

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МАРКЕРОВ ОСТРОГО ВОСПАЛЕНИЯ

© Похлебкина А.А.

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

Резюме. Ранняя и точная диагностика между бактериальной и вирусной причинами острой инфекции является ключом к более эффективному использованию антибиотиков и поможет замедлить быстро растущую устойчивость к обычно используемым антибиотикам. В подавляющем большинстве случаев это может быть достигнуто путем анализа крови на биомаркеры. Сопоставление клинических, микробиологических данных с анализом биомаркеров может помочь выявить пациентов с высоким риском неблагоприятного течения заболевания, что позволит своевременно назначить необходимое лечение.

Ключевые слова: С-реактивный белок, прокальцитонин, неоптерин, липокалин 2, биомаркеры.

THE ROLE OF MARKERS OF ACUTE INFLAMMATION

© Pokhlebkina A.A.

St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia

Summary. The early and accurate discrimination between bacterial and viral causes of acute infections is the key to a better use of antibiotics and will help slow down the fast-growing resistance to commonly used antibiotics. In the vast majority of cases, this can be achieved by analyzing blood on biomarkers. Comparison of clinical, microbiological data with the analysis of biomarkers can help to identify a patient at high risk of adverse course of the disease, which will allow timely assignment of the necessary treatment.

Keywords: C-reactive protein, procalcitonin, neopterin, lipocalin2, biomarkers.

ВВЕДЕНИЕ

Воспаление является одним из самых центральных процессов, необходимых для защиты клеток от определенных травм или инфекций как бактериальной, так и вирусной этиологии [1–5].

Одним из ранних и первых клинических проявлений воспалительного процесса является лихорадка. В некоторых случаях она может быть единственным симптомом, что затрудняет раннюю диагностику заболевания. Часто врач встречается с ситуацией, когда необходимо дифференцировать бактериальную инфекцию от других причин повышения температуры тела, например, от вирусной инфекции.

Острые инфекции, вызванные вирусом или бактериями, затрагивают практически всех, по крайней мере один раз в год. Большинство из этих инфекций безвредны и проходят за пару дней без какого-либо лечения. Тем не менее в ряде случаев симптомы сохраняются, что заставляет пациентов обратиться за медицинской помощью. Подавляющее большинство таких пациентов посещают врача первичного звена и вопрос, который ставится перед врачом: «Должен ли мой пациент полу-

чать антибиотики?». Как врач узнает, когда следует назначать антибиотики, а когда их избегать? Первое решение основано на сборе анамнеза и физическом осмотре пациента. Однако признаки и симптомы многих острых инфекций, вызванных вирусом или бактериями, очень неспецифичны, и нет точного различия. Исследования показали, что, когда опытные врачи пытаются различить вирусные или бактериальные инфекции дыхательных путей, используя только эти критерии, чувствительность и специфичность составляют не более 55–60% [6–7]. Поэтому необходимы дополнительные средства для повышения точности диагностики. Традиционно используется лейкоцитарная формула. Во многих странах эти меры были заменены измерениями белка плазмы, таким как С-реактивный белок (CRP). С этими дополнениями чувствительность и специфичность увеличиваются и приближаются к 70–80%. Эти цифры показывают, что все еще значительная часть пациентов ложно диагностированы. В связи с этим активно ведется поиск бактериальных маркеров инфекции, которые на ранних сроках заболевания позволили бы дифференцировать причины лихорадки и снизить количество

случаев необоснованного назначения антибиотиков.

