

добровольцев мужского пола. Белок считали обнаруженным, если соответствующее ему пятно воспроизводилось в шести репликах (как отмечено выше, данные микрочипы содержат матрицу в шести репликах по каждому белку). Всего было обнаружено девять видов белков, из них четыре вида (IgA, IgM, α 1-антитрипсин, α 1-антихимотрипсин) – во всех трех образцах, остальные пять – факультативно. IgA и IgM, в отличие от остальных обнаруженных белков, были идентифицированы с помощью микрочипов обоих видов в силу того, что антитела против этих белков заложены в обоих видах чиповых матриц. Остальные виды белков в матрицах исследуемых микрочипов не пересекались.

В табл. 6 приведены количественные характеристики пятен, обнаруженных с помощью микрочипов AST 160. Видно, что чипы демонстрируют отличную внутрисерийную воспроизводимость. Средний CV% по микрочипам AST 160 составил 7,2%.

Наряду с экспериментами с использованием микрочипов SET 100 и AST 160 нами был проведен экспериментальный анализ белкового состава сыворотки крови с помощью микрочипов PS380 (Arrayit Corporation, США). С помощью данных микрочипов нам не удалось добиться результатов в силу того, что вместо пятен, которые должны быть окрашены в зеленый цвет на черном фоне, мы получили цветные пятна на белом фоне. Причины пока установить не удалось.

Таким образом, сравнивая результаты анализов белкового состава с помощью микрочипов SET 100 и AST 160, можно заключить следующее. Удалось без предварительного обеднения сыворотки (удаления мажорных фракций белков) обнаружить в случае SET 100 2% от матрицы чипа, в случае AST 160 – около 5% от матрицы чипа. Матрицы указанных микрочипов пересекались только по наличию IgM и IgA. Остальной белковый состав матрицы по выявленным белкам был уникален. Предварительное фракционирование сыворотки

крови человека с помощью специальных коммерческих наборов Depletion kit, предназначенных для удаления мажорных сывороточных фракций, иммуноглобулинов и альбумина или еще большего количества видов мажорных белков, обеспечило бы повышение количества белка минорных фракций в объеме нанесения и таким образом могло бы способствовать повышению количества определяемых белков [6].

Таким образом, проведенный анализ белкового состава крови с помощью технологии микрочипов SET 100 и AST 160 позволяет анализировать частичный белковый состав сыворотки даже без предварительного удаления из сыворотки белков мажорных фракций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ekins R.P. and Chu F.W. Multianalyte microspot immunoassay – microanalytical “compact disk” of the future. *Clin. Chem.* 1991; 37: 1955–67.
2. Zhu H., Bilgin M., Bangham R., Hall D., Casamayor A., Bertone P., Lan N., Jansen R. Global analysis of protein activities using proteome chips. *Science.* 2001; 293: 2101–5.
3. Wingren C. and Borrebaeck C. Antibody-based microarrays. *Methods Mol Biol.* 2009; 509: 57–84.
4. Cui W., Zhao S., Polanowska-Grabowska R., Wang J., Wei J., Dash B., Chang S., Saucerman J., Gu J., Li M. Identification and characterization of poly(I:C)-induced molecular responses attenuated by nicotine in mouse macrophages. *Mol. Pharmacol.* 2013; 83(1): 61–72.
5. Lowry O.H., Rosbrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 1951; 193: 265.
6. Luczak M., Marczak L., Stobiecki M. Optimization of plasma sample pretreatment for quantitative analysis using iTRAQ labeling and LC-MALDITOF/TOF. *PLoS One.* 2014; 9(7).

Поступила 16.03.15

Received 16.03.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 617.721.6-002-07:617.764-008.84:577.175.446

Конькова А.Ю.¹, Соснин Д.Ю.¹, Гаврилова Т.В.¹, Черешнева М.В.²

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА В СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ И СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ УВЕИТАХ

¹ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614000, г. Пермь; ²ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения РАН, 620049, г. Екатеринбург

Исследована концентрация прокальцитонина (ПКТ) в слезной жидкости и сыворотке крови у 15 условно здоровых лиц (контрольная группа), 16 пациентов с увеитами (основная группа) и 14 пациентов с невоспалительной патологией органа зрения (группа сравнения). Концентрацию ПКТ определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческой тест-системы «Прокальцитонин – ИФА – БЕСТ» («Вектор-Бест», Россия).

