

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ЛАКТОФЕРРИНА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ БИОХИМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У КРЫС В МОДЕЛЯХ ДОКСИЦИКЛИНОВОГО ХОЛЕСТАЗА И АЛЛОКСАНОВОГО ДИАБЕТА

Н. М. ОРЁЛ<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Белорусский государственный университет, пр. Независимости, 4, 220030, г. Минск, Беларусь

Экспериментально установлено, что рекомбинантный лактоферрин при введении в течение пяти дней в дозе 40 мг/кг в сутки не изменяет показатели активности аминотрансфераз, ферментов антиоксидантной защиты и интенсивности процессов перекисного окисления липидов. Полученные данные предполагают, что его поступление в интактный организм является практически безвредным. На модели экспериментального инсулинзависимого сахарного диабета обнаружено, что лактоферрин в исследованных дозах нормализует активность каталазы, ослабляет сдвиги активности аспаргатаминотрансферазы в сыворотке крови, супероксиддисмутазы и процессов перекисного окисления липидов в печени и почках крыс, развивающиеся при введении аллоксана однократно в дозе 150 мг/кг. В серии опытов определено, что лактоферрин способен достоверно уменьшать негативные изменения активности аминотрансфераз, лактатдегидрогеназы, ферментов антиоксидантной защиты, процессов перекисного окисления липидов и липидного обмена у крыс с экспериментальным холестазом, индуцированным введением доксициклина в дозе 540 мг/кг массы животного в сутки в течение пяти дней.

**Ключевые слова:** лактоферрин; экспериментальный холестаз; экспериментальный сахарный диабет; ферменты; перекисное окисление липидов.

## THE EFFECTIVENESS OF THE USE OF RECOMBINANT LACTOFERRIN FOR CORRECTING BIOCHEMICAL IRREGULARITIES IN RATS WITH EXPERIMENTAL DOXYCYCLINE-INDUCED CHOLESTASIS AND ALLOXAN MODEL OF DIABETES

N. M. ORYOL<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Belarusian State University, Niezaliežnasci Avenue, 4, 220030, Minsk, Belarus

It is experimentally shown that recombinant lactoferrin, when administered for 5 days in a dose of 40 mg/kg, does not change the activity index of aminotransferases, the enzymes of antioxidant defense, and the intensity of lipid peroxidation processes. The data suggest that its entry into an intact organism is practically harmless. Using the model of an experimental insulin dependent diabetes mellitus, it is established that lactoferrin in the studied doses normalizes the catalase activity, weakens the shifts in activity of aspartate aminotransferase in the blood serum, superoxide dismutase and lipid peroxidation processes in the liver and kidneys of rats, which develop with the administration of alloxan in a single dose of 150 mg/kg. In the next series of experiments, it was determined that lactoferrin is able to reliably decrease

---

**Образец цитирования:**

Орёл Н. М. Эффективность использования рекомбинантного лактоферрина для коррекции биохимических нарушений у крыс в моделях доксициклинового холестаза и аллоксанового диабета // Журн. Белорус. гос. ун-та. Биология. 2017. № 2. С. 72–79.

**For citation:**

Oryol N. M. The effectiveness of the use of recombinant lactoferrin for correcting biochemical irregularities in rats with experimental doxycycline-induced cholestasis and alloxan model of diabetes. *J. Belarus. State Univ. Biol.* 2017. No. 2. P. 72–79 (in Russ.).

---

**Автор:**

Наталья Михайловна Орёл – кандидат биологических наук, доцент; доцент кафедры биохимии биологического факультета.

**Author:**

Nataliya Oryol, PhD (biology), docent; associate professor at the department of biochemistry, faculty of biology. [oryoln47@tut.by](mailto:oryoln47@tut.by)

the negative changes in the activity of aminotransferases, lactate dehydrogenase, the enzymes of antioxidant defense, the processes of lipid peroxidation and lipid metabolism in rats with experimental cholestasis induced by administration of doxycycline for 5 days in a dose of 540 mg/kg of animal weight.

**Key words:** lactoferrin; experimental cholestasis; an experimental diabetes mellitus; enzymes; lipid peroxidation.

Поиск веществ, защищающих органы и ткани от повреждающего воздействия экзо- или эндогенных факторов и ускоряющих их нормализацию, относится к приоритетным направлениям исследований. Лактоферрин (ЛФ, или лактотрансферрин) – негемовый железосвязывающий глобулярный гликопротеин, содержащийся преимущественно в молоке, сыворотке крови и многих экзокринных секретах, – уникален благодаря своей исключительной полифункциональности и регуляторным свойствам. Помимо транспорта железа в клетки и контроля над его уровнем ЛФ характеризуется антибактериальной, противовирусной, противогрибковой, противовоспалительной и антиоксидантной активностью, участвует в регуляции роста и дифференцировке клеток, стимулирует синтез ДНК, способен взаимодействовать с ДНК, РНК, белками и полисахаридами, обладает свойствами пиримидин-специфических секреторных рибонуклеаз и является фактором транскрипции. Проведенные исследования показали большой терапевтический потенциал ЛФ, заключающийся в поддержании гомеостаза железа, лечении малокровия и инфекционных заболеваний, препятствии развитию и метастазированию опухолей и др. [1–10].

