

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ В КРОВИ УРОВНЯ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА И ЛАКТОФЕРРИНА ПРИ ДЕСТРУКТИВНЫХ ФОРМАХ ОСТРОГО КАЛЬКУЛЕЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТА

Хайдаров Фаррух Нуриддинович¹, Хамдамов Бахтиёр Зарифович², Мусоев Тохир Яхёевич¹, Хамдамов Алишер Бахтиёрович².

Бухарский филиал Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи¹,
Бухарский Государственный медицинский институт².

✓ Резюме

Изучено диагностическая значимость прокальцитонина и лактоферрина при деструктивных формах острого калькулезного холецистита. Обследованы 91 пациентом острой формой калькулезного холецистита, которые были разделены на 2 возрастные группы; 1-группа (48) пациенты до 65 лет, 2 группа (43) пациенты старше 65 лет. Содержание лактоферрина и прокальцитонина в сыворотке крови изучены методом иммуноферментного анализа в нг/мл коммерческими тест-системами ЗАО «Вектор-Бест». Сравнительный анализ динамического исследования показал чёткую зависимость концентрации прокальцитонина и лактоферрина в крови со степенью деструктивного процесса в стенке желчного пузыря, которая была более выраженной у больных старше 65 лет. Доказано высокая информативная ценность исследований содержания прокальцитонина и лактоферрина в сыворотке крови у больных для диагностики деструктивных форм острого калькулезного холецистита.

Ключевые слова: деструктивный холецистит, лактоферрин, прокальцитонин

ЎТКИР ТОШЛИ ДЕСТРУКТИВ ХОЛЕЦИСТИТДА ҚОНДАГИ ПРОКАЛЬЦИТОНИН ВА ЛАКТОФЕРИН МИҚДОРИНИ АНИҚЛАШНИНГ ДИАГНОСТИК АҲАМИЯТИ

Ҳайдаров Фаррух Нуриддинович¹, Хамдамов Бахтиёр Зарифович², Мусоев Тохир Яхёевич¹, Хамдамов Алишер Бахтиёрович².

Республика шошилишч тиббий ёрдам илмий маркази Бухоро филиали¹, Бухоро давлат тиббиёт институти².

✓ Резюме

Прокальцитонин ва лактофериннинг ўткир деструктив калькулёз холецистит тахисотидаги аҳамияти ўрганилди. Ўткир калькулёз холецистит билан оғриган 91 нафар бемор ёш жиҳатдан 2 гуруҳга бўлиб ўрганилди: 1 гуруҳ 48 та бемор 65 ёшгача бўлганлар; 2 чи гуруҳдаги 43 та беморнинг ёшлари 65 дан юқори бўлганлар. Қон зардобидидаги лактоферин ва прокальцитонин миқдори ИФА усулида нг/мл ўлчам бирлигида ЗАО «Вектор-Бест». Динамик текиширув натижаларига асосланиб ҳулоса қилиш мумкинки прокальцитонин ва лактофериннинг қон зардобидидаги миқдорининг ўзгариши ўт пуфаги деворидаги деструктив ўзгаришлар ҳажмига мос равишда 65 ёшдан юқори бўлган беморларда кузатилиши аниқланди. Қон зардобидидаги прокальцитонин ва лактоферин миқдорини аниқлаш ўткир калькулёз деструктив холециститни тахислашда юқори информатив аҳамиятга эга.

Калит сўзлар: деструктив холецистит, лактоферин, прокальцитонин.

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF DETERMINING THE LEVEL OF PROCALCITONIN AND LACTOFERRIN IN THE BLOOD IN DESTRUCTIVE FORMS OF ACUTE CALCULOUS CHOLECYSTITIS

Xaydarov Farrux Nuritdinovich¹, Xamdamov Baxtiyor Zarifovich², Musoyev Tohir Yaxyoyevich¹, Xamdamov Alisher Baxtiyorovich².

Bukhara branch of the Republican Scientific Center of Emergency Medical Care¹, Bukhara State Medical Institute².

