

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Иксанова А.М.¹, Ожован И.М.¹, Арзуманян В.Г.¹, Колыганова Т.И.^{1,2}, Самойликов П.В.¹, Конаныхина С.Ю.¹, Миронов А.Ю.^{3,4}

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ СЫВОРОТКИ КРОВИ И ЕЁ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ОБЩЕГО КЛИНИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КРОВИ

1ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, 105064, Москва, Россия;

2Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия;

3ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, 125212, Москва, Россия;

4Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, 115682, Москва, Россия

*Компоненты сыворотки крови - это белки системы комплемента, иммуноглобулины, сывороточный альбумин, антимикробные пептиды, которые оказывают противомикробное действие. Цель работы - оценка антимикробного действия нативной сыворотки крови и её фракции молекулярной массой менее 100 кДа у лиц разных половозрастных групп на клетки *Staphylococcus aureus*, выявление взаимосвязи между антимикробной активностью и показателями общего клинического анализа крови. Общую антимикробную активность нативной сыворотки (ОА-активность) и её низкомолекулярной фракции, содержащей антимикробные пептиды (АМП-активность), оценивали методом спектрофотометрии. Метод основан на свойстве антимикробных веществ нарушать целостность мембран клеток микроорганизмов, которые в результате последующего окрашивания поглощают краситель. Снижение концентрации красителя в среде инкубации измеряли спектрофотометрически и выражали в процентах по отношению к контрольному образцу. Установлено, что ОА-активность являлась относительно постоянной величиной вне зависимости от пола и возраста обследованных лиц и составляла 77,1% от уровня контроля (медиана). АМП-активность более вариабельна (медиана 18,6% от контроля) и имела различия по возрастным группам: наибольшая АМП-активность соответствовала группе детей до 5 лет (медиана 23,5%) и снижалась с возрастом. ОА-активность и АМП-активность находятся в обратной взаимосвязи (коэффициент Пирсона $r=-0,985$). Установлена прямая корреляция между ОА-активностью и гематокритом ($r=0,991$). Между абсолютным количеством лимфоцитов и АМП-активностью вне зависимости от пола обнаружено наличие прямой корреляционной зависимости высокой силы ($r=0,890$), что позволяет предположить участие лимфоцитов в регуляции продукции АМП.*

Ключевые слова: антимикробные пептиды; антимикробная активность сыворотка крови; *Staphylococcus aureus*; лимфоциты.

Для цитирования: Иксанова А.М., Ожован И.М., Арзуманян В.Г., Колыганова Т.И., Самойликов П.В., Конаныхина С.Ю., Миронов А.Ю. Антимикробная активность сыворотки крови и её связь с показателями общего клинического анализа крови. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68 (7): 395-400. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-7-395-400>.

Для корреспонденции: Иксанова Асия Мунировна, мл. научн. сотр. лаб. физиологии грибов и бактерий; email: asya7700@mail.ru

Финансирование. Исследование выполнено с использованием научного оборудования центра коллективного пользования НИИВС им. И. И. Мечникова при финансовой поддержке проекта Минобрнауки России, соглашение № 075-15-2021-676 от 28.07.2021.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 30.03.2023

Принята к печати 10.04.2023

Опубликовано 03.07.2023

Iksanova A.M.¹, Arzumanyan V.G.¹, Ojovan I.M.¹, Kolyganova T.I.^{1,2}, Samoylikov P.V.¹, Konanykhina S.Yu.¹, Mironov A.Yu.^{3,4}

SERUM ANTIMICROBIAL ACTIVITY AND ITS RELATIONSHIP WITH PARAMETERS OF CLINICAL BLOOD ANALYSIS

1Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia;

2I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

3G.N. Gabrichevsky research institute for epidemiologyµbiology, Moscow, Russia;

4Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies, Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

