

ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М.: Триада-Х, 1998. — С. 348-392. [Aruin L.I., Kapuller L.L., Isakov V.A. Morfologicheskaya diagnostika bolezney zheludka i kishechnika. (Morphological diagnosis of stomach and intestinal diseases.) Moscow: Triada-Kh. 1998; 348-392. (In Russ.)]

2. Буторова Л.И. Микробная флора кишечника и дисбактериоз / В кн.: Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. Руководство для врачей / Под ред. А.В. Калинина, А.Ф. Логинова, А.И. Хазанова. 2-е изд., перераб. и доп. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — С. 373-396. [Butorova L.I. Microbial flora of the intestine and dysbiosis, in: Gastroenterologiya i gepatologiya: diagnostika i lechenie. (Gastroenterology and hepatology: diagnosis and treatment. Manual for physicians.) Ed. by Kalinin A.V., Loginov A.F., Khazanov A.I. 2nd ed. Moscow: MEDpress-inform. 2011; 373-396. (In Russ.)]

3. Гельминтозы и паразитарные болезни / В кн.: Внутренние болезни. В 10 т. Пер. с англ. / Под ред. Е. Браунвальда, К.Дж. Иссельбахера, Р.Г. Петерсдорфа и др. — М.: Медицина, 1994. — Т. 4. — С. 262-393. [Helminthiasis and parasitic diseases, in: Vnutrennie bolezni. (Harrison's principles of internal medicine.) Russ. ed. Moscow: Meditsina. 1994; 4: 262-393. (In Russ.)]

4. Калинин А.В. Хронические колиты. В кн.: Гастроэнтерология и гепатология / Под ред. А.В. Калинина, А.Ф. Логинова, А.И. Хазанова. 2-е изд., перераб. и доп. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — С. 358-372. [Kalinin A.V. Chronic colitis, in: Gastroenterologiya i gepatologiya. (Gastroenterology and hepatology.) Ed. by Kalinin A.V., Loginov A.F., Khazanov A.I. 2nd ed. Moscow: MEDpress-inform. 2011; 358-372. (In Russ.)]

5. Комаров Ф.И., Хазанов А.И., Калинин А.В. и др. Хронический гастрит / В кн.: Диагностика и лечение внутренних болезней. Руководство для врачей. В 3 т. / Под общ. ред. Ф.И. Комарова. — М.: Медицина, 1992. — Т. 3. — С. 180-190. [Komarov F.I., Khazanov A.I., Kalinin A.V. et al. Chronic gastritis, in: Diagnostika i lechenie vnutrennikh bolezney. (Diagnosis and treatment of internal diseases. Manual for physicians.) Ed. by Komarov F.I. Moscow: Meditsina. 1992; 3: 180-190. (In Russ.)]

6. Шербаков И.Т., Шербакова Э.Г., Грачёва Н.М. и др. Морфометрическая характеристика слизистой оболочки толстой кишки у больных сальмонеллёзом и пищевой токсикоинфекцией после комплексной терапии с применением пробиотиков // Биопрепараты. — 2009. — №1-2. — С. 17-23. [Shcherbakov I.T., Shcherbakova E.G., Gracheva N.M. et al. Morphometric characteristics of the colonic mucosa in patients with salmonellosis and foodborne after combined therapy with the use of probiotics. Biopreparaty. 2009; 1-2: 17-23. (In Russ.)]

УДК 612.017.1: 616.15-07: 616-037: 616.9 (048.8)

НО07

НЕОПТЕРИН – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЁР ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Кристина Рубеновна Дудина*, Марина Михайловна Кутателадзе, Ольга Олеговна Знойко, Наталья Олеговна Бокова, Светлана Анатольевна Шутько, Анастасия Николаевна Козина, Валерий Владимирович Огарёв, Николай Дмитриевич Юшук

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

Реферат

Освещено клиническое значение определения концентрации неоптерина в биологических жидкостях. Проанализированы результаты научных исследований, посвящённых определению концентраций неоптерина при инфекционных заболеваниях различной этиологии (таких, как трансмиссивные заболевания, герпетические, респираторные и кишечные инфекции, а также инфекция, обусловленная вирусом иммунодефицита человека) за последние 20 лет. Неоптерин – биологически устойчивый метаболит, что свидетельствует о преимуществе его определения для оценки активности иммунного ответа. Ранее неоптерин определяли в основном с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. В последние годы для анализа концентрации неоптерина чаще применяют твердофазный иммуноферментный анализ. Установлено, что концентрация неоптерина могут варьировать и при отсутствии патологического процесса. В частности, на концентрацию неоптерина в организме человека могут оказывать влияние такие общие факторы, как раса, возраст, индекс массы тела, курение и артериальное давление. Повышение уровня неоптерина в биологических средах организма и соотношение кинуренин/триптофан регистрируют при заболеваниях, сопровождающихся активацией опосредованного интерфероном γ иммунного ответа. В связи с этим наиболее высокие концентрации неоптерина и повышение соотношения кинуренин/триптофан отмечают при инфекционных болезнях, злокачественных новообразованиях, отторжении трансплантата, ряде сердечно-сосудистых и аутоиммунных заболеваний. Показано, что неоптерин можно рассматривать как высокоспецифичный маркёр вирусной инфекции, а его концентрации в крови отражают прогноз течения заболевания. Мониторинг уровня неоптерина может быть полезным для оценки степени тяжести и активности инфекционного заболевания, динамики его течения, а также для контроля эффективности этиотропной терапии при многих заболеваниях инфекционной природы.

