

УДК 616-08:616.381-002-092.9

ВЗАИМОСВЯЗЬ ТЕРАПИИ МОНООКСИДОМ АЗОТА С УРОВНЯМИ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ ЭКССУДАТЕ У КРЫС С ЭШЕРИХИОЗНЫМ ПЕРИТОНИТОМ

**Чукарев В.С., Жидовинов А.А., Луцева О.А.,
Коханов А.В., Сайдулаев В.А., Голубкина С.А.**

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

Цель исследования: улучшение результатов лечения бактериального перитонита у крыс путем санации брюшной полости монооксидом азота и оценка эффекта NO-терапии на уровни биохимических индикаторов в сыворотке крови и перитонеальном экссудате у крыс. В экспериментах на крысах с эшерихиозным перитонитом изучены эффекты санации брюшной полости крыс газовым потоком монооксида азота с помощью аппарата «Плазон». В крови и перитонеальном экссудате у подопытных крыс после эвтаназии определяли уровни четырех индикаторов: титр антител к *E.coli*, пептид лактоферрицин, лизоцим и кишечную щелочную фосфатазу. В группе из 6 крыс (группа II) уровни антител к *E.coli*, ЛФЦ, ЛЗЦ и КЩФ в крови и перитонеальном экссудате статистически достоверно отличались от контрольных значений группы I. После процедуры NO-терапии брюшной полости у 6 крыс группы III статистически достоверные различия с группой I и в крови, и в перитонеальном экссудате характерны для уровней антител к *E.coli*, ЛЗЦ и КЩФ. При сопоставлении между собой II и III групп установлено, что у крыс с эшерихиозным перитонитом, леченных и не леченных NO-терапией, в сыворотке крови АТ к *E.coli* и ЛЗЦ отменяют явления перитонита на 79 и 78% соответственно, а ЛФЦ и КЩФ – до 50%, а в перитонеальном экссудате более существенно: 29% для АТ к *E.coli*, 26% для ЛФЦ, 43% для ЛЗЦ и 37% для КЩФ. Введение в брюшную полость крыс с эшерихиозным перитонитом монооксида азота за счет бактерицидного действия NO улучшает метаболизм в стенке кишки, о чем свидетельствуют результаты определения уровней антител к *E.coli*, лактоферрицина, лизоцима и кишечной щелочной фосфатазы.

Ключевые слова: эшерихиозный перитонит, крысы, санация брюшной полости монооксидом азота, биохимические показатели в крови, перитонеальном экссудате

RELATIONSHIP OF NITRIC MONOXIDE THERAPY WITH LEVELS OF BIOCHEMICAL PARAMETERS IN BLOOD SERUM AND PERITONIAL EXSUDATE IN RATS WITH ESCHERICHIOSUS PERITONITIS

**Chukarev V.S., Zhidovinov A.A., Lutseva O.A.,
Kokhanov A.V., Saidulaeva V.A., Golubkina S.A.**

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

The aim of the study was to improve the results of treatment of bacterial peritonitis in rats by debridement of the abdominal cavity with nitrogen monoxide and to evaluate the effect of NO-therapy on the levels of biochemical indicators in blood serum and peritoneal exudate in rats. Materials and methods. In experiments on rats with escherichial peritonitis, the effects of debridement of the abdominal cavity of rats with a gas flow of nitrogen monoxide using the Plazon apparatus were studied. In the blood and peritoneal exudate of experimental rats after euthanasia, the levels of four indicators were determined: antibody titer to *E.coli*, lactoferricin peptide, lysozyme, and intestinal alkaline phosphatase (IAP). Research results. In the group of 6 rats (Group II), the levels of antibodies to *E.coli*, lactoferricin, lysozyme and IAP in the blood and peritoneal exudate were statistically significantly different from the control values of group I. After the procedure of NO-therapy of the abdominal cavity in 6 rats of group III, statistically significant differences with group I both in the blood and in the peritoneal exudate are characteristic of the levels of antibodies to *E.coli*, lysozyme and IAP. When comparing groups II and III, it was found that in rats with escherichial peritonitis, treated and untreated with NO-therapy, in the blood serum of АТ to *E.coli* and lysozyme cancel the phenomena of peritonitis by 79 and 78%, respectively, and lactoferricin and IAP up to 50%, and in the peritoneal exudate it is more significant: 29% for antibodies to *E.coli*, 26% for lactoferricin, 43% for lysozyme and 37% for IAP. Conclusions. The introduction of nitrogen monoxide into the abdominal cavity of rats with escherichial peritonitis, due to the bactericidal action of NO, improves metabolism in the intestinal wall, as evidenced by the results of determining the levels of antibodies to *E. coli*, lactoferricin, lysozyme, and IAP.