В сыворотке крови содержание ПКТ было низким (75% квартиль – 0,031 нг/мл) и между группами достоверно не различалось (Н-критерий Краскела–Уоллиса, $p = 0,0872$). В слезной жидкости уровень ПКТ в 8–11 раз превышал его концентрацию в сыворотке крови во всех группах (критерий Вилкоксона, $p < 0,005$). Наименьшее содержание ПКТ обнаружено в слезной жидкости больных группы сравнения ($0,072 \pm 0,064$ нг/мл), в основной и контрольной группах его уровень был достоверно выше (Н-критерий Краскела–Уоллиса, $p = 0,0002$) и составил $0,257 \pm 0,146$ и $0,198 \pm 0,151$ нг/мл соответственно. Корреляционный анализ между концентрациями ПКТ в слезе и сыворотке крови не обнаружил зависимости (коэффициент корреляции Спирмена во всех группах не превышал $|0,1|$).

Развитие увеитов не сопровождается изменением концентрации ПКТ ни в сыворотке крови, ни в слезной жидкости. Отсутствие корреляции и более высокая концентрация ПКТ в слезе по сравнению с сывороткой крови свидетельствуют о дополнительном источнике этого белка в слезной жидкости.

Ключевые слова: прокальцитонин; слезная жидкость; увеиты; жидкости организма.

Для цитирования: Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 60 (10): 21–25.

Для корреспонденции: Конькова Анна Юрьевна, nu_86@mail.ru

For correspondence: Konkova A. Yu., nu_86@mail.ru

Konkova A. Yu.¹, Sosnin D. Yu.¹, Gavrilova T. V.¹, Cheresheva M. V.²

THE ANALYSIS OF PROCALCITONIN IN LACRIMAL FLUID AND BLOOD SERUM UNDER UVEITIS

1The academician E.A. Wagner Perm state medical university of Minzdrav of Russia, 614000 Perm, Russia

2The institute of immunology and physiology of the Ural Branch of Russian academy of sciences, 620049 Yekaterinburg, Russia

The analysis was applied to concentration of procalcitonin in lacrimal fluid and blood serum in 15 healthy persons (control group), 16 patients with uveitis (main group) and 14 patients with non-inflammatory pathology of organ of vision (comparison group). The concentration of procalcitonin was detected by immunoenzyme method using commercial test-system "Procalcitonin-IFA-BEST" ("Vector-Best", Russia).

The content of procalcitonin in blood serum was low (75% quartile - 0.031 ng/ml) and had no significant difference between groups (H-criterion of Kruskal-Wallis test, $p=0.0872$). The level of procalcitonin in lacrimal fluid 8-11 times exceeded its concentration in blood serum of all groups (Wilcoxon criterion, $p<0.005$). The least content of procalcitonin is detected in lacrimal fluid of patients of comparison group (0.072 ± 0.064 ng/ml). In main and control groups its level was reliably higher (H-criterion of Kruskal-Wallis test, $p=0.0002$) and amounted to 0.257 ± 0.146 and 0.198 ± 0.151 ng/ml correspondingly. The correlation analysis established no dependencies between concentration of procalcitonin in tear and blood serum (Spearman correlation coefficient had no exceeding $|0,1|$ in all groups).

The development of uveitis is not accompanied by alteration of concentration of procalcitonin in both blood serum and lacrimal fluid. The absence of correlation and higher concentration of procalcitonin in tear as compared with blood serum testify availability of additional source of this protein in lacrimal fluid.

Key words: procalcitonin; lacrimal fluid; uveitis; fluids of organism

Citation: *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2015; 60 (10): 21–25. (in Russ.)

Введение. Прокальцитонин (ПКТ) как белок впервые был описан в 1984 г., когда была установлена его молекулярная масса, составившая 14 500 Да, и определена последовательность 116 аминокислот, входящих в его состав [1]. Первоначально ПКТ пытались использовать как маркер новообразований щитовидной железы. Однако впоследствии обнаружили увеличение ПКТ и при опухолях другой локализации, в частности при мелкоклеточном раке легкого [2]. С начала 90-х годов прошлого века и до сегодняшнего дня ПКТ широко используется для диагностики бактериального сепсиса и характеристики синдрома системной воспалительной реакции [3–8]. Однако до сих пор остается открытым вопрос о биологической роли этого соединения и его обмене в организме человека [9, 10].

