

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.3:615.281.012.06:577.152

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-111-119

**ТЕСТ НА АНТИМИКРОБНЫЙ ПЕПТИД ЛАКТОФЕРРИЦИН
ПРИ АППЕНДИЦИТЕ И ПЕРИТОНИТЕ**

**Юрий Валерьевич Яснопольский, Александр Владимирович Коханов,
Виктор Ардоваздович Зурнаджянц, Элдар Абдурогимович Кчибеков,
Гиви Доментиевич Одишелашвили, Сергей Александрович Шашин,
Оксана Алексеевна Луцева**

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Цель исследования: сравнение концентраций индикаторов бактериального инфицирования лактоферрина (ЛФ) и лактоферрицина (ЛФЦ) в сыворотке крови и перитонеальной экссудате у пациентов с деструктивными формами острого аппендицита при лапароскопическом и лапаротомическом вариантах аппендэктомии. В пробах крови и перитонеального экссудата 45 пациентов с деструктивными формами острого аппендицита различной степени тяжести после лапароскопической или лапаротомной аппендэктомии исследовали концентрации белка ЛФ и пептида ЛФЦ. 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 и ЛФЦ у больных с острым деструктивным аппендицитом и аппендикулярным перитонитом выше цифр у доноров в 3 раза как по ЛФ, так и по ЛФЦ. Что касается перитонеального экссудата больных с деструктивными формами острого аппендицита, то они сопоставлялись с результатами этих же самых пациентов в сыворотке крови. При этом статистически достоверное превышение перитонеальных концентраций над сывороточными уровнями у больных с острым деструктивным аппендицитом и аппендикулярным перитонитом характерно только по ЛФ (в 3–4 раза), но не ЛФЦ. Сопоставление уровней двух изученных биохимических индикаторов в сыворотке крови и перитонеальной экссудате у пациентов с деструктивными формами острого аппендицита после лапароскопического и лапаротомического вариантов аппендэктомии не выявило достоверной связи ЛФ и ЛФЦ с вариантом аппендэктомии. Таким образом, тесты на ЛФ и ЛФЦ у пациентов с деструктивными формами острого аппендицита в первую очередь тесно связаны со степенью тяжести больных с острым деструктивным аппендицитом и аппендикулярным перитонитом. Антибактериальные свойства ЛФ и ЛФЦ в последние годы активно изучаются в urgentной медицине при абдоминальной хирургической инфекции. Дело в том, что серьезной проблемой антибактериальной терапии абдоминальной инфекции является быстрое формирование резистентности к известным антибиотикам, требующее применения все более новых классов антибиотиков и антисептики и разработки новых классов антибактериальных средств, к числу которых относятся лактоферрин и его дериват лактоферрицин. Нами установлено, что, несмотря на общую природу этих веществ, механизмы действия у белка ЛФ и пептида ЛФЦ на бактерий существенно различаются, что подтверждено в нашем исследовании на примере изучения обоих тестов при деструктивных формах острого аппендицита. ЛФ при хирургической абдоминальной инфекции прежде всего отражает различные бактерицидные и бактериостатические эффекты железа в крови, кишечнике и брюшной полости. Короткий пептид ЛФЦ не связан с метаболизмом железа, что не мешает этому пептиду за счет его уникального аминокислотного состава, проявлять в эксперименте даже более высокую антимикробную активность, чем ЛФ.

Ключевые слова: острый деструктивный аппендицит, варианты аппендэктомии, тест на лактоферрин, тест на лактоферрицин, в сыворотке крови, перитонеальном экссудате

Для цитирования: Яснопольский Ю. В., Коханов А. В., Зурнаджянц В. А., Кчибеков Э. А., Одишелашвили Г. Д., Шашин С. А., Луцева О. А. Тест на антимикробный пептид лактоферрицин при аппендиците и перитоните // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 2. С. 111–119. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-111-119.

Original article

TEST FOR ANTIMICROBIAL PEPTIDE LACTOFERRICIN FOR APPENDICITIS AND PERITONITIS

**Yuri V. Yasnopolsky, Alexander V. Kokhanov,
Victor A. Zurnadzhlyants, Eldar A. Kchibekov,
Givi D. Odishelashvili, Sergey A. Shashin,
Oksana A. Lutseva**

