

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 617.7-07:617.764.1-008.839.6 + 616.153.96]-078.33

Соснин Д.Ю.<sup>1</sup>, Гаврилова Т.В.<sup>1</sup>, Ларин А.Э.<sup>1</sup>, Ненашева О.Ю.<sup>1</sup>, Кривцов А.В.<sup>2</sup>, Черешнева М.В.<sup>3</sup>

## КОНЦЕНТРАЦИЯ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА В СЛЕЗЕ И СЫВОРОТКЕ КРОВИ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава РФ, 614990, Пермь, Россия;

<sup>2</sup>ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 614000, Пермь, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения РАН, 620049, Екатеринбург, Россия

*Натрийуретические пептиды регулируют давление и обмен воды в организме человека. Изучена концентрация N-термального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) в слезе и сыворотке крови. В исследование включены 49 человек, которых разделили на три группы. В 1-ю (основную) группу вошли 14 пациентов с первичной открытоугольной субкомпенсированной глаукомой II–III стадии, 2-ю группу (группа сравнения) составили 15 пациентов с возрастной незрелой катарактой. В 3-ю (контрольную) группу вошли добровольцы без заболеваний органа зрения. Концентрацию NT-proBNP в слезе и сыворотке крови определяли методом твёрдофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы «NT-proBNP — ИФА — БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Медиана содержания NT-proBNP в слезе оказалась ниже, чем в сыворотке крови во всех группах ( $p_1 = 0,00763$ ;  $p_2 = 0,00452$ ;  $p_3 = 0,00029$ ) и составила для пациентов с глаукомой 41,3 нг/мл, с катарактой — 37,5 нг/мл, для условно здоровых лиц — 25,0 нг/мл (интерквартильный диапазон соответственно составлял 20–60 нг/мл, 20–65 нг/мл, 10–49,5 нг/мл). Различия в концентрации NT-proBNP между группами отсутствовали как для сыворотки крови ( $p = 0,494$ ), так и для слезы ( $p = 0,388$ ). Концентрация NT-proBNP в слезе коррелировала с его концентрацией в сыворотке крови ( $r = 0,694$ ), однако не зависела от величины внутриглазного давления ( $r = 0,168$ ). Таким образом, концентрация NT-proBNP в слезе не является перспективным лабораторным маркером для диагностики повышенного внутриглазного давления и стратификации тяжести развития глаукомы.*

**Ключевые слова:** слеза; мозговой натрийуретический пептид — BNP; NT-proBNP; натрийуретические пептиды; глаукома; катаракта.

**Для цитирования:** Соснин Д.Ю., Гаврилова Т.В., Ларин А.Э., Ненашева О.Ю., Кривцов А.В., Черешнева М.В. Концентрация мозгового натрийуретического пептида в слезе и сыворотке крови. Клиническая лабораторная диагностика. 2017; 62(12): 719-724. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-12-719-724>

Sosnin D.Yu.<sup>1</sup>, Gavrilova T.V.<sup>1</sup>, Larin A.E.<sup>1</sup>, Nenasheva O.Yu.<sup>1</sup>, Krivtsov A.V.<sup>2</sup>, Chereshneva M.V.<sup>3</sup>

### THE CONCENTRATION OF CEREBRAL NATRIURETIC PEPTIDE IN TEAR AND BLOOD SERUM

<sup>1</sup>State Educational Institution of Higher Professional Education the E.A. Wagner Perm State Medical University Ministry of Health of Russian Federation

<sup>2</sup>The Federal budget institution of science "The Federal scientific center of medical preventive technologies of management of health risks of population" of Rospotrebnadzor, 614000 Perm, Russia

<sup>3</sup>The Federal state budget institution of science "The institute of immunology and physiology" of the Ural branch of the Russian academy of sciences, 620049 Yekaterinburg, Russia