В связи с вышеизложенным определенный интерес представляют результаты исследования ПКТ не только в сыворотке крови, но и в других биологических жидкостях человека (экссудаты, моча, ликвор, бронхоальвеолярная жидкость и др.). В литературе имеются немногочисленные данные о результатах таких исследований, при этом в ряде публикаций указывается на наличие собственного клинико-диагностического значения измерения концентрации ПКТ в биологических жидкостях по сравнению с кровью. Предложено использовать определение этого белка в выпотных жидкостях для дифференциальной диагностики вида экссудатов [11, 13–15], оценки инфицирования мочевыделительной системы и тяжести мочеточничково-пузырного рефлюкса [11, 16–19], диагностики воспалительных заболеваний центральной нервной системы [20, 21], поражения легких [22], выявления внутриутробного инфицирования плода при преждевременных родах [23], оценки тяжести периодонтита [24].

Однако в доступной литературе отсутствуют данные о содержании ПКТ в слезной жидкости, что обуславливает интерес к проведению дальнейших исследований.

Цель исследования – сравнить концентрацию ПКТ в слезной жидкости и сыворотке крови у пациентов с воспалительной патологией сосудистого тракта глаза.

Материалы и методы. Концентрацию ПКТ определяли в параллельных образцах сыворотки крови и слезной жидкости у 45 пациентов, в том числе 12 мужчин и 33 женщин, в возрасте от 22 до 78 лет.

Обследованные были разделены на три группы. Основную группу составили 16 пациентов (8 мужчин и 8 женщин, средний возраст $45,3 \pm 12,2$ года) с различными формами увеитов на 16 глазах: иридоциклит – на 10, кератоувеит – на 2, панувеит – на 2, хориоретинит – на 1 и увеонейроретинит

– на 1 глазу. Впервые заболевание проявилось на 5 глазах и носило острый характер. Рецидивирующее течение отмечено на 11 глазах; увеиты носили преимущественно острый характер (9 случаев), реже – затяжной (2 наблюдения). При анализе причин увеитов учитывались клинико-anamnestические данные, результаты лабораторных и инструментальных методов обследования. Причинную зависимость заболевания удалось выявить в 6 случаях: связь с системными заболеваниями вне стадии обострения – у 2 пациентов (болезнь Бехтерева и деформирующий остеоартроз); увеиты вирусной этиологии (герпетической и аденовирусной) – у 2 больных; туберкулезная этиология увеита подтверждена в 2 случаях.

Группу сравнения составили 14 пациентов (2 мужчины и 12 женщин, средний возраст $63,2 \pm 13,1$ года) с различными невоспалительными заболеваниями органа зрения на 14 глазах: осложненная близорукость высокой степени – на 4 глазах, возрастная макулярная дегенерация – на 2, начальная возрастная катаракта – на 2, первичная открытоугольная глаукома – на 2, пигментная дегенерация сетчатки – на 1, синдром Гренблад–Странберга – на 1, непролиферативная диабетическая ретинопатия – на 1, частичная атрофия зрительного нерва – на 1.

Контрольную группу составили 15 условно здоровых лиц (2 мужчины и 13 женщин, средний возраст $25,3 \pm 3,0$ года) без какой-либо глазной патологии.

Материал собирали с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной организации здравоохранения (WMA Declaration of Helsinki). Слезную жидкость собирали только из одного глаза, причем у пациентов основной группы – из пораженного. Сбор слезной жидкости проводили в утренние часы до выполнения лечебных и диагностических процедур с помощью стерильной микропипетки из нижнего конъюнктивального свода. Слезу исследовали без дополнительной обработки. Одновременно методом венепункции локтевой вены забирали кровь. Сыворотку крови получали путем центрифугирования крови при 3000 об/мин на центрифуге ОПН-3. Аликвоты биологических жидкостей замораживали и хранили при температуре -20°C не более 3 мес до выполнения исследования в пластиковых пробирках типа «Эппендорф».