✓ Resume

The diagnostic significance of procalcitonin and lactoferrin in destructive forms of acute calculous cholecystitis has been studied. 91 patients with acute calculous cholecystitis were examined, who were divided into 2 age groups; group I (48) patients under 65 years of age, group 2 (43) patients over 65 years of age. The content of lactoferrin and procalcitonin in blood serum was studied by the method of enzyme immunoassay in ng/ml by commercial test systems of Vector-Best CJSC. A comparative analysis of the dynamic study showed a clear dependence of the concentration of procalcitonin and lactoferrin in the blood with the degree of destructive process in the gallbladder wall, which was more pronounced in patients older than 65 years. The high informative value of studies of the content of procalcitonin and lactoferrin in the blood serum of patients for the diagnosis of destructive forms of acute calculous cholecystitis has been proved.

Key words: *destructive cholecystitis, lactoferrin, procalcitonin*

Актуальность

Желчекаменная болезнь и острый калькулёзный холецистит являются одними из наиболее распространённых заболеваний органов пищеварения [6,8,14,15,16,19]. В последнее время с увеличением продолжительности жизни населения, при этом как у нас в Республике, так и за рубежом возрастает число больных нуждающихся в стационарном лечении с диагнозом острый калькулёзный холецистит, в том числе и пациентов пожилого и старческого возраста. Анализ литературных источников указывает, что до в пределах от 27,0 до 32,0% деструктивных процессов в желчном пузыре протекают латентно и диагностируются при уже развившихся осложнениях [4,25]. Между тем, успехи консервативного и хирургического лечения больных деструктивными формами холецистита зависят от точности своевременной диагностики патологических изменений стенки желчного пузыря, которые определяют тактику лечения и срочность выполнения оперативного вмешательства. Как известно для объективной оценки патологических изменений стенки желчного пузыря с высокой степенью информативности применяется ультразвуковое исследование и

компьютерная томография [1,2,9,20]. Основными недостатками компьютерных томографических методик диагностики являются: нежелательная лучевая нагрузка на пациента, необходимость наличия специально обученного персонала, трудоемкость процесса обработки результатов, громоздкость и высокая стоимость оборудования, и как следствие, дороговизна исследования, отсутствие оборудования в районных клиниках и стационарах, куда наиболее часто госпитализируются больные с острым калькулёзным холециститом [3,5,10,22]. Патогенетический подход к лечению острого калькулёзного холецистита и его осложнений требует всё новых и инновационных методов оценки изменения гомеостаза при этих заболеваниях позволяющие определить начинающиеся необратимые изменения в ткани желчного пузыря приводящие в последующем его некрозу и развитию деструктивных, а также осложнённых форм заболевания. Все вышеизложенное свидетельствуют о целесообразности использования более доступных диагностических маркеров воспаления, указывающих на начало развития процессов деструкции в желчном пузыре при остром холецистите у больных

пожилого и старческого возраста, что в свою очередь позволит провести дифференцированный подход к выбору хирургического метода лечения [7,11,12,13,17,18,21,23,24].

Цель исследования: оптимизация методов ранней диагностики начавшегося процесса деструкции в тканях желчного пузыря при остром калькулезном холецистите.

Материал и методы

Для проведения данного исследования после постановки диагноза были обследованы 91 пациент с острым калькулезным холециститом, из них 57 - женщин, 34 - мужчин. Пациенты были разделены на 2 возрастные группы; I-группа (48) больных в возрасте до 65 лет, II-группа (43) больных в возрасте старше 65 лет. В качестве контроля исследовалась сыворотка 15 добровольцев в возрасте от 50 до 70 лет, не страдающих желчнокаменной болезнью и не имеющих на момент исследования клинических проявлений каких-либо воспалительных процессов. До суточная госпитализация с начала возникновения заболевания имела место у 45 (49,45%) больных, причем большая часть из них (62,3%) поступили до 12 часов от начала заболевания. При этом общий процент поздней госпитализации (после 12 часов) составил 37,7% в основной группе, что не могло не отразиться на частоте осложненных форм заболевания. Всем больным при поступлении в стационар и, при необходимости, в динамике выполнялось ультразвуковое исследование органов брюшной полости на аппаратах Esaote - MyLab™X6» (Италия) или «Mindray M5» (Китай) при помощи конвексных датчиков с частотой 3,5 МГц, 7,5 МГц. Производилась оценка состояния печени, желчного пузыря, внепеченочных желчных ходов и поджелудочной железы. По данным ультразвукового исследования, (УЗИ) калькулезный холецистит выявлен у 100 % больных. Распределение больных в зависимости от формы воспаления - желчного пузыря и наличия экстравезикальных осложнений показало существенные различия структуры патологии в сравниваемых группах. Так, катаральный холецистит у больных встречался в 3,5 раза реже, чем частота

