

ХИРУРГИЯ / SURGERY

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.142.43>

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕСТА НА АНТИМИКРОБНЫЙ ПЕПТИД ЛАКТОФЕРРИЦИН ПРИ АППЕНДИЦИТЕ И ПЕРИТОНИТЕ

Научная статья

Яснопольский Ю.В.<sup>1</sup>, Коханов А.В.<sup>2,\*</sup>, Шашин С.А.<sup>3</sup>, Плосконос М.В.<sup>4</sup>, Луцева О.А.<sup>5</sup>, Шамрина С.С.<sup>6</sup>, Масленников И.В.<sup>7</sup>, Сайдулаев В.А.<sup>8</sup>

<sup>1</sup> ORCID : 0009-0006-1550-764X;

<sup>2</sup> ORCID : 0000-0002-4167-6299;

<sup>3</sup> ORCID : 0000-0003-1296-2031;

<sup>4</sup> ORCID : 0000-0002-2505-924X;

<sup>5</sup> ORCID : 0009-0001-7720-9713;

<sup>6</sup> ORCID : 0009-0004-8584-5260;

<sup>7</sup> ORCID : 0009-0002-5568-7367;

<sup>8</sup> ORCID : 0009-0005-7853-0831;

<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8</sup> Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (kokhanov[at]mail.ru)

**Аннотация**

Перитонит был и остается важнейшим фактором в структуре летальности хирургических пациентов с бактериальной абдоминальной инфекцией. К числу значимых для хирургии антибактериальных компонентов иммунной системы относится железосодержащий белок лактоферрин (ЛФ) и его положительно заряженный фрагмент – лактоферрицин (ЛФЦ). Цель исследования: применение тест-системы для иммуноферментного анализа ЛФ и ЛФЦ в сыворотках крови и перитонеальном экссудате у больных с острым деструктивным аппендицитом. Материалы и методы. В образцах сывороток крови и перитонеальном экссудате 45 больных с деструктивными формами аппендицита различной степени тяжести после лапароскопической или лапаротомной аппендэктомии исследовали концентрации белка ЛФ и пептида ЛФЦ. Результаты исследования. При изучении уровней ЛФ и ЛФЦ у больных с острым деструктивным аппендицитом установлено, что их уровни отличаются от цифр у доноров в 3 раза и по ЛФ, и по ЛФЦ. Установлено, что концентрации ЛФ в перитонеальном экссудате всегда статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) превышали сывороточные уровни ЛФ во всех группах пациентов с аппендицитом примерно в 3-4 раза, а цифры ЛФЦ в перитонеальном экссудате статистически достоверно от сывороточных уровней этих же больных не отличались. Заключение. В данной работе нами показано, что при остром осложненном аппендиците, в том числе, осложненном перитонитом, наблюдаются статистически достоверные повышенные концентрации белка лактоферрина и пептида лактоферрицина относительно нормы и в сыворотке крови, и в перитонеальном экссудате. Обнаруженные различия в эффектах лактоферрина и лактоферрицина при остром деструктивном аппендиците определяются различными механизмами антибактериального действия белка лактоферрина и пептида лактоферрицина. Более высокие цифры ЛФ в перитонеальном экссудате при деструктивном аппендиците, по сравнению с сывороточными концентрациями ЛФ, отражают роль железа в механизме бактерицидной и бактериостатической активности молекулы ЛФ в процессе транслокации эндогенного белка из кишечника в брюшную полость. У пептида ЛФЦ, не имеющего отношения к метаболизму железа, антимикробная активность связана со специфической структурой и аминокислотным составом ЛФЦ, проявляющейся в одинаковой степени и в крови, и в перитонеальном экссудате.

**Ключевые слова:** лактоферрин, лактоферрицин, иммуноферментный анализ, сыворотка крови, перитонеальный экссудат, деструктивный аппендицит, диагностическое значение.

**APPLICATION OF THE LACTOFERRICIN ANTIMICROBIAL PEPTIDE TEST IN APPENDICITIS AND PERITONITIS**

Research article

Yasnopolskii Y.V.<sup>1</sup>, Kokhanov A.B.<sup>2,\*</sup>, Shashin S.A.<sup>3</sup>, Ploskonos M.V.<sup>4</sup>, Lutseva O.A.<sup>5</sup>, Shamrina S.S.<sup>6</sup>, Maslennikov I.V.<sup>7</sup>, Saidulaev V.A.<sup>8</sup>

<sup>1</sup> ORCID : 0009-0006-1550-764X;

<sup>2</sup> ORCID : 0000-0002-4167-6299;

<sup>3</sup> ORCID : 0000-0003-1296-2031;

<sup>4</sup> ORCID : 0000-0002-2505-924X;

