

АНТИМИКРОБНЫЙ ПЕПТИД ЛАКТОФЕРРИЦИН В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И ФЕКАЛЬНОЙ ЭМУЛЬСИИ У БОЛЬНЫХ С УРГЕНТНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

**Чукарев В.С., Луцева О.А., Коханов А.В., Закаев К.Ю., Серебряков А.А.,
Догадина А.О., Сайдулаев В.А., Мехтиев К.Н., Мулдашева Н.Г.**

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

Цель работы – изучить в сыворотках крови и кале у пациентов с острой абдоминальной хирургической патологией динамику уровней антимикробного пептида лактоферрицина. В сыворотках крови пациентов с ургентной хирургической патологией концентрации ЛФЦ во всех группах статистически значимо отличались только от группы сравнения и в паре «острая толстокишечная непроходимость опухолевого генеза (ОТКН ОГ) – ущемленная паховая грыжа (УГ)». В фекальной эмульсии у пациентов с ургентной хирургической патологией концентрация ЛФЦ во всех группах статистически значимо различалась с аналогичным параметром в группе сравнения. Концентрация ЛФЦ при остром аппендиците и холецистите отличалась от такового показателя в группах ущемленной паховой грыжи и всех вариантах кишечной непроходимости, при перфоративной язве концентрация ЛФЦ отличалась только в группах ущемленной паховой грыжи и ОТКН ОГ, и при УГ концентрации ЛФЦ отличалась при всех вариантах кишечной непроходимости. Установлено, что содержание ЛФЦ в каловой эмульсии у всех волонтеров группы сравнения и пациентов опытных групп всегда бывает гораздо выше соответствующих значений уровней ЛФЦ сывороток крови, однако статистически значимых величин это отношение достигало только в группах пациентов с различными вариантами острой кишечной непроходимости. Таким образом, производимый эффект пептида лактоферрицина в сыворотке крови и фекальной эмульсии у пациентов с острой абдоминальной хирургической патологией отличался от эффекта известного белка лактоферрина.

Ключевые слова: лактоферрицин, определение в крови, в фекальной эмульсии, ургентная абдоминальная хирургическая патология, диагностическое значение.

ANTIMICROBIAL PEPTIDE LACTOFERRICIN IN BLOOD SERUM AND FECAL EMULSION IN PATIENTS WITH URGENT SURGICAL PATHOLOGY

**Chukarev V.S., Lutseva O.A., Kokhanov A.V., Zakaev K.Yu., Serebryakov A.A.,
Dogadina A.O., Saidulaev V.A., Mehtiev K.N., Muldasheva N.G.**

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

To study the dynamics of levels of the antimicrobial peptide lactoferricin in blood serum and feces in patients with acute abdominal surgical pathology. In the blood sera of patients with urgent surgical pathology, the concentrations of LFC in all groups differed statistically significantly only from the comparison group and in the pair of acute colonic obstruction of tumor origin (ACOTO) – strangulated inguinal hernia (SIH). In the fecal emulsion of patients with urgent surgical pathology, the concentrations of LFC in all groups differed statistically significantly from the comparison group. LFC concentrations differed from acute appendicitis and cholecystitis in the groups of strangulated inguinal hernia and all variants of intestinal obstruction, from perforated ulcers, LFC concentrations differed only in the groups of strangulated inguinal hernia and ACOTO, and from SIH, LFC concentrations differed from all variants of intestinal obstruction. It has been established that the content of LFC in the fecal emulsion in all volunteers of the comparison group and patients of the experimental groups is always much higher than the corresponding values of the levels of LFC in blood serum, however, this ratio reached statistically significant values only in groups of patients with various types of acute intestinal obstruction. Thus, the lactoferricin peptide in the blood serum and fecal emulsion in patients with acute abdominal surgical pathology differed in its effect from the effect of the known lactoferrin protein.

Keywords: lactoferricin, determination in blood, in fecal emulsion, urgent abdominal surgical pathology, diagnostic value.

В Российской Федерации каждый год производится свыше 300 тыс. операций по поводу острых хирургических заболеваний органов брюшной полости [1, 2]. Однако

проблемы гнойной инфекции в хирургии в эпоху современных технологий, в условиях постоянной конкуренции между выбором адекватных средств для антибактериальной терапии и прогрессирующими тенденциями к формированию их антибиотикорезистентности не исчезли, сохраняют свою актуальность и требуют поиска новых способов их решения [3].