Концентрацию ПКТ в биологических жидкостях определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческой тест-системы «Прокальцитонин – ИФА – БЕСТ» (А 9004) («Вектор-Бест», Россия), чувствительностью по данным производителя 0,01 нг/мл.

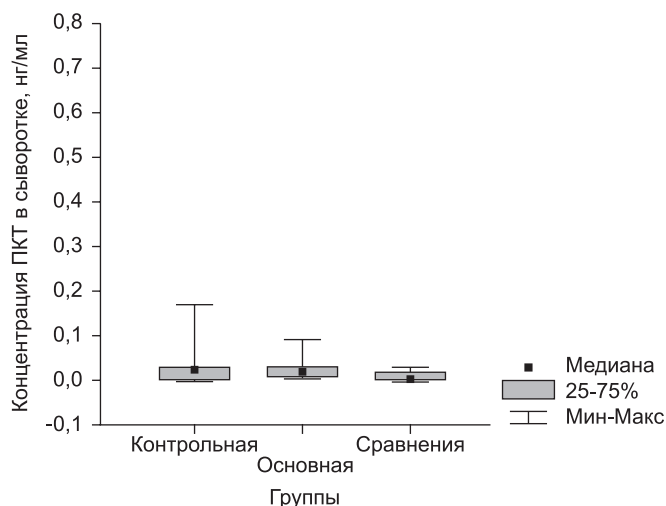


Рис. 1. Концентрация ПКТ в сыворотке крови.

Оптическую плотность проб регистрировали на вертикальном фотометре StatFax 3200 (Awareness, США).

Полученные результаты обрабатывали статистически с применением программы Statistica 7 и рекомендаций, приведенных в литературе [25]. Данные представляли в виде средней арифметической (M) и стандартного отклонения (SD), а также в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го перцентиля. С помощью критерия Шапиро–Уилкса оценивали распределение результатов внутри выборки. Учитывая, что величина значимости критерия Шапиро–Уилкса в большинстве случаев была < 0,05 (см. таблицу), для дальнейшей статистической обработки полученных результатов применялись методы непараметрической статистики. Для сравнения концентраций ПКТ в парных образцах сыворотки крови и слезной жидкости использовали критерий Вилкоксона. Для сравнения независимых выборок применяли Н-критерий Краскела–Уоллиса. Количественная оценка линейной связи между двумя случайными величинами определялась с использованием коэффициентов ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение. У всех обследованных в сыворотке крови обнаружена низкая концентрация ПКТ, ее средняя величина не превышала 0,035 нг/мл (см. таблицу). Медианы концентрации ПКТ в сыворотке крови для контрольной, основной групп и группы сравнения составили соответственно 0,026; 0,019 и 0,019 нг/мл (рис. 1). При использовании Н-критерия Краскела–Уоллиса различий между группами не выявлено (значение Н-теста (2, n = 45) составило 4,88; p = 0,0872).

Предполагаемым медиатором, стимулирующим продук-

цию ПКТ в организме, является липополисахарид бактериальной стенки микроорганизмов. Отсутствие увеличения концентрации ПКТ в крови свидетельствует о том, что при увеитах не происходит массивного выделения в кровь липополисахаридов, и об отсутствии генерализованной бактериальной инфекции.

В слезной жидкости концентрация ПКТ была выше, чем в сыворотке крови. Медиана концентрации этого белка в слезе на порядок превосходила его уровень в сыворотке крови, а различия в содержании ПКТ между сывороткой крови и слезной жидкостью, рассчитанные на основе критерия Вилкоксона, были высокодостоверны во всех трех группах (p < 0,005) (см. таблицу).

При сравнительной оценке концентрации ПКТ не отмечено различий между показателями обследованных основной и контрольной групп, в то же время в группе сравнения выявлен достоверно более низкий уровень изучаемого белка (рис. 2). Н-критерий Краскела–Уоллиса составил 16,75 (p = 0,0002). Возможно, пониженный уровень ПКТ в группе сравнения связан с тем, что в нее входили пациенты преимущественно женского пола (85,7%) старшей возрастной группы (медиана возраста 66 лет).

В качестве одной из вероятных причин обнаруженных различий можно предположить влияние на состав слезной жидкости гормонального дисбаланса, формирующегося у женщин в постклимактерическом периоде [26].