Через несколько часов или даже минут после повреждения ткани или инфекции в патологический очаг мигрируют клетки иммунной системы. Миграция лейкоцитов из системы кровообращения необходима во время воспалительной реакции. Группа хемотоксических агентов, таких как микробные эндотоксины, содержащие фрагмент C5a комплемента и интерлейкины вместе с базофилами, выделяющими фактор активации тромбоцитов, гистамин и лейкотриены, могут стимулировать интенсивную инфильтрацию лейкоцитов в течение нескольких минут, вызывая системную острофазную реакцию, достигающую своего максимума на 2–3 день воспалительного процесса [8]. У некоторых больных возможна неадекватная реакция организма на инфекционный агент, которая может быть связана с изменением в развитии иммунного ответа или с действием патогенов. Поэтому целесообразно определение нескольких маркеров воспаления. Существует ряд биохимических тестов, которые используются в настоящее время, или которые были предложены в качестве диагностических средств при выявлении острых инфекций.

C-реактивный белок (CRP) был впервые описан Освальдом Эйвери в Рокфеллеровском институте в Нью-Йорке [9]. CRP один из основных белков острой фазы воспаления, преципитирует C-полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, в котором он распознает фосфохолин, часть тейхоевой кислоты клеточной стенки пневмококка [10]. Фосфохолин представляет собой основной лиганд CRP, он экспрессируется бактериальными, грибковыми и эукариотическими клетками. Однако остатки фосфохолина должны быть доступны для CRP. Таким образом, вполне вероятно, что CRP взаимодействует только с активированными или апоптотическими клетками, но не с поверхностью здоровых не активированных клеток [11–12]. CRP является сложным медиатором воспаления, имеет плеiotропные эффекты. Как про-, так и противовоспалительная активность были описаны *in vitro*. CRP может активировать компоненты комплемента и усиливать фагоцитоз [13]. В первые 6–12 часов воспаления уровень CRP возрастает в 100–1000 раз. В норме концентрация CRP в крови не должна превышать 8 мг/л. При вирусной инфекции уровень CRP повышается не более 20 мг/л. Наиболее высокие значения CRP, более 100 мг/л наблюдаются при бактериальной инфекции. Однако низкие концентрации CRP в плазме крови не исключают

бактериальной инфекции. Также данный маркер воспаления повышается при неинфекционных заболеваниях, например, при аутоиммунных и ревматических заболеваниях, злокачественных новообразованиях, при ожирении, а повышенный уровень CRP без лихорадки может свидетельствовать о сердечно-сосудистой патологии [14–15].

Прокальцитонин (PCT) был открыт в 1984 году, предшественник гормона кальцитонина, представляет собой гликопротеин, состоящий из 116 аминокислот. PCT синтезируется парафолликулярными C-клетками щитовидной железы и участвует в гомеостазе кальция. В физиологических условиях PCT в основном производится клетками щитовидной железы, но при бактериальной инфекции образуется во многих органах и тканях организма, в таких как печень, легкие, почки и надпочечники, а также в моноцитах и гранулоцитах периферической крови [16]. Нормальная концентрация PCT составляет <0,05 нг/мл. PCT считается чувствительным и специфическим маркером бактериальных заболеваний (таких как, пневмония, менингит, пиелонефрит) и используется для оценки тяжести воспалительного процесса. В дополнении к бактериальным инфекциям повышение уровня PCT было выявлено при тяжёлых грибковых инфекциях, травмах, ожогах, операциях, но уровень PCT редко превышал 0,5 нг/мл [17]. Существует несколько гипотез относительно патофизиологии PCT, большинство из которых указывает на то, что PCT может участвовать в метаболизме кальция, цитокиновой сети и модуляции синтеза оксида азота [18]. Секреция PCT стимулируется бактериальными инфекциями, в след за цитокинами, такими как IL-1, IL-6, ФНО-альфа. В отличие от этого, производство PCT не контролируется при вирусных инфекциях, вероятно из-за увеличения синтеза гамма-интерферона [19]. Следовательно, PCT считается полезным инструментом для диагностики сепсиса, а повторное измерение PCT с течением времени может использоваться для контроля реакции на терапию. Прокальцитонин представляет собой белок острой фазы с более быстрой кинетикой, чем CRP, и обнаруживается в сыворотке в течение 4–6 часов после начала бактериальной инфекции. Уровень PCT в сыворотке снижается на 50% в течение 24 часов при эффективном лечении [20–21]. Несмотря на отсутствие «золотого стандарта» для диагностики большинства инфекций, несколько биомаркеров используются в качестве инструментов для мониторинга прогрессирования заболевания. Идеальный биомаркер должен помогать в

ранней диагностике и принятии терапевтических решений при бактериальных инфекциях, а также помочь клиницистам оценить прогноз заболевания. И в этой связи PCT, по-видимому, превосходит другие часто используемые биомаркеры.