*The natriuretic peptides regulate pressure and water metabolism in human organism. The concentration of N-terminal cerebral natriuretic propeptide (NT-proBNP) in tear and blood serum was analyzed. The sampling included 49 patients divided on three groups. The group I (main) included 14 patients with primary open-angle sub-compensated glaucoma degree I-III. The group II (comparative group) included 15 patients with age-related immature cataract. The group III (control) included volunteers without any visual organ diseases. The concentration of NT-proBNP in tear and blood serum was detected by solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay technique using test system NT-proBNP - IFA - BEST» («Vektor-Best», Russia). The median of content of NT-proBNP in tear turned out to be less than in blood serum in all groups ( $p_1 = 0,00763$ ;  $p_2 = 0,00452$ ;  $p_3 = 0,00029$ ) and made up to in patients with glaucoma 41,3 pg/ml, with cataract - 37.5 pg/ml, in healthy people 0 25.0 pg/ml (inter-quartile range made up to 20-60 pg/ml, 20-65 pg/ml, 10-49,5 pg/ml correspondingly). No differences in concentration of NT-proBNP were established in all groups both for blood serum ( $p = 0,494$ ) and tear ( $p = 0,388$ ). The concentration of NT-proBNP in tear correlated with its concentration in blood serum ( $r = 0,694$ ). However, no dependencies were established from value of intra-ocular pressure ( $r = 0,168$ ). Therefore, the concentration of NT-proBNP in tear is not a perspective laboratory marker for diagnostic of increased intra-ocular pressure and stratification of development of glaucoma.*

**Key words:** tear; cerebral natriuretic peptide-BNP; NT-proBNP; natriuretic peptides; glaucoma; cataract

**For citation:** Sosnin D.Yu., Gavrilova T.V., Larin A.E., Nenasheva O.Yu., Krivtsov A.V., Chereshneva M.V. The concentration of cerebral natriuretic peptide in tear and blood serum. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2017; 62 (12): 719-724. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-12-719-724>

**Для корреспонденции:** Соснин Дмитрий Юрьевич, д-р мед. наук, доц. каф. клин. лаб. диагностики факультета дополнительного профессионального образования; e-mail: [sosnin\\_dm@mail.ru](mailto:sosnin_dm@mail.ru)

**For correspondence:** *Sosnin D. Yu.*, doctor of medical sciences, associate professor of the chair of clinical laboratory diagnostics of the faculty of advanced professional education. e-mail: [sosnin\\_dm@mail.ru](mailto:sosnin_dm@mail.ru)

**Conflict of interests.** *The authors declare absence of conflict of interests.*

**Acknowledgment.** *The study had no sponsor support.*

Received 12.07.2017  
Accepted 15.07.2017

**Введение.** Натрийуретические пептиды (НУП) — группа белков небольшой молекулярной массы, секретируемых клетками миокарда, сосудистым эндотелием и тканью головного мозга [1—3]. Охарактеризованы следующие представители данных белков: предсердный натрийуретический пептид (ANP), или натрийуретический пептид А-типа, мозговой натрийуретический пептид (BNP), или натрийуретический пептид В-типа, и натрийуретический пептид С-типа, а также их предшественники и продукты ограниченного протеолиза [1]. Установлено, что НУП играют важную роль в регуляции водного обмена, защищая организм от перегрузки жидкостью, а также принимают участие в регуляции артериального давления и водного баланса [1, 4, 5].

В практической деятельности клинко-диагностических лабораторий (КДЛ) чаще всего выполняется исследование натрийуретического пептида В-типа и его производных. BNP, определяемый в крови, имеет преимущественно сердечное происхождение и синтезируется в кардиомиоцитах желудочков сердца в виде белка-предшественника — preproBNP [3]. Основным стимулом его секреции является повышение напряжения миокарда при увеличении давления в желудочках сердца. В дальнейшем preproBNP расщепляется и высвобождается в кровь в виде N-терминального фрагмента, состоящего из 76 аминокислот (NT-proBNP), и активного гормона, состоящего всего из 32 аминокислот (BNP). NT-proBNP имеет более длительный период полураспада (около 120 мин) в сравнении с BNP (20 мин). Более высокая стабильность NT-proBNP в сравнении с BNP определила выбор данного соединения для оценки секреции и концентрации мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови и разработки коммерческих тест-систем для его серийного определения в КДЛ [4—6]. Наиболее часто исследование NT-proBNP выполняют для верификации оценки тяжести сердечной недостаточности и сократительной функции миокарда [7, 8].

Закономерный интерес вызывают результаты исследования содержания НУП не только в сыворотке крови, но и в других биологических жидкостях у здоровых лиц, а также при различных состояниях и заболеваниях, в том числе протекающих с нарушением водно-минерального обмена и увеличением давления как в сосудистом русле, так и в полостях различных органов. В последние годы выполнены сравнительные исследования содержания НУП и их производных в сыворотке крови и ряде биологических жидкостей: слюне [8], моче [9, 10], ликворе [11, 12], экссудатах

и транссудатах [13—15], внутриглазной жидкости [16—17].

