

С.В. Якубовский¹, Н.Ф. Конопелько², Д.П. Кривонос³

Металлопротеины как маркеры острой фазы воспаления у больных острым холециститом

*Белорусский государственный медицинский университет¹,
Институт биоорганической химии НАН Беларуси²,
Республиканская больница КИИ³*

Изучено содержание ферритина, трансферрина, церулоплазмينا и железа в сыворотке крови больных острым холециститом. Показано, что сывороточный ферритин является информативным белком острой фазы воспаления. Интенсивность нарастания уровня ферритина в сыворотке крови больных острым холециститом, а также соотношение сывороточных ферритина и трансферрина может использоваться для оценки эффективности проводимой консервативной терапии. Ключевые слова: ферритин, трансферрин, церулоплазмин, белки острой фазы воспаления, острый холецистит.

Одной из задач современной абдоминальной хирургии является поиск новых биохимических маркеров, позволяющих решать вопросы ранней диагностики деструктивных изменений желчного пузыря, прогнозировать тяжесть и течение острого холецистита, своевременно выявлять его осложнения, оценивать эффективность проводимой консервативной терапии.

Известно, что возникновение любого острого воспалительного процесса сопровождается острофазным ответом организма. Острофазный ответ (ОФО) представляет собой комплекс местных и системных реакций, опосредуемых различными медиаторами – цитокинами, простагландинами, кининами, гормонами. Амплитуда и характер ответа зависят от активности процесса [23,26]. Показано, что ОФО сопровождается увеличением содержания определенных групп белков крови (белки острой фазы – БОФ), концентрация которых изменяется в ответ на воспаление, травму и другие патологические воздействия. В настоящее время понятие «белки острой фазы» объединяет до 30 белков плазмы крови, относящихся к различным функциональным группам: ингибиторы протеаз, белки свертывания крови, белки системы комплемента, транспортные белки, белки с иммуномодулирующими свойствами [2,9]. Группа БОФ формировалась эмпирически, на основе включения в нее тех белков, концентрация которых изменяется при воспалительной реакции. Белки, концентрация которых повышается более чем на 25%, были названы позитивными, а белки, концентрация которых снижается — негативными реактантами острой фазы воспаления. К позитивным БОФ относятся С-реактивный белок, орозомукоид, церулоплазмин, ферритин, гаптоглобин, фибриноген и другие, к негативным – трансферрин, альбумин, транстиретин [1,2]. БОФ составляют важную часть неспецифической защиты организма. Главной задачей БОФ является организация процессов репарации в зоне повреждения [15]. Основные функции БОФ тесно связаны со способностью взаимодействовать с

лигандами с образованием белково-лигандных комплексов, которые удаляются ретикуло-эндотелиальной системой или печенью. Повышение концентрации позитивных реактантов острой фазы приводит к ингибированию активности протеаз, нейтрализации токсических молекул. Снижение сывороточной концентрации негативных реактантов во время воспаления приводит к другому эффекту: повышению концентрации свободных лигандов (в т.ч. гормонов, микроэлементов и др.). Основными продуцентами БОФ являются гепатоциты. Их ответ на выброс цитокинов при воспалении характеризуется усилением продукции позитивных и снижением продукции негативных реактантов острой фазы [9, 29]. Высокая корреляция концентрации БОФ в крови с активностью процесса и его стадией выгодно отличает БОФ от таких показателей как СОЭ, подсчет количества лейкоцитов и сдвиг лейкоцитарной формулы влево. В связи с этим не вызывает сомнений эффективность и целесообразность использования определения БОФ для оценки тяжести патологического процесса, мониторинга его течения, контроля за эффективностью лечения [1, 2, 4, 12, 13, 20].

Углубленное изучение патогенеза острого холецистита (ОХ) и его осложнений требует поиска новых методов оценки изменения гомеостаза при этих заболеваниях. Анализ литературы свидетельствует, что в настоящее время идет накопление сведений о биологической и клинической значимости металлопротеинов – ферритина, трансферрина, церулоплазмина.

Металлопротеины – белки сыворотки крови, участвующие в депонировании, транспорте и обезвреживании ионов металлов переменной валентности. Интерес к исследованию этих белков, заметно возросший в последние годы, обусловлен их ролью в функционировании антиоксидантной системы организма [3, 22, 31], а также возможностью использования как биохимических маркеров острой фазы воспаления [1, 2, 4, 6, 16].

