясной клинической картины почечной колики на фоне ОА или урологической патологии. Установлено, что концентрации лактоферрина у всех пациентов контрольных и опытных групп в фекальной эмульсии гораздо выше, чем в сыворотке крови или в моче, на одну и ту же постоянную величину. В пределах отдельных групп концентрация лактоферрина и при хирургической, и при урологической патологии напрямую связана со степенью тяжести воспалительного процесса у пациентов. Таким образом, лактоферрин и продукт его гидролиза лактоферрин выполняют в организме различные функции.

Список литературы

1. Серебряков А.А., Луцева О.А., Коханов А.В. Уровни лизоцима и лактоферрина в моче у больных с почечной коликой различного генеза // Научное обозрение. Медицинские науки. 2020. № 4. С. 70-75.
2. Уразаева Л.И., Максудова А.Н. Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы // Практическая медицина. 2014. Т.1. № 4. С. 125-130.
3. Фергюсон М.А., Вайкар С.С. Установленные и вновь предлагаемые маркеры функции почек // Клиническая лабораторная диагностика. 2013. № 11. С. 3-11.
4. Бойко О.В., Ахминеева А.Х., Гудинская Н.И., Бойко В.И., Козак Д.М., Бендюг В.А. Биохимические и иммунологические маркеры в диагностике патологических состояний // Фундаментальные исследования. 2013. № 9. С. 327-329.
5. Зорина В.Н., Воробьева О.Н., Зорин Н.А. Активность лактоферрина различного происхождения в отношении грамположительных кокков и *Candida Albicans* // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2018. № 2. С. 54-58.
6. Кузнецов И.А., Потиевская В.И., Качанов И.В., Куралева О.О. Роль лактоферрина в биологических средах человека // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 3. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26522> (дата обращения: 13.08.2021).
7. Алешина Г.М. Лактоферрин - эндогенный регулятор защитных функций организма / Г.М. Алешина // Медицинский академический журнал. 2019. Т. 19. № 1. С. 35-44.

8. Кчибеков Э.А. Диагностическая и прогностическая роль металлопротеинов при остром аппендиците // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2010. Т. 5. № 3. С. 104-105.
9. Михайличенко В.Ю., Трофимов П.С., Кчибеков Э.А., Самарин С.А., Топчиев М.А. Лактоферрин как показатель эндогенной интоксикации при распространенном перитоните // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 5. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28101> (дата обращения: 13.08.2021).
10. Веснина Ж.В. Новые и потенциальные биомаркёры острого повреждения почек // Клиническая лабораторная диагностика. 2018. Т. 63. № 7. С. 388-396.
11. Коханов А.В., Серебряков А.А., Николаев А.А. Уропротеины с антибактериальными свойствами: клинико-диагностическое значение // Астраханский медицинский журнал. 2020. № 3. С. 32-47.
12. Зорин В.Н. Перспективы применения лактоферрина и его производных в лечении онкологических заболеваний // Вопросы онкологии. 2019. Т. 65. № 6. С. 785-790.
13. Захарова И.Н., Османов И.М., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., Курьянинова В.А., Лупан И.Н. Роль антимикробных пептидов в защите от инфекций мочевых путей // Медицинский совет. 2019. № 2. С. 143-150.
14. Дюк В.А., Кончаков А.А. Оценка диагностических моделей в медицине // Клинико-лабораторный консилиум. 2012. № 4 (44). С. 21-26.