Несмотря на растущее количество публикаций, посвященных функциональным и терапевтическим свойствам ЛФ, объективная оценка возможности его применения для нормализации нарушений метаболизма аминокислот, углеводов, липидов, состояния антиоксидантной защиты и процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), лежащих в основе развития многих патологий, практически отсутствует.

Целью настоящего исследования является изучение эффективности использования ЛФ для коррекции изменений ключевых биохимических показателей метаболизма у крыс с доксициклин-индуцированным холестазом и аллоксановым сахарным диабетом.

### Материалы и методы исследования

Эксперименты выполнены на самцах беспородных половозрелых белых крыс массой 160–200 г, находившихся на стандартном рационе вивария. Все опыты проводили в соответствии с этическими нормами обращения с животными, а также правилами выполнения работ с использованием лабораторных животных в научных исследованиях, обоснованными рекомендациями и требованиями Всемирного общества защиты животных и Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986).

В качестве биологически активного природного соединения был взят рекомбинантный человеческий ЛФ, выделенный из молока трансгенных коз. Для исследования его действия на биохимические показатели крыс с доксициклин-индуцированным холестазом и аллоксановым сахарным диабетом были проведены следующие серии опытов:

1) на животных с внутрипеченочным холестазом. Для создания модели крысам вводили доксициклин (антибиотик тетрациклинового ряда) зондом внутрь желудка в течение пяти дней в дозе 540 мг/кг массы в сутки (суммарно – 2,7 г) [11; 12];

2) на животных с инсулинзависимым сахарным диабетом. Для создания модели крысам однократно вводили аллоксан тетрагидрат внутримышечно в дозе 150 мг/кг массы [13]. Развитие диабета контролировали путем определения содержания глюкозы в сыворотке крови. На шестые сутки ее концентрация повышалась в среднем на 230 %;

3) на животных, которым вводили ЛФ в дозе 40 мг/кг массы в сутки в течение пяти дней (суммарно – 0,2 г);

4) на животных, которым внутривентрикулярно вводили доксициклин в дозе 540 мг/кг в сутки в сочетании с ЛФ в дозе 40 мг/кг в сутки в течение пяти дней;

5) на животных, которым однократно вводили аллоксан в дозе 150 мг/кг, а затем в течение последующих пяти дней – ЛФ в дозе 40 мг/кг массы в сутки.

Опыт с крысами проводили на шестые сутки после воздействий. Контролем служили интактные животные.

Активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), концентрации ацилглицеролов (Аг) в сыворотке крови и холестерина (Хл) в сыворотке крови, печени и почках определяли с помощью наборов реактивов НТПК «Анализ-Х». Уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП,  $\alpha$ -Хл) исследовали в сыворотке крови после осаждения липопротеинов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП соответственно) гепарином в присутствии ионов марганца [14]. Активность супероксиддисмутазы (СОД) [15], каталазы (Кат) [16],

малонового диальдегида (МДА) [17] оценивали в печени и почках крыс. Концентрацию белка измеряли методами, описанными в [18; 19]. Статистическую обработку данных проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента [20].

### Результаты исследования и их обсуждение

Внутрипеченочный холестаза характеризуется нарушением образования и выделения желчи на уровне печеночной клетки и может возникать при воздействии различных факторов, в частности введении больших доз или длительном применении некоторых антибиотиков, нестероидных противовоспалительных средств, гормонов и др. [21; 22]. Биохимическим механизмом развития холестаза служит накопление в сыворотке крови веществ, в норме выводимых в желчь, что инициирует некроз гепатоцитов и канальцев и развитие печеночно-клеточной недостаточности. Важнейшая роль в этом процессе отводится как токсическим, так и нормальным желчным кислотам. Как показано в [27; 28], в результате повреждаются плазматические мембраны гепатоцитов и митохондрий, блокируется синтез АТФ, накапливается цитозольный кальций, повышается концентрация холестерина, ацилглицеролов, уровня аминотрансфераз, усиливаются свободнорадикальные процессы [22–26]. Для настоящего исследования выбрана модель доксициклин-индуцированного холестаза, апробированная в ранее проведенных экспериментах.

Результаты, представленные на рис. 1, свидетельствуют о том, что внутривенное введение крысам доксициклина в течение пяти дней в дозе 540 мг/кг сопровождается достоверным увеличением в сыворотке крови (см. рис. 1, *а*) активности АсАТ и АлАТ (более чем в 2,5 раза), ЛДГ (на 31,5 %), концентрации Аг (на 21,2 %), общего Хл и  $\alpha$ -Хл (на 50,5 и 78,3 % соответственно) и содержания общего Хл в печени и почках. Вместе с тем в этих органах (см. рис. 1, *б* и *в*) в среднем в 2 раза повышается скорость реакций, катализируемых СОД и Кат. Однако их активности, вероятно, недостаточно для контроля над уровнем супероксидного радикала и пероксида водорода, поскольку при этом усиливаются процессы ПОЛ, о чем свидетельствует нарастание уровня МДА в печени и почках на 115,7 и 84,2 % соответственно.