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. The purpose of the study: was to compare the concentrations of bacterial infection indicators lactoferrin (LF) and lactoferricin (LFC) in the blood serum and peritoneal exudate of patients with destructive forms of acute appendicitis after laparoscopic and laparotomic appendectomy. The concentrations of LF protein and LFC peptide were studied in blood and peritoneal exudate samples of 45 patients with destructive forms of acute appendicitis of varying severity after laparoscopic or laparotomic appendectomy. When studying the levels of LF and LFC in patients with acute destructive appendicitis, it was found that their levels differ from the donors' figures by 3 times for both LF and LFC. It was found that the concentrations of LF and LFC in patients with acute destructive appendicitis and appendicular peritonitis are 3 times higher than the donors' figures for both LF and LFC. As for the peritoneal exudate of patients with destructive forms of acute appendicitis, they were compared with the results of the same patients in the blood serum. In this case, a statistically significant excess of peritoneal concentrations over serum levels in patients with acute destructive appendicitis and appendicular peritonitis is characteristic only for LF (by 3–4 times), but not for LFC. Comparison of the levels of the two studied biochemical indicators in the blood serum and peritoneal exudate in patients with destructive forms of acute appendicitis after laparoscopic and laparotomic appendectomy options did not reveal a reliable relationship between LF and LFC and the type of appendectomy. Thus, tests for LF and LFC in patients with destructive forms of acute appendicitis are primarily closely related to the severity of patients with acute destructive appendicitis and appendicular peritonitis. The antibacterial properties of LF and LFC have been actively studied in recent years in emergency medicine for abdominal surgical infection. The fact is that a serious problem in antibacterial therapy of abdominal infection is the rapid development of resistance to known antibiotics, which requires the use of increasingly new classes of antibiotics and antiseptics and the development of new classes of antibacterial agents, including lactoferrin and its derivative lactoferricin. We have found that, despite the common nature of these substances, the mechanisms of action of the LF protein and LFC peptide on bacteria differ significantly, which is confirmed in our study using the example of studying both tests in destructive forms of acute appendicitis. LF in surgical abdominal infection primarily reflects various bactericidal and bacteriostatic effects of iron in the blood, intestines and abdominal cavity. The short peptide LFC is not associated with iron metabolism, which does not prevent this peptide, due to its unique amino acid composition, from exhibiting in the experiment even higher antimicrobial activity than LF.

Keywords: acute destructive appendicitis, options for appendectomy, test for lactoferrin, test for lactoferricin, in blood serum, peritoneal exudate

For citation: Yasnopolsky Yu. V., Kokhanov A. V., Zurnadzhlyants V. A., Kchibekov E. A., Odishelashvili G. D., Shashin S. A., Lutseva O. A. Test for the antimicrobial peptide lactoferricin in appendicitis and peritonitis. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (2): 111–119. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-111-119. (In Russ.).

Введение. Бактериальная абдоминальная инфекция у пациентов хирургических отделений при тяжелом течении осложняется перитонитом, сепсисом, инфекционно-токсическим шоком и полиорганной недостаточностью [1, 2]. Причинами неудовлетворительного прогноза и летального исхода пациентов с перитонитом являются различные факторы, к числу которых относятся не только особенности комплекса процедур лечебного воздействия, включая выбор подходящего данному пациенту варианта антибактериальной терапии, но и показатели, связанные со спецификой системно-воспалительных реакций макроорганизма пациента и особенностями самого инфекционного возбудителя абдоминальной патологии [3, 4]. Современные технологии хирургического лечения гнойной инфекции на фоне прогрессирующего нарастания антибиотикорезистентности нуждаются в новых решениях данной актуальной хирургической проблемы антибактериальной терапии. Одним из путей решения данной проблемы становится внедрение в хирургическую практику новых высокотехнологичных диагностических маркеров, отражающих состояние организма больного на различных этапах инфекционного процесса у хирургических пациентов [5–7].

К числу давно известных белков, не нашедших при открытии достойного применения в хирургии, относятся лизоцим и лактоферрин, белковые маркеры, проявляющие выраженную антибактериальную активность. Второе рождение железосодержащего белка лактоферрина (ЛФ) [8–10] связано с открытием в его составе короткого пептидного фрагмента с выраженной антибактериальной активностью, названного лактоферрицином (ЛФЦ) [11–13]. ЛФЦ в отличие от ЛФ не обладает специфической трехмерной структурой, связывающей железо,

но ЛФЦ содержит в своем составе уникальное сочетание положительно заряженных аминокислот, обеспечивающих способность этого пептида, контактировать с клеточной поверхностью бактериального липополисахарида и каким-то образом ее лизировать [14, 15]. Неизвестные на сегодняшний день причины обеспечивают ЛФЦ антимикробную способность во много раз превышающие антимикробную активность ЛФ, и позволяющую лизировать даже штаммы инфекций резистентных к общепринятым антибиотикам [16, 17].

Цель исследования – сравнение концентраций индикаторов бактериального инфицирования лактоферрина (ЛФ) и лактоферрицина (ЛФЦ) в сыворотке крови и перитонеальной экссудате у пациентов с деструктивными формами острого аппендицита при лапароскопическом и лапаротомическом вариантах аппендэктомии.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на базе хирургического отделения Александровской Мариинской областной клинической больницы г. Астрахани в 2021–2023 гг. Общая характеристика обследованных больных с деструктивными формами острого аппендицита трех степеней по полу и среднему возрасту представлена в таблице 1.