<sup>5</sup> ORCID : 0009-0001-7720-9713;

<sup>6</sup> ORCID : 0009-0004-8584-5260;

<sup>7</sup> ORCID : 0009-0002-5568-7367;

<sup>8</sup> ORCID : 0009-0005-7853-0831;

<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8</sup> Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

\* Corresponding author (kokhanov[at]mail.ru)

**Abstract**

Peritonitis has been and remains the most important factor in the structure of mortality of surgical patients with bacterial abdominal infection. The iron-containing protein lactoferrin (LF) and its positively charged fragment, lactoferricin (LFC), are among the significant antibacterial components of the immune system for surgery. Purpose of the study: application of test system for immunoenzymatic analysis of LF and LFC in blood sera and peritoneal exudate of patients with acute destructive appendicitis. Materials and Methods. The concentrations of LF protein and LFC peptide were studied in blood serum samples and peritoneal exudate of 45 patients with destructive forms of appendicitis of different severity after laparoscopic or laparotomy appendectomy. Results of the study. When examining the levels of LF and LFC in patients with acute destructive appendicitis, it was found that their levels differed from those in donors by 3 times for both LF and LFC. It was found that LF concentrations in peritoneal exudate always statistically significantly ( $p < 0,05$ ) exceeded serum levels of LF in all groups of patients with appendicitis approximately 3-4 times, and LFC figures in peritoneal exudate did not differ statistically significantly from serum levels of the same patients. Conclusion. In this study we have shown that in acute complicated appendicitis, including complicated peritonitis, there are statistically significant increased concentrations of lactoferrin protein and lactoferricin peptide relative to normal in blood serum and peritoneal exudate. The observed differences in the effects of lactoferrin and lactoferricin in acute destructive appendicitis are determined by different mechanisms of antibacterial action of lactoferrin protein and lactoferricin peptide. Higher numbers of LF in peritoneal exudate in destructive appendicitis, compared to serum concentrations of LF, reflect the role of iron in the mechanism of bactericidal and bacteriostatic activity of the LF molecule in the process of translocation of endogenous protein from the intestine to the abdominal cavity. In LFC peptide, unrelated to iron metabolism, antimicrobial activity is associated with the specific structure and amino acid composition of LFC, manifested to the same extent in both blood and peritoneal exudate.

**Keywords:** lactoferrin, lactoferricin, enzyme immunoassay, serum, peritoneal exudate, destructive appendicitis, diagnostic value.

### Введение

Перитонит был и остается важнейшим фактором в структуре летальности хирургических пациентов с бактериальной абдоминальной инфекцией [2], [3]. К причинам, обеспечивающим неудовлетворительный прогноз течения интраабдоминальной инфекции при перитоните, относятся генерализованные реакции макроорганизма больного, связанные с бактериальными эндо- и экзотоксинами и эффектами различных медиаторов воспаления [5], [16]. В хирургической практике при назначении рациональной антибактериальной терапии приходится ориентироваться не только на бактериологическое исследование или современные высокотехнологичные хроматографические способы оценки микробного состава возбудителя бактериальной инфекции, но и оценивать параметры других лабораторных тестов и специфических биомаркеров, отражающих состояние нарушенного гомеостаза в различных средах организма больного [10], [11], [14].

В число значимых для хирургии антибактериальных компонентов иммунной системы относится железосодержащий белок лактоферрин (ЛФ) [1], [6], [13] и его положительно заряженный фрагмент – лактоферрицин (ЛФЦ) [4], [8], [12]. Не обладая способностью связывать железо, ЛФЦ, тем не менее, за счет характерного распределения положительного заряда по поверхности пептида способен специфически связывать бактериальный липополисахарид [18], [20]. Обнаружено, что антимикробная способность ЛФЦ во много раз выше, антимикробной активности ЛФ, и распространяется, в том числе на штаммы инфекций, резистентных к антибиотикам [7], [17].

В ранних работах для экспериментов и клинических испытаний мы использовали сложную многоступенчатую процедуру выделения ЛФЦ из индивидуальных образцов сывороток крови и перитонеального экссудате, включавшую кислотный гидролиз образцов пепсином в термостате в течение 4 часов при 37°C, последующую депротеинизацию образцов трихлоруксусной кислотой, отделение осадка центрифугированием, нейтрализацию фильтрате и определение концентрации лактоферрицина в пробах на спектрофотометре при длине волны 280 нм. Результаты измерения выражали в единицах оптической плотности на мл [17], [19]. В данной работе концентрацию ЛФЦ определяли с помощью, разработанного авторами способа получения моноспецифических кроличьих антител к пептиду лактоферрицину человека (патент РФ № 2795322) [9].