Одним из заболеваний, протекающих с локальным нарушением водного обмена и увеличением давления, является глаукома, при которой нарушается продукция, резорбция и обмен внутриглазной жидкости, что в дальнейшем приводит к стойкому снижению зрения вплоть до слепоты. В последние годы в литературе появились результаты исследования роли НУП в регуляции обмена веществ и физиологических процессов в органе зрения, в том числе в регуляции внутриглазного давления при глаукоме [16—19]. Однако в доступной литературе отсутствуют результаты исследования концентрации НУП в слезной жидкости. Учитывая важность обмена воды и электролитов для нормального функционирования органа зрения (продукция слезы, обмен внутриглазной жидкости, поддержание нормального внутриглазного давления), а также наличие работ, приводящих данные об участии НУП в его регуляции при развитии глаукомы [16—19], представляется актуальным исследование концентрации НУП в слезной жидкости как в норме, так и при заболеваниях органа зрения.

**Цель исследования** — изучить и сравнить концентрацию NT-proBNP в образцах слезы и сыворотки крови у здоровых людей и пациентов с заболеваниями органа зрения.

**Материал и методы.** Исследование выполнено с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной организации здравоохранения. На его проведение получено одобрение этического комитета ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Выполнено одномоментное обсервационное исследование типа «случай—контроль».

В исследование включены пациенты, госпитализированные для лечения в глазные отделения ГБУЗ ПК «Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница», а также добровольцы: сотрудники, ординаторы и интерны ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. Общее число обследованных составило 49 человек (20 мужчин и 29 женщин), средний возраст которых составил  $53,6 \pm 17,0$  года (медиана 56 лет, интерквартильный диапазон 39—67 лет). Обследованные были разделены на три группы.

Основную группу (1-я группа) составили 14 паци-

Таблица 1

**Характеристика групп пациентов**

Показатель	1-я группа, основная (n = 14)	2-я группа, сравнения (n = 15)	3-я группа, контрольная (n = 20)	p*
Мужчины / женщины	8/6	5/10	7/13	—
Возраст	69,714±7,216 69(66—77) 57—81	66,467±10,508 67(64 — 73) 38—85	36,800±17,145 29(23,5 — 49,5) 18—71	< 0,00001 (H = 24,407)
Возраст мужчин, годы	67,250±7,402 67,5(62,0—70,5) 57—81	65,200±6,221 65(64—68) 56—73	28,000±9,147 26(20—39) 18—42	0,0014 (H = 13,124)
Возраст женщин, годы	73±6 73(68—78) 66—80	67,100±12,378 67(65—75) 21—71	41,538±18,818 35(25—55) 21—71	0,0015 (H = 13,019)
p**	0,245 (U = 15)	0,426 (U = 18,5)	0,104 (U = 25)	

Примечание. Здесь и в табл. 2: в числителе: среднее значение ± стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ), в знаменателе: медиана и интерквартильный диапазон (Me; 25% квартиль — 75% квартиль), под дробью: мин.—макс. результаты; \* — различие между группами (основной, группой сравнения и контрольной) (H-критерий Краскела—Уоллиса); \*\* — различие между мужчинами и женщинами (U-критерий Манна—Уитни).

Таблица 2

**Содержание NT-proBNP в биологических жидкостях обследованных, пг/мл**

Наименование	1-я группа, основная (n = 14)	2-я группа, сравнения (n = 15)	3-я группа, контрольная (n = 20)	p*
Сыворотка крови	109,09±166,44 56,25(27,5—95) 15—650	83,14±54,07 60,00(40—102,5) 35—210	91,25±97,84 37,5(28,5—116,5) 17—342	p = 0,494
Слеза	39,11±22,27 41,25(20—60) 7,5—75	43,83±28,94 37,5(20—65) 10—110	36,36±32,07 25(10—49,5) 5—108	p = 0,388
p**	0,00763	0,00451	0,00029	

Примечание. \* — различие между группами (H-критерий Краскела—Уоллиса); \*\* — различие между сывороткой крови и мочой внутри группы (критерий Вилкоксона).

ентов, госпитализированных для оперативного лечения по поводу первичной открытоугольной субкомпенсированной глаукомы развитой (II) и далеко зашедшей (III) стадий. В группу сравнения (2-я группа) включили 15 пациентов, госпитализированных для хирургического лечения незрелой возрастной катаракты с нормальным внутриглазным давлением. Эти группы были сопоставимы по возрасту и полу (метод  $\chi^2$ ;  $p = 0,196$ ). Контрольную группу составили добровольцы, не имеющие патологии органа зрения. Сравнительная характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1.