*Components of blood serum show an antimicrobial effect on microbial cells - these are complement system proteins, immunoglobulins, serum albumin and antimicrobial peptides. The aim of this work was to estimate antimicrobial activity of blood serum and its fraction with molecular weight less than 100 kDa in different sex and age groups against *Staphylococcus aureus*, as well as to identify the relationship between antimicrobial activity and parameters of complete blood count. The total antimicrobial activity of native serum (TA-activity) and its low molecular weight fraction containing antimicrobial peptides (AMP-activity) against *S. aureus* cells were analyzed by spectrophotometry. The method is based on the property of antimicrobial substances to destroy cell membranes integrity of microbes, which during the following staining absorb the dye. Decrease of dye concentration in the incubation medium estimated by spectrophotometer and expressed in percent of control sample. It was found that the TA-activity was a relatively constant value regardless of gender and age and amounted to 77.1% (median). AMP-activity was more*

variable (median 18.6%) and differed by age groups: the highest AMP-activity corresponded to the group of children under 5 years old (median 23.5%) and decreased with age. At the same time, the TA-activity and AMP-activity were in an inverse relationship (Pearson's coefficient $r=-0.985$). A direct correlation was found between TA-activity and hematocrit ($r=0.991$). Between the absolute number of lymphocytes and AMP activity, regardless of gender, a direct correlation of high strength ($r=0.890$) was found, which suggests the involvement of lymphocytes in the regulation of the production of AMP.

Key words: antimicrobial peptides; antimicrobial activity of blood serum; *Staphylococcus aureus*; lymphocytes.

For citation: Iksanova A.M., Arzumaniyan V.G., Ojovan I.M., Kolyganova T.I., Samoylikov P.V., Konanykhina S.Yu., Mironov A.Yu. Antimicrobial activity of blood serum and its association with indicators of clinical blood analysis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68 (7): 395-400 (in Russ.) DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-7-395-400>.

For correspondence: Iksanova A.M., research scientist, Laboratory of fungal and bacterial physiology, Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera; e-mail: asya7700@mail.ru

Information about authors:

Iksanova A.M.,	https://orcid.org/0000-0002-8841-910X ;
Ojovan I.M.,	https://orcid.org/0000-0002-8129-0817 ;
Arzumaniyan V.G.,	https://orcid.org/0000-0001-9769-1634 ;
Kolyganova T.I.,	https://orcid.org/0000-0002-9065-9786 ;
Samoylikov P.V.,	https://orcid.org/0000-0003-3580-3199 ;
Konanykhina S.Yu.,	https://orcid.org/0000-0001-7071-8067 ;
Mironov A.Yu.,	https://orcid.org/0000-0002-8544-5230 .

Conflict of interest. The authors declare absence of conflict of interest.

Funding. The study was carried out on the scientific equipment of the Collective Usage Center «I. I. Mechnikov NIIVS», Moscow, Russia, with the financial support of the project by the Russian Federation represented by the Ministry of Science of Russia, Agreement № 075-11-2021-676 dated 28.07.2021.

Received 30.03.2023

Accepted 10.04.2023

Published 03.07.2023

Введение. Общеклинический анализ крови (ОАК) является общедоступным и универсальным видом исследования. Отклонение от референсных интервалов может свидетельствовать о наличии хронических и острых заболеваний [1].

Активность крови против патогенов обусловлена наличием в ней различных систем защиты, таких как антимикробные пептиды (АМП), белки системы комплемента, альбумин, иммуноглобулины. Уровень этих веществ может изменяться во время болезни, особенно при инфекционных процессах. Многие из этих веществ оказывают непосредственное антимикробное действие на патогены. Установлено деструктивное действие альбумина, важнейшего белка крови, на условно-патогенные микроорганизмы (УПМ) и дрожжи [2]. Сыворотка крови оказывает прямое разрушающее воздействие на инфузории *Tetrahymena pyriformis* [3]. Иммуноглобулины, находящиеся в сыворотке крови, могут оказывать бактериостатическое действие на микроорганизмы, например, действие моноклональных IgM на спирохеты *Borrelia* [4] и поликлональных IgA против различных патогенов [5]. Бактерицидная активность показана в отношении IgG против *Pseudomonas aeruginosa* [6].

АМП оказывают прямое разрушающее воздействие на микроорганизмы путём деструкции цитоплазматической мембраны бактерий [7], грибов [8], одноклеточных паразитов [9], ряда оболочечных вирусов [10]. К таким веществам относятся гепцидин, дефензины, кателицидин, дермицидин, адреномедуллин, псориазин, секреторный ингибитор лейкопротеазы, лизоцим, РНК-аза, липокалин, азуроцидин, кальпротектин, бактерицидный белок, повышающий проницаемость, лактоферрин [11].