деструктивного холецистита при отсутствии вне пузырных осложнений. Наиболее часто сопутствующая патология представляла сочетание артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца с сахарным диабетом и ожирением. Наличие патологии двух и более органов или систем отмечено у 92 % больных основной группы, что не могло не повлиять на особенности клинического течения основного заболевания и прогноз у пациентов различных возрастных категорий. Из общеклинических данных исследовали показатели периферической крови (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, лейкоцитарная формула) Из числа классических биохимических показателей определяли уровень белка, протромбинового индекса, мочевины, креатина, билирубина, щелочной фосфатазы, содержание калия и натрия. Все исследования проводились при поступлении в стационар, а также в 1-3 сутки послеоперационного периода. Всем больным вне зависимости от тяжести состояния после короткой предоперационной подготовки в экстренном порядке по выполняли оперативное вмешательство, холецистэктомия и дренирование брюшной полости. Концентрацию лактоферрина и прокальцитонина в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа в нг/мл коммерческими тест-системами ЗАО «Вектор-Бест».

Результат и обсуждение

Проведенные нами морфологические исследования выявили различное соотношение иммунокомпетентных клеток в ткани желчного пузыря при катаральном и деструктивном холецистите: флегмонозной и гангренозной. На основе морфологических особенностей выяснилось затруднительность диагностики и определения хирургической тактики за короткий промежуток времени при ведении данного контингента больных в стационаре, то есть определения сроков постановки показаний к экстренной операции. Между тем, анализ литературных источников за последнее 5 лет показал, что при диагностике многих деструктивных состояний хорошо зарекомендовал себя прокальцитонин и лактоферрин, который,

по мнению многих исследователей, указывают на высокую диагностическую их значимость.

Как показывают полученные результаты исследований, представленной в таблице 1, динамика содержания прокальцитонина и лактоферрина в сыворотке крови имеет своеобразный характер изменений. При этом, необходимо отметить, что содержание прокальцитонина в сыворотки крови здоровых людей составляет менее 0,1 нг/мл. У больных 1 группы, с катаральной формой холецистита уровень прокальцитонина был достоверно повышен в несколько сот раз выше контрольных величин. Такое достоверное повышение уровня прокальцитонина можно согласовать с повышением уровней провоспалительных цитокинов, которое было представлено в предыдущей работе. Схожая динамика было отмечено и в показателях прокальцитонина у пациентов 2 группы, но при этом данный показатель превысил исходный уровень в несколько тысячи раз. По мнению некоторых исследователей, резкое повышение уровня прокальцитонина в крови свидетельствует о

возможности развития септического состояния у данного контингента больных и является неблагоприятным прогностическим критерием, так как в данной ситуации стимулятором синтеза прокальцитонина являются бактериальные эндотоксины. При деструктивной форме холецистита, изучаемый показатель также имел динамику повышения в сыворотке крови у 1 и 2 групп обследуемых лиц, но при этом выявленные цифровые показатели намного превысили данные больных катаральной формой калькулезного холецистита. Выявленные показатели прокальцитонина в двух группах больных различной формой холецистита и возраста указывало на системный характер проявлений воспалительного процесса, которая могла перейти на выраженный воспалительный и деструктивный процесс и закончится различными тяжелыми осложнениями. Как видно из представленных результатов исследований, данное клиническое состояние было резко выражено у больных 2 группы с деструктивными формами холецистита.