Неоптерин был впервые выделен из мочи в 1967 году и использовался как диагностический биомаркер инфекционных заболеваний [22]. С тех пор было разработано и утверждено множество аналитических методов для количественной оценки концентраций неоптерина. В Австралии анализ неоптерина используется в качестве индикатора безопасности переливания донорской крови [23]. Неоптерин представляет собой окисленную форму 7,8-дигидронеоптерина, продукт опосредуемый гамма-интерфероном [24]. Таким образом, первичный неоптерин, образующийся в макрофагах, полученных из моноцитов во время иммунной активации, представляет собой 7,8-дигидронеоптерин, а не неоптерин. Повышение концентрации неоптерина в тканях и жидкостях является результатом как иммунно-активированных макрофагов, так и окислителей, реагирующих с 7,8-дигидронеоптерином для генерации неоптерина. Следствием этого является то, что отношение неоптерина к 7,8-дигидронеоптерину различается в зависимости от уровня иммунной активации и окислительной среды в очаге воспаления. Некоторые ученые предлагают измерять неоптерин и общий неоптерин (комбинацию неоптерина и 7,8-дигидронеоптерина) для получения более точной информации об активности макрофагов во время воспаления [25]. В 1989 году Fuchs et al. измеряли неоптерин плюс 7,8-дигидронеоптерин у ВИЧ-инфицированных пациентов, предполагая, что оба они обеспечивают равный потенциал для клинического диагноза. С 1989 года неоптерин и общий неоптерин были выборочно измерены при различных заболеваниях, включая хроническую почечную недостаточность и ВИЧ, что в конечном итоге привело к ограничению диагностического потенциала этих показателей в качестве биомаркеров из-за отсутствия специфичности для конкретного воспалительного состояния [26–27]. Недавно неоптерин и 7,8-дигидронеоптерин были использованы в качестве индикаторов активации иммунной системы в спортивной медицине и этот критерий становится все более актуальным по сравнению с другими традиционными воспалительными маркерами [28]. Известно, что скорость нарастания концентрации неоптерина меньше, чем у CRP и PCT. Во многих исследованиях показано,

что концентрация неоптерина при инфекционных заболеваниях коррелирует с тяжестью симптомов и прогнозом течения болезни [29–30]. Много работ посвящено изучению клинического значения сочетанного определения CRP, PCT и неоптерина. Доказана роль неоптерина и CRP в дифференциальной диагностике бактериальной и вирусной инфекции. В 2009 году было проведено исследование 561 пациента, находящегося в отделении интенсивной терапии с респираторными заболеваниями неясной этиологии. Для диагностики вирусной и бактериальной инфекции было исследовано соотношение CRP/неоптерин. Согласно полученным данным при бактериальной инфекции отношение CRP/неоптерин было выше в 10 раз, чем при вирусной, и в 42 раза выше, чем у здоровых [31].