Полученные в ходе эксперимента показатели активности ферментов переаминирования, содержания липидов в сыворотке крови (см. рис. 1, *а*), концентрации общего Хл, активности ферментов антиоксидантной защиты и интенсивности ПОЛ в печени и почках крыс (см. рис. 1, *б* и *в*) позволили установить, что введение рекомбинантного ЛФ в течение пяти дней в дозе 40 мг/кг массы достоверно не изменяет их значений по отношению к контролю. Зафиксировано лишь снижение активности ЛДГ в сыворотке крови. Эти результаты свидетельствуют о том, что ЛФ в указанных дозах не влияет на большинство исследованных параметров и его поступление в интактный организм практически безвредно.

По результатам опытов, полученным после введения доксициклина одновременно с ЛФ (см. рис. 1), выявлено, что лактоферрин существенно уменьшает сдвиги активности АсАТ (на 32,4 %), АлАТ (на 33 %) и ЛДГ (на 47 %), концентрацию общего Хл в сыворотке крови (на 19,8 %), общего Хл (на 12 и 17 %) и МДА (на 33,8 и 30,8 %), активность СОД (на 43,4 и 26,1 %) и Кат (на 21,1 и 19,4 %) в печени и почках по сравнению с аналогичными показателями, установленными у крыс с доксициклин-индуцированным холестазом. При этом содержание Аг,  $\alpha$ -Хл в сыворотке крови, активность СОД в печени и Кат в почках нормализуются до контрольных значений. Таким образом, ЛФ существенно уменьшает уровень сдвигов исследуемых показателей в сыворотке крови, печени и почках крыс в модели внутрипеченочного доксициклинового холестаза.

Сахарный диабет 1-го типа, модель которого в настоящем эксперименте создавалась путем однократного внутримышечного введения аллоксана в дозе 150 мг/кг, связывают с аутоиммунным поражением инсулинообразующих клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, приводящим к дистрофии этих клеток, сморщиванию самих островков и почти полному прекращению выработки инсулина [13; 29].

Как видно из результатов, представленных на рис. 2, *а*, введение крысам аллоксана в дозе 150 мг/кг повышает скорость реакций переаминирования АсАТ и АлАТ более чем в 2 раза, терминального этапа гликолиза, катализируемого ЛДГ, на 46,5 % и концентрацию Аг в сыворотке крови на 41,2 %. При развитии аллоксанового диабета концентрация ТБК-активных продуктов нарастает на 108,6 % в печени и на 47,1 % – в почках (см. рис. 2, *б* и *в*), активность СОД повышается более чем на 50 % в обеих исследованных тканях.

Анализ изменения показателей при развитии аллоксанового сахарного диабета и доксициклин-индуцированного холестаза выявил ряд особенностей. Это в первую очередь касается сдвигов активности аминотрансфераз, ЛДГ, ферментов антиоксидантной защиты, содержания Аг и МДА, которые соответственно исследованным органам совпадают по направленности, но отличаются количественно. Введение аллоксана не повышает уровень общего Хл и  $\alpha$ -Хл в сыворотке крови и общего Хл в печени