Таблица 1

Сравнительная оценка содержания прокальцитонина и лактоферрина в крови у пациентов с деструктивными формами острого калькулезного холецистита

Показатели	Контрольная группа (n =15)		Пациенты до операции	
			I-группы (n =38)	II-группы (n =23)
Прокальцитонин нг/мл	0,005±0,0001	КХ	0,123±0,01*	3,08±0,26*
		ДХ	1,012±0,08*	8,08±0,67*
Лактоферрин нг/мл	253,71±16,84	КХ	414,56±16,73	1618,79±19,78*
		ДХ	2173,14±19,56*	2968,79±31,83*

Примечание: *-достоверность различий ($P<0,05$), катаральный холецистит (КХ), деструктивный холецистит (ОФХ, ОГХ)

Также нами было проведено исследование уровня лактоферрина в сыворотке больных острым холециститом различной степени тяжести и пациентов различного возраста, которое показало на четкую зависимость концентрации лактоферрина от степени процесса

деструкции в стенке желчного пузыря. Как известно, лактоферрин участвует в удержании нейтрофилов в воспалительном очаге (2,11). При чрезмерно длительной персистенции нейтрофильной фазы возникает реальная угроза гнойного расплавления ткани и развития абсцессов.

Кроме того, лактоферрин связывает липополисахариды (ЛПС) бактериальных стенок, а входящая в состав белка окисленная форма железа инициирует их перекисное окисление. Это приводит к изменению мембранной проницаемости и последующему лизису клеток [12,13,17].

Как видно из полученных результатов исследований, представленной в таблице 1, содержание лактоферрина в сыворотке крови имело своеобразный характер в зависимости от тяжести заболевания и возраста пациентов. Так, у больных 1 группы с катаральной формой холецистита при поступлении в стационар отмечено повышение уровня лактоферрина в 1,6 раза, тогда как у больных 2 группы она превысила контрольные значения здоровых лиц в 6,4 раза. Необходимо отметить, что при деструктивной форме холецистита, показатели лактоферрина в сыворотке крови находились на более высоких значениях, относительно показателей контрольных значений. Так, у больных 1 группы она превысила исходный показатель в 8,6 раза, тогда как у больных 2 группы - в 11,8 раз. Высокая концентрация ЛФ, возможно, влияет на смену клеточных фаз в очаге острого воспаления, замедляя смену полиморфноядерных лейкоцитов популяцией моноцитов - макрофагов. В последнее время обнаружен целый ряд агентов, которые, могут стимулировать экспрессию гена ЛФ, к их числу которых

относятся бактериальными липополисахаридами (LPS). Следовательно, высокие значения лактоферрина у обследуемых пациентов, особенно, деструктивной формой заболевания сопровождается сменой клеточных фаз в очаге воспаления, где персистенция нейтрофильной фазы приводит к деструкции и гнойному расплавлению ткани.

Следовательно, успех в лечении больных острым калькулёзным холециститом зависит от точности своевременной диагностики начавшихся патологических изменений стенки желчного пузыря, которые определяют тактику лечения и срочность выполнения оперативного вмешательства.

Выбор хирургического пособия в данной ситуации, по-видимому, должен определяться прежде всего его влиянием на организм и, в частности, на исходные системные нарушения. В этой связи дальнейшие наши исследования были направлены на оценку выявленных отклонений изучаемых показателей крови в зависимости от срока давности оперативного вмешательства. Анализ полученных результатов исследований показали, что после первичной холецистэктомии имевшиеся исходные нарушения в первые сутки после операции усугубляются, особенности у пациентов 2 группы.