Ключевые слова: неоптерин, инфекционные заболевания.

NEOPTERIN – A POTENTIAL DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC MARKER IN INFECTION DISEASES

K.R. Dudina, M.M. Kutateladze, O.O. Znoiko, N.O. Bokova, S.A. Shutko, A.N. Kozina, V.V. Ogarev, N.D. Yushchuk
Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Clinical significance of determining the neopterin concentration in body fluids is reviewed. The results of researches on determining the neopterin concentrations in various infectious diseases (vector-borne diseases, herpes, respiratory and intestinal infections, as well as human immunodeficiency virus infection) conducted over the past 2 years are discussed.

Neopterin is a biologically stable metabolite, which gives an advantage of its detection to assess the activity of the immune response. Previously neopterin was determined mainly by high-performance liquid chromatography. In recent years, enzyme-linked immunosorbent assay was introduced and frequently used for determining neopterin concentrations. It was shown that neopterin concentrations can vary also in the absence of the pathological process. In particular, some general factors such as race, age, body mass index, smoking and arterial pressure may influence on the concentrations of neopterin in the human body. Increased level of neopterin in body biological fluids and the kynurenine/tryptophan ratio are measured in diseases involving interferon- γ -mediated immune response activation. In this regard, the highest concentrations of neopterin and increased kynurenine/tryptophan ratio are observed in cases of infectious diseases, malignancies, transplant rejection, a number of cardiovascular and autoimmune diseases. It was shown that neopterin can be regarded as a highly specific marker of viral infection, and its blood concentration reflect the prognosis of the disease. Monitoring neopterin level may be useful to assess the severity and activity of an infectious disease, its clinical course, and to control the effectiveness of etiological treatment for many infectious diseases.

Keywords: neopterin, infectious diseases.

Активация иммунной системы играет ключевую роль при различных патологических процессах. Одним из важнейших факторов, активирующих макрофаги, триггером иммунного ответа, направленного против внутриклеточных патогенов и обеспечивающего контроль над ростом опухолевых клеток, служит интерферон γ (ИФН γ). В то же время повышенная экспрессия ИФН γ ассоциируется с развитием аутоиммунных заболеваний [46]. Активацию иммунокомпетентных клеток косвенно можно оценить с помощью биологически активных веществ — продуктов их деятельности. Так, ИФН γ индуцирует активацию гуанозинтрифосфат циклогидролазы I, что приводит к образованию из гуанозинтрифосфата неоптерина, являющегося стабильным метаболитом и чувствительным маркёром клеточного иммунного ответа. Синтез неоптерина осуществляется преимущественно антигенпрезентирующими клетками (активированными макрофагами, дендритными клетками) под действием ИФН γ . Неоптерин легко определяется в сыворотке, плазме крови, моче и других жидкостях организма [35, 39].

ИФН γ , помимо синтеза неоптерина, индуцируя активацию фермента индоламин-2,3-диоксигеназы, стимулирует катаболизм L-триптофана, входящего в состав белков, по основному кинурениновому пути. Количество синтезируемого кинуренина прямо пропорционально количеству ИФН γ .

Триптофан служит предшественником как производных кинуренина, так и нейротрансмиттера 5-гидрокситриптамина (серотонина), биосинтез которого происходит с помощью триптофан-5-гидроксилазы. Дегградация триптофана, индуцированная индоламин-2,3-диоксигеназой, — часть цитостатической и антипролиферативной активности, опосредованной ИФН γ в клетках. Активность индоламин-2,3-диоксигеназы характеризуется соотношением кинуренин/триптофан, которое коррелирует с концентрациями неоптерина. Повышение катаболизма триптофана наблюдают при инфекционных, аутоиммунных заболеваниях и злокачественных новообразованиях, связанных с активацией Th1-опосредованного клеточного иммунного ответа. Повышение экспрессии индоламин-2,3-диоксигеназы, согласно результатам многих исследований, является маркёром плохого прогноза при различных опухолевых за-

болеваниях. Таким образом, плазменные уровни неоптерина и соотношение кинуренин/триптофан служат маркёрами ИФН γ -опосредованного воспаления [48, 53].