Цель исследования – оценка перспектив применения тест-системы для иммуноферментного анализа лактоферрицина для оценки уровней лактоферрина (ЛФ) и лактоферрицина (ЛФЦ) в сыворотках крови и перитонеальном экссудате у больных с острым осложненным аппендицитом.

### Методы и принципы исследования

Больные с деструктивными формами острого аппендицита проходили хирургическое лечение в ГБУЗ АО «Александрo-Мариинская областная клиническая больница» г. Астрахани в период 2021-2023 годов. В соответствии с целью настоящей работы обследовано 44 пациентов обоего пола (21 мужчина и 24 женщины) в возрасте от 21 до 55 лет. Средний возраст обследованных пациентов основной группы составил  $35,9 \pm 1,3$  лет ( $36,2 \pm 2,1$  лет среди мужчин и  $35,6 \pm 1,6$  лет среди женщин). Из исследования исключены пациенты с неосложненным (катаральным) острым аппендицитом, беременные женщины, пациенты с хроническими заболеваниями, изменяющими иммунный статус (туберкулез, ЗППП, ВИЧ-инфекции). По степени тяжести деструктивный аппендицит основной группы были распределены на три подгруппы: 20 больных с флегмонозным аппендицитом (по 10 мужчина и женщины), 14 больных с гангренозным аппендицитом (6 мужчина и 8 женщины), и 10 больных с распространенным аппендикулярным перитонитом (5 мужчина и 5 женщины). Средний возраст обследованных пациентов в подгруппе с флегмонозным аппендицитом составил  $34,1 \pm 1,6$  лет ( $33,9 \pm 2,5$  лет среди мужчин и  $34,2 \pm 2,3$  лет среди женщин), в подгруппе с гангренозным аппендицитом составил  $36,3 \pm 2,3$  лет ( $37,3 \pm 3,8$  лет среди мужчин и  $35,5 \pm 3,1$  лет среди женщин) и в подгруппе с аппендикулярным перитонитом составил  $38,9 \pm 3,4$  лет ( $39,4 \pm 5,4$  лет среди мужчин и  $38,4 \pm 4,8$  лет среди женщин). По половому признаку достоверных различий между группами мужчин и женщин ни в одной из

трех подгрупп опытной группы не установлено. В контрольную группу вошли 40 доноров крови (по 20 доноров каждого пола) в возрасте от 20 до 53 лет (средний возраст  $32,9 \pm 1,7$  года среди мужчин и  $32,0 \pm 1,7$  года среди женщин).

Всем 44 отобраным пациентам для установления диагноза «деструктивный аппендицит или аппендикулярный перитонит» при поступлении проводился общепринятый клинический осмотр с оценкой общего и локального статуса, выполнялись необходимые лабораторные и инструментальные методы обследования: общий анализ крови, мочи, УЗИ органов брюшной полости, обзорная рентгенография брюшной полости, грудной клетки, и стандартные биохимические анализы крови. Обследованным пациентам после кратковременной предоперационной подготовки была выполнена или лапароскопическая (ЛСА) или открытая лапаротомная аппендэктомия (ЛТА). Лапароскопическую аппендэктомию выполняли с использованием трехпортовой техники. ЛСА выполнена 26 пациентам (59%, средний возраст пациентов  $32,9 \pm 1,3$  года), традиционная ЛТА – 18 больным (41%, средний возраст пациентов  $40,1 \pm 4,0$  года, различие между способами аппендектомии статистически незначимо). Средний возраст пациентов в подгруппе с флегмонозным аппендицитом, которым была выполнена ЛСА, составил  $32,4 \pm 1,5$  лет, а среди пациентов, которым проведена ЛТА –  $37,8 \pm 4,1$  лет. В подгруппе пациентов с гангренозным аппендицитом, которым была выполнена ЛСА, составил  $34,5 \pm 2,6$  лет, а среди пациентов, которым проведена ЛТА –  $40,8 \pm 4,7$  лет. Различия по возрасту пациентов в зависимости от способа аппендэктомии статистически не значимы во всех подгруппах, за исключением подгруппы пациентов с аппендикулярным перитонитом, где выявлена статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) по возрасту между пациентами, которым выполнена ЛСА ( $28,5 \pm 2,5$  лет) или ЛТА ( $41,5 \pm 3,7$  лет). При любом варианте оперативного лечения деструктивного аппендицита, после санации брюшной полости операция завершалась дренированием брюшной полости и антибиотикотерапией в послеоперационном периоде, пропорциональной степени тяжести состояния пациента. Во время операции или после установки дренажей выполнялся забор перитонеального экссудата для бактериологического посева выпота и специальных биохимических методов исследования. При распространенном аппендикулярном перитоните, осложненном выраженным парезом ЖКТ и септическим шоком, применялся только лапаротомный доступ, а программа послеоперационного лечения проводилась в отделении реанимации и интенсивной терапии АМОКБ. У всех 44 пациентов опытной группы апостериорно диагноз деструктивного аппендицита подтвержден результатами патогистологического исследования.