Одним из перспективных направлений поиска решения данной проблемы являются белки и пептиды с антимикробными свойствами. В крови продуцентами целого спектра таких пептидов являются нейтрофилы и макрофаги [4, 5]. Пептиды с антимикробной активностью, вырабатываемые кишечными энтероцитами, выявляются и в крови, и в кишечном содержимом. К белкам и пептидам из группы ферропротеидов, доказавшим свои антимикробные свойства, относится лактоферрин (ЛФ). Определение этого белка в биологических жидкостях, в том числе и в кале, широко применяется в различных областях медицины, включая ургентную хирургию [6, 7, 8]. У лактоферрина, кроме прямого влияния на обмен железа у бактерий, обнаружена не только антимикробная активность, но и противовирусные и фунгицидные свойства, а в последние годы для ЛФ установлены новые свойства фактора роста и разнообразная ферментативная активность [9, 10].

Многие свойства целой молекулы ЛФ сохраняются и в составе пептидов, получаемых ферментативным гидролизом макромолекулы лактоферрина. Наиболее перспективным для практического здравоохранения результатом является обнаружение в составе ЛФ пептида лактоферрицина (ЛФЦ), многократно превосходящего исходный белок по антимикробной активности [6, 11, 12]. Важнейшим биохимическим свойством, придающим ЛФЦ более сильный антимикробный эффект, служит высокое содержание аминокислот аргинина и лизина [12, 13]. Такая особенность ЛФЦ обеспечивает тесный контакт пептида с поверхностными белковыми структурами и липополисахаридами, входящими в состав мембраны бактерий. Благодаря таким особенностям строения и свойств лактоферрицина бактерии в принципе не способны выработать резистентность к антибактериальным пептидам этого типа, что в перспективе позволит разработать на основе ЛФЦ и других пептидов этого семейства новые классы лекарств для лечения инфекции. Другой замечательной особенностью ЛФЦ является отсутствие высоких фоновых концентраций пептида в биологических жидкостях вне инфекционного процесса. Например, в кишечнике антимикробный пептид ЛФЦ присутствует в кале в значительно более низких концентрациях, чем при острой абдоминальной хирургической инфекции [6, 14, 15].

Таким образом, дальнейшие исследования свойств выделенного из лактоферрина пептида ЛФЦ открывают новые перспективы для ургентной хирургии.

Цель исследования – изучить в сыворотках крови и кале у пациентов с острой абдоминальной хирургической патологией динамику уровней антимикробного пептида лактоферрицина.

Материалы и методы исследования. Объектом ретроспективного исследования являлись пациенты хирургических отделений городской клинической больницы № 3 и клинической больницы «РЖД-Медицина» г. Астрахани, проходившие лечение в 2019–2021 гг. Из 196 пациентов диагноз «острый аппендицит различной степени тяжести» выставлен 72 больным (из которых у 17 аппендицит неосложненный (ОА), у 31 аппендицит флегмонозный (ФА), у 14 аппендицит гангренозный (ГА) и у 10 аппендикулярный перитонит), диагноз «острый деструктивный холецистит различной степени тяжести» выставлен 42 больным (из которых у 19 холецистит флегмонозный (ФХ) и у 23 холецистит гангренозный (ГХ), перфорация желчного пузыря и перитонит), диагноз «острая кишечная непроходимость различной этиологии» выставлен 47 больным (из которых у 21 странгуляционная тонкокишечная непроходимость (ОтонкоКН), у 26 обтурационная толстокишечная непроходимость (ОтолстоКН), причем у 11 из них обтурационная толстокишечная непроходимость опухолевого генеза), диагноз «перфорация язвы желудка или двенадцатиперстной кишки (ПЯ)» выставлен 16 больным, и диагноз «ущемленная паховая грыжа (УГ)» выставлен 19 больным. У всех пациентов, помимо проведения стандартных клиничко-лабораторных исследований, дополнительно определяли уровни пептида лактоферрицина (ЛФЦ) при поступлении или при отсутствии кала (использовался материал, полученный во время операции в процессе процедуры декомпрессии и дренирования кишечника). Группу сравнения составили 16 физически здоровых студентов-волонтеров Астраханского ГМУ в возрасте 18–25 лет, сдавших кровь и кал в день ежегодного медосмотра студентов.