Сывороточный ферритин (СФ) – важнейший железосодержащий белок человека, синтезируемый клетками печени, селезенки, костного мозга, а также ряда других органов [24, 27] и депонирующий железо в растворимой, нетоксичной и легкодоступной форме. В физиологических условиях уровень СФ коррелирует с запасами железа в организме [19, 33], однако в условиях патологии связь ферритинемии с показателями, характеризующими обмен железа, исчезает. Показано, что при остром воспалении уровень СФ резко возрастает, что позволяет рассматривать его как острофазный белок [16, 27, 30]. В условиях патологии синтез СФ индуцируется цитокинами – ФНО-а, Ил-1 [34, 35], что может расцениваться как цитопротективный ответ, призванный погасить реакции воспаления, окислительного стресса [31]. Показано, что повышение содержания СФ в условиях патологии коррелирует с уровнями С-реактивного белка, а также других общепризнанных маркеров воспаления (ФНО-а, Ил-1b, Ил-8, калликреина и др.) [6, 12, 25].

Трансферрин (ТФ)-транспортный белок, относящийся к группе b-глобулинов, который переносит железо от места его абсорбции в эпителии тонкой кишки к местам его хранения и утилизации. Синтез ТФ происходит

главным образом в печени [19], стимулируется низкой концентрацией железа в сыворотке, эстрогенами, кортикостероидами. ТФ является негативным реактантом острой фазы, т.к. в условиях воспаления его содержание снижается [28.] Образование ТФ подавляет ФНО-а при реакциях острой фазы и повреждении паренхимы печени [26]. ТФ является частью антиоксидантной системы организма, а также участвует в функционировании иммунной системы [22].

Церулоплазмин (ЦП) – основной медьсодержащий белок плазмы крови; большая его часть синтезируется в печени. К его основным функциям относят транспорт меди, участие в транспорте и утилизации железа, регуляцию оксидантного статуса в качестве антиоксиданта. Кроме того, показано, что ЦП является острофазовым белком с положительной корреляцией при ряде заболеваний, в т.ч. при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и печени [1, 7].

Свойства металлопротеинов при абдоминальной патологии, степень их чувствительности в различных ситуациях изучены недостаточно. В доступной нам литературе имеются лишь единичные сведения об уровне ЦП и ТФ в сыворотке крови больных острым холециститом. Данных об уровне СФ при ОХ и его осложнениях нами не обнаружено. Вместе с тем, имеющиеся в литературе сведения о целесообразности использования СФ и ТФ в качестве биомаркеров интенсивности воспалительного процесса при перитоните [6], указывают на возможную клинико-диагностическую значимость их и при других формах абдоминальной патологии. В соответствии с этим, целью предпринятого нами исследования явилось изучение уровня металлопротеинов (СФ, ТФ, ЦП) у больных ОХ и оценка возможности их использования в качестве клинико-диагностического маркера острого воспаления при указанной патологии.

Материал и методы

Обследовано 42 больных, поступивших в 10 ГКБ г. Минска. Длительность заболевания составила от 6 до 48 часов. В зависимости от эффективности консервативного лечения все больные были разделены на 2 клинические группы. В 1-ю группу вошли 20 больных, консервативное лечение у которых привело к регрессу клинических симптомов. 2-ю группу составили 22 человека, у которых консервативная терапия оказалась неэффективной и было выполнено оперативное вмешательство. У всех пациентов этой группы при гистологическом исследовании были выявлены деструктивные изменения в желчном пузыре. Контрольную группу составили 15 практически здоровых доноров.

Исследования производили в день поступления, перед операцией, на 2-3-и и 7-8-е сутки после операции. Содержание СФ определяли методом иммуноферментного анализа отечественными наборами реагентов «ИФА-Ферритин» (Институт биоорганической химии НАН Беларуси). Содержание ТФ и железа определялось по методу Гарчика (1979) [7] при помощи наборов фирмы «Хуман», (Германия). Содержание ЦП определялось колориметрическим методом [32].

Всем больным проводили также исследования показателей гемограммы по общепринятым методикам, включавшим показатели гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, а также биохимический анализ крови.