Keywords: escherichial peritonitis, rats, sanitation of the abdominal cavity with nitrogen monoxide, biochemical parameters in the blood, peritoneal exudate

Одним из важных элементов лечения распространенного перитонита является эффективная санация брюшной полости. В настоящее время для санации брюшной полости наряду с антибиотиками применяются различные антисептики: гипохлорит натрия, озон, перфторан и другие окислители, композиции на основе серебра, моноок-

сид азота и другие газы, обладающие анти-микробным действием [1, 2].

Было установлено, что простейшее химическое соединение – оксид азота (NO) непрерывно продуцируется в организме человека и животных ферментативным путем при участии NO-синтазы (NOS), выполняя функции универсального регулятора раз-

нообразных биологических и физиологических процессов [3, 4]. Как регулятор оксид азота участвует в регуляции тонуса кровеносных сосудов, выступая в качестве вазорелаксирующего фактора. Он подавляет агрегацию тромбоцитов и их адгезию на стенках сосудов [5]. Значение эндогенного монооксида азота при воспалении связано с его антимикробным эффектом [6].

Для оценки эффекта NO-терапии на ткани при перитоните [6, 7, 8], помимо общепринятых индикаторов оценки эндотоксикоза (ЛИИ, МСМ, эффективной концентрации альбумина), особую ценность представляют специфические показатели перитонита в крови и перитонеальном экссудате, свидетельствующие о степени микробного повреждения кишечника. Среди таких индикаторов представляют интерес кишечная изоформа щелочной фосфатазы, лизоцим и сходный с кальпротектином и лактоферрином пептид лактоферрицин [9, 10, 11]. Лактоферрин – железосвязывающий белок, который является компонентом иммунной системы организма и имеет первостепенное значение для антибактериальной защиты [12, 13]. Лактоферрин ингибирует бактериальный рост как путем связывания свободного железа, так и опосредованно через эффекты бактерицидного пептида лактоферрицина (ЛФЦ). Этот бактерицидный домен за счет специфического распределения заряженных участков по поверхности макромолекулы образует сайт связывания для бактериального липополисахарида (LPS) [10, 12]. По литературным данным, ЛФЦ в 9 раз эффективнее в уничтожении бактерий, чем интактный лактоферрин [10].

Учитывая, что у известного фермента щелочной фосфатазы (ЩФ) существует специфическая кишечная изоформа (КЩФ), активность которой повышается при различной хирургической патологии, в частности при бактериальных инфекциях, представляется полезным включение этого диагностического показателя в комплекс биохимических индикаторов при изучении экспериментального бактериального перитонита [14, 15].

Цели исследования – определение улучшения результатов лечения бактериального перитонита у крыс путем санации брюшной полости монооксидом азота и оценка эффекта NO-терапии на уровни биохимических индикаторов в сыворотке крови и перитонеальном экссудате у крыс.

Материалы и методы исследования

Эксперименты выполнены на 22 белых лабораторных крысах-самцах линии Wistar, возраста 8–10 месяцев, массой 180–

250 г, содержащихся в условиях стандартного вивария (согласно решению Совета Евразийской экономической комиссии № 79 от 03.11.2016 г. «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза», приказа Министерства здравоохранения РФ № 199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении Правил лабораторной практики», нормативно-правовых актов Российской Федерации в области биомедицинских исследований, Устава ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России и иных локальных нормативных актов ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России).