Исследование NT-proBNP выполняли в образцах сыворотки крови и слезы. Забор биологического материала осуществляли в утренние часы, натощак, до применения терапии. Учитывая данные литературы о влиянии метода сбора слезной жидкости на её состав [20, 21], слезную жидкость собирали после раздражения слизистой оболочки носа парами 10%-го раствора  $\text{NH}_4\text{OH}$  [22]. Для рефлекторной стимуляции слезотечения обследуемый осторожно вдыхал пары, испаря-

ющиеся с поверхности ватного тампона, смоченного 10%-ным раствором нашатырного спирта. Сбор слезы осуществляли следующим образом: не касаясь слизистой оболочки глаза, чтобы избежать даже небольшой микротравмы, глазной пипеткой собирали слезную жидкость, скапливающуюся в нижнем конъюнктивальном мешке [22]. Внутриглазное давление измеряли общепринятым методом по Маклакову.

Кровь забирали методом венопункции кубитальной вены. Сыворотку крови отделяли от форменных элементов путём центрифугирования при 3000 об/мин в течение 15 мин.

Концентрацию NT-proBNP определяли методом твёрдофазного иммуоферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы «NT-proBNP — ИФА — БЕСТ» (А-9102) (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Оптическую плотность проб регистрировали на вертикальном фотометре Stat Fax 3200 («Awareness», США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica v.

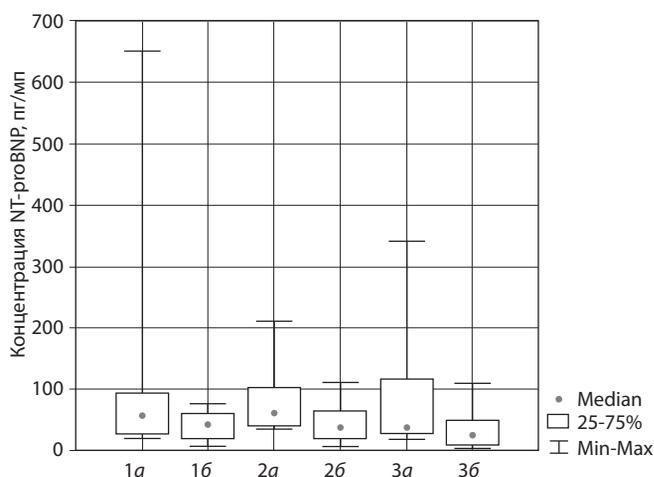


Рис. 1. Содержание NT-проBNP в сыворотке крови и слезе, пг/мл.

1 — основная группа (глаукома), 2 — группа сравнения (катаракта), 3 — контрольная группа (здоровые лица); а — сыворотка крови, б — слеза.

7 («StatSoft Inc.», США). Для каждого массива данных рассчитывали параметры описательной статистики: среднюю арифметическую ( $M$ ), стандартное отклонение ( $SD$ ), медиану ( $Me$ ) и интерквартильный диапазон (интервал между 25-м и 75-м перцентилями), а также минимальное ( $min$ ) и максимальное ( $max$ ) значение. Массивы данных оценивали на наличие и степень выраженности выбросов. Характер распределения полученных результатов оценивали с использованием критерия Шапиро—Уилка. Полученные результаты позволили отвергнуть нулевую гипотезу о нормальном характере их распределения. Это послужило основанием для отказа от использования параметрических критериев при выполнении дальнейшего статистического анализа и использования непараметрических показателей.

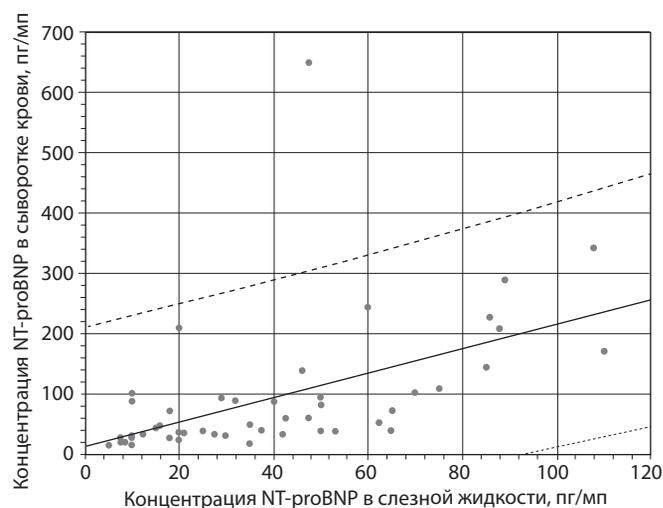


Рис. 2. Корреляционная зависимость между концентрацией NT-проBNP в слезной жидкости и уровнем NT-проBNP в сыворотке крови.