Результаты и обсуждение

Как видно из данных, представленных в таблице 1, у больных с ОХ выраженных изменений показателей красной крови не отмечается. Незначительное снижение содержания гемоглобина и эритроцитов у больных обеих групп в ходе предоперационного консервативного лечения, по-видимому, может объясняться гемодилюцией в результате проведенной инфузионной терапии. Полученные данные свидетельствуют, что исходно у пациентов обеих групп отмечалось повышение содержания лейкоцитов по сравнению с нормой: до $9,3 \pm 1,84$ у пациентов 1-й группы и до $10,64 \pm 2,87$ у больных 2-й группы. Кроме того, у пациентов обеих групп отмечалось увеличение количества палочкоядерных лейкоцитов, сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Остальные показатели клинического анализа крови находились в пределах нормы.

Таблица 1

Динамика изменений показателей гемограммы у больных ОХ (M \pm m)

Группы больных	Показатели		
	Эритроциты, $\times 10^{12}$	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты, $\times 10^9$
Норма	3,8-5,0	120-160	4,0-9,0
1-я группа			
При поступлении	$4,34 \pm 0,33$	$137,5 \pm 6,06$	$9,3 \pm 1,84$
2-3 сутки	$4,3 \pm 0,21$	$132,14 \pm 8,22$	$7,04 \pm 1,24$
4-5 сутки	$4,65 \pm 0,68$	$139 \pm 28,87$	$7,5 \pm 1,96$
2-я группа			
При поступлении	$4,3 \pm 0,25$	$142,25 \pm 6,63$	$10,64 \pm 2,86$
Перед операцией	$4,16 \pm 0,65$	$127,33 \pm 7,7$	$9,55 \pm 3,37$
2-3 сутки после операции	$4,48 \pm 0,24$	$130,5 \pm 4,58$	$10,35 \pm 2,15$
7-8 сутки после операции	$4,48 \pm 0,42$	$130,7 \pm 11,41$	$7,83 \pm 2,33$

В результате проведенной консервативной терапии у больных 1-й группы содержание лейкоцитов уменьшилось до $7,04 \pm 1,24$, у больных 2-й группы – до $9,55 \pm 3,37$. В послеоперационном периоде у больных 2-й группы отмечалась постепенная нормализация количества лейкоцитов – до $7,83 \pm 2,33$ на 7-8 сутки.

Как видно из данных, представленных в таблице 2, в обеих группах имели место гипербилирубинемия, а также повышение уровней АЛТ и АСТ. Так, у пациентов 1-й группы исходный уровень билирубина составил $24,86 \pm 10,7$ мкмоль/мл, АСТ – $166,13 \pm 17,80$ Ед, АЛТ – $82,5 \pm 18,46$ Ед. У пациентов 2-й группы исходные значения названных параметров были выше по сравнению с таковыми у больных 1-й группы и составили: билирубин – $26,21 \pm 27,78$ мкмоль/л, АСТ – $157,44 \pm 20,36$ Ед, АЛТ – $172,25 \pm 8,58$ Ед. Указанные изменения свидетельствуют о наличии в исследуемых группах пациентов с нарушением функции гепатоцитов. В результате проведенной консервативной терапии исходно повышенные уровни билирубина и трансаминаз снижались у пациентов обеих групп. Так, у больных 1-й группы уровень билирубина снизился до $18,65 \pm 2,88$ мкмоль/л, АСТ – до $50,75 \pm 11,74$ Ед, АЛТ – до $37,75 \pm 14,28$ Ед. У больных 2-й группы, с прогрессирующим

ОХ, несмотря на снижение содержания билирубина до $23,63 \pm 12,92$ мкмоль/л, АСТ – до $62,0 \pm 18,37$ Ед, АЛТ – до $67,33 \pm 19,01$ Ед, указанные показатели достоверно ($p < 0,05$) превышали таковые у больных 1-й группы. Следует отметить значительные изменения указанных показателей в послеоперационном периоде. На 2-3 сутки после операции уровень общего билирубина снизился до $22,95 \pm 5,11$ мкмоль/л, в то время как содержание АЛТ и АСТ повысилось до $67,17 \pm 27,48$ Ед и $115,67 \pm 85,49$ Ед соответственно. На наш взгляд, послеоперационное повышение уровня трансаминаз, являющихся индикатором цитолитического синдрома, отражают реакцию печени на операционную травму, что согласуется с результатами исследований других авторов [14]. На 7-8 сутки после операции отмечена нормализация указанных показателей.