Таблица 1. Значения среднего возраста пациентов с деструктивными формами острого аппендицита различной степени тяжести в зависимости от пола и способа аппендэктомии
Table 1. Mean age values of patients with destructive forms of acute appendicitis of varying severity depending on gender and method of appendectomy

Группа	Всего	Муж.	Жен	Лапароскопия	Лапаротомия
Контроль (доноры)	$n = 40$ $32,0 \pm 1,3$	$n = 20$ $31,1 \pm 1,7$	$n = 20$ $32,9 \pm 1,9$	–	–
Больных с флегмонозным аппендицитом	$n = 20$ $35,6 \pm 2,5$	$n = 10$ $34,9 \pm 3,4$	$n = 10$ $36,2 \pm 3,9$	$n = 14$ $32,4 \pm 1,5$	$n = 6$ $42,8 \pm 7,1$
Больных с гангренозным аппендицитом	$n = 15$ $40,5 \pm 4,1$	$n = 6$ $40,7 \pm 7,0$	$n = 9$ $40,4 \pm 5,4$	$n = 10$ $34,5 \pm 2,6$	$n = 5$ $52,6 \pm 9,8$
Больных с аппендикулярным перитонитом	$n = 10$ $40,9 \pm 4,8$	$n = 5$ $39,4 \pm 5,4$	$n = 5$ $42,4 \pm 8,5$	$n = 2$ $28,5 \pm 2,5^*$	$n = 8$ $44,0 \pm 5,4^*$
Всего больных с аппендицитом	$n = 45$ $38,4 \pm 2,1$	$n = 21$ $37,6 \pm 2,8$	$n = 24$ $39,1 \pm 3,0$	$n = 26$ $32,9 \pm 1,3^*$	$n = 19$ $45,9 \pm 4,0^*$

Примечание: *отмечены статистически достоверные различия между группами с различным способом аппендэктомии ($p < 0,05$).

Note: *statistically significant differences were noted between groups with different methods of appendectomy ($p < 0,05$).

Группу исключения из исследования составили все случаи неосложненного (катарального) аппендицита, беременность 2–3 триместров, специфические (туберкулез, ВИЧ-инфекции, ЗППП) и хронические заболевания тяжелой степени. Оставшиеся после процедуры исключения 45 больных, как и все остальные пациенты хирургического отделения перед операцией проходили стандартный комплекс обязательных при деструктивных формах аппендицита клинических, инструментальных и лабораторных исследований и стандартная кратковременная предоперационная анестезиологическая подготовка. После чего методом слепой выборки или по обязательным показаниям выполняли лапароскопическую аппендэктомию (ЛСА) или открытую лапаротомную аппендэктомию (ЛТА). В случае развития распространенного аппендикулярного перитонита, осложненного парезом ЖКТ и септическим шоком, нами применялась только ЛТА.

Любой вариант операции (ЛСА или ЛТА) при аппендиците включал санацию и дренирование брюшной полости, и послеоперационную антибиотикотерапию. Забор перитонеального содержимого для бактериологического посева и специальных биохимических исследований на ЛФ и ЛФЦ проводился из брюшной полости во время операции или из установленных в брюшную полость дренажей. Возможное разведение перитонеального экссудата стандартизировали пересчетом по уровню сывороточного альбумина.

Концентрация ЛФ в пробах определялась набором реактивов для ИФА от производителя тест-систем предприятия Лактоферрин «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) с заявленной чувствительностью тест-системы 1 нг/мл. Концентрацию ЛФЦ определяли с помощью, разработанного авторами способа получения моноспецифических кроличьих антител к пептиду лактоферрицину человека (патент РФ № 2795322) [19]. На основе полученных моноспецифических антител к лактоферрицину человека авторами сконструирована тест-система для иммуноферментного анализа ЛФЦ с чувствительность теста 0,1 нг/мл на которую подана заявка на изобретение.

Следует отметить, что в предыдущих работах для клинического изучения концентраций ЛФЦ в биопробах различных биологических жидкостей, отобранных от пациентов различных групп, применялась сложная многоступенчатая процедура получения ЛФЦ, завершавшаяся спектрофотометрией каждой индивидуальной пробы [16, 18]. После разработки способа получения антител к ЛФЦ человека (патент РФ № 2795322), стало возможным определение ЛФЦ методом иммуноферментного анализа [19].

Выполненные патогистологические исследования апостериорно подтвердили у всех пациентов клинический диагноз деструктивного аппендицита.

Данное исследование одобрено Этическим комитетом Астраханский ГМУ (протокол № 23 от 30.11.2022 г.), а каждый участник эксперимента представил письменное информированное согласие.

В отличие от данных по возрасту пациентов, подчинявшихся в нашем исследовании закону нормального распределения и представленных в таблицах средними величинами и их ошибками средних величин. Данные по ЛФ и ЛФЦ не подчинялись закону нормального распределения, поэтому оценивались по непараметрическому критерию U Манна – Уитни, а в таблицах и рисунках представлены медианой (Me) и межквартильным размахом. Достоверность различия попарно сравниваемых групп вычисляли для $p < 0,05$ [20].

Результаты исследования и их обсуждение. Данные сравнение медиан и межквартильного размаха концентраций индикаторов бактериального инфицирования лактоферрина (ЛФ) и лактоферрицина (ЛФЦ) в сыворотках крови и перитонеальном экссудате у пациентов с деструктивными формами острого аппендицита различной степени тяжести представлены в таблице (табл. 2).

В сыворотке крови средние цифры в виде значений медианы во всех четырех группах пациентов с деструктивными формами острого аппендицита статистически значимо ($p < 0,05$) отличались от медианы в контрольной группе из 40 доноров как по ЛФ, так и по ЛФЦ.