Человеческий липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиной (липокалин 2, HNL, NGAL). Название относится к тому факту, что HNL был впервые идентифицирован и очищен у нейтрофилов человека [32–33]. Он хранится в виде предварительно сформированной молекулы во вторичных (специфических) гранулах нейтрофилов и легко высвобождается после активации клетки. Экспрессия HNL также может быть индуцирована в эпителиальных клетках. Экспрессия HNL в эпителиальных клетках почек приобрела значительный интерес в последнее время, поскольку эта продукция инициируется процессами, влияющими на функцию почек [34]. Таким образом, у пациентов с острым повреждением почек на ранних стадиях заболевания наблюдались повышенные концентрации HNL. Истинная биологическая функция HNL до сих пор неизвестна, хотя было показано, что HNL связывает сидерофоры и обладает бактериостатическими свойствами. Бактериям требуется железо для их роста. В результате заражения бактерии синтезируют сидерофоры, которые переносят железо из клетки хозяина в бактериальную клетку. Энтеробактин, продуцируемый грамотрицательными бактериями (такими как *E. coli*, *Klebsiella*, *Salmonella* spp.), является сидерофором. HNL связывается с энтеробактином через HNL-рецептор (24p3R) и переносит его в клетку млекопитающих, где хранится железо. Следовательно, при истощении запасов железа HNL ингибирует рост бактерий [35]. HNL также обладает апоптотической активностью. Pervenge et al. провел свое первое исследование в Уппсальском институте Швеции, включающее 140 пациентов с острой инфекцией, поступивших в инфекционное отделение больницы [36]. Целью исследова-

ния было изучение концентраций HNL в сыворотке крови у пациентов с подтвержденной бактериальной инфекцией до и во время приема антибактериальной терапии. Сравнивали их с концентрацией HNL у пациентов с вирусной инфекцией. Концентрация HNL у пациентов с бактериальной инфекцией была выше нормальных значений и отличалась от концентрации у пациентов с вирусным заболеванием. Анализ показал очень высокую чувствительность и специфичность, которые превосходили CRP и количество нейтрофилов в крови. В другом исследовании были измерены концентрации HNL в сыворотке крови пациентов, имеющих грипп А. Их сравнили с концентрациями у здоровых пациентов и с пациентами, имеющими бактериальную инфекцию без признаков гриппа А [37]. Концентрации HNL в сыворотке пациентов с гриппом А были выше, чем у здоровых людей. Однако концентрации HNL были ниже у пациентов с вирусной инфекцией по сравнению с пациентами с острой бактериальной инфекцией. Также известно, что помимо нейтрофилов продуцировать HNL могут и некоторые эпителиальные клетки легких. Ранний радиоиммунный анализ не смог отличить димерный и мономерный HNL, то есть HNL, происходящий от нейтрофилов или от эпителиальных клеток легких. В попытке сделать иммунный анализ более корректным, был разработан ряд ELISA на основе комбинации нескольких различных моноклональных антител с различной специфичностью эпитопов. Теми же учеными из Упсальского университета исследованы 350 пациентов с острой инфекцией и проведено сравнение со здоровой контрольной группой. Уровень HNL сыворотки крови был измерен с помощью различных ELISA [38]. В этом исследовании было показано, что комбинация поликлональных антител с моноклональными антителами, направленными против димерного HNL, была превосходной, тогда как другой ряд ELISA, в котором комбинация антител, направленная на все формы липокалина 2 (мономерные и димерные), демонстрировал несколько повышенные концентрации липокалина 2 при вирусных инфекциях по сравнению с контрольной здоровой группой. Эти результаты подтверждают, что в некоторых случаях при вирусной инфекции мономерный липокалин 2 высвобождается в большей степени, скорее всего из вирус-инфицированных эпителиальных клеток. В другом исследовании, проведенном у 87 новорожденных с подозрением на бактериальную инфекцию, доказано, что кинетика HNL у этих детей имела самые вы-