Таблица 2

Динамика изменений показателей биохимического анализа крови у больных ОХ ($M \pm m$)

Группы больных	Показатели			
	Билирубин мкмоль/л	АСТ, Ед	АЛТ, Ед	Мочевина, ммоль/л
Норма	8,5-20,5	До 37	До 42	2,61-8,35
1-я группа				
При поступлении	$24,86 \pm 10,7$	$166,13 \pm 17,80$	$82,5 \pm 8,46$	$5,94 \pm 1,15$
2-3 сутки	$18,65 \pm 2,88$	$50,75 \pm 11,74$	$37,25 \pm 14,28$	$7,025 \pm 2,39$
2-я группа				
При поступлении	$26,21 \pm 27,78$	$157,44 \pm 20,36$	$172,25 \pm 8,58$	$5,06 \pm 1,06$
Перед операцией	$23,63 \pm 12,92$	$62,0 \pm 18,37$	$67,33 \pm 19,01$	$7,23 \pm 1,56$
2-3 сутки после операции	$22,95 \pm 10,82$	$67,17 \pm 17,48$	$115,67 \pm 15,49$	$5,75 \pm 1,43$
7-8 сутки после операции	$12,16 \pm 6,47$	$34,0 \pm 12,05$	$50,2 \pm 13,67$	$5,56 \pm 1,14$

Данные, представленные в таблице 3, свидетельствуют, что развитие ОХ сопровождается повышением уровня СФ. Так, в группе больных с регрессирующим течением ОХ (1-я группа) исходный уровень составил $81,52 \pm 18,70$ нг/мл, в группе больных с прогрессирующим ОХ (2-я группа) исходный уровень СФ составил $60,26 \pm 13,15$ нг/мл. Несмотря на проводимую консервативную терапию, через 48-72 часа уровень СФ повысился в обеих группах пациентов. Однако, если у пациентов 1-й группы его содержание составило $122,56 \pm 28,12$ нг/мл (т.е. увеличилось в 1,5 раза), то у пациентов 2-й группы уровень СФ достиг $200,76 \pm 43,81$ нг/мл (т.е. увеличилось в 3,6 раза).

Таблица 3

Динамика изменений уровня ферритина, трансферрина, церулоплазмينا и сывороточного железа у больных ОХ

Группы больных	Показатели			
	СФ, нг/мл	ТФ, г/л	ЦП, г/л	Железо, мкмоль/л
Контроль	$83,62 \pm 22,35$	$3,07 \pm 0,82$	$0,33 \pm 0,05$	$16,39 \pm 0,83$
1 группа				
При поступлении	$81,52 \pm 18,70$ (СФ1)	$3,23 \pm 0,74$	$0,37 \pm 0,13$	$11,49 \pm 2,80$
2-3 сутки	$122,56 \pm 28,12$ (СФ2)	$4,0 \pm 0,92$	$0,32 \pm 0,11$	$9,45 \pm 3,84$
4-5 сутки	$120,60 \pm 27,67$	$4,50 \pm 0,76$	$0,32 \pm 0,16$	$8,68 \pm 4,34^*$
2 группа				
При поступлении	$60,26 \pm 13,15$ (СФ1)	$4,20 \pm 0,92$	$0,48 \pm 0,16$	$10,39 \pm 3,46$
Перед операцией	$200,76 \pm 43,81^*$ (СФ2) **	$3,05 \pm 0,67$	$0,58 \pm 0,26$	$14,8 \pm 3,31$
2-3 сутки после операции	$243,61 \pm 53,60^*$	$4,62 \pm 1,01$	$0,56 \pm 0,23$	$8,3 \pm 3,28^*$
7-8 сутки после операции	$221,27 \pm 48,29^*$	$4,89 \pm 0,52$	$0,47 \pm 0,21$	$13,6 \pm 2,72$

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверно по сравнению с контролем; ** $p < 0,05$ – достоверно по сравнению с предыдущим измерением.

В раннем послеоперационном периоде уровень СФ оставался существенно повышенным – до $243,61 \pm 53,60$ нг/мл. Эти результаты согласуются с имеющимися в литературе данными о том, что травма, вызванная оперативным вмешательством, сопровождается повышением уровня СФ [18]. На 7-8 сутки послеоперационного периода уровень СФ несколько снижался, оставаясь, тем не менее, заметно выше нормального.

Как видно из представленных в таблице 4 данных, содержание ТФ в плазме крови больных ОХ существенно не отличалось от их концентраций у здоровых людей (в норме 2-3,8 г/л). Эти данные полностью согласуются с результатами ранее проведенных исследований, не обнаружившими существенного изменения уровня ТФ в плазме крови больных при ОХ [1].