Несмотря на то, что протеом крови в диапазоне молекулярных масс менее 100 кДа насчитывает более 600 белков [12], антимикробной активностью обладают именно АМП, молекулярные массы которых находятся в диапазоне от 2,8 до 80 кДа [13]. В этой фракции крови отсутствуют такие активные компоненты, как белки системы комплемента (кроме единичных белков) и иммуноглобулины, поскольку их молекулярная масса превышает 100 кДа.

Определение уровня совокупной антимикробной активности нативной сыворотки крови и её фракции молекулярной массой менее 100 кДа у лиц разных половозрастных групп, сравнение полученных результатов с данными ОАК позволит выявить взаимосвязи вышеуказанных показателей.

Материал и методы. Сыворотку крови получали от здоровых добровольцев и пациентов медицинского центра НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова. Фракцию менее 100 кДа получали путём центрифугирования сыворотки крови при 12 тыс. g в течение 15 минут с использованием молекулярных фильтров (Amicon ultra 100 kDa).

Общую антимикробную активность сыворотки (ОА-активность) и её низкомолекулярной фракции (АМП-активность) оценивали методом спектрофотометрии по отношению к *S. aureus* Wood 46, который культивировали на ГРМ-агаре до конца экспоненциальной фазы роста [14]. 150 мкл сыворотки соединяли с 150 мкл физиологического раствора и 50 мкл суспензии клеток; контрольная проба содержала 300 мкл физраствора и 50 мкл суспензии клеток. Клеточную суспензию готовили из расчёта: 1 петля культуры 1 мм в 50 мкл физраствора, стандартизировали по оптической плотности. Образцы инкубировали 2 ч

при 32 °С, центрифугировали 5 минут при 12 тыс. g, супернатант удаляли, полученные осадки окрашивали путём внесения по 300 мкл 1 mM раствора бромкрезолового пурпурного в фосфатном буфере pH 4,6 (краситель стандартизован по оптической плотности). После повторной инкубации в течение 45 минут при 32 °С образцы вновь центрифугировали. По 50 мкл супернатантов соединяли с 2,5 мл фосфатного буфера pH 4,6. Оптическую плотность растворов оценивали на спектрофотометре «Genesys 10SUV-Vis» (США) при длине волны 440 нм - это максимум поглощения красителя при данном pH. ОА- и АМП-активность выражали как отношение разности между оптической плотностью контрольного и опытного образцов, отнесённой к оптической плотности контрольного образца и выраженной в процентах [15]. Статистический анализ проводили с помощью программы Microsoft Excel. Полученные показатели скорректированы по каждому наблюдению как отклонение от среднего арифметического по положительному контролю. Положительным контролем для ОА-активности служил пул сывороток 3-х здоровых доноров, для АМП-активности - фракция ниже 100 кДа, полученная из того же пула. Расчет производили по формуле:

$$A_{\text{оп.расч.}} = A_{\text{оп}} \times (A_{\text{ср.ар.}} / A_{\text{положит. контроля}}),$$

где: $A_{\text{оп.расч.}}$ - расчётная активность образца;

$A_{\text{оп}}$ - активность образца в данном опыте;

$A_{\text{положит. контроля}}$ - активность положительного контроля в данном опыте;

$A_{\text{ср.ар}}$ - среднее арифметическое всех положительных контролей, полученных в исследовании.

С помощью данного метода оценивали распределение АМП-активности по половозрастным группам здоровых добровольцев и пациентов на 104-х образцах сыворотки крови. На 88 образцах сыворотки крови сравнивали полученный результат АМП-активности с показателями ОАК. На 83 образцах сыворотки крови оценивали ОА-активность по половозрастным группам здоровых добровольцев и пациентов, проводили сравнение ОА-активности и АМП-активностей между собой.