От всех пациентов, участвовавших в исследовании, получено информированное письменное согласие. Исследование одобрено на заседании Этического комитета ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ МЗ РФ (протокол №23 от 30.11.2022 г.), соответствовало этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией.

В образцах сывороток крови и перитонеальном экссудате 44 больных с деструктивными формами аппендицита, наряду со стандартными клиническими, лабораторно-инструментальными методами исследования сопоставляли концентрации белка ЛФ и пептида ЛФЦ. Концентрацию ЛФ определяли набором реагентов для ИФА (Лактоферрин «Вектор-Бест» г. Новосибирск) с чувствительностью теста 1 нг/мл. Концентрацию ЛФЦ определяли с помощью, разработанного авторами способа получения моноспецифических кроличьих антител к пептиду лактоферрицину человека (патент РФ № 2795322) [9]. На основе полученных моноспецифических антител к лактоферрицину человека авторами сконструирована тест-система для иммуноферментного анализа ЛФЦ с чувствительностью теста 0,1 нг/мл.

Полученные данные обработаны методами описательной статистики с помощью программы Excel и представлены в таблице и графиках медианами (Me) и межквартильным размахом между 1 и 3 квартилями. Учитывая, что распределение в группах и подгруппах отличалось от нормального, достоверность различий между группами оценивали по непараметрическому критерию U Манна-Уитни. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$  [15].

### Результаты исследования и их обсуждение

Данные сопоставления медиан концентраций лактоферрина и лактоферрицина в сыворотках крови у пациентов с различной степенью тяжести острого перитонита представлены в таблице (табл. 1).

Таблица 1 - Значения уровней ЛФ и ЛФЦ в сыворотках крови и перитонеальном экссудате у больных с деструктивным аппендицитом (медиана, межквартильный размах)

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.142.43.1>

Группа больных	Кол-во	ЛФ экс нг/мл	ЛФ сыв нг/мл	ЛФЦ экс нг/мл	ЛФЦ сыв нг/мл
Контроль (доноры)	n=40	-	1100 [938; 1250]	-	0,203 [0,117; 0,280]
Больных с флегмонозным аппендицитом	n=20	11060** [7730; 13850]	2900* [2138; 3638] 264%	0,550 [0,203; 1,077]	0,415* [0,157; 0,657] 204%
Больных с гангренозным аппендицитом	n=14	13600** [10360; 15540]	4250* [3400; 4850] 386%	0,666 [0,390; 0,940]	0,522* [0,364; 0,717] 257%
Больных с аппендикулярным	n=10	14200** [10750; 16415]	4740* [2998; 5260] 431%	0,829 [0,619; 1,168]	0,687* [0,592; 0,831] 338%

перитонитом					
Всего больных с деструктивным аппендицитом	n=44	12800** [10040; 15620]	3450* [2430; 4650] 314%	0,666 [0,287; 1,069]	0,522* [0,283; 0,775] 257%

Примечание: \* – отмечены статистически достоверные различия с группой сравнения; \*\* – достоверные различия между уровнями в сыворотке и перитонеальном экссудате

Достоверные различия ( $p < 0,05$ ) со значениями медиан в контрольной группе 40 доноров установлены во всех группах пациентов с аппендицитом начиная от флегмонозных форм и кончая, аппендикулярным перитонитом, как для сывороточного ЛФ, так и для пептида ЛФЦ.

При этом при флегмонозном аппендиците уровни ЛФ и ЛФЦ превышали контрольные цифры на 264 и 204% соответственно, при гангренозном аппендиците уровни ЛФ и ЛФЦ превышали контрольные цифры на 386 и 257% соответственно и при аппендикулярном перитоните на 431 и 338% соответственно (в среднем группа из 44 больных с острым деструктивным аппендицитом отличалась от доноров в 3 раза и по ЛФ, и по ЛФЦ).

У пациентов, оперированных по поводу острого аппендицита, сопоставляли концентрации ЛФ и ЛФЦ в сыворотках крови, с жидкостью оттекающей по дренажам, установленным в брюшную полость. Концентрации белка в сыворотках и дренажной жидкости стандартизировали по концентрации белка. Установлено (табл. 1), что медианы концентрации ЛФ в перитонеальном экссудате всегда статистически достоверно ( $p < 0,001$ ) превышали сывороточные уровни ЛФ во всех группах пациентов с аппендицитом: при флегмонозном аппендиците в перитонеальном экссудате на 381% превышали контрольные цифры в сыворотке этих же больных, при гангренозном аппендиците в перитонеальном экссудате на 320% выше цифр в их же сыворотке и при аппендикулярном перитоните в перитонеальном экссудате на 300% выше цифр в сыворотке (в среднем группа из 44 больных с острым деструктивным аппендицитом отличалась от уровней ЛФ в перитонеальном экссудате этих же больных в 3,71 раза). Что касается лактоферрина, то по этому пептиду различий у больных между концентрациями в сыворотке крови и перитонеальном экссудате ни в одном случае не установлено.