Таблица 2

Сравнительная оценка содержания прокальцитонина и лактоферрина в крови у пациентов с деструктивными формами острого калькулёзного холецистита до и после операции на 1 сутки

Показатели		Пациенты 1-группы (n=38)		Пациенты 2-группы (n=23)	
		1 сутки после операции			
		до	после	до	после
Прокальцитонин нг/мл	КХ	0,123±0,01	0,178±0,02	3,08±0,26	5,12±0,41*
	ДХ	1,012±0,08	1,164±0,15	8,08±0,67	13,51±1,18*
Лактоферрин нг/мл	КХ	414,61±12,73	509,56±14,52	1618,79±14,96	1802,34±17,43
	ДХ	2173,12±17,56	2373,14±19,14	2968,53±21,83	3209,81±24,52

Примечание: *- достоверность различий $P < 0,05$, катаральный холецистит (КХ), деструктивный холецистит (ОФХ, ОГХ)

При этом уровень прокальцитонина в крови на 1 сутки после операции у пациентов 1 группы при различных формах заболевания незначительно повышается. Во второй группе пациентов, значения прокальцитонина повышалось достоверно. Так, если до операции уровень прокальцитонина в крови у больных катаральным холециститом была равна $3,08 \pm 0,26$ нг/мл, то через сутки, она была равна $5,12 \pm 0,41$ нг/мл. У пациентов 2 группы деструктивной формой холецистита изучаемый показатель также был выше исходных значений относительно дооперационных показателей на 65,7%.

Более выраженная динамика отмечено относительно показателей- лактоферрина в крови у обследуемых больных. Так, если у больных 1 группы изучаемый показатель при катаральном холецистите превысил исходные значения в среднем на 23%, то при деструктивных формах она повысилась относительно исходных значений всего на 9%. У больных 2 группы уровень

лактоферрина в крови у больных катаральной формой заболевания была выше исходных цифр в среднем на 12%, у больных деструктивной формой – на 8%.

На 3 сутки послеоперационного периода отмечалось стабилизация состояния у большинства больных 1 группы больных в среднем у 78 %, тогда как у больных 2 группы у 47 % больных. Проведенные биохимические исследования крови у обследуемых пациентов различной формой заболевания показало, что у больных 1 группы, с катаральным холециститом наблюдается снижение уровня прокальцитонина в крови в 1,3 раза, у больных деструктивной формой заболевания в 3,6 раза. У больных 2 группы наблюдалось своеобразная картина, обусловленная с возрастом пациентов. Так, уровень прокальцитонина у пациентов катаральной холециститом снизилось на 29% тогда как у больных с деструктивной формой заболевания в 2 раза.

Таблица 3

Сравнительная оценка содержания прокальцитонина и лактоферрина в крови у пациентов с деструктивными формами острого калькулезного холецистита до и после операции на 3 сутки

Показатели		Пациенты 1-группы(n=38)		Пациенты 2-группы(n=23)	
		3 сутки после операции			
		до	после	до	после
Прокальцитонин нг/мл	КХ	0,123±0,01	0,098±0,02*	3,08±0,26	2,19±0,21*
	ДХ	1,012±0,08	0,278±0,03*	8,08±0,67	4,02±0,37*
Лактоферрин нг/мл	КХ	414,42±12,73	303,56±11,68	1618,79±14,96	519,27±13,69*
	ДХ	2173,02±19,56	619,14±14,56	2968,79±21,83	885,14±17,13

Примечание: *- достоверность различий ($P < 0,05$), катаральный холецистит (КХ), деструктивный холецистит (ОФХ, ОГХ)

Как видно из представленной результатов исследований (таблица 3), динамика лактоферрина в крови у обследуемых пациентов на 3 сутки после операции имела своеобразный характер. Так у пациентов 1 группы с катаральным холециститом отмечено снижение уровня лактоферрина на 27% от исходных значений, тогда как у больных деструктивной формой заболевания она снизилась относительно дооперационных

показателей в 3,5 раза. У больных 2 группы с катаральным холециститом, уровень лактоферрина на 3 сутки после операции снизился в 3,1 раза. Схожая динамика наблюдалось у больных с деструктивным холециститом, где изучаемый показатель был ниже дооперационных величин в 3,4 раза. Таким образом, полученные результаты исследований указывают, что имеется четкая зависимость концентрации прокальцитонина и лактоферрина в крови

от степени развития процесса деструкции в тканях желчного пузыря, которая более выражена у больных 2 группы относительно показателей лактоферрина в крови.

Выводы

1. Выраженность клинико-лабораторных проявлений острого калькулёзного холецистита находится в прямо пропорциональной зависимости от степени морфологических изменений в стенке желчного пузыря, где наиболее выраженное течение наблюдается при деструктивном холецистите.