Индивидуальные образцы сывороток крови и каловой эмульсии для определения пептида лактоферрицина обрабатывали раствором пепсина свињи с активностью 90 U/мг (Sigma, США) в кислой среде при pH 2,0 и выдерживали в термостате в течение 4 часов при 37°C. Последующую депротеинизацию образцов от непрореагировавших белков проводили трихлоруксусной кислотой. Измерение концентрации ЛФЦ в исследуемых образцах выполнено на спектрофотометре «Вестан DU – 65» при длине волны 280 нм, концентрация выражалась в Е.о.п. (единицах оптической плотности) в пересчете на 1 мл жидкой пробы или на 1 г каловой массы.

Так как в некоторых группах результаты не подчинялись нормальному распределению, данные в таблицах представлены как в виде среднего арифметического и его

арифметической ошибки, так и в форме медианы и размаха между значениями 5-го и 95-го перцентилей. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение. В результате проведенного сравнительного изучения тестов на лактоферрицин (ЛФЦ) в сыворотке крови и фекальной эмульсии у пациентов хирургического отделения обнаружено, что в крови у пациентов всех групп, за исключением группы из 17 пациентов с неосложненным острым аппендицитом (ОА), концентрация сывороточного ЛФЦ была достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в группе сравнения студентов-волонтеров. Результаты представлены в таблице 1 в виде средних величин, медианы, 5-го и 95-го перцентилей.

Таблица 1

Изучение уровней лактоферрицина в сыворотках крови и фекальной эмульсии у больных с острой абдоминальной хирургической патологией
($M \pm m$, медиана, интервал между 5-м и 95-м перцентилеями)

Нозология	ЛФЦ сыв Е.о.п./мл	ЛФЦ кал Е.о.п./г кала	ЛФЦ кал / ЛФЦ сыв m%, медианы %
Группа сравнения (студенты-волонтеры) n=16 (13 мужчин и 3 женщины)	0,215±0,023 0,202 (0,041–0,456)	0,205±0,039 0,169 (0,030–0,505)	0,95 p=0,827 0,84
О. аппендицит неосложненный (ОА) n=17 (9 мужчин и 8 женщин)	0,190±0,058 0,059 (0,024–0,603) 88%	0,289±0,083 0,123 (0,072–0,779) 141%	1,52 p=0,336 2,08
О. аппендицит флегмонозный (ФА) n=31 (15 мужчин и 16 женщин)	0,421±0,063 0,386 (0,049–0,940) 196%	0,548±0,076 0,516 (0,104–1,483) 267%	1,30 p=0,203 1,36
О. аппендицит гангренозный (ГА) n=14 (8 мужчин и 6 женщины)	0,658±0,106 0,611 (0,208–1,390) 306%	0,789±0,123 0,644 (0,304–1,657) 385%	1,20 p=0,427 1,05
Аппендикулярный перитонит (АП) n=10 (5 мужчин и 5 женщин)	0,609±0,088 0,577 (0,243–1,015) 283%	0,999±0,180 0,843 (0,334–1,849) 487%	1,64 p=0,068 1,46
Всего пациентов с острым аппендицитом n=72 (37 мужчин и 35 женщин)	0,439±0,043 0,463 (0,034–1,065) 204%	0,583±0,065 0,550 (0,081–1,601) 291%	1,33 p=0,067 1,19
О. холецистит флегмонозный (ФХ) с паравезикальным абсцессом n=19 (7 мужчин и 12 женщин)	0,431±0,074 0,403 (0,042–0,872) 200%	0,569±0,103 0,527 (0,095–1,349) 278%	1,32 p=0,284 1,31
О. холецистит гангренозный, осложнившийся перфорацией,	0,483±0,070 0,511	0,594±0,086 0,569	1,23 p=0,322