Диагностическая роль определения концентрации неоптерина в биологических жидкостях

Клиническое значение концентрации неоптерина в биологических жидкостях организма изучают с конца XX столетия. Концентрацию неоптерина считают повышенной при уровне более 10 нмоль/л. Установлено, что содержание неоптерина в крови может увеличиваться с возрастом [16, 44], на фоне сердечно-сосудистых, нейродегенеративных заболеваний и др. Кроме того, выявлена положительная корреляция концентрации неоптерина в крови с индексом массы тела и уровнем глюкозы [32, 44].

Особенности иммунного ответа в зависимости от типа возбудителя обуславливают различия в концентрациях неоптерина при различных инфекциях. При вирусных заболеваниях регистрируют повышенные концентрации неоптерина в биологических жидкостях организма, в то время как при бактериальных инфекциях его содержание — низкое или незначительно повышенное, что обусловлено доминированием гуморального иммунного ответа.

Неоптерин известен как надёжный диагностический маркёр при инфекции, обусловленной вирусом иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1), в патогенезе которой важная роль принадлежит активации синтеза цитокинов (в первую очередь ИФН γ) T-хелперами 1-го типа. Во время острой ВИЧ-1-инфекции повышение содержания неоптерина происходит на очень ранних этапах процесса, ещё перед появлением специфических антител к ВИЧ, что предшествует снижению количества CD4⁺-T-клеток. Концентрации неоптерина в крови и моче тесно коррелируют с вирусной нагрузкой у ВИЧ-1-инфицированных пациентов [36, 54]. Среди ВИЧ-инфицированных более высокие уровни неоптерина в крови имели женщины по сравнению с мужчинами ($p=0,03$). Выявлена сопоставимая диагностическая чувствительность определения неоптерина как в крови, так и в моче, что свидетельствует об их равнозначной диагностической ценности при ВИЧ-инфекции [17, 21, 41].

Часть работ по оценке диагностической значимости концентрации неоптерина проведена у

больных вирусными гепатитами. При хронических HBV- и HCV-инфекциях значимо выше концентрации неоптерина по сравнению со здоровыми [14, 26, 59]. При хронической HBV-инфекции у пациентов с позитивной реакцией на антиген E вируса гепатита В (HB_EAg) достоверно выше концентрации неоптерина, чем у HB_EAg-негативных [26], а у неактивных носителей вируса гепатита В значимо выше концентрации неоптерина по сравнению с неинфицированными [28].

Исследования корреляции концентрации неоптерина с уровнем дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) вируса гепатита В в крови противоречивы. В одном исследовании не выявлено корреляции уровня неоптерина с уровнем ДНК вируса гепатита В, а также с уровнем аланинаминотрансферазы в крови [26]. Другое исследование, напротив, демонстрирует связь концентрации неоптерина с уровнем репликации вируса гепатита В: у больных с определяемым уровнем ДНК концентрации неоптерина были достоверно выше, чем у пациентов с отсутствием ДНК вируса гепатита В в крови [25].

Первые клинические проявления острой цитомегаловирусной инфекции всегда связаны с заметным увеличением содержания неоптерина в сыворотке крови и моче, и повышенные его концентрации сохраняются на протяжении всего периода клинических проявлений [24]. При хронической инфекции, обусловленной вирусом Эпштейна-Барр, у пациентов с позитивным результатом исследования на наличие ДНК вируса в крови регистрировали более высокий уровень сывороточного неоптерина ($p < 0,01$) и более низкие концентрации триптофана ($p = 0,01$), чем в группе без вирусемии. Пациенты с более тяжёлыми клиническими симптомами хронической активной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, как правило, имели более выраженный дефицит триптофана [5].

В качестве маркера вирусной инфекции неоптерин можно рассматривать при инфекциях нижних дыхательных путей. У детей с такими инфекциями регистрировали повышенные концентрации неоптерина, которые не коррелировали с уровнями С-реактивного белка и лейкоцитов [33]. При острой респираторно-синцитиальной вирусной инфекции концентрация неоптерина была значимо ниже у часто болеющих детей (рецидивирующие заболевания нижних дыхательных путей) в возрасте до 1 года, чем у детей с впервые возникшим воспалительным процессом [27]. У пациентов с подтверждённым тяжёлым острым респираторным синдромом (SARS) высокие уровни неоптерина, которые возрастали до максимального уровня (45,0 нмоль/л) через 3 дня, обнаружены уже в первый день появления симптомов; в последующем его повышенные концентрации (более 10 нмоль/л) сохранялись в течение 9 дней от начала заболевания [58].