При изучении значений концентраций белка ЛФ и пептида ЛФЦ у пациентов с острым деструктивным аппендицитом нами установлено, что у всех пациентов цифры ЛФ и ЛФЦ многократно превышают контрольные цифры доноров и нарастают пропорционально степени тяжести состояния пациентов [7], [12], [17]. Что касается сравнения концентраций белка ЛФ и пептида ЛФЦ в сыворотке крови и перитонеальном экссудате у пациентов с острым деструктивным аппендицитом нами установлено, что только цифры ЛФ в перитонеальном экссудате статистически достоверно в 3-4 раза превышают сывороточные уровни этих же больных, а цифры ЛФЦ в перитонеальном экссудате статистически достоверно от сывороточных уровней этих же больных не отличаются, разница в уровнях не превышает 120-133% [14], [19].

Обнаруженные различия в эффектах лактоферрина и лактоферрина при хирургической абдоминальной патологии на примере острого деструктивного аппендицита требуют дополнительного углубленного изучения антимикробных свойств лактоферрина. Установленные факты следует учитывать при определении тактики лечения пациентов с urgentной хирургической патологией.

### Заключение

1. В данной работе нами показано, что при остром осложненном аппендиците, в том числе, осложненном перитонитом, наблюдаются статистически достоверное повышенные концентрации белка лактоферрина и пептида лактоферрина относительно нормы и в сыворотке крови, и в перитонеальном экссудате.

2. У пациентов с острым деструктивным аппендицитом цифры лактоферрина в перитонеальном экссудате статистически достоверно в 3-4 раза превышают сывороточные уровни этих же больных, а цифры лактоферрина в параллельных пробах между собой не отличаются.

3. По полученным в работе данным уровни ЛФ и ЛФЦ после лапароскопической аппендэктомии статистически достоверно не отличаются от уровней после лапаротомной аппендэктомии и зависят только от степени тяжести состояния пациентов.

4. Обнаруженные различия в эффектах лактоферрина и лактоферрина при остром деструктивном аппендиците определяются различными механизмами антибактериального действия белка лактоферрина и пептида лактоферрина. Более высокие цифры ЛФ в перитонеальном экссудате при деструктивном аппендиците, по сравнению с сывороточными концентрациями ЛФ, отражают роль железа в механизме бактерицидной и бактериостатической активности молекулы ЛФ в процессе транслокации эндогенного белка из кишечника в брюшную полость. У пептида ЛФЦ, не имеющего отношения к метаболизму железа, антимикробная активность связана со специфической структурой и аминокислотным составом ЛФЦ, проявляющейся в одинаковой степени и в крови, и в перитонеальном экссудате.

**Конфликт интересов**

Не указан.

**Рецензия**

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

**Conflict of Interest**

None declared.