При сравнительной оценке концентрации ПКТ в слезе и сыворотке крови не обнаружено прямолинейной корреляционной зависимости. Коэффициент корреляции Спирмена для всего массива данных составил 0,198, а внутри групп (контрольной, основной и группы сравнения) соответственно 0,0099; -0,0518 и -0,0145.

Обнаруженные различия в содержании ПКТ между сывороткой крови и слезной жидкостью являются достаточно редкими. В большинстве исследований уровень ПКТ в сыворотке крови превосходил его содержание в биологических жидкостях. Так, в бронхоальвеолярной жидкости ПКТ отсутствует [11] либо определяется в низких концентрациях [22]. Более низкие концентрации ПКТ в сравнении с сывороткой крови обнаружены в ликворе, синовиальной жидкости, а также в экссудатах различной локализации и этиологии. В доступной литературе обнаружены данные о содержании ПКТ в слюне и моче, превышающем его уровень в сыворотке крови [16–18, 24]. Так, по данным, полученным С.В. Bassim и соавт. (2008), концентрация ПКТ в слюне в норме и при развитии периодонтита превышает его уровень в сыворотке крови почти в 2 раза [24]. Еще большие различия в содержании ПКТ обнаружены для мочи, где уровень этого белка в сотни раз превышал его сывороточный уровень [16–18].

Различное содержание ПКТ в биологических жидкостях может быть обусловлено особенностями их образования. Так, концентрация компонентов в выпотных жидкостях (транссудатах, экссудатах), являющихся результатом экссудации ком-

Концентрация ПКТ в слезной жидкости и сыворотке крови (нг/мл)

Группа	Среднее значение и стандартное отклонение (M ± SD)	Медиана, нижний и верхний квартили (Me (25%; 75%))	Мин.–макс. значения	Критерий Вилкоксона	Тест Шапиро–Уилкса
Контрольная (n = 15)	0,198 ± 0,151 0,033 ± 0,044	0,171 (0,125; 0,232) 0,026 (0,003; 0,031)	0,067–0,7 0,002–0,171	p = 0,000982	0,65388 (p = 0,00008) 0,680 (p = 0,00015)
Основная (n = 16)	0,257 ± 0,146 0,028 ± 0,028	0,264 (0,097; 0,379) 0,019 (0,01; 0,032)	0,035–0,464 0,005–0,093	p = 0,000531	0,92117 (p = 0,17616) 0,741 (p = 0,0005)
Сравнения (n = 14)	0,072 ± 0,064 0,01 ± 0,011	0,055 (0,029; 0,082) 0,005 (0,003; 0,021)	0,013–0,244 0,00–0,032	p = 0,0022	0,8157 (p = 0,00786) 0,80273 (p = 0,054)

Примечание. В числителе – результаты исследования слезной жидкости, в знаменателе – результаты исследования сыворотки крови.

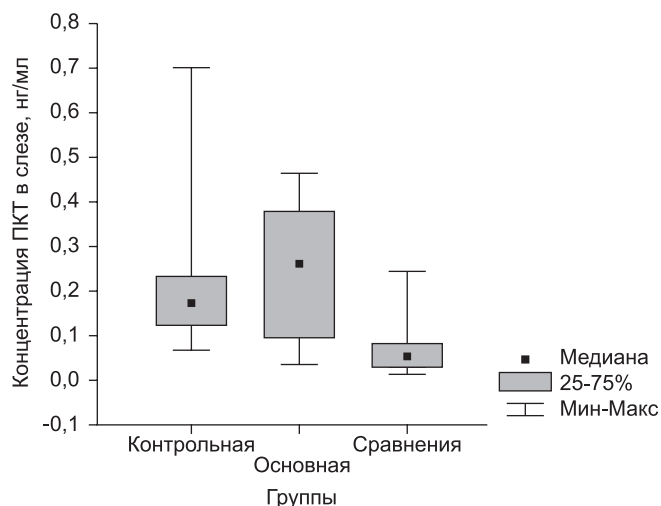


Рис. 2. Концентрация ПКТ в слезной жидкости.