Концентрация неоптерина значимо повышена и у больных с трансмиссивными заболе-

ваниями. Высокие концентрации неоптерина в крови выявлены у больных лихорадкой Денге (54,3 нмоль/л) [11], при Крым-Конго геморрагической лихорадке (73,22±54,30 нмоль/л) [37]. При лихорадке Эбола высокий уровень неоптерина ассоциировался с летальным исходом [4]. В остром периоде лихорадки Денге средняя концентрация неоптерина (48,2 нмоль/л) значимо выше, чем у больных корью (36,3 нмоль/л) и гриппом (18,8 нмоль/л). Высокий уровень неоптерина у больных лихорадкой Денге коррелировал с длительностью лихорадки, что может позволить прогнозировать клиническое течение заболевания [11].

У пациентов с нейроинфекциями определение концентрации неоптерина в ликворе служит чувствительным диагностическим маркером для разграничения воспалительных изменений в оболочках и веществе головного мозга. Этот факт подтверждает исследование, в котором было показано, что средние концентрации неоптерина в цереброспинальной жидкости значимо выше у больных с герпетическим и туберкулёзным менингоэнцефалитом (более 1100 нмоль/л) по сравнению с бактериальным (699,2 нмоль/л) и вирусным (274,3 нмоль/л) менингитами [12].

Актуальной проблемой современной медицины до настоящего времени сохраняется безопасность гемотрансфузий. В большинстве стран мира в скрининговое исследование донора входит обследование на ВИЧ-инфекцию, сифилис, гепатиты В и С. Однако возбудителей инфекционных заболеваний, передаваемых парентерально, значительно больше. В Австрии измерение концентрации неоптерина в крови ещё в 1994 г. было введено в качестве дополнительного неспецифического маркера при скрининге для выявления вирусных инфекций у доноров крови, так как известно, что повышение уровня неоптерина при инфекционных заболеваниях предшествует выявлению специфических маркеров и клинических проявлений. Значимость определения количества неоптерина у доноров подтверждают работы многих авторов. Благодаря выявлению повышенных концентраций неоптерина у доноров при дополнительном обследовании диагностирована вирусная инфекция различной этиологии, в том числе HBV- и HCV-инфекции [22, 42, 43, 45]. Таким образом, определение концентрации неоптерина при скрининге донорской крови будет способствовать снижению риска переливания инфицированной крови.

При бактериальных инфекциях уровень неоптерина, как правило, ниже, чем при вирусных инфекциях (что можно использовать в качестве критерия дифференциальной диагностики). Содержание неоптерина повышается в 95,6% случаев вирусных инфекций (чувствительность 95,6% и специфичность 92,7%) и в 40,4% случаев при бактериальных инфекциях (чувствительность 40,4% и специфичность 92,7%) [15, 23, 30, 38]. В связи с тем, что антибактериальный иммунный ответ связан с другими механизмами иммунитета (син-

тезом антител, острофазовой реакцией и т.д.), значимого увеличения синтеза неоптерина на фоне многих бактериальных инфекций не происходит. Патогены, живущие внутри клетки, например риккетсии, хламидии, шигеллы, микобактерии, в острую фазу также индуцируют клеточно-опосредованный иммунный ответ, в последующем на более поздних сроках инфекционного процесса вовлекаются гуморальные иммунные реакции. Эти особенности иммунного ответа и обуславливают различия в концентрациях неоптерина при различных бактериальных инфекциях.

Мониторирование уровня неоптерина может быть полезным для оценки степени тяжести и активности туберкулёза [13, 52, 56] и бруцеллёза [1, 8]. Значимое повышение уровня неоптерина по сравнению со здоровыми зарегистрировано при дизентерии [51]. Показано, что динамический контроль концентраций неоптерина в крови может помочь в прогнозировании отдалённых исходов иерсиниоза [50]. Уровень неоптерина служит ценным маркёром активности воспаления на фоне нейроборрелиоза. При обследовании пациентов с нейроборрелиозом с проявлениями в виде лимфоцитарного менингита обнаружен более высокий уровень неоптерина в ликворе, в то время как сывороточные уровни неоптерина значимо не увеличивались.

Прогностическая ценность неоптерина показана при сепсисе и септическом шоке [40]. Оценка уровня неоптерина у тяжелобольных в отделениях интенсивной терапии служит инструментом, позволяющим различать пациентов с синдромом системного воспалительного ответа инфекционной и неинфекционной этиологии.

Первое исследование, посвящённое изучению содержания неоптерина при паразитарных инфекциях, было опубликовано в 1984 г. (больные малярией). Последующие исследования показали, что более 90% пациентов с тропической малярией имеют высокие уровни неоптерина в моче. Концентрации неоптерина и ИФН γ выше у пациентов с впервые возникшей малярией, которые находятся в обратной зависимости от количества предыдущих эпизодов малярии, что свидетельствует о постепенном (прогрессивном) уменьшении или, возможно, подавлении активации макрофагов ИФН γ , которое происходит при повторном воздействии антигена [7]. У больных кожным лейшманиозом концентрации неоптерина в пределах нормы, а у пациентов с висцеральным лейшманиозом, напротив, — повышены [20, 47].