Расчёт коэффициентов Манна-Уитни, свидетельствующих о наличии/отсутствии значимости различий

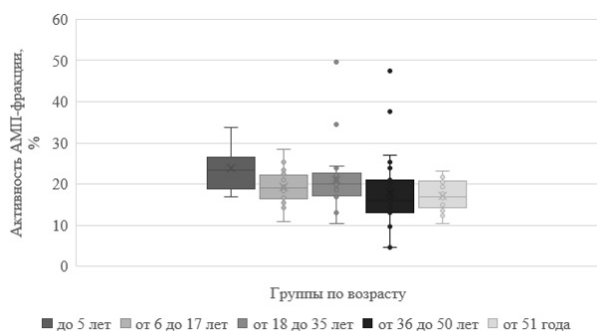


Рис. 1. Распределение АМП-активности в группах по возрасту: до 5 лет (n=10), от 6 до 17 лет (n=28), от 18 до 35 лет (n=22), от 36 до 50 лет (n=25), от 51 года (n=19).

между показателями, проводили с помощью программы [https://www.psychol-ok.ru/lib/statistics.html].

Результаты. Для определения взаимосвязи между антимикробной активностью АМП-фракции и возрастом пациентов разделили на 5 возрастных групп: группа до 5 лет включительно, от 6 до 17 лет включительно, от 18 до 35 лет включительно, от 36 до 50 лет, старше 51 года (рис. 1).

Обнаружены достоверные различия между первой и последней группами по возрасту ($p \leq 0,01$). Наибольшая активность наблюдалась в группе детей младшего возраста (до 5-ти лет) и составила 23,5% (медиана). С возрастом АМП-активность постепенно снижалась до достижения среднего возраста (группа от 36 до 50 лет), и составила 15,9%. В группе людей старше 51 года активность АМП-фракции незначительно увеличивалась (до 16,8%).

Медианы АМП-активности сыворотки крови у мужчин и у женщин одинаковы, и составили - 18,6%. Очень низкие величины АМП-активности наблюдались чаще у женщин, очень высокие - у мужчин. У двух мужчин выявлены экстремально высокие значения АМП-активности - 47,4 и 49,6%, у двух женщин обнаружены экстремально низкие значения активности - 4,5 и 4,7%.

У женщин АМП-активность была несколько выше в молодом и среднем возрасте (рис. 2), чем у мужчин того же возраста ($p \geq 0,05$). В старшем возрасте (от 51 года) у мужчин АМП-активность немного выше, чем у женщин ($p \geq 0,05$).

Полученные значения активности АМП-фракции по представленной выборке (n=104) варьируют значительно, о чём свидетельствует коэффициент вариации ($CV=35\%$), а стандартное отклонение составляет 6,8. Среднее значение АМП-активности по выборке - 19,4%, медиана - 18,6%. Коэффициент корреляции между АМП-активностью и возрастом составляет $r=-0,673$.

В тех же возрастных группах (см. выше) определяли ОА-активность (рис. 3), однако, различия между группами по данному показателю не являются высокозначимыми ($0,01 \leq p \leq 0,05$). Аналогично, нет различий между показателями по полу ($p \geq 0,05$).

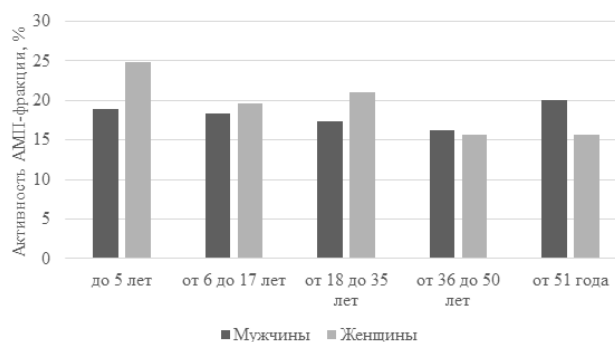


Рис. 2. Распределение АМП-активности сыворотки крови в группах по полу и возрасту: до 5 лет мужчины (n=3), женщины (n=7); от 6 до 17 лет мужчины (n=15), женщины (n=13); от 18 до 38 лет мужчины (n=9), женщины (n=13); от 36 до 50 лет мужчины (n=9), женщины (n=16); от 51 года мужчины (n=6), женщины (n=13).