Перитонит у крыс моделировали внутрибрюшинным введением 1,0–1,5 мл взвеси *E.coli* в концентрации 10^{15} . В данной модели развивающийся у крыс перитонит характеризуется быстро нарастающей интоксикацией, нарушением кишечной моторики, выраженными микроциркуляторными расстройствами.

Животных разделяли на 3 группы. Крысам I группа (сравнения), представленной 10 интактными животными, в первый день эксперимента однократно в брюшную полость инъекционным путем вводили стерильный физиологический раствор в количестве 2,0 мл. Крысам II и III группы эксперимента из 6 самцов каждая в первый день эксперимента моделировали перитонит однократным внутрибрюшинным введением взвеси 2×10^{15} микробных тел *E.coli* в 2 мл физиологического раствора.

Спустя 24 часа под эфирным наркозом 12 крысам II и III групп выполнены срединная лапаротомия и ревизия органов брюшной полости. Санация органов брюшной полости 6 крыс II групп ограничивалась промыванием брюшной полости стерильным физиологическим раствором и ушиванием раны кетгутовым швом. Санация брюшной полости 6 крыс III группы включала установку в отверстие в брюшной полости дренажной трубки, через наконечник которой с помощью аппарата «Плазон» подавался охлажденный NO-содержащий газовый поток. По завершении процедуры NO-терапии и промывания брюшной полости физиологическим раствором рана ушивалась наглухо.

В конце эксперимента в соответствии с приказом Минздрава РФ от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении Правил лабораторной практики» (зарегистрирован в Минюсте России 15.08.2016 года № 43232), локальными нормативными актами ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России о «Порядок проведения эвтаназии (умерщвления животного)», выписками из протокола заседания локального этического коми-

тета № 4 от 19.05.2022 г. все лабораторные животные умерщвлялись передозировкой эфирного наркотика.

Концентрации пептида лактоферрина (ЛФЦ) в исследуемых образцах определяли на спектрофотометре «Вестан DU-65» и выражали в е.о.п. / мл.

Содержание лизоцима (ЛЗЦ) в образцах сывороток и перитонеального экссудата определяли количественным колориметрическим методом с тест-культурой убитых ацетоном бактерий *Micrococcus lysodecticus* [12] и выражали в усл.ед / мл.

Исследование щелочной фосфатазы выполнено на автоматическом биохимическом анализаторе AU 5800 «Beckman Coulter, США». Для определения КЩФ одновременно с ЩФ во все образцы исследуемого биоматериала вносили специфический ингибитор L-гомоаргинин до концентрации 5 ммоль/л. Результаты определения ЩФ и КЩФ в сыворотках крови измеряли в Ед/л.

Титр антител к *E.coli* класса IgG крысы определяли с помощью перекрестно реагирующих реагентов, содержащих антитела к IgG человека, иммунохимическим методом Манчини (чувствительность метода 5 мкг/мл).

Полученные результаты обработаны статистически с помощью приложения Excel из пакета Microsoft Office. Проверка нормальности распределения, проведенная на основании оценки эксцесса и асимметрии, показала отсутствие нормального распределения в группах, в связи с чем результаты представлены в виде медианы, 25-го и 75-го квартилей и межквартильного размаха, а для проверки статистических различий в малых группах использовался непараметрический критерий U Вилкоксона–Манна–Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

У крыс I группы, получавших внутрибрюшинно стерильный физиологический раствор, при ревизии брюшной полости патологических процессов не отмечалось. У крыс II и III групп после введения инфекционного агента при ревизии брюшной полости обнаружены признаки разлитого гнойного перитонита.

Крысам III группы (NO-терапия), предельной 6 животными, на третьи сутки эксперимента на фоне разлитого гнойного перитонита проводили терапию экзогенным оксидом азота, подаваемым в брюшную полость в виде воздушно-плазменного потока (ВПП), генерируемого воздушно-плазменным аппаратом СКВП/NO-01 «Плазон».

Для этого под наркозом крысу фиксировали к операционному столику. Пунктировали брюшную полость иглой в проекции белой линии живота и устанавливали в брюшную полость дренаж, который фиксировали двумя швами. После установки в отверстие дренажной трубки через металлический наконечник длиной 100 мм и диаметром выходного канала 0,7 мм в брюшную полость подавали охлажденный NO-содержащий газовый поток.