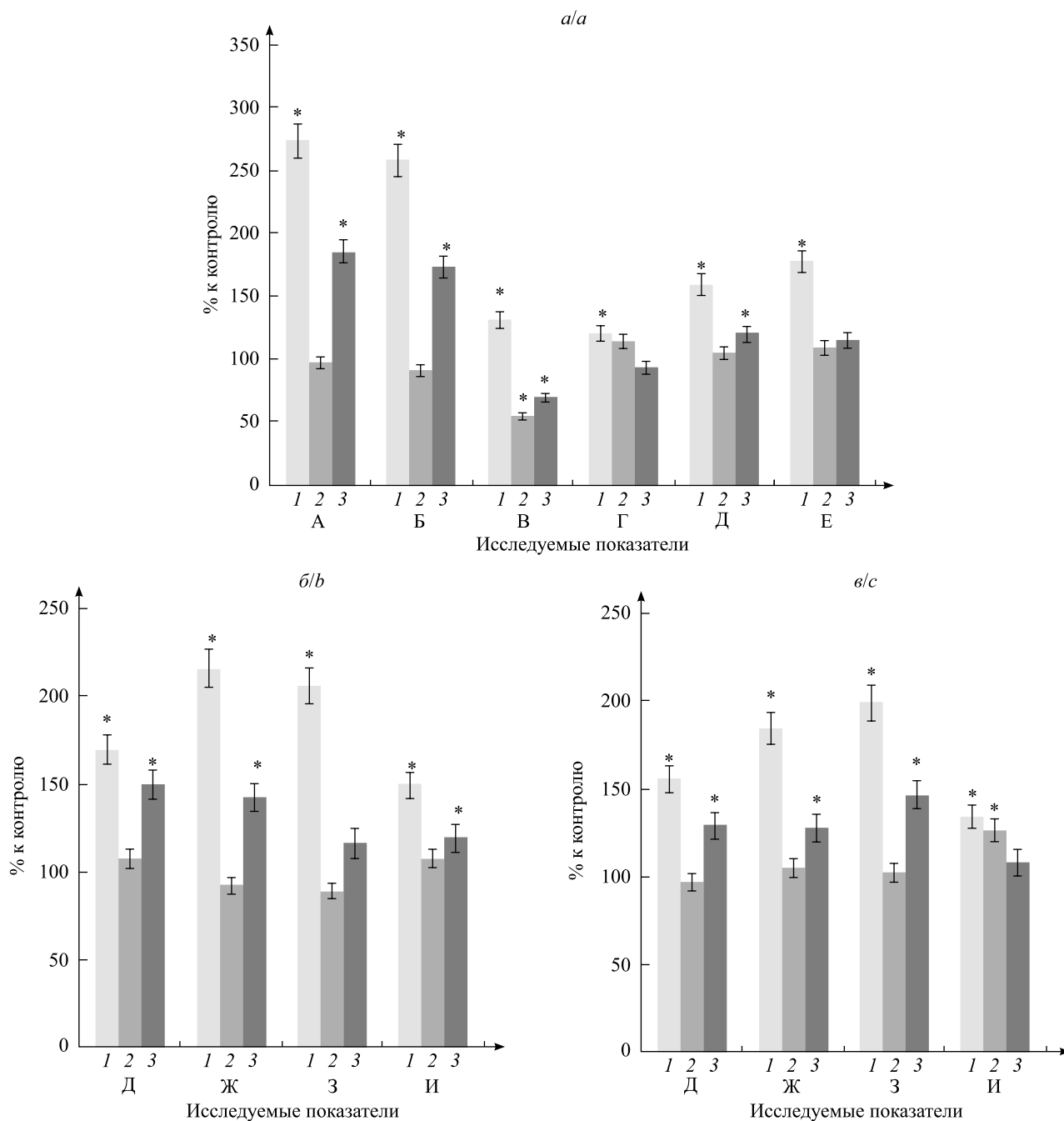


Рис. 1. Влияние лактоферрина на биохимические показатели в сыворотке крови (а), печени (б) и почках (в) крыс с доксициклиновым холестазом: А – АсАТ; Б – АлАТ; В – ЛДГ; Г – Аг; Д – общий Хл; Е –  $\alpha$ -Хл; Ж – МДА; З – СОД; И – Кат. Введение препарата: 1 – доксициклина; 2 – лактоферрина; 3 – доксициклина и лактоферрина. \*Достоверные изменения при  $P \leq 0,05$

Fig. 1. The effect of lactoferrin on biochemical parameters in blood serum (a), liver (b) and kidney (c) of rats with doxycycline cholestasis: А – AST; Б – ALT; В – LDH; Г – acylglycerol; Д – cholesterol; Е – HDL cholesterol; Ж – MDA; З – SOD; И – catalase. Injection: 1 – doxycycline; 2 – lactoferrin; 3 – doxycycline and lactoferrin. \*Significant changes when  $P \leq 0.05$

и почках, что наблюдается при введении доксициклина, а активность Кат достоверно снижается на 61,1 и 32,4 % соответственно. В степени выраженности изменений прослеживаются тканевые различия.

Круг веществ, улучшающих функционирование инсулярного аппарата, достаточно большой. Прежде всего это биологически активные вещества различной природы с разнонаправленным воздействием на метаболические процессы (тиолы, витамины, аминокислоты, иммуномодуляторы, микроэлементы, растительные антиоксиданты полифенольной структуры и др.) [30–33]. Однако воздействие, которое ЛФ оказывает на процессы метаболизма в органах и тканях при сахарном диабете, практически не исследовалось.