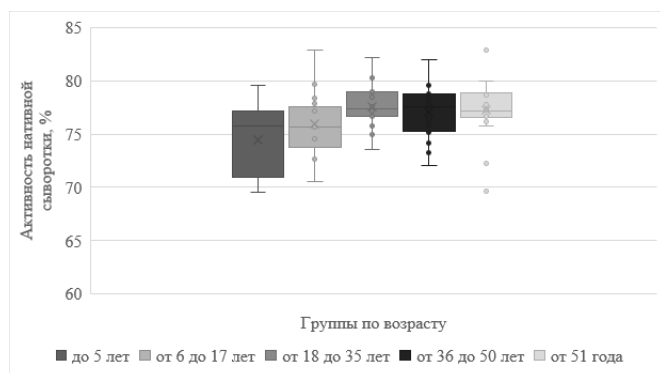


Рис. 3. Распределение ОА-активности сыворотки крови в группах по возрасту: до 5 лет (n= 7), от 6 до 17 лет (n=17), от 18 до 35 лет (n=19), от 36 до 50 лет (n=22), от 51 года (n=18).

Результаты полученного измерения общей активности сыворотки крови, в отличие от таковых по АМП-активности, варьируют незначительно: коэффициент вариации составляет 3,6% по данной вы-

борке, стандартное отклонение - всего 2,7. Среднее значение - 76,8%, медиана - 77,1%.

Результаты полученного измерения общей активности сыворотки крови, в отличие от таковых по АМП-активности, варьируют незначительно: коэффициент вариации составляет 3,6% по данной выборке, стандартное отклонение - всего 2,7. Среднее значение - 76,8%, медиана - 77,1%.

Для сравнения показателей ОАК с АМП-активностью пациенты разделены на группы в зависимости от величины данного параметра (см. таблицу). Оказалось, что между АМП-активностью и абсолютным количеством лимфоцитов имела место прямая корреляция высокой силы, причём как у мужчин, так и у женщин. Обратная корреляция наблюдалась между уровнем АМП-активности и гематокритом, концентрацией гемоглобина и абсолютным количеством базофилов.

Распределение величин АМП-активности по возрастным группам (рис. 4) показало, что в группе детей до 5 лет с самой высокой активностью абсолютное значение содержания нейтрофилов ниже, чем лимфоцитов, тогда как в остальных группах всё наоборот. В норме такие показатели характерны для детей младшего возраста (физиологический перекрест).

Сравнение уровней ОА-активности и АМП-активности (n=83) показало наличие обратной корреляции

Сравнение АМП-активности сыворотки крови и основных показателей общего анализа крови*

Медианы	Группы по активности АМП, %					Корреляция показателей общего анализа крови с показателями АМП-активности:		
	до 11,9	от 12 до 15,9	от 16 до 19,9	от 20 до 23,9	от 24 и выше	Мужчины	Женщины	Итого
АМП-активность, мужчины, %	10,4	14,4	17,1	20,9	31,7	-	-	-
АМП-активность, женщины, %	7,2	14,0	17,6	22,3	26,2	-	-	-
АМП-активность, итого, %	10,3	14,2	17,4	22,0	26,4	-	-	-
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,64	4,72	4,73	4,84	4,53	-0,401	-0,067	-0,164
Гемоглобин, г/л	140,5	138,5	134,0	138,0	129,5	-0,880	-0,790	-0,809
Гематокрит, %	39,3	41,8	39,4	39,6	36,5	-0,768	-0,577	-0,676
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	261,5	251,0	310,5	279,0	279,0	0,297	0,419	0,391
Общее кол-во лейкоцитов, 10 ⁹ /л	6,01	6,17	6,43	7,42	5,96	0,036	0,335	0,276
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	2,81	3,15	3,24	3,12	2,41	-0,615	-0,311	-0,431
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	2,18	2,40	2,23	2,70	2,77	0,862	0,873	0,890
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,65	0,58	0,58	0,63	0,56	-0,631	-0,606	-0,562
Эозинофилы, 10 ⁹ /л	0,14	0,16	0,20	0,19	0,19	0,650	0,830	0,782
Базофилы, 10 ⁹ /л	0,04	0,03	0,03	0,03	0,01	-0,884	-0,736	-0,765
СОЭ, мм/час	6,0	6,0	5,0	6,5	5,0	-0,459	-0,323	-0,340

Примечание. * - группа до 11,99%: мужчины (n=4), женщины (n=4); группа от 12 до 15,99%: мужчины (n=4), женщины (n=11); группа от 16 до 19,99%: мужчины (n=15), женщины (n=15); группа от 20 до 23,99%: мужчины (n=7), женщины (n=13); группа от 51 года: мужчины (n=4), женщины (n=8).