В сыворотке крови пациентов с флегмонозным аппендицитом средние цифры в виде значений медианы составили по ЛФ 264 % от медианы в группе контроля и по ЛФЦ 204 % от медианы в группе контроля. В сыворотке крови пациентов с гангренозным аппендицитом средние цифры в виде значений медианы составили по ЛФ 386 % от медианы в группе контроля и по ЛФЦ 257 % от медианы в группе контроля. В сыворотке крови пациентов с аппендикулярным перитонитом средние цифры в виде значений медианы составили по ЛФ 431 % от медианы в группе контроля и по ЛФЦ 338 % от медианы в группе контроля (табл. 2).

В перитонеальном экссудате пациентов с флегмонозным аппендицитом средние цифры в виде значений медианы составили по ЛФ 381 % от медианы в сыворотке этих же пациентов и по ЛФЦ 133 % от медианы в сыворотке этих же пациентов. В перитонеальном экссудате пациентов с гангренозным аппендицитом средние цифры в виде значений медианы составили по ЛФ 320 % от медианы в сыворотке этих же пациентов и по ЛФЦ 128 % от медианы в сыворотке этих же пациентов. В перитонеальном экссудате пациентов с аппендикулярным перитонитом средние цифры в виде значений медианы составили по ЛФ 300 % от медианы в сыворотке этих же пациентов и по ЛФЦ 121 % от медианы в сыворотке этих же пациентов (табл. 2).

При сопоставлении концентраций ЛФ и ЛФЦ в зависимости от способа аппендэктомии нами получены следующие результаты (табл. 3, 4; рис. 1, 2).

Таблица 2. Значения медиан и межквартильного размаха концентраций индикаторов бактериального инфицирования лактоферрина (ЛФ) и лактоферрицина (ЛФЦ) в сыворотках крови и перитонеальном экссудате у пациентов с деструктивными формами острого аппендицита различной степени тяжести
Table 2. Values of medians and interquartile ranges of concentrations of bacterial infection indicators lactoferrin (LF) and lactoferricin (LFC) in blood serum and peritoneal exudate in patients with destructive forms of acute appendicitis of varying severity

Группа	ЛФ экс., нг/мл Me (25 и 75 %)	ЛФ сыв., нг/мл Me (25 и 75 %)	ЛФЦ экс., нг/мл Me (25 и 75 %)	ЛФЦ сыв., нг/мл Me (25 и 75 %)
Контроль (доноры), $n = 40$	–	1100 [938; 1250]	–	0,203 [0,117; 0,280]
Острый флегмонозный аппендицит, $n = 20$	11060 [#] [7730; 13850]	2900* [2138; 3638]	0,550 [0,203; 1,077]	0,415* [0,157; 0,657]
Острый гангренозный аппендицит, $n = 15$	13600 [#] [10360; 15540]	4250* [3400; 4850]	0,666 [0,390; 0,940]	0,522* [0,364; 0,717]
Аппендикулярный перитонит, $n = 10$	14200 [#] [10750; 16415]	4740* [2998; 5260]	0,829 [0,619; 1,168]	0,687* [0,592; 0,831]
Всего пациентов с деструктивным аппендицитом	12800 [#] [10040; 15620]	3450* [2430; 4650]	0,666 [0,287; 1,069]	0,522* [0,283; 0,775]

Примечание: *отмечены статистически достоверные различия с группой сравнения ($p < 0,05$); [#]достоверные различия между уровнями в сыворотке и перитонеальном экссудате ($p < 0,05$).

Note: *statistically significant differences with the comparison group were noted ($p < 0,05$); [#]significant differences between levels in serum and peritoneal exudate ($p < 0,05$).

Установлено, что медиан значений концентраций ЛФ и ЛФЦ у пациентов с острым деструктивным аппендицитом различной степени тяжести увеличиваются пропорционально степени тяжести состояния пациентов и в крови, и в перитонеальном экссудате [13, 16, 17].

При этом медианы концентраций ЛФ в перитонеальном экссудате от медиан их же сывороточных значений отличаются статистически достоверно в 3–4 раза.

В проведенном исследовании по всем 45 пациентам с деструктивными формами аппендицита уровни ЛФ в сыворотке и перитонеальном экссудате при ЛСА достоверно не отличались от результатов ЛТА (ЛФ в сыворотке и перитонеальном экссудате 26 пациентов Me = 3150 [2350; 4250] при ЛСА и 19 пациентов Me = 3650 [2565; 5070] при ЛТА (рис. 1).

В проведенном исследовании уровни ЛФЦ в сыворотке и перитонеальном экссудате при ЛСА достоверно не отличались от результатов ЛТА (ЛФЦ в сыворотке и перитонеальном экссудате 26 пациентов Me = 0,437 [0,266; 0,658] при ЛСА и 19 пациентов Me = 0,595 [0,347; 0,767] при ЛТА (рис. 1).