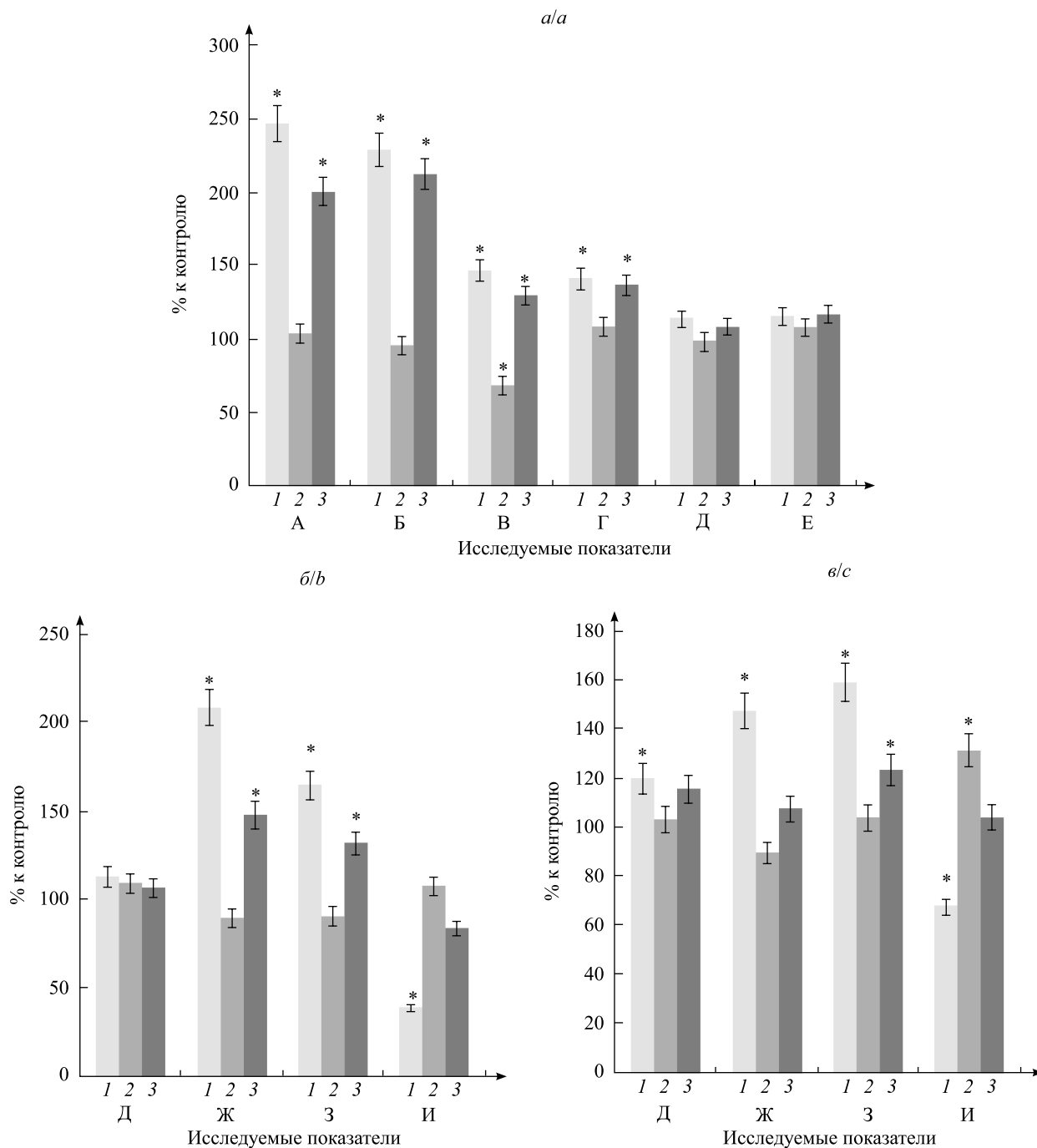


Рис. 2. Влияние лактоферрина на биохимические показатели в сыворотке крови (а), печени (б) и почках (в) крыс с аллоксановым сахарным диабетом: А – АсАТ; Б – АлАТ; В – ЛДГ; Г – Аг; Д – общий Хл; Е –  $\alpha$ -Хл; Ж – МДА; З – СОД; И – Кат. Введение препарата: 1 – аллоксана; 2 – лактоферрина; 3 – аллоксана и лактоферрина. \*Достоверные изменения при  $P \leq 0,05$

Fig. 2. The effect of lactoferrin on biochemical parameters in blood serum (a), liver (b) and kidney (c) of rats with alloxan induced diabetes: А – AST; Б – ALT; В – LDH; Г – acylglycerol; Д – cholesterol; Е – HDL cholesterol; Ж – MDA; З – SOD; И – catalase. Injection: 1 – alloxan; 2 – lactoferrin; 3 – alloxan and lactoferrin. \*Significant changes when  $P \leq 0.05$

Показатели, полученные при введении рекомбинантного ЛФ в серии экспериментов, результаты которых представлены на рис. 2, полностью согласуются с данными серии опытов, отраженными на рис. 1.

Введение крысам лактоферрина в течение пяти дней после инъекции аллоксана достоверно уменьшает сдвиги активности АсАТ в сыворотке крови (на 19 %) (см. рис. 2, а), концентрацию в печени и почках МДА (на 29 и 27 % соответственно) и активность СОД (на 20,0 и 22,2 % соответственно) (рис. 2, б и в) по сравнению с аналогичными показателями, установленными при введении аллоксана, и нормализует



скорость разложения пероксида водорода Кат в обоих органах. Лактоферрин не снижает эффекта воздействия аллоксана на активность АлАТ, ЛДГ и концентрацию Аг. Эти данные свидетельствуют о том, что ЛФ способен корректировать не все нарушения метаболических процессов, развивающиеся при аллоксановом сахарном диабете, однако значительно ослабляет сдвиги активности АсАТ в сыворотке крови, СОД и процессов ПОЛ в печени и почках крыс, а также восстанавливает активность Кат в этих органах до контрольного уровня.

Установленные нами эффекты ЛФ в моделях доксициклинового холестаза и аллоксанового сахарного диабета хорошо согласуются с данными литературы, показавшими нормализацию общей антиоксидантной системы защиты организма в модели острого аллергического контактного дерматита при применении мазевых основ, содержащих ЛФ [34], а также выявившими противовоспалительный эффект ЛФ, который обусловлен связыванием ионов железа (II), участвующего в окислительно-восстановительных процессах, сопровождаемых образованием свободнорадикальных продуктов, разрушающих клеточные структуры [35], и др.