сокие концентрации в 0 день, в отличие от CRP, которые достигли пика на следующий день [39]. Исследование детей старшего возраста проводилось с целью изучения кинетики HNL по сравнению с другими биомаркерами, такими как CRP [40]. Как и ожидалось, концентрации HNL были повышены у пациентов, имеющих бактериальную инфекцию в отличие от пациентов с вирусной инфекцией. Кинетика HNL в сыворотке крови после начала лечения антибиотиками значительно снижалась через один день и приходила к норме после двух дней лечения с постепенным выздоровлением детей. CRP оставался повышенным у большинства детей на вторые и третьи сутки. Таким образом, эти исследования показывают, что кинетика роста и снижения HNL и CRP значительно различается с более ранним подъемом HNL в результате бактериальной инфекции и более ранним снижением после лечения антибиотиками по сравнению с CRP. Использование показателей липокалина 2 в сыворотке крови должно дать более точное различие между бактериальной и вирусной инфекциями и способствовать эффективному использованию антибиотиков [41]. Также липокалин 2 был предложен в качестве биомаркера острой почечной недостаточности, волчаночного нефрита, сердечно-сосудистых заболеваний, ВЗК, ожирения и метаболического синдрома [42].

Растет интерес к способам обнаружения воспалительных маркеров менее инвазивным методом, чем современные методы сбора крови. Несколько работ посвящено исследованию слюны. В качестве воспалительных биомаркеров исследуются IL-1, IL-6, IL-2, IL-4, CRP, ФНО-альфа и др. Также исследуется влияние стресса на эти биомаркеры (социально-когнитивные, физические). Перед исследователями еще стоит множество вопросов: насколько слюнные маркеры коррелируют с маркерами в периферической крови, какие обнаруживаемые маркеры наиболее надежны, каковы сроки изменения биомаркера в ответ на стресс, какова биологическая и клиническая значимость таких биомаркеров. Некоторые исследователи, такие как Khan (2012), Rahama et al. (2013), сообщили о более высоком уровне воспалительных маркеров в слюне, чем в крови. Но в нескольких других исследованиях сообщалось о плохой корреляции между показателями в слюне и крови [43]. Также не известен унифицированный метод, с помощью которого собирается слюна, так как это может влиять на значение и интерпретацию полученных данных. Таким образом, должно пройти время для более точно-

го понимания эффективности этого нового метода исследования воспалительных маркеров.