Таблица 3. Значения медиан и межквартильного размаха концентраций индикаторов бактериального инфицирования ЛФ и ЛФЦ в сыворотке крови у пациентов с деструктивными формами острого аппендицита в зависимости от способа хирургического лечения

Table 3. Values of medians and interquartile ranges of concentrations of bacterial infection indicators LF and LFC in blood serum and peritoneal exudate in patients with destructive forms of acute appendicitis depending on the method of surgical treatment

Группа	Способ аппендектомии					
	ЛСА			ЛТА		
	n	ЛФ сыв., нг/мл, Ме (25 и 75 %)	ЛФЦ сыв., нг/мл, Ме (25 и 75 %)	n	ЛФ сыв., нг/мл, Ме (25 и 75 %)	ЛФЦ сыв., нг/мл, Ме (25 и 75 %)
Острый флегмонозный аппендицит, n = 20	14	2900 [2138; 3638]	0,415 [0,166; 0,754]	6	2800 [2150; 3450]	0,408 [0,188; 0,587]
Острый гангренозный аппендицит, n = 15	10	4250* [3350; 4475]	0,548 [0,341; 0,644]	5	4150* [3650; 5150]	0,482 [0,411; 0,775]
Аппендикулярный перитонит, n = 10	2	4130* [3520; 4740]	0,719* [0,650; 0,787]	8	4740* [3120; 5305]	0,687* [0,570; 0,820]
Всего пациентов с деструктивным аппендицитом	26	3150 [2350; 4250]	0,437 [0,266; 0,658]	19	3650* [2565; 5070]	0,595* [0,347; 0,767]

Примечание: *отмечены статистически достоверные различия между группами с различным способом аппендектомии ($p < 0,05$).

Note: *statistically significant differences were noted between groups with different methods of appendectomy ($p < 0,05$).

Таблица 4. Значения медиан и межквартильного размаха концентраций индикаторов бактериального инфицирования ЛФ и ЛФЦ в перитонеальном экссудате у пациентов с деструктивными формами острого аппендицита в зависимости от способа хирургического лечения

Table 4. Values of medians and interquartile ranges of concentrations of bacterial infection indicators LF and LFC in peritoneal exudate in patients with destructive forms of acute appendicitis depending on the method of surgical treatment

Группа	Способ аппендектомии					
	ЛСА			ЛТА		
	n	ЛФ сыв., нг/мл, Ме (25 и 75 %)	ЛФЦ сыв., нг/мл, Ме (25 и 75 %)	n	ЛФ сыв., нг/мл, Ме (25 и 75 %)	ЛФЦ сыв., нг/мл, Ме (25 и 75 %)
Острый флегмонозный аппендицит, n = 20	14	11060 [8000; 13950]	0,550 [0,212; 1,020]	6	10960 [7940; 13800]	0,618 [0,223; 1,047]
Острый гангренозный аппендицит, n = 15	10	13800* [10400; 14890]	0,744* [0,344; 0,851]	5	12400* [10680; 16040]	0,603 [0,493; 1,025]
Аппендикулярный перитонит, n = 10	2	13590* [12045; 15135]	0,909* [0,756; 1,062]	8	14200* [11235; 16180]	0,829* [0,629; 1,119]
Всего пациентов с деструктивным аппендицитом	26	12140 [10070; 14890]	0,635 [0,297; 1,038]	19	13020* [9820; 15830]	0,821* [0,388; 1,047]

Примечание: *отмечены статистически достоверные различия между группами с различным способом аппендектомии ($p < 0,05$).

Note: *statistically significant differences were noted between groups with different methods of appendectomy ($p < 0,05$).

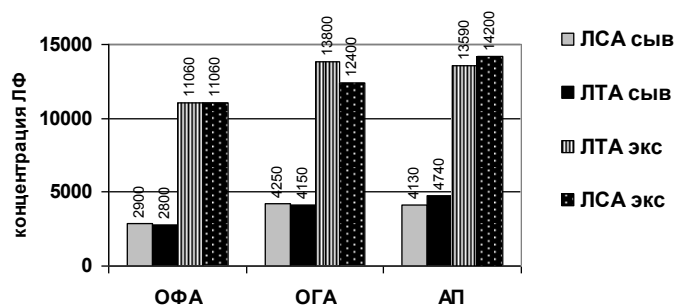


Рисунок 1. Уровни лактоферрина в сыворотке крови и перитонеальном экссудате пациентов при лапароскопическом и лапаротомическом вариантах аппендектомии пациентов с флегмонозным (ОФА), гангренозным (ОГА) аппендицитом и аппендикулярным перитонитом (АП)

Figure 1. Levels of lactoferrin in blood serum and peritoneal exudate of patients with laparoscopic and laparotomic appendectomy of patients with phlegmonous, gangrenous appendicitis and appendicular peritonitis

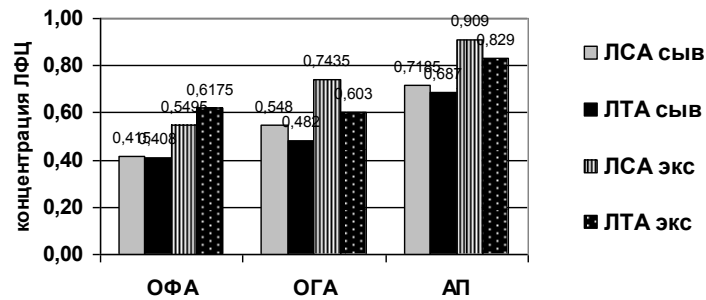


Рисунок 2. Уровни лактоферрина в сыворотке крови и перитонеальном экссудате пациентов при лапароскопическом и лапаротомическом вариантах аппендэктомии пациентов с флегмонозным (ОФА), гангренозным (ОГА) аппендицитом и аппендикулярным перитонитом (АП)

