

14. [A cysteine — rich metalbinoling domain from rubella virus non — structural protein is essential for viral protease activity and virus replication] / Y. Zhou, W.P. Tzeng, Y. Ye, Y. Huang // *Biochem. J.* 2009. V. 417. №9. P. 477—483.
15. Yiang Y. [Rubella virus RNA replication is cis — preferential and synthesis of negative — and positive — strand. RNA is regulated by the processing of nonstructural protein] / Y. Yiang, S. Yillam // *Virology.* 2001. №282. P. 307—319.
16. Генетические детерминанты аттенуации вируса краснухи / Г.В. Дмитриев, Т.К. Борисова, Е.Б. Файзулова, Р.Г. Десяткова и др. // *Вопросы вирусологии.* 2014, Т.59. №6. С. 12—15. Dmitriev G.V., Borisova T.K., Fajzulova E.B., Desjatskova R.G. i dr.
17. Козлов Л.Б. Электрофоретическое фракционирование вирусных популяций: Автореф. дисс. ... к.м.н. — Томск, 1989. — 24 с. Kozlov L.B. [*Electrophoretic fractionation of viral populations*]: avtoref. diss. ... CMS. — Tomsk, 1989. — 24S. (In Russ)
18. Особенности иммунного ответа детей в Заполярье на живую коревую вакцину / Л.В. Анпилогова и др. // *Журнал микробиологии.* 1987. №12. С. 51—56. Anpilogova L.V. et al. [Features of the immune response of children from the Arctic to live measles vaccine] // *Zhurnal Mikrobiologii.* 1987. №12. P. 51—56. (In Russ).
19. Применение молекулярно-генетических методов для изучения структуры штаммов вируса клещевого энцефалита / Л.С. Карань, Т.В. Маленко, Н.Г. Бочкова, Л.С. Левина и др. // *Бюллетень СО РАМН,* 2007. №4. С. 34—40. Karan' L.S., Malenko T.V., Bochkova N.G., Levina L.S. et al. [The use of molecular-genetic methods for studying the virus strains of tick — borne encephalitis] // *Bulleten' SO RAMN.* 2007. №4. P. 34—40. (In Russ).
20. Найхин А.Н. Гетеросубтипический иммунитет к вирусам гриппа А: эпидемические данные, вовлеченность разных иммунологических факторов, вакцинация // *Вопросы вирусологии.* 2012. Т.57. №3. С. 4—9.
21. Дубов А.В. Экологический гомеорез в механизме формирования вирулентности антропонозов // *Детские инфекции.* 2013. Т.12. №2. С. 31—34. Dubov A.V. [Ecological homeorhesis in the anthroponosis virulence's formation mechanism] // *Detskie Infekcii.* 2013. Т.12. №2. P. 31—34. (In Russ).
22. WHO. [Strategies for reducing global measles mortality] // *Weekly Epidemiol. Rec.* 2000. №75. P. 411—416.

ilar papers at core.ac.uk

Неоптерин как современный маркер воспаления

Р. А. Гладких¹, В. П. Молочный¹, И. В. Полеско²

ГБОУ ВПО Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава России¹, Хабаровск, ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ², Москва

Острые респираторные вирусные инфекции являются одной из актуальных проблем педиатрии, что обусловлено высоким уровнем заболеваемости в детской популяции, значительной частотой развития тяжелых и осложненных вариантов течения болезней, особенно среди детей раннего возраста. Известно, что при респираторных вирусных инфекциях под воздействием патогена происходит нарушение интерферогенеза. Проанализированы результаты научных исследований, посвященных определению концентрации неоптерина во взаимосвязи с заболеваниями, сопровождающихся активацией опосредованного интерфероном- γ иммунного ответа. Увеличение его концентрации коррелирует с изменениями ИНФ- α , ИНФ- γ и связано с системным воспалительным ответом. Мониторинг уровня неоптерина может быть полезным в качестве возможного маркера состояния противовирусной защиты у детей.