Две зависимые выборки сравнивали с использованием критерия Вилкоксона, независимые выборки оценивали с помощью  $U$ -критерия Манна—Уитни. Для сравнения трёх выборок применяли  $H$ -критерий Краскела—Уоллиса с последующей оценкой внутригрупповых попарных сравнений. Количественную оценку линейной связи между двумя случайными величинами определяли с использованием коэффициента ранговой корреляции ( $R$ ) Спирмена.

За максимально приемлемую вероятность ошибки первого рода ( $p$ ) приняли величину уровня статистической значимости, равную или меньшую 0,05.

**Результаты.** Полученные данные определения концентрации NT-проBNP в исследованных группах представлены в табл. 2.

Не обнаружено различий между концентрацией NT-проBNP в группах обследованных ни для сыворотки крови ( $p = 0,494$ ), ни для слезы ( $p = 0,388$ ). При этом разброс данных, полученных при исследовании содержания NT-проBNP в слезе, был меньше, чем в сыворотке крови.

Во всех изученных группах концентрация NT-проBNP в слезной жидкости была достоверно ниже ( $p < 0,01$ ), чем в сыворотке крови (рис. 1).

Отсутствие достоверных различий по содержанию NT-проBNP между группами позволило предположить их принадлежность к единой генеральной совокупности и проанализировать их все вместе.

Средняя концентрация NT-проBNP в слезной жидкости у всех обследуемых ( $n = 49$ ) оказалась в 2,38 раза ниже, чем в сыворотке крови ( $p < 0,000001$ ). Содержание NT-проBNP в слезе составило  $39,43 \pm 28,21$  пг/мл (медиана 35,00 пг/мл; интерквартильный диапазон 16,00—53,00 пг/мл), а в сыворотке крови —  $93,86 \pm 110,69$  пг/мл (медиана 50,00 пг/мл; интерквартильный диапазон 32,50—100,00 пг/мл) ( $p < 0,000001$ ). При оценке корреляционной связи между содержа-

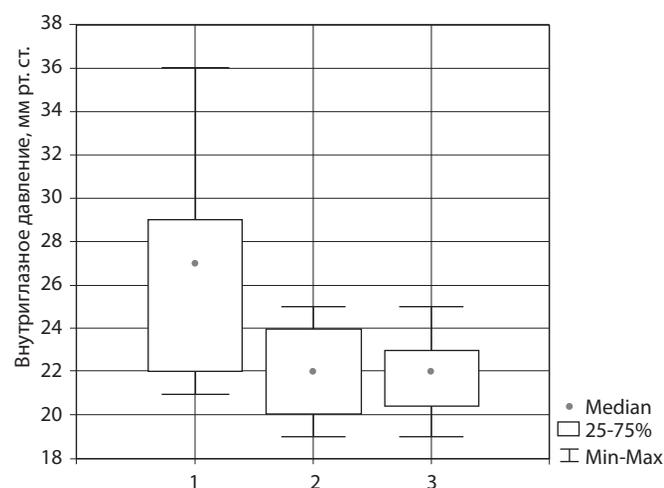


Рис. 3. Внутриглазное давление у обследованных пациентов. 1 — основная группа (глаукома); 2 — группа сравнения (катаракта); 3 — контрольная группа (здоровые лица).

ем NT-proBNP в слезе и сыворотке крови установлена умеренная положительная корреляционная связь (коэффициент корреляции Спирмена составил 0,694 ( $p < 0,00000001$ )) (рис. 2).

Корреляционная зависимость описывается следующим уравнением линейной регрессии:  $y = 14,1746 + 2,0209 \cdot x$ .

Результаты измерения внутриглазного давления (ВГД) представлены на рис. 3. В группе больных глаукомой ВГД достоверно отличалось от такового в других группах ( $H$ -критерий Краскела—Уоллиса — 13,3;  $p < 0,0013$ ) и колебалось в пределах 21—39 мм рт. ст., его медиана составила 27 мм рт. ст. (интерквартильный диапазон 20—29 мм рт. ст.). При попарной оценке различий между индивидуальными группами различия выявлены между основной группой и группой сравнения ( $p = 0,0026$ ), основной и контрольной группами ( $p = 0,001$ ), при этом различий ВГД между группой сравнения и контрольной не выявлено ( $p = 0,73$ ).