Прогностическая роль определения концентрации неоптерина в биологических жидкостях

Ряд исследований подтверждает возможность использования в клинической практике концентрации неоптерина в качестве прогностического маркёра, указывающего на тяжесть заболевания и вероятность неблагоприятного исхода некоторых патологических состояний. Так, при ишемической болезни сердца, остром гепатите невирусной

этиологии с развитием острой печёночной недостаточности, инфекционных и онкологических заболеваниях концентрация неоптерина и соотношение кинуренин/триптофан увеличиваются и являются предиктором смертности [9].

Потенциальная роль неоптерина в долгосрочном прогнозе показана у больных ВИЧ-инфекцией. Концентрации неоптерина в моче или сыворотке крови указывают на течение и прогрессирование заболевания до стадии СПИДа: его высокие концентрации и усиление катаболизма триптофана свидетельствуют о быстром прогрессировании заболевания. Высокий уровень сывороточного неоптерина служит независимым предиктором смертности при ВИЧ-инфекции [3, 10, 19, 29, 34, 49, 54, 57]. Регрессионные модели показали, что темпы изменения биомаркёров (β_2 -микроглобулин, неоптерин) в разы ускоряются в течение 6–8 лет до смерти без существенных различий при ВИЧ-1 и ВИЧ-2 [36].

Прогностическое значение имеют концентрации неоптерина при Крым-Конго геморрагической лихорадке, в этом случае они значительно выше у умерших пациентов [37]. Уровень неоптерина коррелирует с продолжительностью лихорадки и выраженностью клинических проявлений при малярии, лихорадке Денге, атипичной пневмонии (SARS), что свидетельствует о возможности использования неоптерина в качестве маркёра ранней оценки тяжести данных заболеваний [2, 20, 31, 58]. Существенная корреляция концентрации неоптерина с темпами прогрессирования и исходом заболевания доказана у больных герпетическим энцефалитом [6].

Показано, что уровень сывороточного неоптерина и дефицит триптофана коррелируют с тяжестью заболевания у больных в отделениях интенсивной терапии. Значимо увеличена концентрация неоптерина при развитии септического шока и полиорганной недостаточности у больных сепсисом. Кроме того, выжившие пациенты имели значительно более низкие уровни неоптерина по сравнению с умершими ($p < 0,05$) и низкое соотношение кинуренин/триптофан ($p > 0,05$) [18, 40].

Многочисленные исследования доказали, что определение уровня неоптерина можно использовать в клинической практике для оценки эффективности терапии. Показано снижение уровня неоптерина у больных ВИЧ-инфекцией на фоне антиретровирусной терапии [10, 54, 55]. Концентрации неоптерина повышены у пациентов до лечения и у больных, не отвечающих на лечение, по сравнению с больными, отреагировавшими на терапию. Снижение количества неоптерина на фоне проводимой терапии у выздоровевших пациентов продемонстрировано при бруцеллёзе [1], малярии [7], висцеральном лейшманиозе [20, 47] и др.

Исследование уровня стабильных метаболитов иммунокомпетентных клеток в биологических жидкостях, например неоптерина, позволит получить более полную информацию о функциональ-

ной активности различных типов иммунокомпетентных клеток, выраженности воспалительного процесса и прогнозе исхода патологического процесса. Выявление повышенных концентраций неоптерина в определённой биологической жидкости организма предполагает значительную степень активации клеточной иммунной системы в этой среде. В настоящее время концентрацию неоптерина в биологических жидкостях можно определить с помощью иммуноферментного анализа, что позволяет использовать это тест в рутинной клинической практике.

Знание всех возможных причин повышения концентрации неоптерина поможет преодолеть трудности при интерпретации вирусных и бактериальных инфекций, что позволит использовать определение уровня данного биомаркера для дифференциальной диагностики различных инфекционных процессов. Мониторинг уровня неоптерина способен помочь проследить динамику течения различных инфекционных заболеваний и может позволить контролировать эффективность антиретровирусной, антибактериальной, противотуберкулёзной и антипаразитарной терапии.

В данной связи особо актуально определять концентрацию неоптерина при таком варианте инфекции, сопровождающейся активацией ИФН γ -опосредованного иммунного ответа, как грипп, что обусловлено его широкой распространённостью, наличием особенностей течения гриппа А (H1N1pmd09) с развитием неблагоприятных исходов у больных с ожирением, патологией органов дыхания, сердечно-сосудистой системы и у беременных. Определение содержания неоптерина при гриппе может позволить мониторировать тяжесть течения заболевания и эффективность проводимой терапии.

Работа выполнена в рамках гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки ведущих научных школ Российской Федерации (НШ-5855.2014.7).