ЛИТЕРАТУРА

- Isailovic N., Daigo K., Mantovani A., Selmi C. Interleukin-17 and innate immunity in infections and chronic inflammation. *J. Autoimmun.* 2015; 60:1–11.
- Todd I., Spickett G., Fairclough L., editors. *Lecture Notes: Immunology*. New York: John Wiley & Sons; 2015.
- Гурина О.П., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Дементьева Е.А., Тимохина В.И. Дефекты иммунитета при стафилококковой инфекции кожи у детей. *Проблемы медицинской микологии*. 2015; 17 (2): 63–64.
- Гурина О.П., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Дементьева Е.А., Тимохина В.И. Иммунный статус, иммунокоррекция при рецидивирующем фурункулезе. *Медицинская иммунология*. 2009; 11 (4–5): 376.
- Гурина О.П., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Дементьева Е.А., Тимохина В.И., Алексеева Л.А., Горкина О.К. Состояние иммунной системы при папилломо-вирусной инфекции у детей. *Медицинская иммунология*. 2011; 13(4–5): 384–385.
- Hopstaken R.M., Muris J.W., Knottnerus J.A., Kester A.D., Rinkens P.E., Dinant G.J. Contributions of symptoms, signs, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein to a diagnosis of pneumonia in acute lower respiratory tract infection. *Br J Gen Pract.* 2003; 53:358–64.
- Hopstaken R.M., Stobberingh E.E., Knottnerus J.A., Muris J.W., Nelemans P., Rinkens P.E. et al. Clinical items not helpful in differentiating viral from bacterial lower respiratory tract infections in general practice. *J Clin Epidemiol.* 2005; 58:175–83.
- Потемина Т.Е., Ляляев В.А., Кузнецова С.В. Системные изменения в организме при воспалении. *Хроническое воспаление*. Н. Новгород: изд-во НижГМА, 2010. 33 с.
- Ghose T. Oswald Avery: the professor, DNA, and the Nobel Prize that eluded him. *Can Bull Med Hist* 2004; 21:135–44.
- Volanakis J.E., Kaplan M.H. Specificity of C-reactive protein for choline phosphate residues of pneumococcal C-polysaccharide. *Proc Soc Exp Biol Med* 1971; 136:612–4.
- Chang M.K., Binder C.J., Torzewski M., Witztum J.L. C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: Phosphorylcholine of oxidized phospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:13043–8. 26.
- Gershov D., Kim S., Brot N., Elkon K.B. C-Reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity. *J Exp Med* 2000; 192:1353–64.
- Eisenhardt Su., Thiele Jr., Bannasch H., Stark Gb., Peter K. C-reactive protein: how conformational changes influence inflammatory properties. *Cell Cycle*. 2009 Dec; 8(23):3885–92.
- Дудина К.Р., Кутателадзе М.М., Знойко О.О. и др. Клиническая значимость маркёров острого воспаления при инфекционной патологии. *Казанский медицинский журнал. Актуальные вопросы инфекционной патологии*. Т. 95 № 6. 2014.–909–915 с.
- Eberhard O.K., Haubitz M., Brunkhorst F.M. et al. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection // *Arthritis Rheum*. 1997. Vol. 40, N 7. P. 1250–1256.
- Zhan Z., Zhang D., Hu P., Zhou Z., Deng Y., Ou J., Wen H., Zeng W. Serum procalcitonin in cirrhotic patients with sepsis. *Zhonghua gan zang bing za zhi*. 2015 Jun; 23(6):428–32.
- Ryu, J.A.; Yang, J.H.; Lee, D.; Park, C.M.; Suh, G.Y.; Jeon, K.; Cho, J.; Baek, S.Y.; Carriere, K.C.; Chung, C.R. Clinical usefulness of procalcitonin and c-reactive protein as outcome predictors in critically ill patients with severe sepsis and septic shock. *PLoS ONE* 2015, 10, e0138150.
- Maruna P., Nedelnikova K., Gurlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol. Res.* 2000, 49 (Suppl. 1), S57–S61.
- Velissaris D., Pintea M., Pantzaris N., Spatha E., Karamouzos V., Pierrakos C., Karanikolas M. The role of procalcitonin in the diagnosis of meningitis: a literature review. *J Clin Med*. 2018 jun 11; 7(6). 148.
- Schuetz P.; Christ-Crain, M.; Muller, B. Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotic stewardship in infections—Hope for hype? *Swiss Med. Wkly.* 2009, 139, 318–326.
- Schneider, H.G.; Lam, Q.T. Procalcitonin for the clinical laboratory: A review. *Pathology* 2007, 39, 383–390.
- Steven P. Giese Gregory Baxter-Parker, Angus Lindsay. Neopterin, Inflammation, and Oxidative Stress: What Could We Be Missing? *Antioxidants* 2018, 7(7), 80.
- Parrak, V.; Secnik, P.; Skrakova, M. Neopterin Screening of Blood Donations. *Pteridines* 2006, 17, 105–106.
- Schoedon, G.; Troppmair, J.; Fontana, A.; Huber, C.; Curtius, H.C.; Niederwieser, A. Biosynthesis and metabolism of pterins in peripheral-blood mononuclear-cells and leukemia lines of man and mouse. *Eur. J. Biochem.* 1987, 166, 303–310.
- Fuchs, D.; Milstien, S.; Kramer, A.; Reibnegger, G.; Werner, E.R.; Goedert, J.J.; Kaufman, S.; Wachter, H. Urinary neopterin concentrations vs total neopterins for clinical utility. *Clin. Chem.* 1989, 35, 2305–2307.
- Yokoyama, K.; Tajima, M.; Yoshida, H.; Nakayama, M.; Tokutome, G.; Sakagami, H.; Hosoya, T. Plasma pteridine concentrations in patients with chronic renal failure. *Nephrol. Dialysis Transplant.* 2002, 17, 1032–1036.
- Mildvan, D.; Spritzler, J.; Grossberg, S.E.; Fahey, J.L.; Johnston, D.M.; Schock, B.R.; Kagan, J. Serum neopterin, an immune activation marker, independently predicts disease progression in advanced HIV-1 infection. *Clin. Infect. Dis.* 2005, 40, 853–858.
- Lindsay, A.; Costello, J.T. Realising the Potential of Urine and Saliva as Diagnostic Tools in Sport and Exercise Medicine. *Sports Med.* 2017, 47, 11–31.
- Balázs C., Türke B., Vámos A. Determination of serum neopterin levels in patients with autoimmune thyroid diseases // *Orv. Hetil.* 2012. Vol. 153, N 29. P. 1127–1131.
- Baydar T., Yuksel O., Sahin T.T. et al. Neopterin as a prognostic biomarker in intensive care unit patients // *J.Crit. Care.* 2009. Vol. 24, N 3. P. 318–321.
- Rainer T.H., Chan C.P., Leung M.F. et al. Diagnostic utility of CRP to neopterin ratio in patients with acute respiratory tract infections // *J. Infect.* 2009. Vol. 58, N 2. P. 123–130.