Таблица 4 Соотношение уровней ферритина и трансферрина в динамике.

Показатель группы	СФ2/СФ1 (К1)	СФ/ТФ при поступлении (К2)	СФ/ТФ через 48-72 часа после поступления (К3)
1 группа	$1,57 \pm 0,19$	$27,30 \pm 6,46$	$51,91 \pm 5,79$
2 группа	$3,63 \pm 0,46^*$	$14,26 \pm 2,76$	$67,17 \pm 12,59^*$

* $p < 0,05$ -достоверно по сравнению с 1 группой.

Данные, представленные в таблице 4, указывают, что у больных ОХ при поступлении уровень ЦП сравним с уровнем, отмеченным в контроле, и составляет $0,37 \pm 0,13$ г/л у пациентов 1-й группы и $0,48 \pm 0,16$ г/л – у пациентов 2-й группы. В ходе проводимой консервативной терапии уровень ЦП у пациентов 2-й группы повысился (до $0,58 \pm 0,26$ г/л), что соответствует имеющимся в литературе данным, указывающим на позднее проявление острофазного ответа ЦП [2]. На 2-3 сутки после операции повышенный уровень ЦП сохранялся, а на 7-8 сутки проявлялась тенденция к его снижению. Изменение уровня ЦП у больных ОХ отмечалось и в ранее проведенных исследованиях [9].

Полученные нами данные свидетельствуют, что у больных ОХ при поступлении в стационар уровень сывороточного железа снижен. Так, у больных 1-й группы он составил $11,49 \pm 4,06$ мкмоль/л, на 2-3 сутки пребывания в стационаре он достиг $9,45 \pm 3,84$ мкмоль/л, на 4-5 сутки было отмечено дальнейшее снижение содержания железа до $8,68 \pm 4,34$ мкмоль/л. У больных 2-й группы при поступлении уровень сывороточного железа составил $10,39 \pm 3,46$ мкмоль/л, через 48-72 часа пребывания в стационаре – $14,8 \pm 3,31$ мкмоль/л. В раннем послеоперационном периоде уровень сывороточного железа был вновь существенно снижен и составил $8,3 \pm 3,28$ мкмоль/л. К 7-8 суткам послеоперационного периода отмечено повышение уровня сывороточного железа до $13,6 \pm 2,72$ мкмоль/л, который, однако, не достигал нормальных величин.

Отмеченное нами снижение уровня сывороточного железа у больных ОХ согласуется с результатами ранее проведенных исследований [8]. Низкий уровень сывороточного железа, отмечаемый в условиях воспаления (в том числе, вызванном оперативным вмешательством), по-видимому, объясняется эффектами провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6, индуцирующих функциональный железодефицит [17].

Таким образом, представленные нами данные свидетельствуют, что показатели общего и биохимического анализов крови в целом отражают направленность воспалительного процесса, но не могут быть названы информативными маркерами, позволяющими прогнозировать течение заболевания.

На наш взгляд, особого внимания заслуживают результаты исследования уровня СФ в крови больных ОХ. Отмеченные нами динамика изменения содержания СФ в пред- и послеоперационном периодах, отсутствие положительной корреляции с уровнем железа позволяют рассматривать СФ в качестве информативного белка острой фазы у больных ОХ, отражающего интенсивность воспалительного процесса. Наши исследования свидетельствуют, что интенсивность нарастания уровня СФ в течение 48-72 часов после поступления в стационар может являться критерием оценки эффективности консервативного лечения больных ОХ. Проведенные нами расчеты указывают, что соотношение СФ₂/СФ₁ (К₁) приведенные в таблице 4, у больных с прогрессирующим ОХ составляет $3,63 \pm 0,46$, в то время, как у больных с регрессирующим ОХ - $1,57 \pm 0,19$.