Анализ зависимости содержания NT-proBNP в слезной жидкости от ВГД в группе пациентов с глаукомой не выявил заметной связи ( $n = 14$ ). Для них коэффициент корреляции Спирмена ( $r$ ) составил 0,168330 ( $p = 0,565127$ ). При анализе связи ВГД и концентрации NT-proBNP в слезе у всех обследованных ( $n = 49$ ) также не выявлено закономерностей (коэффициент корреляции Спирмена составил 0,083797 ( $p = 0,567022$ )).

*Обсуждение.* Белковый спектр слезной жидкости (протеом слезы), с одной стороны, зависит от состава крови, с другой стороны, обладает индивидуальными особенностями, обусловленными как секреторной активностью слезной железы, так и контактом с омывающимися слезой тканями глаза [20—25].

В различных тканях глазного яблока обнаружена как продукция НУП [16—18, 26], так и наличие рецепторов для НУП [18, 19, 26—28]. Это может указывать на возможность осуществления данными соединениями каких-либо физиологических функций. Возможными эффектами НУП в тканях глаза может являться регуляция водного баланса и контроль внутриглазного давления. С учётом литературных данных о роли, обмене и диагностическом значении исследования содержания данных соединений в сыворотке крови, это предположение вполне логично [1, 2, 4, 5, 7]. Данная гипотеза подтверждается результатами исследований роли НУП в регуляции внутриглазного давления. Так, по результатам работ, выполненных R. Fernandez-Durango и соавт. [16, 19], увеличение внутриглазного давления при развитии глаукомы сопровождается повышением концентрации натрийуретических пептидов, в частности, предсердного натрийуретического пептида (ANP). Эти данные совпадают с результатами исследований других авторов [29]. Таким образом, в литературе приводятся данные об увеличении концентрации натрийуретических пептидов во внутриглазной жидкости при повышении внутриглазного давления.

Слезная жидкость является биологическим секретом, близким по составу к водянистой влаге передней камеры глаза. Вероятно, некоторые особенности её состава могут закономерно изменяться при заболеваниях органа зрения. Однако, в отличие от водянистой влаги, получение и исследование слезы технически намного проще и выполняется менее инвазивным способом [20—23].

При исследовании NT-proBNP в слезной жидкости нами обнаружены закономерности, свидетельствующие об отсутствии значимого изменения содержания NT-proBNP в слезе при развитии глаукомы (см. табл. 2). Концентрация данного соединения в слезе больных основной группы не отличалась от результатов пациентов с катарактой и здоровых людей (см. табл. 2). Полученные результаты, свидетельствующие об отсутствии корреляции содержания NT-proBNP в слезе с величиной внутриглазного давления, близки к данным, приведенным K. Vaumane и соавт. для крови и водянистой влаги глаза [30]. В этой работе авторы изучили содержание и другого представителя НУП — NT-proANP в плазме крови и водянистой влаге глаза у 58 пациентов с открытоугольной глаукомой и у 32 пациентов с катарактой [30]. Они установили более высокую концентрацию NT-proANP в плазме крови и водянистой влаге глаза у больных глаукомой. Однако при этом авторы подчёркивают отсутствие какой-либо корреляции между концентрацией NT-proANP в водянистой влаге и величиной внутриглазного давления, а также какой-либо связи между его содержанием в водянистой влаге и в сыворотке крови [30].

Учитывая, что NT-proBNP образуется в эквимольных концентрациях при секреции BNP [1, 2], возможно предположить, что несмотря на наличие рецепторов на эпителиальных клетках роговицы для различных типов НУП, секреция НУП мозгового типа в слезу не зависит от внутриглазного давления и не характеризует развитие и тяжесть течения глаукомы, а также не является перспективным лабораторным маркером для диагностики повышенного внутриглазного давления и стратификации тяжести развития глаукомы.

#### *Выводы*

1. NT-proBNP обнаруживается в слезной жидкости у здоровых людей, его концентрация в ней достоверно ниже, чем в сыворотке крови ( $p = 0,00029$ ).

2. У пациентов с открытоугольной глаукомой и незрелой возрастной катарактой не происходит достоверного изменения концентрации NT-proBNP ни в слезе ( $p = 0,388$ ), ни в сыворотке крови ( $p = 0,494$ ) по сравнению с лицами без офтальмопатологии.

3. Отсутствует достоверная связь между содержанием NT-proBNP в слезной жидкости и внутриглазным давлением.

4. Исследование корреляционной связи между содержанием NT-proBNP в слезной жидкости и в сыворотке крови свидетельствует о наличии прямолинейной корреляционной зависимости ( $r = 0,694$ ).