Figure 2. Levels of lactoferricin in the blood serum and peritoneal exudate of patients with laparoscopic and laparotomic appendectomy in patients with phlegmonous, gangrenous appendicitis and appendicular peritonitis

Заключение. Темой данной работы являлось сравнение концентраций индикаторов бактериального инфицирования ЛФ и ЛФЦ в крови и перитонеальном экссудате у пациентов с деструктивными формами острого аппендицита при лапароскопическом и лапаротомическом вариантах оперативного вмешательства. Обнаруженные нами различия по возрасту в группах пациентов, которым выполнялась ЛСА (28,5 лет) или ЛТА (44 года), свидетельствуют о сложностях лапароскопической процедуры в пожилом возрасте и предпочтении хирургов проводить у таких пациентов с аппендикулярным перитонитом надежную лапаротомическую процедуру.

По результатам ИФА в сыворотках крови всех групп пациентов с деструктивными формами острого аппендицита установлены статистические различия ($p < 0,05$) с контрольной группой доноров как по уровням лактоферрина, так и по уровням лактоферрина. При этом концентрации ЛФ и ЛФЦ у больных с острым деструктивным аппендицитом и аппендикулярным перитонитом выше цифр у доноров в 3 раза как по ЛФ, так и по ЛФЦ. Что касается перитонеального экссудата больных с деструктивными формами острого аппендицита, то они сопоставлялись с результатами в сыворотке крови одного и того-же пациента. При этом статистически достоверное превышение перитонеальных концентраций над сывороточными уровнями у больных с острым деструктивным аппендицитом и аппендикулярным перитонитом характерно только по ЛФ (в 3-4 раза), но не ЛФЦ. Сопоставление уровней двух изученных биохимических индикаторов в сыворотке крови и перитонеальном экссудате у пациентов с деструктивными формами острого аппендицита после лапароскопического и лапаротомического вариантов аппендэктомии не выявило достоверной связи ЛФ и ЛФЦ с вариантом аппендэктомии, и зависит только от степени тяжести состояния пациентов с острым деструктивным аппендицитом и аппендикулярным перитонитом.

Нами установлено, что, несмотря на общую природу белка ЛФ и пептида ЛФЦ, механизмы действия у ЛФ и ЛФЦ на бактерий существенно различаются, что и подтверждено в нашем исследовании на примере изучения обоих тестов при деструктивных формах острого аппендицита. ЛФ при хирургической абдоминальной инфекции прежде всего отражает различные бактерицидные и бактериостатические эффекты железа в крови, кишечнике и брюшной полости. Известно, что ЛФ является острофазным белком и естественно его концентрация в экссудате, как в месте наибольшей воспалительной реакции, должна быть выше, чем в сыворотке, что неоднократно подтверждено многочисленными исследованиями.

Короткий пептид ЛФЦ не связан с метаболизмом железа, что не мешает этому пептиду за счет его уникального аминокислотного состава, проявлять в эксперименте даже более высокую антимикробную активность, чем ЛФ. Однако, на сегодняшний день показатели ЛФ являются наиболее демонстративными маркером тяжести течения осложнений острого аппендицита в отличие от ЛФЦ, исследования которого пока далеки от полноценного практического применения. Дальнейшие исследования пептида ЛФЦ может иметь применение и в качестве антимикробных средств, и в качестве дифференциально-диагностического теста в ургентной абдоминальной хирургии.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