Особый интерес представляет одновременное определение позитивных и негативных БОФ [21]. По мнению авторов, интегративные индексы, основанные на их определении, являются наиболее информативными. По нашим данным, соотношение СФ₁/ТФ₁ (К₃) (табл. 4) у больных с прогрессирующим ОХ через 48-72 часа от момента начала консервативной терапии составляет $67,17 \pm 12,59$, в то время как у больных с регрессирующим ОХ - $31,91 \pm 5,79$ ($p < 0,05$). Современные стандарты лечения ОХ требуют определения эффективности консервативной терапии в течение 48-72 часов от момента поступления, и на этом основании выделения пациентов с прогрессирующим и регрессирующим ОХ [10]. На наш взгляд, одним из показателей эффективности консервативной терапии больных ОХ может служить динамика изменения СФ, отражаемая соотношением СФ₂/СФ₁ (К₁), а также нарастанием соотношения СФ/ТФ в ходе лечения (К₃/К₂). Увеличение этих показателей в 2,5-3 раза в течение 48-72 часов может явиться критерием слабой эффективности консервативной терапии.

Выводы

1. Сывороточный ферритин является информативным белком острой фазы воспаления у больных ОХ.
2. Интенсивность нарастания уровня ферритина в сыворотке крови больных ОХ может использоваться для прогнозирования эффективности консервативного лечения острого холецистита.
3. Увеличение уровня сывороточного ферритина, равно как и соотношения ферритина к трансферрину в 2,5-3 раза в течение 48-72 часов свидетельствует о малой вероятности достижения эффекта от консервативной терапии.

Литература

1. Адамян, А.И., Гуляев, А.А., Иванина, Т.А. и др. Острофазный ответ и белки плазмы крови при остром холецистите. Клини. лаб. диагностика.-1997.- №11. – С.8-10.

2. Алешкин, В.А., Новикова, Л.И., Лютов, А.Г. и др. Белки острой фазы и их клиническое значение. *Клин. мед.* – 1988.-№8. – С.39-48.
3. Белая, О.Л., Фомина, И.Г., Байдер, Л.М. и др. Влияние биофлавоноида диквертина на антиоксидантную систему церулоплазмин/трансферрин и перекисное окисление липидов у больных стабильными формами ишемической болезни сердца с дислипидемией. *Клин. мед.* – 2006.-№ 7. – С. 46-50.
4. Бокерия, Л.А., Е.З. Голухова, М.А. Чичкова. Острофазовые маркеры патологического процесса в прогнозировании характера клинического течения экссудативного перикардита после кардиохирургических вмешательств. *Соврем. медицина: теория и практика-2004.-№4.* – С.2-8.
5. Гаврилов, В.Б., Лобко, Н.Ф., Гаврилова, А.Р. и др. Определение тирозинсодержащих пептидов в плазме крови с коррекцией фонового поглощения. Резкое повышение чувствительности теста к интоксикации организма. *Клин. лаб. диагностика.* – 2004.-№ 6. – С. 19-22.
6. Илюкевич, Г.В., Смирнова, Л.А. Ферропротеины как маркеры системного воспалительного ответа при остром распространенном перитоните. *Весті НАН Беларусі. Сер. мед-біял.наук.* – 2002.-№2. – С.23-25.
7. Камышников, В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: Справка: в 2т., т.2.-Минск:-Интерпрессервис, 2003.-463с.
8. Ковалев, М.М., Кикоть, В.А. Содержание микроэлементов в крови больных острым холециститом, леченных оперативно. *Вестн. хир.* – 1970.-№ 8. – С.53-56.
9. Назаров, П.Г. Реактанты острой фазы воспаления. – СПб.: Наука, 2001. – 423с.
10. Неотложная хирургия органов брюшной полости (стандарты диагностики и лечения): /, Н.В. Завада. – Минск, БелМАПО, 2006. – 117с.
11. Объективная оценка тяжести состояния больных и прогноз в хирургии /, Ю.М. Гаин, Г.Я Хулуп, Н.В. Завада и др. – Минск, 2005. – 299с.
12. Парамонов, А.Д., Моисеев, С.В., Фомин, В.И. и др. Ферритин и другие белки острой фазы при различных формах ишемической болезни сердца. *Клин. мед.* – 2005.-№ 2. – С.25-29.
13. Сумная, Д.Б., Кучин, Д.Г. Роль металлопротеидов (ферритина и церулоплазмينا) в диагностике менингита в остром периоде черепно-мозговой и черепно-лицевой травмы. *Нейроиммунология.* – 2005.-№3. – С.12-13.
14. Харлашкина, А.В, Дуткевич, И.Г., Селиванов, Е.А. Нарушения гомеостаза при остром деструктивном холецистите и возможности их коррекции трансфузионной терапией с применением полиоксифумарина. «Ученые записки» СПбГМУ им., И.П. Павлова.-СПб.-2001.-№2. – С.88-91.
15. Хирургические инфекции: руководство / Под ред. И. А. Ерюхина, Б. Р. Гельфанда, С. Л. Шляпникова.-СПб: Питер, 2003. — 864 с. — (Серия «Спутник врача»).