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 2, 4, 6, 8—20, 25—30)  
см. REFERENCES)

3. Коростышевская И.М., Максимов В.Ф. Где и когда в сердце секретируются натрийуретические пептиды. *Онтогенез*. 2012; 43(3): 217—28.
5. Барабаш О.Л., Усольцева Е.Н. Лечение сердечной недостаточности под контролем концентрации натрийуретических пептидов. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний* 2014; 1: 67—74.
7. Бурнашева Г.А., Напалков Д.А. Натрийуретические пептиды: использование в современной кардиологии. *Вестник РАМН*. 2015; (5): 568—72.
21. Терехина Н.А., Петрович Ю.А., Батуева Р.А. Влияние метода сбора слезной жидкости на ее состав. *Лабораторное дело*. 1989; 6: 27—9.
22. Терехина Н.А., Петрович Ю.А., Соснин Д.Ю., Батуева Р.П., Боровик Г.А., Реук С.Э. Ферментативный анализ слезной жидкости при вирусном кератите. *Клиническая лабораторная диагностика*. 1994; 6: 15—8.
23. Конькова А.Ю., Соснин Д.Ю., Гаврилова Т.В., Черешнева М.В. Исследование прокальцитонина в слезной жидкости и сыворотке крови при увеитах. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015; 60(10): 21—5.
24. Бугрова А.Е., Кононихин А.С., Автономов Д.М., Попов И.А., Галетский Д.Н., Николаев Е.Н., Каламкаргов Г.Р. Вариабельность протеома слезной жидкости человека. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2013; 99(4): 527—36.

## REFERENCES

1. Potter L.R., Yoder A.R., Flora D.R., Antos L.K., Dickey D.M. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2009; (191): 341—66.
2. Vasile V.C., Jaffe A.S. Natriuretic peptides and analytical barriers. *Clin. Chem.* 2017; 63(1): 50—8.
3. Korostyshevskaya I.M., Maksimov V.F. Where and when natriuretic peptides are secreted in the heart. *Ontogenez*. 2012; 43(3): 217—28. (in Russian)
4. Richards A.M., Troughton R.W. Use of natriuretic peptides to guide to monitor heart failure therapy. *Clin. Chem.* 2012; 58(1): 62—71.
5. Barabash O.L., Usol'tseva E.N. Treatment of heart failure under the control of the concentration of natriuretic peptides. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolovaniy*. 2014; 1: 67—74. (in Russian).
6. McQuade C.N., Mizus M., Wald J.W., Goldberg L., Jessup M., Umscheid C.A. Brain-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-brain-type natriuretic peptide discharge thresholds for acute decompensated heart failure: a systematic review. *Ann. Intern. Med.* 2017; 166(3): 180—90.
7. Burnasheva G.A., Napalkov D.A. Natriuretic peptides: use in modern cardiology. *Vestnik RAMN*. 2015; (5): 568—72. (in Russian)
8. Foo J.Y., Wan Y., Kostner K., Arivalagan A., Atherton J., Cooper-White J., Dimeski G., Punyadeera C. NT-proBNP levels in saliva and its clinical relevance to heart failure. *PLoS One*. 2012; 7(10): e48452.
9. Schimmel A.M., Barents M., de Jongste M.J., Romer J.W., Steward R.N., Muskiet F.A. High intraindividual variation of N-terminal pro-B-type Natriuretic peptide in urine of patients with chronic heart failure: comparison with plasma. *Clin. Chem.* 2016; 62(2): 407—8.
10. Toufan M., Namdar H., Abbasnezhad M., Habibzadeh A., Esmaeili H., Yaraghi S., Samani Z. Diagnostic values of plasma, fresh and frozed urine NT-pro-BNP in heart failure patients. *J. Cardiovasc. Thorac. Res.* 2014; 6(2): 111—5.
11. Rauchenzauner M., Haberlandt E., Rösslhuber C., Luef G., Otto M., Hammerer-Lercher A., Griesmacher A., Rostasy K. Cerebrospinal fluid and serum NT-proBNP concentrations in children with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2009; 86(2-3): 131—7.