Для профилактики скопления высокой концентрации NO в определенных участках брюшной полости у фиксированного животного наконечник перемещали по брюшной полости массирующими движениями со скоростью луча 3 см в секунду. При этом размеры дренажной трубки обеспечивали зазор для выхода газа и профилактики избыточного давления в брюшной полости.

В контрольной группе I из десяти крыс манипуляции были представлены однократным введением физиологического раствора. Значения уровней антител к эшерихии коли, лактоферрина, лизоциму и кишечному изоферменту щелочной фосфатазы в сыворотке крови и перитонеальном экссудате у 10 крыс контрольной группы I составили (таблица): 0,018 и 0,019 г/л для АТ к *E.coli*, 0,516 и 0,140 опт.ед/мл для ЛФЦ, 3,011 и 1,225 усл.ед/мл для ЛЗЦ и соответственно 11,87 и 1,810 уе/л для КЩФ. Причем, кроме АТ к *E.coli*, для трех остальных показателей их концентрации в перитонеальном экссудате были статистически достоверно ниже сывороточных уровней ($p < 0,05$).

В группе II (перитонит) из шести крыс моделировали перитонит внутрибрюшинным введением взвеси *E.coli* в концентрации 2×10^{15} микробных тел, на третьи сутки выполняли срединную лапаротомию, проводили санацию органов брюшной полости с ушиванием операционной раны однорядным обвивным кетгутовым швом. После эвтаназии в крови и перитонеальном экссудате 6 крыс в группе II значения этих четырех индикаторов составили (таблица): 4,175 и 6,84 г/л для АТ к *E.coli*, 1,81 и 1,94 опт.ед/мл для ЛФЦ, 13,93 и 30,46 усл.ед/мл для ЛЗЦ и соответственно 62,32 и 74,70 уе/л для КЩФ. Все 8 показателей, представленных в таблице, статистически достоверно отличали группу II (перитонит) от контрольной группы I (таблица). Причем ни один из изученных показателей в группе II не позволил статистически достоверно отличить сывороточные уровни от их же уровней в перитонеальном экссудате.

В группе III (НО-терапия) из 6 крыс моделировали перитонит внутрибрюшинным введением взвеси *E.coli* в концентрации 2×10^{15} микробных тел, на третьи сутки выполняли срединную лапаротомию, проводили санацию органов брюшной полости с ушиванием операционной раны однорядным обвивным кетгутовым швом. На третьи сутки проводили НО-терапию аппаратом «Плазон», а после эвтаназии в крови и перитонеальном экссудате крыс оценивали значения четырех биохимических показателей. Значения этих индикаторов у 6 крыс в группе III составили (таблица): 3,30 и 1,98 г/л для АТ к *E.coli*, 0,91 и 0,51 опт.ед/мл для ЛФЦ, 10,86 и 13,05 усл.ед/мл для ЛЗЦ и соответственно 31,17 и 27,58 уе/л для КЩФ. Причем шесть показателей из восьми, представленных в таблице (АТ к *E.coli*, ЛЗЦ и КЩФ), статистически достоверно отличали группу III (НО-терапия перитонита) от контрольной группы I (таблица). Причем ни один из изученных показателей в группе III не позволял статистически достоверно отличить сывороточные уровни от их же уровней в перитонеальном экссудате.

Установлено, что у крыс с эшерихиозным перитонитом, леченным и не леченным НО-терапией, в сыворотках крови АТ к *E.coli* и ЛЗЦ отменяют явления перитонита только на 79 и 78% соответственно, а ЛФЦ и КЩФ – ровно в два раза, до 50%. Причем только КЩФ уменьшают явления перитонита на фоне НО-терапии статистически достоверно ($p=0,037$).