понентов крови в серозные полости, в основном определяется их содержанием в плазме крови и проницаемостью тканевых гистогематических барьеров. Поэтому концентрация ПКТ в таких жидкостях хорошо коррелирует с его содержанием в сыворотке крови, но всегда ниже. Так, в работе С.У. Wang и соавт. (2011) коэффициент корреляции Спирмена между содержанием ПКТ в плевральном выпоте и в сыворотке крови составил 0,967 ($p < 0,001$) [13].

В жидкостях, являющихся продуктом секреции желез, содержание ПКТ практически не зависит от его уровня в плазме крови, а определяется внешнесекреторными особенностями органа. В этих жидкостях отмечено большее разнообразие в содержании ПКТ. Так в бронхоальвеолярной жидкости ПКТ отсутствует или обнаруживается в крайне низких концентрациях. В слюне, наоборот, по данным, полученным С.В. Bassim и соавт. (2008), концентрация ПКТ в норме и при развитии периодонтита превышает его уровень в сыворотке крови почти в 2 раза [24]. Корреляция между содержанием ПКТ в сыворотке крови и в них практически отсутствует.

Полученные данные позволяют высказать предположение о том, что, возможно, слезопroduцирующий аппарат (слезная железа и добавочные слезные железы конъюнктивы) активно продуцируют ПКТ, поскольку достоверно более высокое содержание этого белка в слезе нельзя объяснить его проникновением из сыворотки крови. Повышенное содержание ПКТ в слезной жидкости может свидетельствовать о других, пока не изученных функциях этого белка в данной биологической жидкости по сравнению с сывороткой крови.

Выводы. 1. ПКТ обнаруживается в слезной жидкости здоровых людей. Его концентрация достоверно превышает содержание этого белка в сыворотке крови ($p < 0,001$).

2. Развитие увеитов не сопровождается достоверными изменениями концентрации ПКТ ни в сыворотке крови ($p > 0,01$), ни в слезе ($p > 0,01$).

3. Прямой корреляционной зависимости между содержанием ПКТ в сыворотке крови и слезной жидкости пациентов ни в одной группе не выявлено (0,0099; -0,0518 и -0,0145).

ЛИТЕРАТУРА

1. Le Moullec J.M., Jullienne A., Chenais J., Lasmoles F., Guilana J.M., Mihaud G., Mukhtar M.S. The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS*. 1984; 167: S93-7.
2. Bohon C. A. Brief history of procalcitonin. *Intensive Care Medicine*. 2000; 26: S146-7.
3. Simon L., Gauvin F., Amre D. K., Saint-Louis P., Lacroix J. Serum

- procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39 (2): S206-17.
4. Пятницкий И.А., Шарандак А.П., Зокина Т.Г., Бернер Л.П. Интерпретация значений прокальцитонина при инфекционных воспалительных процессах. *Терапевтический архив*. 2012; 84 (12): 120-4.
5. Розанова С.М., Перевалова Е.Ю., Крутова К.В., Шевелева Л.В., Кырф М.В. Уровень прокальцитонина при сепсисе различной этиологии. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2012; 41 (4): 155-6.
6. Wacker C., Prkno A., Brunkhorst F.M., Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2013; 13: S426-35.
7. Osthoff M., Eisen D. P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis. *Lancet Infect. Dis.* 2013; 13(12): S1013-4.
8. Zhao Y., Li C., Jia Y. Evaluation of the Mortality in Emergency Department Sepsis score combined with procalcitonin in septic patients. *Am. J. Emerg. Med.* 2013; 31(7): S1086-91.
9. Вельков В.В. *Прокальцитонин и С-реактивный белок в диагностике критических состояний*. М.: Lomonosoff Print; 2010.
10. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clinica Chimica Acta*. 2002; 323: S17-29.
11. Chiappini F. M., Matita C., De Sole P., Fresu R., Frigieri L., Fuso L. et al. Urinary procalcitonin associated with a microbiologically diagnosed pneumonia: preliminary result. *Critical Care*. 1998; 2 (Suppl 1): P. 038.
12. Meng-Chih L., Yung-Che Ch., Jiun-Ting W., Yang-Chin K., Chin-Chou W. Diagnostic and prognostic values of pleural fluid procalcitonin in parapneumonic pleural effusions. *Chest*. 2009; 136 (1): S205-11.
13. Wang C. Y., Hsiao Y. C., Jerng J. S., Ho C. C., Lai C. C., Yu C. J. et al. Diagnostic value of procalcitonin in pleural effusions. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2011; 30 (3): S313-8.
14. Viallon A., Zeni F., Pouzet V., Lambert C., Quenet S., Aubert G., et al. Serum and ascitic procalcitonin levels in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis: diagnostic value and relationship to pro-inflammatory cytokines. *Intensive Care Med.* 2000; 26 (8): S1082-8.
15. Schrag B., Iglesias K., Mangin P., Palmiere C. Procalcitonin and C-reactive protein in pericardial fluid for postmortem diagnosis of sepsis. *Int. J. Legal. Med.* 2012; 126 (4): S567-72.
16. Meisner M., Lohs T., Huettemann E., Schmidt J., Hueller M., Reinhardt K. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2001; 18 (2): S79-87.
17. Морозова Д. А., Варакин Н. А., Захарова Н. Б. Офицеров В. И., Морозова О. Л. Лакомова Д. Ю. Исследование ряда биомаркеров в моче и сыворотке крови детей в динамике лечения хронического пиелонефрита. *Новости «Вектор-Бест»*. 2012; 4 (66): 9-13.
18. Зайкова Н. М., Длин В. В., Сеницына Л. Прокальцитонин в моче – как маркер тяжести повреждения почечной ткани у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. *Нефрология*. 2012; 4: 69-74.
19. Francesco G., Francesco F. Giada Seri Molecular markers for urinary tract infections. Patent US N 20130084650 A1, 2013.
20. Shimetani N., Shimetani K., Mori M. Levels of three inflammation markers, C-reactive protein, serum amyloid A protein and procalcitonin, in the serum and cerebrospinal fluid of patients with meningitis. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2001; 61(7): S567-74.
21. Han Y.Y., Carcillo J.A., Ruppel R.A., Adelson P.D., Wisniewski S.R., Bell M.J., et al. Cerebrospinal fluid procalcitonin and severe traumatic brain injury in children. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2002; 3(1): S39-44.
22. Linssen C.F., Bekers O., Drent M., Jacobs J.A. C-reactive protein and procalcitonin concentrations in bronchoalveolar lavage fluid as a predictor of ventilator-associated pneumonia. *Ann. Clin. Biochem.* 2008; 45 (3): S293-8.
23. Kuyumcuoglu U., Kagal K., Guzel A.I., Celik Y. Clinical significance of procalcitonin in cervico-vaginal secretions of women with preterm rupture of membranes. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2010; 37 (4): S319-321.