ЛИТЕРАТУРА

1. Akbulut H.H., Celik I., Akbulut A. et al. Serum neopterin levels in patients with brucellosis // *J. Infect.* — 2005. — Vol. 51, N 4. — P. 281-286.
2. Babb K., Carrington C.V., Montell M.A. A preliminary study of neopterin as a potential marker for severe dengue virus infection // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* — 1999. — Vol. 93, N 4. — P. 447-448.
3. Baier-Bitterlich G., Wachter H., Fuchs D. Role of neopterin and 7,8-dihydroneopterin in human immunodeficiency virus infection: marker for disease progression and pathogenic link // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* — 1996. — Vol. 13, N 2. — P. 184-193.
4. Baize S., Leroy E.M., Georges A.J. et al. Inflammatory responses in Ebola virus-infected patients // *Clin. Exp. Immunol.* — 2002. — Vol. 128, N 1. — P. 163-168.
5. Bellmann-Weiler R., Schroecksnadel K., Holzer C. et al. IFN-gamma mediated pathways in patients with fatigue and chronic active Epstein Barr virus-infection // *J. Affect Disord.* — 2008. — Vol. 108, N 1-2. — P. 171-176.

6. Bociąga-Jasik M., Cieśla A., Kalinowska-Nowak A. et al. Role of IL-6 and neopterin in the pathogenesis of herpetic encephalitis // *Pharmacol. Rep.* — 2011. — Vol. 63, N 5. — P. 1203-1209.
7. Brown A.E., Webster H.K., Teja-Isavadharm P., Keeratithakul D. Macrophage activation in falciparum malaria as measured by neopterin and interferon-gamma // *Clin. Exp. Immunol.* — 1990. — Vol. 82, N 1. — P. 97-101.
8. Cakan G., Bezirci F.B., Kacka A. et al. Assessment of diagnostic enzyme-linked immunosorbent assay kit and serological markers in human brucellosis // *Jpn. J. Infect. Dis.* — 2008. — Vol. 61, N 5. — P. 366-370.
9. Capuron L., Geisler S., Kurz K. et al. Activated immune system and inflammation in healthy ageing: relevance for tryptophan and neopterin metabolism // *Curr. Pharm. Des.* — 2014. — Vol. 20, N 38. — P. 6048-6057.
10. Chadha S., Bhalla P., Gautam H. et al. Utility of serum neopterin and serum il-2 receptor levels to predict absolute CD4 T-lymphocyte count in HIV infected cases // *Interdiscip. Perspect. Infect. Dis.* — 2013. — doi: 10.1155/2013/143648. — <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3870075/> (дата обращения: 01.10.14).
11. Chan C.P., Choi J.W., Cao K.Y. et al. Detection of serum neopterin for early assessment of dengue virus infection // *J. Infect.* — 2006. — Vol. 53, N 3. — P. 152-158.
12. Chatelet P., Hautecoeur P., Dhondt J.L. et al. Unconjugated pteridines and neuromeningeal infections // *Rev. Neurol. (Paris)*. — 1993. — Vol. 149, N 5. — P. 331-335.
13. Cok G., Parildar Z., Basol G. et al. Pleural fluid neopterin levels in tuberculous pleurisy // *Clin. Biochem.* — 2007. — Vol. 40, N 12. — P. 876-880.
14. Demirturk N., Demirdal T., Aktepe O.C. et al. Serum neopterin levels in patients with HBV infection at various stages // *Hepatogastroenterology.* — 2007. — Vol. 54, N 75. — P. 903-905.
15. Denz H., Fuchs D., Hausen A. et al. Value of urinary neopterin in the differential diagnosis of bacterial and viral infections // *Klinische Wochenschrift.* — 1990. — Vol. 68, N 4. — P. 218-222.
16. Frick B., Schroecksnadel K., Neurauter G. et al. Increasing production of homocysteine and neopterin and degradation of tryptophan with older age // *Clin. Biochem.* — 2004. — Vol. 37, N 8. — P. 684-687.
17. Fuchs D., Stahl-Hennig C., Gruber A. et al. Neopterin-its clinical use in urinalysis // *Kidney Int.* — 1994. — Vol. 47. — P. 8-11.
18. Girgin G., Sahin T.T., Fuchs D. et al. Tryptophan degradation and serum neopterin concentrations in intensive care unit patients // *Toxicol. Mech. Methods.* — 2011. — Vol. 21, N 3. — P. 231-235.
19. Halota W., Jaruga B., Pawlowska M. Serum neopterin and beta2-microglobulin concentration as «prognostic markers» of AIDS // *Pol. Merk. Lekarski.* — 2002. — Vol. 13, N 74. — P. 126-128.
20. Hamerlinck F.F., van Gool T., Faber W.R., Kager P.A. Serum neopterin concentrations during treatment of leishmaniasis: useful as test of cure? // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* — 2000. — Vol. 27, N 1. — P. 31-34.
21. Immanuel C., Victor L., Chelvi K.S. et al. Serum neopterin levels in HIV infected patients with & without tuberculosis // *Indian J. Med. Res.* — 2005. — Vol. 121. — P. 220-225.
22. Inci Fisenk B., Us D., Ozcebe O.I., Hascelik G. The value of increased neopterin levels in reducing transfusion-transmitted virus infections: detection of a donation from a HB γ Ag positive chronic carrier by screening of neopterin in Turkish blood donors // *Scand. J. Infect. Dis.* — 2005. — Vol. 37, N 8. — P. 599-604.
23. Ip M., Rainer T.H., Lee N. et al. Value of serum procalcitonin, neopterin, and C-reactive protein in differentiating bacterial from viral etiologies in patients