2. Следует отметить, что у больных пожилого возраста острый калькулёзный холецистит протекает более выраженными результатами лабораторных показателей, что обусловлено снижением общей реактивности организма, наличием сопутствующих заболеваний. Поэтому всем больным с острым калькулёзным холециститом для решения вопроса оперативного вмешательства, необходимо провести лабораторное исследование, где наиболее информативным методом ранней диагностики начала развития и маркёром деструкции в стенке желчного пузыря является высокие содержания уровней прокальцитонина и лактоферрина в сыворотке крови.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- Adamyan A.I., Gulyayev A.A., Ivanina T.A. i dr. Ostrofaznyy otvet i belki plazmy krovi pri ostrom kholetsistite. Klin. lab. diagnostika. - 1997. - №11. - S.8-10;
- Aleshkin V.A., Novikova L.I., Lyutov A.G. i dr. Belki ostroy fazy i ikh klinicheskoye znachenie. Klin. med. - 1988. - №8. - S.39-48;
- Aleshina G.M., Kokryakov V.N., Shamova O.V., Orlov D.S., Andreyeva Yu.V. Sovremennaya kontseptsiya ob antimikrobnym peptidam kak molekulyarnyy faktorakh immuniteta. Meditsinskiy akademicheskiy zhurnal. 2010; (4): 149-160.
- Bokeriya L.A., Golukhova Ye.Z., Chichkova M.A. Ostrofazovyye markery patologicheskogo protsessa v prognozirovanii kharaktera klinicheskogo techeniya eksudativnogo perikardita posle kardiokhirurgicheskikh vmeshatel'stv. Sovrem. meditsina: teoriya i praktika. - 2004. - №4. - S.2-8
- Belaya O.L., Fomina I.G., Bayder L.M. i dr. Vliyaniye bioflavonoida dikvertina na antioksidantnyuyu sistemu tseruloplazmin/transferrin i perekisnoye okisleniye lipidov u bol'nykh stabil'nyimi formami ishemicheskoy bolezni serdtsa s dislipidemiye. Klin. med. - 2006.- №7. - S.46-50
- Borisov A.Ye., Zemlyanoy V.P., Levin L.A. i dr. Sovremennoye sostoyaniye problemy lecheniya ostrogo kholetsistita // Vestnik khirurgii im. Grekova. 2001. T.160, №6. S.92-95
- Vorotnikova T.A., Nozdrina Ye.N., Telepova I.B., Shatova T.N. Laktoferrin v syvorotke krovi zhenshchin vo vremya beremennosti. Novosti «Vektor-Best. 2012; 65 (3): 10-12.
- Kuznetsov N.A., Aronov L.S, Kharitonov S.V. i dr. Vybor taktiki, srokov i metoda provedeniya operatsii pri ostrom kholetsistite // Khirurgiya. 2003. №5. S.35-40
- Kchibekov E.A., Nikulina D.M, Kokhanov A.V., Kutukov V.Ye. Ostrofazovyye belki v diagnostike ostrogo kholetsistita. //Materialy 79-y itogovoy nauchno-prakticheskoy konferentsii sotrudnikov akademii, vrachey goroda i oblasti po aktual'nyim problemam meditsinskoy nauki i biologii. - Astrakhan', 2002. - S. 70-74
- Kchibekov E.A., Oganessian A.A., Nikulina D.M., Kutukov V.Ye., Kriventsev YU.A. Monitoring ostrofazovykh belkov pri kholetsistitakh //Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii i shkoly-seminara dlya molodykh uchenykh s mezhdunarodnym uchastiyem. «Sovremennyye dostizheniya fundamental'nykh nauk v reshenii aktual'nykh problem meditsiny». - Astrakhan'-Moskva, 2004.-S. 106-109
- Ilyukovich G.V., Smirnova L.A. Ferroproteiny kak markery sistemnogo vospalitel'nogo otveta pri ostrom rasprostranennom peritonite. Vestsi NAN Belarusi Ser. med-biyal. navuk. - 2002. - №2. - S.23-25
- Makeyeva I.M., Smirnova T.N., Chernousov A.D., Romanchenko A.I., God'dman I.L., Sadchikova Ye.R. Primeneniye laktoferrina v kompleksnom