перитонитом (ГХ) (9 мужчин и 14 женщин)	n=23	(0,036–0,869) 225%	(0,095–1,363) 290%	1,11
Всего пациентов с острым деструктивным холециститом (16 мужчин и 26 женщины)	n=42	0,459±0,050 0,467 (0,034–0,874) 213%	0,584±0,065 0,550 (0,082–1,396) 284%	1,27 p=0,131 1,18
О. странгуляционная тонкокишечная непроходимость (ОтонкоКН) (11 мужчин и 10 женщин)	n=21	0,452±0,051 0,434 (0,203–0,963) 210%	0,920±0,094 0,915 (0,322–1,593) 449%	2,04 p<0,0001* 2,11
О. обтурационная толстокишечная непроходимость (ОтолстоКН) (13 мужчин и 13 женщин)	n=26	0,514±0,053 0,524 (0,120–0,939) 239%	0,896±0,097 0,882 (0,227–1,758) 437%	1,74 p=0,0011* 1,68
В том числе: О. толстокишечная непроходимость опухолевого генеза (ОТКН ОГ) (6 мужчин и 5 женщины)	n=11	0,622±0,083 0,561 (0,298–1,083) 289%	1,074±0,146 0,917 (0,471–1,837) 524%	1,73 p=0,0145* 1,63
Всего пациентов с острой кишечной непроходимостью (24 мужчин и 23 женщины)	n=47	0,487±0,037 0,465 (0,164–0,960) 227%	0,907±0,067 0,882 (0,230–1,719) 442%	1,86 p<0,0001* 1,90
Перфоративная язва желудка и двенадцатиперстной кишки (ПЯ) (11 мужчин и 5 женщин)	n=16	0,477±0,081 0,467 (0,059–0,967) 222%	0,692±0,104 0,635 (0,211–1,495) 338%	1,45 p=0,114 1,6
Ущемленные паховые грыжи (УГ) (только мужчины)	n=19	0,376±0,051 0,358 (0,072–0,703) 175%	0,411±0,055 0,422 (0,084–0,782) 200%	1,09 p=0,644 1,18
Всего больных (107 мужчин и 89 женщин)	n=196	0,452±0,023 0,454 (0,042–0,979) 210%	0,658±0,033 0,581 (0,088–1,625) 321%	1,46 p<0,0001* 1,28

Примечание: статистически значимые различия выделены полужирным.

Установлено, что концентрация ЛФЦ в сыворотке крови у пациентов с неосложненными формами ОА не отличалась от аналогичного показателя в группе сравнения и составляла 0,190 Е.о.п./мл. При флегмонозном ОА концентрация ЛФЦ возрастала почти в 2 раза по сравнению с цифрами в группе сравнения и составляла 0,421 Е.о.п./мл, а при гангренозном была в 3,1 раза выше группы сравнения, или 0,658 Е.о.п./мл. При перфоративно-гангренозном ОА с развитием распространенного гнойного перитонита уровень ЛФЦ в 2,8 раза (или до 0,609 Е.о.п./мл) выше уровня в сыворотке в группе сравнения (табл. 1).

Концентрация ЛФЦ в сыворотке крови у пациентов с флегмонозным холециститом была в 2 раза выше этого показателя в группе сравнения и составляла 0,431 Е.о.п./мл; при

гангренозном холецистите, осложненном перфорацией желчного пузыря и перитонитом, уровень ЛФЦ был в 2,3 раза выше уровня этого показателя в сыворотке в группе сравнения и составлял 0,483 Е.о.п./мл (табл. 1). Максимальные значения концентрации ЛФЦ выявлены нами в сыворотках крови пациентов с тонкокишечной (в 2,1 раза, или 0,452 Е.о.п./мл) и толстокишечной непроходимостью (в 2,4 раза, или 0,514 Е.о.п./мл), прежде всего за счет пациентов с ОТКН ОГ (почти в 3 раза, или 0,431 Е.о.п./мл) выше уровня в сыворотке в группе сравнения (табл. 1). У больных с перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки при поступлении концентрация ЛФЦ в крови была выше в 2,2 раза уровня этого показателя в сыворотке крови в группе сравнения и составляла 0,477 Е.о.п./мл, а у больных с ущемленными паховыми грыжами – только до 175% выше уровня в сыворотке крови в группе сравнения, или 0,376 Е.о.п./мл (табл. 1).