32. Xu S, Venge P. Lipocalins as biochemical markers of disease. *Biochim Biophys Acta*. 2000; 1482:298–307.
33. Xu S.Y., Carlson M., Engstrom A., Garcia R., Peterson C.G., Venge P. Purification and characterization of a human neutrophil lipocalin (HNL) from the secondary granules of human neutrophils. *Scand J Clin Lab Invest*. 1994; 54:365–76.
34. Mishra J., Dent C., Tarabishi R., Mitsnefes M.M., Ma Q., Kelly C. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*. 2005; 365:1231–8.
35. Bao G., Clifton M., Hoette T.M. et al. Iron traffics in circulation bound to a siderocalin (Ngal)-catechol complex. *Nat Chem Biol*. 2010; 6:602–9.
36. Xu S.Y., Pauksens K., Venge P. Serum measurements of human neutrophil lipocalin (HNL) discriminate between acute bacterial and viral infections. *Scand J Clin Lab Invest*. 1995; 55:125–31.
37. Pauksens K., Fjaertoft G., Douhan-Hakansson L., Venge P. Neutrophil and monocyte receptor expression in uncomplicated and complicated influenza A infection with pneumonia. *Scand J Infect Dis*. 2008; 40:326–37.
38. Yu Z., Jing H., Hongtao P., Furong J., Yuting J., Xu S. et al. Distinction between bacterial and viral infections by serum measurement of human neutrophil lipocalin (HNL) and the impact of antibody selection. *J Immunol Methods*. 2016; 432:82–6.
39. Bjorkqvist M., Kallman J., Fjaertoft G., Xu S., Venge P., Schollin J. Human neutrophil lipocalin: normal levels and use as a marker for invasive infection in the newborn. *Acta Paediatr*. 2004; 93:534–9.
40. Fjaertoft G., Foucard T., Xu S., Venge P. Human neutrophil lipocalin (HNL) as a diagnostic tool in children with acute infections: a study of the kinetics. *Acta Paediatr*. 2005; 94:661–6.
41. Per Venge. Human neutrophil lipocalin (HNL) as a biomarker of acute infections. *Ups J Med Sci*. 2018 Mar; 123(1): 1–8.
42. Vanessa Abella, Morena Scotece, Javier Conde, Rodolfo Gómez, Ana Lois, Jesús Pino, Juan J. Gómez-reino, Francisca Lago, Ali Mobasher, Oreste Gualillo. The potential of lipocalin–2/ngal as biomarker for inflammatory and metabolic diseases. *Biomarkers*. 2015 nov 17; 20(8): 565–571.
43. Danica C. Slavish, Jennifer E. Graham-Engeland, Joshua M. Smyth, Christopher G. Engeland. Salivary Markers of Inflammation in Response to Acute Stress. *Brain Behav Immun*. 2015 Feb;44:253–69.