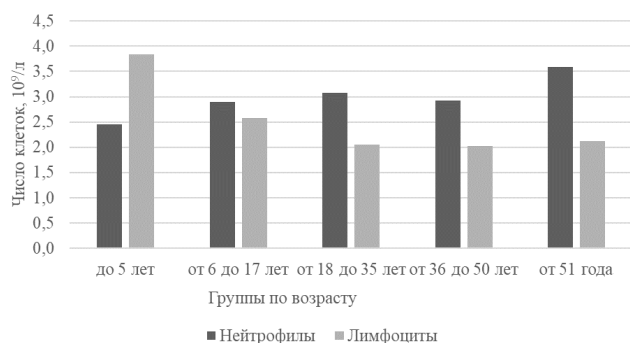


Рис. 4. Уровни нейтрофилов и лимфоцитов в крови в разных возрастных группах: до 5 лет (n=9), от 6 до 17 лет (n=26), от 18 до 35 лет (n=16), от 36 до 50 лет (n=23), от 51 года (n=14).

ляции высокой силы: для мужчин коэффициент Пирсона составил $r=-0,828$, для женщин $r=-0,756$, по всей выборке $r=-0,985$.

При ранжировании выборки ($n=70$) по возрастанию ОА-активности сыворотки в 5-ти группах установлена взаимосвязь с показателями ОАК: выявлена прямая корреляция между ОА-активностью и концентрацией гемоглобина ($r=0,982$), уровнем гематокрита ($r=0,991$) и абсолютным количеством эритроцитов ($r=0,704$). Обратная корреляция наблюдалась с абсолютным количеством эозинофилов ($r=-0,732$). Других взаимосвязей между показателями ОАК и ОА-активностью не выявлено.

Обсуждение. Общепринятые количественные методы оценки противомикробной активности сыворотки крови сводятся к трудоёмким и длительным методам посевов и микроскопии, тогда как используемый в данном исследовании спектрофотометрический метод позволяет довольно быстро и точно оценить данный показатель. В качестве модельного объекта использованы бактерии *S. aureus*, которые являются распространёнными УПМ и могут вызывать различные заболевания.

Измерение сыворотки крови человека ОА-активности против *S. aureus* показало среднее значение на уровне 76,8%. Значения ОА-активности варьировали незначительно, стандартное отклонение находилось в рамках погрешности метода. При тяжёлых бактериальных инфекциях и при онкологических заболеваниях уровень альбумина в крови снижается, а поскольку альбумин является одним из противомикробных факторов, то его концентрация в крови коррелирует с антимикробной активностью сыворотки [2, 16]. Отсутствие в изученной выборке пациентов с тяжёлыми инфекционными процессами и онкологическими заболеваниями объясняет маловариабельные значения ОА-активности. В результате полученных данных можно не без основания предположить, что ОА-активность является достаточно постоянной величиной, мало отличающейся у относительно здо-

ровых пациентов.

Выявлена связь между гематокритом и ОА-активностью сыворотки крови против *S. aureus*: чем выше гематокрит, тем выше общая активность. Высокий гематокрит указывает, что сыворотка крови более насыщена веществами, проявляющими антимикробную активность. Выявлена связь ОА-активности с уровнем гемоглобина, что требует дальнейшего изучения. Связь ОА-активности сыворотки с другими показателями ОАК не выявлена.