- lechenii stomatologicheskikh zabolevaniy (obzor literatury). Stomatologiya. 2012; (4): 66-71.
13. Polucheniye rekombinantnogo laktoferrina cheloveka iz moloka koz-produktentov i yego fiziologicheskkiye efekty / V. S. Lukashevich [i dr.] // Doklady NAN Belarusi. 2016. - T. 60, №1. - S.72-81.
 14. Khamdamov B.Z., Davlatov S.S., Khaydarov F.N., Khamdamov I.B. Optimizatsiya khirurgicheskogo lecheniya ostrogo kal'kuloznogo kholetsistita, oslozhnennogo gnoynym kholangitom. Doktor akhborotnomasi 2021, № 3, - S.116-119. DOI: 10.38095/2181-466X-20211003-116-119
 15. Khamdamov B.Z., Mirkhodzhayev I.A., Khaydarov F.N., Khamdamov I.B. Differentsirovanny podkhod v khirurgicheskoy lechenii ostrogo kal'kuloznogo kholetsistita oslozhnennogo gnoynym kholangitom. Vestnik TMA №4, 2021. -S.-167-169
 16. Khaydarov F.N., Khamdamov B.Z., Khamdamov I.B. Differentsirovanny podkhod v khirurgicheskoy lechenii ostrogo kal'kuloznogo kholetsistita oslozhnennogo gnoynym kholangitom/ The XVII International Science Conference «Current trends in the development of science and practice», June 07 – 09, Haifa, Israel. European Conference (<https://eu-conf.com/>). – S. 100-103.
 17. Alexander D., Iigo M., Yamauchi K., Suzui M., Tsuda H. Lactoferrin: an alternative view of its role in human biological fluids. *Bio- chem. Cell Biol.* 2012; 90 (3): 279-306.
 18. Al-Delaimy, W.K., Jansen, E.H. Reliability of biomarkers of iron status, blood lipids, oxidative stress, vitamin D, C-reactive protein and fructosamine in two Dutch cohorts. - *Biomarkers.* - 2006. - 11(4):370-382).
 19. Kimura, Y., Takada, T., Kawarada, Y. et al.: Definition, pathophysiology, and epidemiology of cholangitis and cholecystitis. // *J Hepatobiliary Pancreat Surg* (2007) 14:15-26).
 20. Kanwar J.R., Roy K., Patel Y., Zhou S.-F. et al. Multifunctional iron bound lactoferrin and nanomedicinal approaches to enhance its bioactive functions. *Molecules.* 2015; 20: 9703-31.
 21. Recombinant human lactoferrin from transgenic goats: isolation and physicochemical properties / I. Semak [et al.] // The Xth International Conference on Lactoferrin, Structure, Function and applications, 08-12 May, 2011. - Mazatlan, Mexico. P-VI-6. - P. 74.
 22. Recombinant human lactoferrin expressed in transgenic goats / A. Budzevich [et al.] // The Xth International Conference on Lactoferrin, Structure, Function and applications, 08-12 May, 2011. - Mazatlan, Mexico. O-VI-2. - P. 66.
 23. Multifunctional iron bound lactoferrin and nanomedicinal approaches to enhance its bioactive functions / J. R. Kanwar [et al.] // *Molecules.* - 2015. - Vol. 20, No. 6. - P. 9703-9731.
 24. Shimizu, H. Development of an enteric-coated lactoferrin tablet and its application / H. Shimizu // *BioMetals.* - 2004. - Vol. 17. - P. 343-347.
 25. Hamdamov B. Z., Musoev T. Y., Khaidarov F. N., Gaziev K. U. Dynamics of cytokine blood profile at destructive forms of acute calculous cholecystitis / *Europe's Journal of Psychology* 2021, Vol. 17(3), 93-101 <https://doi.org/10.5978/ejop.5453>

Поступила 09.11.2021