**Review**

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

**Список литературы / References**

1. Алешина Г.М. Лактоферрин – эндогенный регулятор защитных функций организма / Г.М. Алешина // Медицинский академический журнал. — Т. 19. — № 1. — 2019. — С. 35-44. DOI:10.17816/MAJ19135-44.
2. Гельфанд Б.Р. Абдоминальная инфекция и сепсис / Б.Р. Гельфанд, А.И. Кириенко, М.Д. Дибиров и др. // Инфекции в хирургии. — Т. 15. — № 3-4. — 2017. — С. 1-27.
3. Дибиров М.Д. Новые возможности антибактериальной терапии интраабдоминальных инфекций, вызванных полирезистентной микробной флорой / М.Д. Дибиров, Н.Н. Хачатрян, А.И. Исаев и др. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — № 12. — 2019. — С. 74–83.
4. Заривчацкий М.Ф. Антимикробные препараты при лечении абдоминальных хирургических инфекций / М.Ф. Заривчацкий, А.Г. Волков, В.П. Коробов // Пермский медицинский журнал. — Т. 30. — № 2. — 2013. — С. 130–140.
5. Затевахин И.И. Абдоминальная хирургия. Национальное руководство. Краткое издание / И.И. Затевахин, А.И. Кириенко, В.А. Кубышкин. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 912 с.
6. Зурнаджянц В.А. Результаты диагностики и лечения больных с осложненным раком ободочной кишки с применением миниинвазивных методик / В.А. Зурнаджянц, К.Ю. Закаев, Г.Д. Одишелашвили и др. // Астраханский медицинский журнал. — Т. 13. — № 4. — 2018. — С. 91-99. DOI: 10.17021/2018.13.4.91.99
7. Зурнаджянц В.А. Антимикробный белок лактоферрин и пептид лактоферрицин в сыворотке крови и перитонеальном экссудате у больных с перитонитом / В.А. Зурнаджянц, Э.А. Кчибеков, А.В. Коханов и др. // Инфекции в хирургии. — Т. 20. — № 2. — 2022. — С. 73-77.
8. Зурнаджянц В.А. Способ диагностики абдоминальной хирургической инфекции // В сборнике: Нестираемые скрижали: Сепсис et cetera. Сборник материалов конференции Ассоциации общих хирургов, приуроченной к юбилею кафедры общей хирургии ЯГМУ / В.А. Зурнаджянц, Э.А. Кчибеков, А.А. Мусагалиев [и др.] — Изд-во ЯГМУ, Ярославль. — 2020. — С. 374–376.
9. Пат. 2795322 Российская Федерация, МПК2022130158 C07K16/18 C07K1/36 C07K14/79 A61K38/01 A61K38/40. Способ получения моноспецифических антител к лактоферрицину человека / Коханов А.В.; — № 2022130158; заявл. 2022-11-21; опубл. 2023-05-02. — 11 с.
10. Кчибеков Э.А. Разработка технологии дифференциальной диагностики абдоминальной хирургической патологии / Э.А. Кчибеков, О.А. Луцева, А.А. Мусагалиев и др. // Фармацевтические науки: от теории к практике : мат-лы Заочной научно-практической конференции с международным участием: г. Астрахань, 25 ноября 2016 г. — Астрахань: Астраханский государственный университет, 2016. — С. 209–211.
11. Лебедев Н.В. Биомаркеры и индикаторы воспаления в диагностике и прогнозе абдоминального сепсиса / Н.В. Лебедев, А.Е. Климов, О.Н. Черепанова и др. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — № 10. — 2018. — С. 92-98.
12. Луцева О.А. Возможности сывороточных индикаторных ферментов в дифференциальной диагностике атипичных форм острого аппендицита / О.А. Луцева, В.А. Зурнаджянц, Э.А. Кчибеков и др. // Вестник хирургической гастроэнтерологии. — № 1. — 2018. — С. 54–55.
13. Михайличенко В.Ю. Оценка динамики уровня лактоферрина сыворотки крови в послеоперационном мониторинге больных, прооперированных по поводу распространенного перитонита / В.Ю. Михайличенко, П.С. Трофимов, Э.А. Кчибеков и др. // Таврический медико-биологический вестник. — Т. 21. — № 1. — 2018. — С. 98-103.
14. Мусагалиев А.А. Сравнительная эффективность некоторых современных биохимических маркеров в оценке степени тяжести перитонита / А.А. Мусагалиев, Э.А. Кчибеков, В.А. Зурнаджянц и др. // Вестник хирургической гастроэнтерологии. — № 1. — 2018. — С. 56.
15. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О.Ю. Реброва. — М.: Медиа Сфера, 2002. — 312 с.
16. Савельев В.С. Перитонит: Практическое руководство / В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд, М.И. Филимонов. — М.: Литтерра, 2006. — 208 с.
17. Серебряков А.А. Лактоферрин и лактоферрицин в моче и фекалиях у больных с ургентной урологической и хирургической патологией / А.А. Серебряков, А.В. Коханов, О.А. Луцева и др. // Современные проблемы науки и образования. — № 5. — 2021. — С. 71-8. DOI: 10.17513/spno.31082.
18. Фадеева Н.А. Биомаркеры активности воспалительных заболеваний кишечника / Н.А. Фадеева, И.А. Корнеева, О.В. Князев и др. // Терапевтический архив. — № 12. — 2018. — С. 107–111.
19. Чукарев В.С. Антимикробный пептид лактоферрицин в сыворотке крови и фекальной эмульсии у больных с ургентной хирургической патологией / В.С. Чукарев, О.А. Луцева, А.В. Коханов и др. // Современные проблемы науки и образования. — № 5. — 2022. — С. 91. DOI:10.17513/spno.32035
20. Drago-Serrano M.E. Lactoferrin and peptide derivatives: antimicrobial agents with potential use in nonspecific immunity modulation / M.E. Drago-Serrano, R. Campos-Rodriguez, J.C. Carrero et al. // Curr. Pharm. Des. — 2018. — Vol. 24. — № 10. — P. 1067-1078. DOI:10.2174/1381612824666180327155929.