16. 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.
17. Barany, P., Divino, F.J.C., Bergstrom J. High C-reactive protein is a strong predictor of resistance to erythropoietin in hemodialysis patients. *Ann. J. Kidney Dis.* – 1997. – Vol. 29. – N 4. – P. 565-568.
18. Biesma, D.H., Vandewiel A. Post-operative erythropoiesis is limited by the inflammatory effect of surgery on iron metabolism. *Eur. J. Clin. Invest.* – 1995. – Vol. 25. – N 6. – P. 383-389.
19. Chrichton, R.R. Inorganic biochemistry of iron metabolism. Ellis Horwood series in inorganic chemistry. – 1991. – 259 p.
20. DeVita, L., Balisteri, C.R., Arcolio F. et al. Systemic inflammatory response in elderly patients following hernioplastical operation. – *Immun. Ageing.* – 2006.-29; 3:3.
21. Gruys, E., Toussaint M. Acute phase reaction and acute phase proteins. *J. Zhejiang. Univers. Sci. B.* – 2005. – 6(11): 1045-1056.
22. Halliwell, B., Gutteridge M. The antioxidant of human extracellular fluids. *Arch. Biochem. Biophys.*-1990. – Vol. 280. – N 1. – P. 1-8.
23. Harding, J.C., Baarsch, M.J., Murtaugh, M.P. et al. Association of tumor necrosis factor and acute phase reactant changes with post arrival disease in swine. *Zentraibl Veterinarmed.* – 1997. – Vol. 44. – P. 405-413.
24. Harrison, P., Downs T., Friese P. et al. Inhibition of the acute-phase response in vivo by anti-gp 130 monoclonal antibodies. *Brit. J. Hematol.* – 1996. – Vol. 95. – N 3. – P. 443-451.
25. Huang, H.H., Yan, H.C. Association of in vitro oxidative stress, serum ferritin concentration and C-reactive protein in febrile emergency room patients. *J. Clin. Invest.* – 2005.-28(2): 48-54.
26. Kawai, T. Inflammatory markers, especially the mechanism of increased CRP. *Rinsho Biori.* – 2000. – Vol. 48. – N 8. – P. 719-721.
27. Khosravi, M.J., Chan, M.A., Bellem, A.C. A sensitive timeresolved immunofluorometric assay for ferritin in serum with monoclonal antibodies. *Clin. Chim. Acta.* – 1988. – Vol. 175. – P. 267-276.
28. Kondo, K., Hoguchi M., Mukai K. et al. Transferrin receptor expression in adenocarcinoma of the lung as a histopathologic indicator of prognosis. – *Chest.* – 1999. – Vol. 97. – P.1367-1371.
29. Nielsen, S.S., Grotti T. et al. Synthesis of acute phase proteins in rats with cirrhosis exposed to lipopolysaccharide. *Comp. Hepatol.* 2006 Sep 12; 5:3.
30. Olive, A., Junca J. Elevated serum ferritin levels: associated diseases and clinical significance. – *Am. J. Med.* – 1996. – Vol. 101. – N 1. – P. 120-122.
31. Orino, K., Tsuji Y., Torti, F.M., Torti, S.V. Adenovirus E1A blocks oxidant-dependent ferritin induction and sensitizes cells to pro-oxidant cytotoxicity. *FEBS Lett.* 1999; 461:334-338.
32. Ravin, H.A. An improved colorimetric enzymatic assay of ceruloplasmin. *J. Lab. Clin. Med.* – 1961. – 58: 161-168.

33. Skikne, B.S., Cooke, A.D. Ferritin excretion and iron balance in humans. *Brit. J. Haematol.* – 1995. – Vol. 90. – P. 681-687.
34. Torti, S.V., Kwak, E.L., Miler, S.C. et al. The molecular cloning and characterization of murine ferritin heavy chain, a tumor-necrosis factor-inducible gene. *J. Biol. Chem.* 1988; 263:12638-12644.
35. Wei, Y., Miller, S.C., Tsuji Y., Torti, S.V., Torti, F.M. Interleukin 1 induces ferritin heavy chain in human muscle cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1990; 169:289-296.