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 имени Н. И. Пирогова*. 2019. № 12. С. 74–83.
3. Затевахин И. И., Кириенко А. И., Кубышкин В. А. Абдоминальная хирургия. Национальное руководство. Краткое издание. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 912 с.
4. Савельев В. С., Гельфанд Б. Р., Филимонов М. И. Перитонит: Практическое руководство. Москва: Литтерра, 2006. 208 с.
5. Кчибеков Э. А., Луцева О. А., Мусагалиев А. А., Калиев А. В., Масленников И. Р. Разработка технологии дифференциальной диагностики абдоминальной хирургической патологии // *Фармацевтические науки: от теории к практике*. Астрахань: Астраханский государственный университет, 2016. С. 209–211.
6. Мусагалиев А. А., Кчибеков Э. А., Зурнаджьянц 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.
7. Лебедев Н. В., Климов А. Е., Черепанова О. Н., Бархударов А. А. Биомаркеры и индикаторы воспаления в диагностике и прогнозе абдоминального сепсиса // *Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова*. 2018. № 10. С. 92–98.
8. Зурнаджьянц В. А., Закаев К. Ю., Одишелашвили Г. Д., Кчибеков Э. А., Гвоздюк А. И., Коханов А. В., Воронкова М. Ю. Результаты диагностики и лечения больных с осложненным раком ободочной кишки с применением миниинвазивных методик // *Астраханский медицинский журнал*. 2018. Т. 13, № 4. С. 91–99. doi: 10.17021/2018.13.4.91.99.
9. 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. Т. 21, № 1. С. 98–103.
10. Алешина Г. М. Лактоферрин – эндогенный регулятор защитных функций организма // *Медицинский академический журнал*. 2019. Т. 19, № 1. С. 35–44. doi: 10.17816/MAJ19135-44.
11. Зурнаджьянц В. А., Кчибеков Э. А., Мусагалиев А. А., Коханов А. В. Способ диагностики абдоминальной хирургической инфекции // *Нестираемые скрижали: Сепсис et cetera*. Ярославль: Ярославский государственный медицинский университет, 2020. С. 374–376.
12. Заривчацкий М. Ф., Волков А. Г., Коробов В. П. Антимикробные препараты при лечении абдоминальных хирургических инфекций // *Пермский медицинский журнал*. 2013. Т. 30, № 2. С. 130–140.
13. Луцева О. А., Зурнаджьянц В. А., Кчибеков Э. А., Мусагалиев А. А., Коханов А. В. Возможности сывороточных индикаторных ферментов в дифференциальной диагностике атипичных форм острого аппендицита // *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2018. № 1. С. 54–55.
14. Фадеева Н. А., Корнеева И. А., Князев О. В., Парфенов А. И. Биомаркеры активности воспалительных заболеваний кишечника // *Терапевтический архив*. 2018. № 12. С. 107–111.
15. 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 // *Current Pharmaceutical Design*. 2018. Vol. 24, no. 10. P. 1067–1078. doi: 10.2174/1381612824666180327155929.
16. 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. № 5. С. 71–78. doi: 10.17513/spno.31082.
17. Зурнаджьянц В. А., Кчибеков Э. А., Коханов А. В., Луцева О. А., Куприянов А. В., Гасанов К. Г., Чукарев В. С. Антимикробный белок лактоферрин и пептид лактоферрицин в сыворотке крови и перитонеальном экссудате у больных с перитонитом // *Инфекции в хирургии*. 2022. Т. 20, № 2. С. 73–77.
18. Чукарев В. С., Луцева О. А., Коханов А. В., Закаев К. Ю., Серебряков А. А., Догадина А. О., Сайдулаева В. А., Мехтиев К. Н., Мулдашева Н. Г. Антимикробный пептид лактоферрицин в сыворотке крови и фекальной эмульсии у больных с ургентной хирургической патологией // *Современные проблемы науки и образования*. 2022. № 5. С. 91. doi: 10.17513/spno.32035.
19. Пат. РФ № 2795322. Способ получения моноспецифических антител к лактоферрицину человека / Коханов А. В., Луцева О. А., Голубкина С. А., Сайдулаев В. А., Мулдашева Н. Г.; патентообладатель ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ». 2023. Бюл. № 13.
20. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. Москва: Медиа Сфера, 2002. 312 с.