В перитонеальном экссудате у крыс с эшерихиозным перитонитом, леченным НО-терапией, угнетение показателей относительно изменений в перитонеальном экссудате у крыс II группы с перитонитом более существенно: 29% для АТ к *E.coli*, 26% для ЛФЦ, 43% для ЛЗЦ и 37% для КЩФ, причем для АТ к *E.coli* ($p=0,007$) и КЩФ ($p=0,026$) различия статистически достоверны (таблица). Отсутствие достоверных эффектов НО-терапии перитонита (отношение группы III к группе II) для ЛФЦ и ЛЗЦ при проведенных исследованиях на крысах объясняется небольшим объемом групп животных и диагностическими возможностями методов, использованных для определения ЛФЦ и ЛЗЦ в данной работе.

Результаты определения четырех биохимических показателей в сыворотке крови и перитонеальном экссудате у крыс с эшерихиозным перитонитом на фоне НО-терапии

Показатель		Медиана (Me) и размах между 25-м и 75-м квартилями			
		контроль	Эшерихиозный перитонит	НО-терапия перитонита	отношение групп III к II в %
		Группа I n=10	Группа II n=6	Группа III n=6	
АТ к <i>E.coli</i> г/л	Кровь	0,018 [0,011; 0,031]	4,175* [3,025; 6,338] $p=0,0003$	3,300* [2,420; 6,265] $p=0,002$	79% $p=0,806$
	Экссудат	0,019 [0,013; 0,029]	6,840* [5,205; 8,663] $p=0,0002$	1,980* [1,250; 2,875] $p=0,001$	29%* $p=0,007$
ЛФЦ опт.ед/мл	Кровь	0,516 [0,395; 0,561]	1,810* [1,110; 2,448] $p=0,011$	0,910 [0,491; 1,245] $p=0,153$	50% $p=0,102$
	Экссудат	0,140 [0,106; 0,193]	1,940* [0,994; 2,765] $p=0,003$	0,510 [0,047; 1,800] $p=0,141$	26% $p=0,411$
ЛЗЦ усл.ед/мл	Кровь	3,011 [1,476; 5,386]	13,930* [10,188; 18,004] $p=0,004$	10,860* [9,519; 15,528] $p=0,003$	78% $p=0,683$
	Экссудат	1,225 [1,084; 1,347]	30,460* [17,411; 51,995] $p=0,009$	13,051* [7,419; 26,491] $p=0,025$	43% $p=0,215$
КЩФ уе/л	Кровь	11,868 [10,377; 13,637]	62,317* [50,377; 78,248] $p=0,003$	31,165* [30,309; 43,803] $p=0,006$	50%* $p=0,037$
	Экссудат	1,810 [1,254; 2,256]	74,700* [47,800; 95,605] $p=0,0006$	27,575* [18,438; 36,841] $p=0,0005$	37%* $p=0,026$

Примечание: * – статистически значимые различия с контролем.

Выводы

Установлено, что введение в брюшную полость крыс с эшерихиозным перитонитом монооксида азота с помощью аппарата «Плазон» за счет бактерицидного действия NO улучшает метаболизм в стенке кишки, о чем свидетельствуют результаты определения в крови крыс уровней четырех маркеров.

В сыворотке крови уровни антител к *E.coli* при эшерихиозном перитоните у крыс возрастают в 230 раз по сравнению с контрольными животными и только в 180 раз на фоне NO-терапии перитонита, а в перитонеальном экссудате – в 360 и 100 раз соответственно. На высокую диагностическую ценность определения антител к *E.coli* для оценки эффективности NO-терапии указывает статистически достоверное ($p=0,007$) снижение в перитонеальном экссудате отношения между группами III и II.

В сыворотке крови уровни лактоферрина при эшерихиозном перитоните у крыс возрастают в 3,5 раза по сравнению с контрольными животными и только в 1,7 раза – на фоне NO-терапии перитонита, а в перитонеальном экссудате – в 13,9 и 3,6 раза соответственно. Несмотря на сильное понижение уровня ЛФЦ в перитонеальном экссудате под влиянием NO-терапии перитонита (до 26%), снижение отношения между группами III и II статистически незначимо ($p=0,4$).