Таким образом, проведенное биохимическое исследование показало эффективность использования рекомбинантного ЛФ молока трансгенных коз для достоверного уменьшения негативных изменений активности аминотрансфераз, ЛДГ, ферментов антиоксидантной защиты, процессов ПОЛ, липидного обмена у крыс с экспериментальным доксициклин-индуцированным холестазом и коррекции нарушенной работы антиоксидантной системы в модели аллоксанового сахарного диабета.

Результаты исследования могут быть использованы в клинической практике для разработки технологии регуляции процессов обмена веществ в органах и тканях и совершенствования способов биохимического контроля при развитии медикаментозного внутрипеченочного холестаза и нарушении выработки инсулина поджелудочной железой путем введения рекомбинантного лактоферрина.

### Библиографические ссылки

1. Борзенкова Н. В., Балабушевич Н. Г., Ларионова Н. И. Лактоферрин: физико-химические свойства, биологические функции, системы доставки, лекарственные препараты и биологически активные добавки // Биофарм. журн. 2010. Т. 2, № 3. С. 3–19.
2. Крот И. Ф. Структура и функции лактоферрина и его возможное применение в акушерстве // Пробл. здоровья и экологии. 2005. № 1. С. 65–68.
3. Николаев А. А., Анишкова Н. И. Иммунохимическая и физико-химическая характеристика лактоферрина биологических жидкостей человека // Вопр. мед. химии. 1985. № 3. С. 128–131.
4. Gonzalez-Chavez S. A., Arevalo-Gallegos S., Rascon-Cruz Q. Lactoferrin: structure, function and applications // Int. J. Antimicrob. Agents. 2009. Vol. 33, issue 4. P. 301.e1–303.e8.
5. Jessen H., Hancock R. E. Antimicrobial properties of lactoferrin // Biochimie. 2009. Vol. 91, issue 1. P. 19–29.
6. Lupetti A., Paulusma-Annema A., Welling M. M., et al. Synergistic activity of the N-terminal peptide of human lactoferrin and fluconazol against *Candida* species // Antimicrob. Agents Chemother. 2003. Vol. 47, issue 1. P. 262–267.
7. Naot D., Grey A., Reid I. R., et al. Lactoferrin – a novel bone growth factor // Clin. Med. Res. 2005. Vol. 3, issue 2. P. 93–101.
8. Nozaki A., Ikeda M., Naganuma A., et al. Identification of a lactoferrin-derived peptide possessing binding activity to hepatitis C virus E2 envelope protein // J. Biol. Chem. 2003. Vol. 278, № 12. P. 10162–10173.
9. Orsi N. The antimicrobial activity of lactoferrin: current status and perspectives // Biometals. 2004. Vol. 17, issue 3. P. 189–196.
10. Welsh K. J., Hwang S. A., Boyd S., et al. Influence of oral lactoferrin on *Mycobacterium tuberculosis* induced immunopathology // Tuberculosis. 2011. Vol. 91, suppl. 1. P. 105–113.
11. Губский К. И. Коррекция химического поражения печени. Киев, 1989.
12. Голиков С. Н., Саноцки И. В., Тиунов Л. А. Общие механизмы токсического действия. Ленинград, 1986.
13. Экспериментальный сахарный диабет / под ред. В. Г. Баранова. Ленинград, 1983.
14. Камышников В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика : в 2 т. Минск, 2003.
15. Костюк В. А., Потапович А. И., Ковалева Ж. В. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина // Вопр. мед. химии. 1990. Т. 36, вып. 2. С. 88–91.
16. Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г. и др. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. 1988. № 1. С. 16–19.
17. Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Совр. методы в биохимии. М., 1977. С. 66–68.
18. Peterson G. L. A simplification of the protein assay method of Lowry et al. which is more generally applicable // Anal. Biochem. 1977. Vol. 83, issue 2. P. 346–356.
19. Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L., et al. Protein measurement with the Folin phenol reagent // J. Biol. Chem. 1951. Vol. 193, issue 1. P. 265–275.
20. Рокицкий П. Ф. Биологическая статистика. Минск, 1967.
21. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М., 1999.
22. Яковенко Э. П., Григорьев П. Я. Хронические заболевания печени: диагностика и лечение // РМЖ. 2003. Т. 11, № 5. С. 291–296.
23. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб., 1999.
24. Григорьев П. Я., Яковенко Э. П. Внутрипеченочный холестаз при болезнях печени: от диагноза до лечения // Леч. врач. 1999. № 6. С. 14–17.