- presenting with lower respiratory tract infections // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* — 2007. — Vol. 59, N 2. — P. 131-136.
24. *Jungraithmayr T.C., Reschke M., Grebe S.O. et al.* Assessment of cytomegalovirus infections using neopterin and a new immunoblot // *Clin. Chim. Acta.* — 2001. — Vol. 310, N 1. — P. 63-69.
25. *Kaleli I., Demir M., Cevahir N. et al.* Serum neopterin levels in patients with replicative and nonreplicative HBV carriers // *BMC Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 6. — P. 157. — doi:10.1186/1471-2334-6-157.
26. *Kalkan A., Ozden M., Akbulut H.* Serum neopterin levels in patients with chronic hepatitis B // *Jpn. J. Infect. Dis.* — 2005. — Vol. 58, N 2. — P. 107-109.
27. *Kandelaki E.T., Nemsadze K.P., Chkhaidze I.G. et al.* Neopterin and ige during respiratory-syncytial virus infection in infants // *Georgian Med. News.* — 2006. — Vol. 130. — P. 76-80.
28. *Kiliç D., Boyunaga H., Kaygusuz S. et al.* Neopterin levels in nonreplicative HBV carriers // *Hepato. Res.* — 2002. — Vol. 24, N 1. — P. 18.
29. *Kitchen M., Quigley M.A., Mwinga A.M. et al.* HIV progression and predictors of mortality in a community-based cohort of Zambian adults // *J. Int. Assoc. Physicians AIDS Care (Chic.)* — 2008. — Vol. 7, N 1. — P. 17-26.
30. *Kozłowska-Murawska J., Obuchowicz A.K.* Clinical usefulness of neopterin // *Wiad. Lek.* — 2008. — Vol. 61, N 10-12. — P. 269-272.
31. *Kremsner P.G., Winkler S., Wildling E. et al.* High plasma levels of nitrogen oxides are associated with severe disease and correlate with rapid parasitological and clinical cure in *Plasmodium falciparum* malaria // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* — 1996. — Vol. 90, N 1. — P. 44-47.
32. *Ledochowski M., Murr C., Widner B., Fuchs D.* Association between insulin resistance, body mass and neopterin concentrations // *Clin. Chim. Acta.* — 1999. — Vol. 282, N 1-2. — P. 115-123.
33. *Łuczak G., Plata-Nazar K., Kozielska E. et al.* Serum neopterin level in children with lower respiratory tract infections // *Med. Wieku Rozwoj.* — 2007. — Vol. 11, N 4. — P. 423-427.
34. *Mildvan D., Spritzler J., Grossberg S.E. et al.* Serum neopterin, an immune activation marker, independently predicts disease progression in advanced HIV-1 infection // *Clin. Infect. Dis.* — 2005. — Vol. 40, N 6. — P. 853-858.
35. *Murr C., Widner B., Wirleitner B., Fuchs D.* Neopterin as a marker for immune system activation // *Curr. Drug Metabol.* — 2002. — Vol. 3. — P. 175-187.
36. *Nyamweya S., Townsend J., Zaman A. et al.* Are plasma biomarkers of immune activation predictive of HIV progression: a longitudinal comparison and analyses in HIV-1 and HIV-2 infections? // *PLoS One.* — 2012. — Vol. 7, N 9. — e44411. — doi: 10.1371/journal.pone.0044411.
37. *Onguru P., Akgul E.O., Akinçi E. et al.* High serum levels of neopterin in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever and its relation with mortality // *J. Infect.* — 2008. — Vol. 56, N 5. — P. 366-370.
38. *Panero L.A., Nogales E.A.* Neopterin as marker of immunologic activation in viral and bacterial infections // *An. Esp. Pediatr.* — 1996. — Vol. 45, N 6. — P. 597-602.
39. *Pingle S.K., Tumane R.G., Jawade A.A.* Neopterin: biomarker of cell-mediated immunity and potent usage as biomarker in silicosis and other occupational diseases // *Indian J. Occup. Environ. Med.* — 2008. — Vol. 12, N 3. — P. 107-111.
40. *Ploder M., Spittler A., Kurz K. et al.* Accelerated tryptophan degradation predicts poor survival in trauma and sepsis patients // *Int. J. Tryptophan. Res.* — 2010. — Vol. 3. — P. 61-67.
41. *Richardson K., Weinberg A.* Dynamics of regulatory T-cells during pregnancy: effect of HIV infection and correlations with other immune parameters // *PLoS One.* — 2011. — Vol. 6, N 11. — e28172. — doi: 10.1371/journal.pone.0028172.