**Список литературы на английском языке / References in English**

1. Aleshina G.M. Laktoferrin – endogennyy regulyator zashchitnykh funktsiy organizma [Lactoferrin – an endogenous regulator of the protective functions of the organism] / G.M. Aleshina // Meditsinskiy akademicheskiy zhurnal [Medical Academic Journal]. — V. 19. — № 1. — 2019. — P. 35-44. DOI:10.17816/MAJ19135-44. [in Russian]
2. Gel'fand B.R. Abdominal'naya infektsiya i sepsis [Abdominal infection and sepsis] / B.R. Gel'fand, A.I. Kiriyenko, M.D. Dibirov [et al.] // Infektsii v khirurgii [Infections in surgery]. — Vol. 15. — No. 3-4. — 2017. — P. 1-27 [in Russian]
3. Dibirov M.D. Novyye vozmozhnosti antibakterial'noy terapii intraabdominal'nykh infektsiy, vyzvannykh polirezistentnoy mikrobnoy floroй [New possibilities of antibacterial therapy of intra-abdominal infections caused by multiresistant microbial flora] / M.D. Dibirov, N.N. Khachatryan, A.I. Isayev et al. // Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova [Surgery Journal named after N.I. Pirogov]. — No. 12. — 2019. — P. 74–83 [in Russian]
4. Zarivchatskiy M.F. Antimikrobnyye preparaty pri lechenii abdominal'nykh khirurgicheskikh infektsiy [Antimicrobials in the treatment of abdominal surgical infections] / M.F. Zarivchatskiy, A.G. Volkov, V.P. Korobov // Permskiy meditsinskiy zhurnal [Perm Medical Journal]. — Vol. 30. — No. 2. — 2013. — P. 130–140 [in Russian]
5. Zatevakhin I.I. Abdominal'naya khirurgiya. Natsional'noye rukovodstvo. Kratkoye izdaniye [Abdominal surgery. National Guide. Short edition] / I.I. Zatevakhin, A.I. Kiriyenko, V.A. Kubyshkin — Moscow: GEOTAR-Media, 2016. — 912 p. [in Russian]
6. Zurnadzh'yants V.A. Rezul'taty diagnostiki i lecheniya bol'nykh s oslozhnennym rakom obodochnoy kishki s primeneniyyem miniinvazivnykh metodik [Results of diagnostics and treatment of patients with complicated colon cancer using minimally invasive techniques] / V.A. Zurnadzh'yants, K.Yu. Zakayev, G.D. Odishelashvili et al. // Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]. — Vol. 13. — No. 4. — 2018. — P. 91-99. DOI: 10.17021/2018.13.4.91.99 [in Russian]
7. Zurnadzh'yants V.A. Antimikrobnyy belok laktoferrin i peptid laktoferritsin v syvorotke krovi i peritoneal'nom ekssudate u bol'nykh s peritonitom [Antimicrobial protein lactoferrin and peptide lactoferricin in blood serum and peritoneal exudate in patients with peritonitis] / V.A. Zurnadzh'yants, E.A. Kchibekov, A.V. Kokhanov et al. // Infektsii v khirurgii [Infections in surgery]. — Vol. 20. — No. 2. — 2022. — P. 73-77 [in Russian]
8. Zurnadzh'yants V.A. Sposob diagnostiki abdominal'noy khirurgicheskoy infektsii // V sbornike: Nestirayemyye skrizhali: Sepsis et cetera. Sbornik materialov konferentsii Assotsiatsii obshchikh khirurgov, priurochennoy k yubileyu kafedry obshchey khirurgii YAGMU [A method for diagnosing abdominal surgical infection. In the collection: Indelible records: Sepsis et cetera. Collection of materials of the conference of the Association of General Surgeons dedicated to the anniversary of the Department of General Surgery of the YSMU] / V.A. Zurnadzh'yants, E.A. Kchibekov, A.A. Musagaliyev [et al.]. — Yaroslavl: Publishing house of YSMU. — 2020. — P. 374–376 [in Russian]
9. Pat. 2795322 Russian Federation, MPK2022130158 C07K16/18 C07K1/36 C07K14/79 A61K38/01 A61K38/40. Sposob polucheniya monospetsificheskikh antitel k laktoferritsinu cheloveka [Method for obtaining monospecific antibodies to human lactoferricin] / Kohanov A.V.; — № 2022130158; appl. 2022-11-21; publ. 2023-05-02. — 11 p. [in Russian]
10. Kchibekov E.A. Razrabotka tekhnologii differentsial'noy diagnostiki abdominal'noy khirurgicheskoy patologii [Development of technology for differential diagnosis of abdominal surgical pathology] / E.A. Kchibekov, O.A. Lutseva, A.A. Musagaliyev et al. // Farmatsevticheskiye nauki: ot teorii k praktike : mat-ly Zaochnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem: (Astrakhan', 25 noyabrya 2016 g.). [Materials of the correspondence scientific and practical conference with international participation: “Pharmaceutical sciences: from theory to practice” Astrakhan, November 25, 2016] — Astrakhan: Astrakhan State University, 2016. — P. 209–211 [in Russian]
11. Lebedev N.V. Biomarkery i indikatory vospaleniya v diagnostike i prognoze abdominal'nogo sepsisa [Biomarkers and indicators of inflammation in the diagnosis and prognosis of abdominal sepsis] / N.V. Lebedev, A.Ye. Klimov, O.N. Cherepanova et al. // Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova [Surgery Journal named after N.I. Pirogov] — 2018. — No. 10. — P. 92-98 [in Russian]
12. Lutseva O.A. Vozmozhnosti syvorotochnykh indikatornykh fermentov v differentsial'noy diagnostike atipichnykh form ostrogo appenditsita [Possibilities of serum indicator enzymes in the differential diagnosis of atypical forms of acute appendicitis] / O.A. Lutseva, V.A. Zurnadzh'yants, E.A. Kchibekov et al. // Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii [Bulletin of surgical gastroenterology]. — 2018. — No. 1. — P. 54–55 [in Russian]
13. Mikhaylichenko V.Yu. Otsenka dinamiki urovnya laktoferrina syvorotki krovi v posleoperatsionnom monitoringe bol'nykh, prooperirovannykh po povodu rasprostranennogo peritonita [Evaluation of the dynamics of the level of lactoferrin in blood serum in postoperative monitoring of patients operated on for widespread peritonitis] / V.Yu. Mikhaylichenko, P.S. Trofimov, E.A. Kchibekov et al. // Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik [Tauride Medical and Biological Bulletin]. — 2018. — Vol. 21. — No. 1. — P. 98-103 [in Russian]
14. Musagaliyev A.A. Sravnitel'naya effektivnost' nekotorykh sovremennykh biokhimicheskikh markerov v otsenke stepeni tyazhesti peritonita [Comparative efficacy of some modern biochemical markers in assessing the severity of peritonitis] / A.A. Musagaliyev, E.A. Kchibekov, V.A. Zurnadzh'yants et al. // Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii [Bulletin of Surgical Gastroenterology]. — 2018. — No. 1. — P. 56 [in Russian]
15. Rebrova O.Yu. Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primeneniye paketa prikladnykh programm Statistica [Statistical analysis of medical data. The application of a package of applied programs Statistica] / O.Yu. Rebrova. — Moscow: Media Sphere, 2002. — 312 p [in Russian]
16. Savel'yev B.C. Peritonit: Prakticheskoye rukovodstvo [Peritonitis: A Practical Guide] / B.C. Savel'yev, B.R. Gel'fand, M.I. Filimonov. — Moscow: Litterra, 2006. — 208 p [in Russian]
17. Serebryakov A.A. Laktoferrin i laktoferritsin v moche i fekal'yakh u bol'nykh s urgentnoy urologicheskoy i khirurgicheskoy patologiyey [Lactoferrin and lactoferricin in urine and feces in patients with urgent urological and surgical pathology] / A.A. Serebryakov, A.V. Kokhanov, O.A. Lutseva et al. // Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]. — 2021. — No. 5. — P. 71-8. DOI: 10.17513/spno.31082 [in Russian]