Активность АМП-фракции сыворотки показала большую вариабельность по сравнению с ОА-активностью (коэффициент вариации CV=35%) и в среднем составила 19,4%. При этом ОА-активность и АМП-активность находились в обратной взаимосвязи, что согласуется с полученными ранее данными [17] и может быть обусловлено взаимозаменяемостью высоко- и низкомолекулярных компонентов, обладающих антимикробной активностью. Обнаружена обратная корреляция между уровнем АМП-активности и гематокритом, концентрацией гемоглобина и абсолютным количеством базофилов, что требует дальнейших исследований. АМП-активность имеет обратную корреляцию высокой силы с возрастом пациентов. Обращает на себя внимание, что максимальная АМП-активность наблюдалась в группе детей до 5 лет. Поскольку АМП синтезируются лейкоцитами, причём по большей части нейтрофилами [18], логично предположить наличие взаимосвязи между абсолютным количеством нейтрофилов и АМП-активностью. Из полученных данных такого вывода сделать невозможно: для этого нужны исследования как здоровых лиц, так и пациентов с инфекционными и соматическими заболеваниями. Установлена прямая корреляция высокой силы между АМП-активностью и абсолютным количеством лимфоцитов. У детей в возрасте до 5 лет наблюдается физиологический перекрест между показателями нейтрофилов и лимфоцитов, что и подтверждается полученными данными (см. рис. 4). Выявленная прямая корреляция между АМП-активностью сыворотки и количеством лимфоцитов позволяет предположить участие лимфоцитов в синтезе и/или в регуляции продукции антимикробных соединений. Имеются данные о том, что продуцируемые лимфоцитами цитокины являются важными регуляторами продукции АМП [19]. Достоверно определить причинно-следственную связь сложно: неясно, является ли высокая АМП-активность сыворотки крови следствием высокого уровня лимфоцитов или имеются иные причины.

Заключение. ОА-активность сыворотки крови против *S. aureus* является относительно постоянной величиной вне зависимости от пола и возраста. АМП-активность сыворотки более вариабельна и имеет различия по возрастным группам: наибольшая АМП-активность соответствует группе детей до 5 лет и снижается с возрастом. ОА-активность и АМП-активность находились в обратной взаимосвязи. Выявлена прямая зависимость между абсолютным количеством лимфоцитов и АМП-активностью. Обнаружена прямая корреляция между общей активностью

сыворотки крови и гематокритом.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 4 -10, 12, 13, 18, 19 с м. REFERENCES)