Установлено, что концентрация ЛФЦ в фекальной эмульсии у пациентов с неосложненными формами ОА статистически недостоверно на 141% отличалась от аналогичного показателя группы сравнения и составляла 0,289 Е.о.п./г кала, при флегмонозном ОА концентрация ЛФЦ возрастала в 2,7 раза по сравнению с цифрами в группе сравнения и составляла 0,548 Е.о.п./г кала, при гангренозном ОА – почти в 4 раза выше, чем в группе сравнения, или 0,789 Е.о.п./г кала, а при перфоративно-гангренозном ОА с развитием распространенного гнойного перитонита уровни ЛФЦ почти в 5 раза выше уровней в сыворотках в группе сравнения, что соответствовало значению 0,999 Е.о.п./г кала (табл. 1).

Концентрация ЛФЦ в фекальной эмульсии у пациентов с флегмонозным холециститом была в 2,8 раза выше, чем в группе сравнения, и составляла 0,569 Е.о.п./г кала, при гангренозном холецистите, осложненном перфорацией желчного пузыря и перитонитом, уровни ЛФЦ были в 2,9 раза выше уровней в фекальной эмульсии в группе сравнения и составляли 0,594 Е.о.п./г кала (табл. 1). Максимально высокие значения концентрации ЛФЦ выявлены в фекальной эмульсии пациентов с тонкокишечной (почти в 4,5 раза, или 0,920 Е.о.п./г кала) и толстокишечной ОКН (в 4,4 раза, или 0,896 Е.о.п./г кала), прежде всего за счет пациентов с ОТКН ОГ (более чем в 5,2 раза, или 1,074 Е.о.п./г кала) выше уровня в фекальной эмульсии в группе сравнения (табл. 1). У больных с перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки при поступлении концентрация ЛФЦ в фекальной эмульсии была в 3,4 раза выше уровней ЛФЦ в фекальной эмульсии в группе сравнения и составляла 0,692 Е.о.п./г кала, а у больных с ущемленными паховыми грыжами – только в 2 раза выше уровня ЛФЦ в фекальной эмульсии в группе сравнения, что соответствовало значению 0,411 Е.о.п./г кала (табл. 1).

Результаты определения отношения ЛФЦ_{фек}/ЛФЦ_{сыв} в группе сравнения и во всех опытных группах выявили статистически значимые различия отношения концентрации лактоферрина в фекальной эмульсии к сывороточным значениям только в группах пациентов с острой кишечной непроходимостью различной этиологии (табл. 1). Таким образом, лактоферрин в сыворотке крови и фекальной эмульсии у пациентов, поступивших на лечение с острой абдоминальной хирургической патологией, отличается по производимому эффекту.

Таблица 2

Достоверность различий по лактоферрина в сыворотках крови (значения над диагональю) и фекальной эмульсии (значения под диагональю выделены серым цветом) в различных группах больных с острой абдоминальной хирургической патологией

	ОА	ОХ	ПЯ	УГ	ОтонкоКН	ОтолстоКН	ОТКН ОГ
ОА		p=0,76	p=0,68	p=0,35	p=0,85	p=0,28	p=0,054
ОХ	p=0,991		p=0,85	p=0,25	p=0,92	p=0,45	p=0,10
ПЯ	p=0,377	p=0,382		p=0,28	p=0,80	p=0,70	p=0,22
УГ	p=0,046	p=0,047	p=0,023		p=0,30	p=0,07	p=0,018
ОтонкоКН	p=0,004	p=0,005	p=0,113	p<0,0001		p=0,40	p=0,09
ОтолстоКН	p=0,009	p=0,010	p=0,159	p<0,0001	p=0,86		p=0,28
ОТКН ОГ	p=0,003	p=0,003	p=0,044	p=0,0002	p=0,38	p=0,32	

Примечание: статистически значимые различия выделены полужирным.