18. Fadeyeva N.A. Biomarkery aktivnosti vospalitel'nykh zabolevaniy kishechnika [Biomarkers of inflammatory bowel disease activity] / N.A. Fadeyeva, I.A. Korneyeva, O.V. Knyazev et al. // *Terapevticheskiy arkhiv* [Therapeutic archive]. — 2018. — No. 12. — P. 107–111 [in Russian]
19. Chukarev V.S. Antimikrobnnyy peptid laktoferritsin v syvorotke krovi i fekal'noy emul'sii u bol'nykh s urgentnoy khirurgicheskoy patologiyey [Antimicrobial peptide lactoferricin in blood serum and fecal emulsion in patients with urgent surgical pathology] / V.S. Chukarev, O.A. Lutseva, A.V. Kokhanov et al. // *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. — 2022. — No. 5. — P. 91. DOI: 10.17513/spno.32035 [in Russian]
20. Drago-Serrano M.E. Lactoferrin and peptide derivatives: antimicrobial agents with potential use in nonspecific immunity modulation / M.E. Drago-Serrano, R. Campos-Rodriguez, J.C. Carrero et al. // *Curr. Pharm. Des.* — 2018. — Vol. 24. — No. 10. — P. 1067-1078. DOI:10.2174/1381612824666180327155929.