References

1. Gelfand B. R., Kirienko A. I., Dibirov M. D., Khachatryan N. N. Abdominal infection and sepsis. *Infektsii v khirurgii = Infections in Surgery*. 2017; 15 (3–4): 1–27. (In Russ.).
2. Dibirov M. D., Khachatryan N. N., Isaev A. I., Karsotyan G. S., Alimova E. E., Kostyuk E. A. New possibilities of antibacterial therapy of intra-abdominal infections caused by multiresistant microbial flora. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N. I. Pirogova = Surgery. Journal named after N. I. Pirogov*. 2019; 12: 74–83. (In Russ.).
3. Zatevakhin I. I., Kirienko A. I., Kubyshkin V. A. *Abdominal surgery. National Guide. Short edition*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016: 912 p. (In Russ.).
4. Savel'yev V. S., Gel'fand B. R., Filimonov M. I. *Peritonit: Prakticheskoye rukovodstvo = Peritonitis: A Practical Guide*. Moscow: Litterra; 2006: 208 p. (In Russ.).
5. Kchibekov E. A., Lutseva O. A., Musagaliev A. A., Kaliev A. V., Maslennikov I. R. Development of technology for differential diagnosis of abdominal surgical pathology. *Farmatsevticheskiye nauki: ot teorii k praktike = Pharmaceutical sciences: from theory to practice*. Astrakhan: Astrakhan State University; 2016: 209–211. (In Russ.).
6. Musagaliev A. A., Kchibekov E. A., Zurnadzhlyants V. A., Lutseva O. A., Kokhanov A. V. Comparative efficacy of some modern biochemical markers in assessing the severity of peritonitis. *Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii = Bulletin of Surgical Gastroenterology*. 2018; 1: 56. (In Russ.).
7. Lebedev N. V., Klimov A. E., Cherepanova O. N., Barkhudarov A. A. Biomarkers and indicators of inflammation in the diagnosis and prognosis of abdominal sepsis. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N. I. Pirogova = Surgery. Pirogov Journal*. 2018; 10: 92–98. (In Russ.).
8. Zurnadzhlyants V. A., Zakaev K. Yu., Odishelashvili G. D., Kchibekov E. A., Gvozdyuk A. I., Kokhanov A. V., Voronkova M. Yu. Results of diagnostics and treatment of patients with complicated colon cancer using minimally invasive techniques. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2018; 13 (4): 91–99. doi: 10.17021/2018.13.4.91.99. (In Russ.).
9. Mikhailichenko V. Yu., Trofimov P. S., Kchibekov E. A., Samarin S. A., Topchiev M. A., Birkun A. A. Evaluation of the dynamics of the level of lactoferrin in blood serum in postoperative monitoring of patients operated on for widespread peritonitis. *Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik = Tauride Medical and Biological Bulletin*. 2018; 21 (1): 98–103. (In Russ.).
10. Aleshina G. M. Lactoferrin – an endogenous regulator of the protective functions of the organism. *Meditsinskiy akademicheskiy zhurnal = Medical Academic Journal*. 2019; 19 (1): 35–44. doi:10.17816/MAJ19135-44. (In Russ.).
11. Zurnadzhlyants V. A., Kchibekov E. A., Musagaliev A. A., Kokhanov A. V. A method for diagnosing abdominal surgical infection. *Nestirayemyye skrizhali: Sepsis et cetera = Indelible Records: Sepsis et Cetera*. Yaroslavl: Yaroslavl State Medical University; 2020: 374–376. (In Russ.).
12. Zarivchatsky M. F., Volkov A. G., Korobov V. P. Antimicrobials in the treatment of abdominal surgical infections. *Permskiy meditsinskiy zhurnal = Perm Medical Journal*. 2013; 30 (2): 130–140. (In Russ.).
13. Lutseva O. A., Zurnadzhlyants V. A., Kchibekov E. A., Musagaliev A. A., Kokhanov A. V. Possibilities of serum indicator enzymes in the differential diagnosis of atypical forms of acute appendicitis. *Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii = Bulletin of Surgical Gastroenterology*. 2018; 1: 54–5. (In Russ.).
14. Fadeeva N. A., Korneeva I. A., Knyazev O. V., Parfenov A. I. Biomarkers of inflammatory bowel disease activity. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2018; 12: 107–111. (In Russ.).
15. 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. *Current Pharmaceutical Design*. 2018; 24 (10): 1067–1078. doi: 10.2174/1381612824666180327155929.
16. Serebryakov A. A., Kokhanov A. V., Lutseva O. A., Taspenova G. K., Muldasheva N. R. Lactoferrin and lactoferricin in urine and feces in patients with urgent urological and surgical pathology. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2021; 5: 71–78. doi: 10.17513/spno.31082. (In Russ.).
17. Zurnadzhlyants V. A., Kchibekov E. A., Kokhanov A. V., Lutseva O. A., Kupriyanov A. V., Gasanov K. G., Chukarev V. S. Antimicrobial protein lactoferrin and peptide lactoferricin in blood serum and peritoneal exudate in patients with peritonitis. *Infektsii v khirurgii = Infections in Surgery*. 2022; 20 (2): 73–77. (In Russ.).
18. Chukarev V. S., Lutseva O. A., Kokhanov A. V., Zakaev K. Yu., Serebryakov A. A., Dogadina A. O., Saidulaeva V. A., Mehtiev K. N., Muldasheva N. G. Antimicrobial peptide lactoferricin in blood serum and fecal emulsion in patients with urgent surgical pathology. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2022; 5: 91. doi: 10.17513/spno.32035. (In Russ.).
19. Kokhanov A. V., Lutseva O. A., Golubkina S. A., Saidulaeva V. A., Muldasheva N. G. Patent RF № 2795322. *Sposob polucheniya monospetsificheskikh antitel k laktoferritsinu cheloveka = Patent RF, No. 2795322*. 2023. Method for obtaining monospecific antibodies to human lactoferricin. (In Russ.).
20. 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*. Moscow: Media Sphere; 2002: 312 p. (In Russ.).

Информация об авторах

Ю. В. Яснопольский, аспирант, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: yasnopolskiy@inbox.ru.

А. В. Кокханов, доктор медицинских наук, профессор кафедры фундаментальной химии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: kokhanov@mail.ru.

В. А. Зурнадзьянц, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: zurviktor@yandex.ru.

Э. А. Кчибеков, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: eldar2376@mail.ru.

Г. Д. Одишелашвили, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней стоматологического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: givi64@mail.ru.

С. А. Шашин, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней стоматологического факультета, Астрахань, Россия, e-mail: shashin_sergey@mail.ru.

О. А. Луцева, кандидат медицинских наук, соискатель кафедры хирургических болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: oksjarikova@mail.ru.

Information about the authors

Yu. V. Yasnopolskiy, postgraduate student, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: yasnopolskiy@inbox.ru.

A. V. Kokhanov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: kokhanov@mail.ru.

V. A. Zurnadzhyants, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: zurviktor@yandex.ru.

E. A. Kchibekov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: eldar2376@mail.ru.

G. D. Odishelashvili, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: givi64@mail.ru.

S. A. Shashin, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department, Astrakhan, Russia, e-mail: shashin_sergey@mail.ru.

O. A. Lutseva, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: oksjarikova@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 17.01.2024; одобрена после рецензирования 14.02.2024; принята к публикации 04.03.2024.

The article was submitted 17.01.2024; approved after reviewing 14.02.2024; accepted for publication 04.03.2024.