25. Батвинков Н. И., Гарелик П. В. Механическая желтуха: диагностика и лечение. Гродно, 2001.
26. Навашин П. С. Доксидиклин: показания к применению и их фармакокинетические основы // Антибиотики и химиотерапия, 1991. Т. 36, № 1. С. 48–51.
27. Орёл Н. М., Пышко Е. С., Соколовский Д. Ю. и др. Регуляция метаболизма в печени крыс с экспериментальным холеста-зом путем воздействия лазерным излучением на биологически активные точки // Лазерная физика и оптические технологии : материалы IX Междунар. науч. конф. (Гродно, 30 мая – 2 июня 2012 г.) : в 2 ч. Гродно, 2012. Ч. 1. С. 118–120.
28. Орёл Н. М., Пышко Е. С., Лисенкова А. М. и др. Воздействие низкоинтенсивным лазерным излучением на область био-логически активных точек для коррекции биохимических нарушений в печени крыс с экспериментальным внутрипеченочным холеста-зом // Лазеры. Измерения. Информация : материалы Междунар. науч. конф. (Санкт-Петербург, 5–7 июня 2011 г.). СПб., 2012. С. 65–66.
29. Балаболкин М. И. Сахарный диабет: 100 вопросов и ответов. М., 1992.
30. Головкин Б. Н., Руденская И. А., Трофимова И. А. и др. Биологически активные вещества растительного происхожде-ния : в 3 т. М., 2001.
31. Шульпекова Ю. О. Флавоноиды расторопши пятнистой в лечении заболеваний печени // РМЖ. 2004. № 5. С. 248.
32. Венгеровский А. И., Саратиков А. С. Механизм действия гепатопротекторов при токсических поражениях печени // Фармакология и токсикология. 1988. № 1. С. 89–93.
33. Actor J. K., Hwang S. A., Kuzel M. L. Lactoferrin as a natural immune modulator // Curr. Pharm. Des. 2009. Vol. 15, issue 17. P. 1956–1973.
34. Жарская А. В., Чумаченко М. С., Корик Е. О. Изучение потенциальных дерматотропных эффектов экстрактов клеток ириса и лактоферрина в модели индуцированного контактного дерматита // Современные проблемы биохимии : сб. науч. ст. (Гродно, 5–6 июля 2016 г.) : в 2 ч. Гродно, 2016. Ч. 1. С. 82–88.
35. Hardwick R. N., Fisher C. D., Canet M. J., et al. Diversity in antioxidant response enzymes in progressive stages of human nonalcoholic fatty liver disease // Drug Metab. Dispos. 2010. Vol. 38, issue 12. P. 2293–2301.

## References

1. Borzenkova N. V., Balabushevich N. G., Larionova N. I. Lactoferrin: physical and chemical properties, biological functions, delivery systems, pharmaceutical and nutraceutical preparations. *Russ. J. Biofarm.* 2010. Vol. 2, No. 3. P. 3–19 (in Russ.).
2. Krot I. F. Lactoferrin's structure and functions and its possible application in obstetrics. *Problems health ecol.* 2005. No. 1. P. 65–68 (in Russ.).
3. Nikolaev A. A., Anshakova N. I. [Immunochemical and physico-chemical characterization of lactoferrin in human biological fluids]. *Vopr. med. khim.* 1985. No. 3. P. 128–131 (in Russ.).
4. Gonzalez-Chavez S. A., Arevalo-Gallegos S., Rascon-Cruz Q. Lactoferrin: structure, function and applications. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2009. Vol. 33, issue 4. P. 301e1–301e8. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2008.07.020.
5. Janssen H., Hancock R. E. Antimicrobial properties of lactoferrin. *Biochimie.* 2009. Vol. 91, issue 1. P. 19–29. DOI: 10.1016/j.biochi.2008.05.015.
6. Lupetti A., Paulusma-Annema A., Welling M. M., et al. Synergistic activity of the N-terminal peptide of human lactoferrin and fluconazol against *Candida* species. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003. Vol. 47, issue 1. P. 262–267. DOI: 10.1128/AAC.47.1.262-267.2003.
7. Naot D., Grey A., Reid I. R., et al. Lactoferrin – a novel bone growth factor. *Clin. Med. Res.* 2005. Vol. 3, issue 2. P. 93–101.
8. Nozaki A., Ikeda M., Naganuma A., et al. Identification of a lactoferrin-derived peptide possessing binding activity to hepatitis C virus E2 envelope protein. *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278, No. 12. P. 10162–10173. DOI: 10.1074/jbc.M207879200.
9. Orsi N. The antimicrobial activity of lactoferrin: Current status and perspectives. *Biometals.* 2004. Vol. 17, issue 3. P. 189–196. DOI: 10.1023/B:BIOM.0000027691.86757.e2.
10. Welsh K. J., Hwang S. A., Boyd S., et al. Influence of oral lactoferrin on *Mycobacterium tuberculosis* induced immunopathology. *Tuberculosis.* 2011. Vol. 91, suppl. 1. P. 105–113. DOI: 10.1016/j.tube.2011.10.019.
11. Gubskii K. I. Korrektsiya khimicheskogo porazheniya pecheni. Kyiv, 1989 (in Russ.).
12. Golikov S. N., Sanotski I. V., Tiunov L. A. Obshchie mekhanizmy toksicheskogo deistviya. Leningrad, 1986 (in Russ.).
13. Baranov V. G. (ed.) Eksperimentalnyi sakharnyi diabet. Leningrad, 1983 (in Russ.).
14. Kamyshnikov V. S. Kliniko-biokhimicheskaya laboratornaya diagnostika : in 2 vol. Minsk, 2003 (in Russ.).
15. Kostyuk V. A., Potapovich A. I., Kovaleva Zn. V. A simple, sensitive assay for determination of superoxide dismutase activity, based on reaction of quercetin oxidation. *Vopr. med. khim.* 1990. Vol. 36, issue 2. P. 88–91 (in Russ.).
16. Korolyuk M. A., Ivanova L. I., Mayorova I. G., et al. [The method for determining the activity of catalase]. *Lab. delo.* 1988. No. 1. P. 16–19 (in Russ.).
17. Stal'naya I. D., Garishvili T. G. [Method for determination of malondialdehyde via thiobarbituric acid]. *Sovremennye metody v biokhimii.* Moscow, 1977. P. 66–68 (in Russ.).
18. Peterson G. L. A simplification of the protein assay method of Lowry et al. which is more generally applicable. *Anal. Biochem.* 1977. Vol. 83, issue 2. P. 346–356. DOI:10.1016/0003-2697(77)90043-4.
19. Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L., et al. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 1951. Vol. 193, issue 1. P. 265–275.
20. Rokitskii P. F. Biologicheskaya statistika. Minsk, 1967 (in Russ.).
21. Sherlok S., Duli J. Zabolevaniya pecheni i zhelchnykh putei. Moscow, 1999 (in Russ.).
22. Yakovenko E. P., Grigor'ev P. Y. Chronic liver disease: diagnosis and treatment. *Russ. med. zh.* 2003. Vol. 11, No. 5. P. 291–296 (in Russ.).
23. Klimov A. N., Nikul'cheva N. G. Obmen lipidov i lipoproteidov i ego narusheniya. Saint-Petersburg, 1999 (in Russ.).
24. Grigor'ev P. Y., Yakovenko E. P. Vnutripechenochnyi kholestaz pri boleznnyakh pecheni: ot diagnoza do lecheniya. *Lechashchii vrach.* 1999. No. 6. P. 14–17 (in Russ.).