12. Kirchhoff C., Stegmaier J., Bogner V., Buhmann S., Mussack T., Kreimeier U., Mutschler W., Biberthaler P. Intrathecal and systemic concentration of NT-proBNP in patients with severe traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*. 2006; 23(6): 943—9.
13. Zhou Q., Ye Z.J., Su Y., Zhang J.C., Shi H.Z. Diagnostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide for pleural effusion due to heart failure: a meta-analysis. *Heart*. 2010; 96(15): 1207—11.
14. Cincin A., Abui Y., Ozben B., Tamrikulu A., Topaloglu N., Ozgul G., Karakurt S., Oktay A. Pleural fluid amino-terminal brain natriuretic peptide in patients with pleural effusions. *Respir. Care*. 2013; 58(2): 313—9.
15. Han Z.J., Wu X.D., Cheng J.J., Zhao S.D., Gao M.Z., Huang H.Y., Gu B., Ma P., Chen Y., Wang J.H., Yang C.J., Yan Z.H. Diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure in patients with pleural effusion: a systematic review and updated meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10(8): e0134376.
16. Fernandez-Durango R., Trivino A., Ramirez J.M., Garcia De Lacoba M., Ramirez A., Salazar J.J. et al. Immunoreactive atrial natriuretic factor in aqueous humor: its concentration is increased with high intraocular pressure in rabbit eyes. *Vision Res.* 1990; 30(9): 1305—10.
17. Salzmann J., Flitcroft D., Bunce C., Gordon D., Wormald C.M. Brain natriuretic peptide: identification of a second natriuretic peptide in human aqueous humor. *Br. J. Ophthalmol.* 1998; 82: 830—4.
18. Fernandez-Durango R., Moya F.J., Ripodas A., de Juan J.A., Fernandez-Cruz A., Bernal R., Type B and C natriuretic peptide receptors modulate intraocular pressure in the rabbit eye. *Eur. J. Pharmacol.* 1999; 364(2-3): 107—13.
19. Fernandez-Durango R., Ramirez J.M., Trivino A., Sanchez D., Paraiso P., Garcia De Lacoba M. et al. Experimental glaucoma significantly decreases atrial natriuretic factor (ANF) receptors in the ciliary processes of the rabbit eye. *Exp. Eye Res.* 1991; 53(5): 591—6.
20. MacKay C., Abramson D.H., Ellsworth R.M., Kitchin D., Pershe M. Lactatedehydrogenase in tears. *Amer. J. Ophthalmol.* 1980; 90 (3): 385—7.
21. Terekhina N.A., Petrovich Yu. A., Batueva R.A. The effect of the method of collecting tear fluid on its composition. *Laboratornoe delo*. 1989; 6: 27—9. (in Russian)
22. Terekhina N.A., Petrovich Yu.A., Sosnin D.Yu., Batueva R.P., Bоровик G.A., Reuk S.Je. Enzymatic analysis of tear fluid in viral keratitis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 1994; 6: 15—8. (in Russian)
23. Kon'kova A.Yu., Sosnin D.Yu., GavriloVA T.V., CheresheVA M.V. Study of procalcitonin in tear fluid and serum with uveitis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2015; 60(10): 21—5. (in Russian)
24. Bugrova A.E., Kononihin A.S., Avtonomov D.M., Popov I.A., Galetskiy D.N., Nikolaev E.N., Kalamkarov G.R. The variability of the human tear fluid proteome. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2013; 99(4): 527—36. (in Russian)
25. Azkargorta M., Soria J., Acera A., Iloro I., Elortza F. Human tear proteomics and peptidomics in ophthalmology: Toward the translation of proteomic biomarkers into clinical practice. *Journal of Proteomics*. 2017; 150 (6): 359—67.
26. Cammarata P.R., Braun B., Dimitrijevic S.D., Pack J. Characterization and functional expression of the natriuretic peptide system in human lens epithelial cells. *Molecular Vision*. 2010; 16: 630—8.
27. Rollin R., Mediero A., Roldan-Pallares M., Fernandez-Cruz A., Fernandez-Durango R. Natriuretic peptide system in the human retina. *Molecular Vision*. 2004; 10: 15—22.
28. Paranhos A.Jr., Okada K., Mello P.A., Prata J.A.Jr., Gregory D. Lack of circadian change of concentration of C-type natriuretic peptide in rabbit aqueous humor. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2006; 69(5): 715—7.
29. Diestelhorst M., Krieglstein G.K. The intraocular pressure lowering effect of human atrial peptide. *Fortschr Ophthalmol.* 1989; 86(2): 89—91.
30. Baumane K., Ranka R., Laganovska G. Association of NT-proANP level in plasma and humor aqueous with primary open-angle glaucoma. *Curr. Eye Res.* 2017; 42(2): 233—6.

Поступила 12.07.17  
Принята к печати 15.07.17