Выводы

Проведено сравнительное изучение особенностей тестов на лактоферрин в сыворотке крови и фекалиях у пациентов с острой абдоминальной хирургической патологией. В сыворотках крови пациентов с ургентной хирургической патологией концентрации ЛФЦ во всех группах статистически значимо ($p<0,05$) отличались только от аналогичного показателя в группе сравнения и в паре «острая толстокишечная непроходимость опухолевого генеза (ОТКН ОГ) – ущемленная паховая грыжа (УГ)». В фекальной эмульсии у пациентов с ургентной хирургической патологией концентрация ЛФЦ статистически значимо отличалась от аналогичного показателя в группе сравнения во всех опытных группах. Концентрация ЛФЦ при остром аппендиците и холецистите отличалась от аналогичного показателя в группах ущемленной паховой грыжи и всех вариантов кишечной непроходимости, при перфоративной язве концентрация ЛФЦ отличалась только в группах ущемленной паховой грыжи и ОТКН ОГ, и при УГ концентрация ЛФЦ отличалась от такового показателя при всех вариантах кишечной непроходимости. Установлено, что содержание ЛФЦ в каловой эмульсии у всех волонтеров группы сравнения и пациентов

опытных групп всегда было гораздо выше соответствующих значений уровней ЛФЦ в их сыворотках крови, однако статистически значимых величин это отношение достигало только в группах пациентов с различными вариантами острой кишечной непроходимости (в 4,5 раза выше нормы). Таким образом, производимый эффект пептида лактоферрина в сыворотке крови и фекальной эмульсии у пациентов с острой абдоминальной хирургической патологией отличался от эффекта известного белка лактоферрина. После получения приоритета на патент на иммуноферментный анализ лактоферрина в ургентной абдоминальной хирургии результат определения ЛФЦ будет возможен уже в день поступления больного в стационар.

Список литературы

1. Затевахин И.И., Кириенко А.И., Кубышкин В.А. Абдоминальная хирургия. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 912 с.
2. Гельфанд Б.Р., Кириенко А.И., Дибиров М.Д., Хачатрян Н.Н. Абдоминальная инфекция и сепсис // Инфекции в хирургии. 2017. Т. 15. № 3-4. С. 1-27.
3. Лебедев Н.В., Климов А.Е., Черепанова О.Н., Бархударов А.А. Биомаркеры и индикаторы воспаления в диагностике и прогнозе абдоминального сепсиса // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2018. № 10. С. 92-98.
4. Михайличенко В.Ю., Трофимов П.С., Кчибеков Э.А., Самарин С.А., Топчиев М.А., Биркун А.А. Оценка динамики уровня лактоферрина сыворотки крови в послеоперационном мониторинге больных, прооперированных по поводу распространенного перитонита // Таврический медико-биологический вестник. 2018. № 21. С. 98-103.
5. Фадеева Н.А., Корнеева И.А., Князев О.В., Парфенов А.И. Биомаркеры активности воспалительных заболеваний кишечника // Терапевтический архив. 2018. № 12. С. 107–111.
6. Алешина Г.М. Лактоферрин – эндогенный регулятор защитных функций организма // Медицинский академический журнал. 2019. Т. 19. № 1. С. 35-44. DOI: 10.17816/MAJ19135-44.
7. 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: 13.08.2022).
8. Мусажалиев А.А., Кчибеков Э.А., Зурнаджянц В.А., Луцева О.А., Коханов А.В. Сравнительная эффективность некоторых современных биохимических маркеров в оценке степени тяжести перитонита // Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2018. № 1. С. 56.

9. 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.
10. 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: 13.08.2022).
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. Drago-Serrano M.E., Campos-Rodriguez R., Carrero J.C., de la Garza M. Lactoferrin and peptide derivatives: antimicrobial agents with potential use in nonspecific immunity modulation. *Curr. Pharm. Des.* 2018. Vol. 24 (10). P. 1067-1078. DOI: 10.2174/1381612824666180327155929.
13. Wakabayashi H., Takase M., Tomita M. Lactoferricin derived from milk protein lactoferrin. *Curr. Pharm. Des.* 2003. Vol. 9 (16). P. 1277-1287. DOI: 10.2174/1381612033454829.
14. Серебряков А.А., Коханов А.В., Луцева О.А., Таспенова Г.К., Мулдашева Н.Р. Лактоферрин и лактоферрицин в моче и фекалиях у больных с ургентной урологической и хирургической патологией // Современные проблемы науки и образования. 2021. № 4. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=27717> (дата обращения: 13.08.2022).
15. Серебряков А.А., Коханова А.В. Динамика лактоферрицина и альфа-фетопротеина в крови кроликов после различных вариантов повреждения печени // Крымском журнале экспериментальной и клинической медицины. 2022. Т. 12. № 2. С. 41-48.