В сыворотке крови уровни лизоцима при эшерихиозном перитоните у крыс возрастают в 4,6 раза по сравнению с контрольными животными и незначительно уменьшаются (до 3,6 раза) на фоне NO-терапии перитонита, а в перитонеальном экссудате содержание лизоцима изменяется в 25 и 10 раз соответственно. Несмотря на понижение уровня ЛЗЦ в перитонеальном экссудате под влиянием NO-терапии перитонита (до 43%), снижение отношения между группами III и II статистически незначимо ($p=0,215$).

В сыворотке крови уровни кишечной щелочной фосфатазы при эшерихиозном перитоните у крыс возрастают в 5,25 раза по сравнению с контрольными животными и в 2,63 раза на фоне NO-терапии перитонита, а в перитонеальном экссудате – в 41,3 и 15,2 раза соответственно. На высокую диагностическую ценность определения уровней КЩФ для оценки эффективности NO-терапии указывает статистически достоверное снижение отношения между группами III и II и в сыворотке ($p=0,037$), и в перитонеальном экссудате ($p=0,026$).

Четыре маркера с антибактериальным потенциалом, отобранные нами для изуче-

ния бактерицидного действия монооксида азота, могут стать перспективными диагностическими инструментами в экспериментальной и клинической абдоминальной хирургии.

Список литературы

1. 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.
2. Дибиров М.Д., Хачатрян Н.Н., Исаев А.И., Карсотьян Г.С., Алимова Э.Э., Костюк Е.А. Новые возможности антибактериальной терапии интраабдоминальных инфекций, вызванных полирезистентной микробной флорой // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2019. № 12. С. 74-83.
3. Ванин А.Ф. Оксид азота – универсальный регулятор биологических процессов. В кн.: NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине. М., 2001. С. 22-27.
4. Плосконос М.В. Маркёры апоптоза и их экспрессия на сперматозоидах человека // Российский иммунологический журнал. 2015. Т. 9(18), № 1-1. С. 154-155.
5. Гурьев Г.С., Москаленко В.И., Шишло В.К. Влияние NO-терапии на эндотелий кровеносных сосудов // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева. 2010. Т. 11, № 6. С. 118.
6. Мусаилов В.А., Есипов А.В., Шишло В.К. Применение монооксида азота в хирургической практике // Госпитальная медицина наука и практика. 2018. Т. 1, № 2. С. 20-27.
7. Москаленко В.И., Хрупкин В.И., Марахонич Л.А., Ефименко Н.А., Лукьяненко Е.В., Ященко В.И. Воздушно-плазменные потоки и NO-терапия – новая технология в клинической практике военных лечебно-профилактических учреждений // Военно-медицинский журнал. 2005. № 5. С. 51-54.
8. Ефименко Н.А. Руководство по применению аппарата «Плазон» в хирургической практике. М., 2003. 96 с.
9. Мусагалиев 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.
10. Серебряков А.А., Коханов А.В., Луцева О.А., Таспенова Г.К., Мулдашева Н.Р. Лактоферрин и лактоферрин в моче и фекалиях у больных с ургентной урологической и хирургической патологией // Современные проблемы науки и образования. 2021. №4. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=27717> (дата обращения: 15.04.2023).
11. Мусатов О.В., Зурнаджан С.А., Коханов А.В. Активность щелочной фосфатазы сыворотки крови в зависимости от вида операции при ранах печени, селезенки и почки в эксперименте // Астраханский медицинский журнал. 2017. Т. 12, № 2. С. 63-69.
12. Зурнаджянц В.А., Кчибеков Э.А., Коханов А.В., Мусагалиев А.А., Деточкин А.Н., Воронкова М.Ю. Уровни бактерицидных белков в крови и перитонеальном экссудате у крыс при моделировании гнойного и асептического перитонита // Астраханский медицинский журнал. 2019. № 2. С. 41-50.
13. 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.
14. Ефимцева Э.А., Челпанова Т.И. Щелочная фосфатаза: участие в детоксикации бактериального эндотоксина // Успехи современной биологии. 2015. Т. 135, № 3. С. 279-296.
15. Lalles J.P. Intestinal alkaline phosphatase: novel functions and protective effects // Nutr. Rev. 2014. Vol. 72. P. 82-94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/nure.12082>.