25. Batvinkov N. I., Garelik P. V. *Mekhanicheskaya zheltukha: diagnostika i lechenie*. Grodno, 2001 (in Russ.).
26. Navashin P. S. Doksitsiklin: pokazaniya k primeneniyu i ikh farmakokineticheskie osnovy. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 1991. Vol. 36, No. 1. P. 48–51 (in Russ.).
27. Oryol N. M., Pyshko Y. S., Sokolovskii D. Y., et al. [The regulation of metabolism in the liver of rats with experimental cholestasis by laser radiation on biologically active points]. *Lazernaya fizika i opticheskie tekhnologii* : materialy IX Mezhdunar. nauchn. konf. (Grodno, 30 May – 2 June, 2012) : in 2 parts. Grodno, 2012. Part 1. P. 118–120 (in Russ.).
28. Oryol N. M., Pyshko Y. S., Lisenkova A. M., et al. Vozdeistvie nizkointensivnym lazernym izlucheniem na oblast' biologicheskii aktivnykh toчек dlya korrektsii biokhimicheskikh narushenii v pecheni kryс s eksperimental'nym vnutriphechenochnym kholestazom. *Lazery. Izmereniya. Informatsiya* : materialy Mezhdunar. nauchn. konf. (Saint-Petersburg, 5–7 June, 2011) Saint-Petersburg, 2012. P. 65–66 (in Russ.).
29. Balabolkin M. I. *Sakharnyi diabet: 100 voprosov i otvetov*. Moscow, 1992 (in Russ.).
30. Golovkin B. N., Rudenskaya I. A., Trofimova I. A., et al. *Biologicheski aktivnye veshchestva rastitel'nogo proiskhozhdeniya* : in 3 vol. Moscow, 2001. Vol. 1 (in Russ.).
31. Shul'pekova Y. O. [Milk thistle flavonoids in the treatment of liver diseases]. *Russ. med. zh.* 2004. No. 5. P. 248 (in Russ.).
32. Vengerovskii A. I., Saratikov A. S. [Action mechanisms of hepatoprotectors under toxic liver damage]. *Farmakologiya i toksikologiya*. 1988. No. 1. P. 89–93 (in Russ.).
33. Actor J. K., Hwang S. A., Kuzel M. L. Lactoferrin as a natural immune modulator. *Curr. Pharm. Des.* 2009. Vol. 15, issue 17. P. 1956–1973.
34. Zharskaya A. V., Chumachenko M. S., Korik Ey. O. Studies of potential dermatotropic effects of flag cell extract and lactoferrin in model of induced contact dermatitis. *Currernt problems in biochemistry* : sb. nauchn. statei (Grodno, 5–6 July, 2016). Grodno, 2016. Part 1. P. 82–88 (in Russ.).
35. Hardwick R. N., Fisher C. D., Canet M. J., et al. Diversity in antioxidant response enzymes in progressive stages of human nonalcoholic fatty liver disease. *Drug Metab. Dispos.* 2010. Vol. 38, issue 12. P. 2293–2301. DOI: 10.1124/dmd.110.035006.

Статья поступила в редакцию 27.12.2016.

Received by editorial board 27.12.2016.