24. Bassim C. W., Redman R. S., De Nucci D. J., Becker K. L., Nylen E. S. Salivary procalcitonin and periodontitis in diabetes. *J. Dent. Res.* 2008; 87 (7): S630–4.
25. Трухачева Т. Н. *Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
26. Бржеский В. В., Сомов Е. Е. *Роговично-конъюнктивальный кератоз (диагностика, клиника, лечение)*. 2-е изд. СПб.: Левша; 2003.
13. Wang C. Y., Hsiao Y. C., Jerng J. S., Ho C. C., Lai C. C., Yu C. J. et al. Diagnostic value of procalcitonin in pleural effusions. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2011; 30 (3): S313–8.
14. Viallon A., Zeni F., Pouzet V., Lambert C., Quenet S., Aubert G., et al. Serum and ascitic procalcitonin levels in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis: diagnostic value and relationship to pro-inflammatory cytokines. *Intensive Care Med.* 2000; 26 (8): S1082–8.
15. Schrag B., Iglesias K., Mangin P., Palmiere C. Procalcitonin and C-reactive protein in pericardial fluid for postmortem diagnosis of sepsis. *Int. J. Legal. Med.* 2012; 126 (4): S567–72.
16. Meisner M., Lohs T., Huettemann E., Schmidt J., Hueller M., Reinhardt K. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2001; 18 (2): S79–87.
17. Morozova D. A., Varaksin N. A., Zakharova N. B. Ofitserov V. I., Morozova O. L. Lakomova D. Yu. Series study of biomarkers in urine and serum of children during the treatment of chronic pyelonephritis. *Novosti «Vektor-Best»*. 2012, 4 (66), S9–13. (in Russian)
18. Zaykova N. M., Dlin V. V., Sinitsyna L. Procalcitonin in urine - a marker of severity of renal tissue damage in children with vesicoureteral reflux. *Nefrologiya*. 2012; 4: S69–74. (in Russian)
19. Francesco G., Francesco F. Giada Seri Molecular markers for urinary tract infections. Patent US N 20130084650 A1, 2013.
20. Shimetani N., Shimetani K., Mori M. Levels of three inflammation markers, C-reactive protein, serum amyloid A protein and procalcitonin, in the serum and cerebrospinal fluid of patients with meningitis. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2001; 61(7): S567–74.
21. Han Y.Y., Carcillo J.A., Ruppel R.A., Adelson P.D., Wisniewski S.R., Bell M.J., et al. Cerebrospinal fluid procalcitonin and severe traumatic brain injury in children. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2002; Jan; 3(1): S39–4.
22. Linssen C.F., Bekers O., Drent M., Jacobs J.A. C-reactive protein and procalcitonin concentrations in bronchoalveolar lavage fluid as a predictor of ventilator-associated pneumonia. *Ann. Clin. Biochem.* 2008; 45 (3): S293–8.
23. Kuyumcuoglu U., Kangal K., Guzel Al., Celik Y. Clinical significance of procalcitonin in cervico-vaginal secretions of women with preterm rupture of membranes. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2010; 37 (4): S319–321.
24. Bassim C. W., Redman R. S., De Nucci D. J., Becker K. L., Nylen E. S. Salivary procalcitonin and periodontitis in diabetes. *J. Dent. Res.* 2008; 87 (7): S630–4.
25. Трухачева Т. Н. *Mathematical Statistics in biomedical research using the package Statistica [Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. (in Russian).
26. Brzheskiy V. V., Somov E. E. *Keratoconjunctival xerosis (diagnosis, clinical features, treatment) [Rogovichno-kon'yunktival'nyy kseroz (diagnostika, klinika, lechenie)]*. 2 ed. Sankt-Peterburg: Levsha; 2003. (in Russian).

Поступила 16.03.15

REFERENCES

1. Le Moullec J.M., Jullienne A., Chenais J., Lasmoles F., Guilana J.M., Mihaud G., Mukhtar M.S.: The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS*. 1984; 167: S93–7.
2. Bohuon C. A. Brief history of procalcitonin. *Intensive Care Medicine*. 2000; 26: S146–7.
3. Simon L., Gauvin F., Amre D. K., Saint-Louis P., Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39 (2): S206–17.
4. Pyatnitskiy I.A., Sharandak A.P., Zokina T.G., Berner L.P. Interpretation of the values of procalcitonin in infectious inflammation. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2012; 84 (12): 120–4. (in Russian)
5. Rozanova S.M., Perevalova E.Yu., Krutova K.V., Sheveleva L.V., Kyrf M.V. The level of procalcitonin in sepsis of various etiologies. *Vestnik ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2012; 41 (4): 155–6. (in Russian)
6. Wacker C., Prkno A., Brunkhorst F.M., Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2013; 13: S426–35.
7. Osthoff M., Eisen D. P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis. *Lancet Infect. Dis.* 2013; 13(12): S1013–4.
8. Zhao Y., Li C., Jia Y. Evaluation of the Mortality in Emergency Department Sepsis score combined with procalcitonin in septic patients. *Am. J. Emerg. Med.* 2013; 31(7): S1086–91.
9. Vel'kov V. V. Procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis of critical states [*Prokal'tsitonin i S-reaktivnyy belok v diagnostike kriticheskikh sostoyaniy*]. Moscow: Lomonosoff Print; 2011. (in Russian)
10. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clinica Chimica Acta*. 2002; 323: S17–29.
11. Chiappini F. M., Matita C., Sole P. De., Fresu R., Frigieri L., Fuso L. et al. Urinary procalcitonin associated with a microbiologically diagnosed pneumonitis: preliminary result. *Critical Care*. 1998; 2 (Suppl. 1): P038.
12. Meng-Chih L., Yung-Che Ch., Jiun-Ting W., Yang-Chin K., Chin-Chou W. Diagnostic and prognostic values of pleural fluid procalcitonin in parapneumonic pleural effusions. *Chest*. 2009; 136 (1): S205–11.

Received 16.03.15