42. *Schennach H., Hossenberger G., Mayersbach P. et al.* Acute cytomegalovirus infections in blood donors are indicated by increased serum neopterin concentrations // *Med. Microbiol. Immunol.* — 2002. — Vol. 191, N 2. — P. 115-118.
43. *Schennach H., Lanthaler A.J., Mayersbach P. et al.* Human parvovirus Bb19 detection in asymptomatic blood donors: association with increased neopterin concentrations // *J. Infect. Dis.* — 2002. — Vol. 186, N 10. — P. 1494-1497.
44. *Schennach H., Murr C., Gächter E. et al.* Factors influencing serum neopterin concentrations in a population of blood donors // *Clin. Chem.* — 2002. — Vol. 48, N 4. — P. 643-645.
45. *Schennach H., Schoenitzer D., Fuchs D.* Association between chronic hepatitis C virus infection and increased neopterin concentrations in blood donations // *Clin. Chem.* — 1998. — Vol. 44, N 10. — P. 2225-2226.
46. *Schoenborn J.R., Wilson C.B.* Regulation of interferon-gamma during innate and adaptive immune responses // *Adv. Immunol.* — 2007. — Vol. 96. — P. 41-101.
47. *Schriefer A., Barral A., Carvalho E.M., Barral-Netto M.* Serum soluble markers in the evaluation of treatment in human visceral leishmaniasis // *Clin. Exp. Immunol.* — 1995. — Vol. 102, N 3. — P. 535-540.
48. *Schröcksnadel K., Wirleitner B., Winkler C., Fuchs D.* Monitoring tryptophan metabolism in chronic immune activation // *Clin. Chim. Acta.* — 2006. — Vol. 364, N 1-2. — P. 82-90.
49. *Schroeksnadel K., Sarceletti M., Winkler C. et al.* Quality of life and immune activation in patients with HIV-infection // *Brain Behav. Immun.* — 2008. — Vol. 22, N 6. — P. 881-889.
50. *Shestakova I.V., Iushchuk N.D., Andreev I.V. et al.* Development of immunopathology in patients with yersinia infection // *Ter. Arkh.* — 2005. — Vol. 77, N 11. — P. 7-10.
51. *Singh K.K., Wan-Nurfahizul-Izzati W., Ismail A.* Serum neopterin is elevated in patients infected with *Shigella* // *Gut. Pathogens.* — 2010. — Vol. 2. — P. 9. — doi:10.1186/1757-4749-2-9.
52. *Turgut T., Akbulut H., Devci F. et al.* Serum interleukin-2 and neopterin levels as useful markers for treatment of active pulmonary tuberculosis // *Tohoku J. Exp. Med.* — 2006. — Vol. 209, N 4. — P. 321-328.
53. *Winkler C., Schroeksnadel K., Moheno P. et al.* Calcium-pterin suppresses mitogen-induced tryptophan degradation and neopterin production in peripheral blood mononuclear cells // *Immunobiology.* — 2006. — Vol. 211, N 10. — P. 779-784.
54. *Wirleitner B., Schroeksnadel K., Winkler C., Fuchs D.* Neopterin in HIV-1 infection // *Mol. Immunol.* — 2005. — Vol. 42, N 2. — P. 183-194.
55. *Yilmaz A., Yiannoutsos C.T., Fuchs D. et al.* Cerebrospinal fluid neopterin decay characteristics after initiation of antiretroviral therapy // *Neuroinflammation.* — 2013. — Vol. 10. — P. 62. — doi: 10.1186/1742-2094-10-62.
56. *Yuksekol I., Ozkan M., Akgul O. et al.* Urinary neopterin measurement as a non-invasive diagnostic method in pulmonary tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* — 2003. — Vol. 7, N 8. — P. 771-776.
57. *Zeller J.M., McCain N.L., Swanson B.* Immunological and virological markers of HIV-disease progression // *J. Assoc. Nurses AIDS Care.* — 1996. — Vol. 7, N 1. — P. 15-27.
58. *Zheng B., Cao K.Y., Chan C.P. et al.* Serum neopterin for early assessment of severity of severe acute respiratory syndrome // *Clin. Immunol.* — 2005. — Vol. 116, N 1. — P. 18-26.
59. *Zwiriska-Korczała K., Dziambor A.P., Wiczowski A. et al.* Hepatocytes growth factor (HGF), leptin, neopterin serum concentrations in patients with chronic hepatitis C // *Przegl. Epidemiol.* — 2001. — Vol. 55, N 3. — P. 164-169.