1. Казакова М. С., Луговская С. А., Долгов В. В. Референсные значения показателей общего анализа крови взрослого работающего населения. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; 6: 43-9.
2. Арзуманян В.Г., Ожован И.М., Свитич О.А. Антимикробное действие альбумина на клетки бактерий и дрожжей. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2019; 167(6): 722-5.
3. Черемных Е.Г., Иванов П.А., Фактор М.И., Чикина Е.Ю., Никитина С.Г., Симашкова Н.В., Брусов О.С. Система комплемента как маркер иммунной дисфункции при расстройствах аутистического спектра у детей. *Медицинская иммунология*. 2019; 21(4): 773-80.
11. Иксанова А.М., Арзуманян В.Г., Конаныхина С.Ю., Самойликов П.В. Антимикробные пептиды и белки в биожидкостях человека. Независимые микробиологические исследования. 2022; 9(1): 37-55.
14. Арзуманян В.Г., Михайлова Н.А., Артемьева Т.А., Бутовченко Л.М., Варганова Н.О., Ерофеева Т.В., Костинов М.П., Киселевский М.В., Полищук В.Б. Способ определения противомикробной активности цельной сыворотки и фракции ее антимикробных пептидов. Патент РФ № 2686337; 2018.
15. Арзуманян В.Г., Ожован И.М. Модифицированный метод оценки целостности цитоплазматической мембраны клеток эукариот. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2002; 134(7): 118-20.
16. Арзуманян В.Г., Ожован И.М., Свитич О.А., Варганова Н.О., Артемьева Т.А., Бутовченко Л.М., Полищук В.Б. Применение сывороточного альбумина в качестве противомикробного агента. Патент РФ № 2716003; 2019.
17. Арзуманян В.Г., Быстрицкая Е.П., Колыганова Т.И., Иксанова А.М., Самойликов П.В., Конаныхина С.Ю., Варганова А.А., Свитич О.А. Антимикробная активность сыворотки крови до и после вакцинации препаратом «ЭпиВакКорона». *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2022; 173(3): 2-8.
- action of a complement-independent antibody against relapsing fever *Borrelia* resides in its variable region. *J. Immunol.* 2008; 180(9): 6222-8.
5. Funakoshi S., Doi T., Nakajima T., Suyama T., Tokuda M. Antimicrobial effect of human serum IgA. *Microbiol. Immunol.* 1982; 26(3): 227-39.
6. Xie X., McLean M.D., Hall J.C. Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity- and Complement-Dependent Cytotoxicity-Independent Bactericidal Activity of an IgG against *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Immunol.* 2010; 184: 3725-33.
7. Yeaman M., Yount N. Mechanisms of Antimicrobial Peptide Action and Resistance. *Pharmacol. Rev.* 2003; 55(1): 27-55.
8. De Lucca A., Walsh T. Antifungal Peptides: Novel Therapeutic Compounds against Emerging Pathogens. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999; 43(1): 1-11.
9. Alberola J., Rodriguez A., Francino O., Roura X., Rivas L., Andreu D. Safety and efficacy of antimicrobial peptides against naturally acquired leishmaniasis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004; 48: 641-3.
10. Bastian A., Schafer H. Human alpha-defensin 1 (HNP-1) inhibits adenoviral infection in vitro. *Regul. Pept.* 2001; 101: 157-61.
11. Iksanova A.M., Arzumanyan V.G., Konanykhina S.Y., Samoylikov P.V. Antimicrobial peptides and proteins in human biological fluids. *Nezavisimye mikrobiologicheskie issledovaniya*. 2022; 9(1): 37-55. (in Russian)
12. Schenk S., Schoenhals G.J., de Souza G., Mann M. A high confidence, manually validated human blood plasma protein. *BMC Medical Genomics*. 2008; 1:41.
13. Bahar A.A., Ren D. Antimicrobial peptides. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2013; 6(12): 1543-75.
14. Arzumanyan V.G., Mikhailova N.A., Artem'eva T.A., Butovchenko L.M., Vartanova N.O., Erofeeva T.V., Kostinov M.P., Kiselevskiy M.V., Polishchuk V.B. Method of determining antimicrobial activity of whole serum and fraction of its antimicrobial peptides. Patent RF № 2686337; 2018. (in Russian)
15. Arzumanyan V.G., Ozhovan I.M. Modified method for evaluation of plasma membrane integrity in eukaryotic cell. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2002; 134(7): 118-20. (in Russian)
16. Arzumanyan V.G., Ozhovan I.M., Svitich O.A., Vartanova A.A., Artem'eva T.A., Butovchenko L.M., Polishchuk V.B. Use of serum albumin as an antimicrobial agent. Patent RF № 2716003; 2019. (in Russian)
17. Arzumanyan V.G., Bystritskaya E.P., Kolyganova T.I., Iksanova A.M., Samoilikov P.V., Konanikhina S. Yu., Vartanova A.A., Svitich O.A. Antimicrobial activity of serum before and after vaccination with "EpiVaccorona". *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2022; 173(3): 2-8. (in Russian)
18. Levy O. Antimicrobial proteins and peptides of blood: templates for novel antimicrobial agents. *BLOOD*. 2000; 96(8), 2664-72
19. Kolls J.K., McCray P.B.Jr., Chan Y.R. Cytokine-mediated regulation of antimicrobial proteins. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8 (11): 829-35.

REFERENCES

1. Kazakova M.S., Lugovskaya S.A., Dolgov V.V. The reference values of indicators of total blood analysis of adult working population. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2012; 6: 43-9. (in Russian)
2. Arzumanyan V.G., Ozhovan I.M., Svitich O.A. Antimicrobial effect of albumin on bacteria and yeast cells. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2019; 167(6): 763-6. (in Russian)
3. Cheremnykh E.G., Ivanov P.A., Factor M.I., Chikina E. Yu., Nikitina S.G., Simashkova N.V., Brusov O.S. Complement system as a marker of immune dysfunction in children autism spectrum disorders. *Meditsinskaya immunologiya*. 2019; 21(4): 773-80. (in Russian)
4. LaRocca T.J., Katona L.I., Thanassi D.G., Benach J.L. Bactericidal