Ключевые слова: неоптерин, интерферон- α , интерферон- γ

Neopterin as a Modern Marker of Inflammation

R. A. Gladkikh¹, V. P. Molochnyy¹, I. V. Polesko²

The Far Eastern State Medical University, Khabarovsk¹

Russian National Research Medical University after N.I. Pirogov, Russian Ministry of Health, Moscow²

Acute respiratory viral infections are one of the topical problems of pediatrics, due to the high level of morbidity in the pediatric population, a significant incidence of severe and complicated variants of the disease, especially among young children. It is known that respiratory viral infections under the influence of a pathogen is a dysfunction of interferonogenesis. Analyzed the results of scientific investigations devoted to the determination of neopterin concentration in relation to diseases associated with activation mediated by interferon- γ immune response. The increase in its concentration correlates with the changes of INF- α , INF- γ and is associated with a systemic inflammatory response. Monitoring of the level of neopterin may be useful as a potential marker of the state of antiviral protection in children.

Keywords: neopterin, interferon- α , interferon- γ

Контактная информация: Гладких Регина Анатольевна — аспирант кафедры детских инфекционных болезней, Дальневосточный государственный медицинский университет; 680000, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35; (4212) 98-05-39; regina.gladkih@mail.ru
Gladkikh Regina — postgraduate student of the Department of pediatric infectious diseases, The Far Eastern State Medical University; 680000, Khabarovsk, Muraviov-Amursky Street, 35; tel. +7(4212) 98-05-39; regina.gladkih@mail.ru

УДК 616.921.5:615.281.8

Значительная заболеваемость детей респираторными вирусными инфекциями обусловлена разнообразием возбудителей и их серотипов, особенностями па-

тогенеза болезни, а также незрелостью иммунной системы у детей раннего возраста, в том числе и в реакциях интерферогенеза. При рождении детей их лимфоидная

система остается функционально незрелой. На этом этапе Т- и В-лимфоциты являются «наивными», поскольку они еще не встречались с антигенами и не смогли сформировать иммунологическую память. Созревание предшественников Т-клеток у ребенка возможно лишь на поздних стадиях его пренатального развития, как правило, лишь ко времени рождения. Для полного развития функций системы Т-клеточного иммунитета и Т-В-кооперации должно пройти 3–9 месяцев после рождения. Дифференцировка лимфоцитов на Т-хелперы (Th) у здорового ребенка происходит постепенно на протяжении первых 3 лет жизни. Самая высокая продукция Т-лимфоцитов сохраняется до двух лет, а затем быстро падает. Именно в возрасте 1,5–3 лет происходит переориентация иммунного ответа на инфекционные агенты с имеющегося превалирования Th2-пути на Th1, типичный для инфекционного процесса у взрослого человека, т.е. происходит функциональное созревание противои инфекционного иммунитета ребенка [1].

Специфический иммунный ответ к антигенам возбудителей осуществляется Т- и В-лимфоцитами с участием вспомогательных антигенпредставляющих (АПК) клеток. Особую роль в защите от респираторных вирусных инфекций играют дендритные клетки. Это профессиональные антигенпрезентирующие клетки, способные активировать покоящиеся «наивные» Т-клетки [1]. В эпидермисе кожи и слизистых оболочках воздухоносных путей эти клетки носят названия «клетки Лангерганса». Только дендритные клетки (ДК) способны эффективно активировать как «наивные» Т-клетки, никогда прежде не контактировавшие со «своим» антигеном, так и Т-клетки памяти. Чрезвычайно высокое содержание в дендритных клетках комплексов МНС-антигенов (АГ) (МНС — major histocompatibility complex) в 10–100 раз больше, чем на других АПК, позволяют ДК представлять АГ одновременно большому количеству Т-лимфоцитов [2]. Кроме того, ДК экспрессируют более широкий набор молекул адгезии и молекул костимулирования, чем другие АПК, и, в зависимости от условий, могут секретировать различные цитокины. Все эти особенности делают ДК более активными, чем макрофаги и В-лимфоциты в индукции иммунного ответа на чужеродные АГ (интерферон α/β) [3]. Они могут направлять развитие иммунного ответа по пути образования клеток типа Th1 или Th2. Высокий уровень секреции интерлейкина-12 (ИЛ-12) относится к важнейшим функциональным особенностям дендритных клеток. При большой концентрации ИЛ-12 «наивные» Т-хелперы (Th0) трансформируются в Th1, способствующие развитию иммунитета клеточного типа. Дендритные клетки секретируют также в больших количествах интерфероны I типа (α и β) и таким образом известны как «интерферон-продуцирующие клетки» [4].

Интерфероны (ИФН) являются постоянным и естественным компонентом противои инфекционной защиты человека. Они вырабатываются и содержатся во всех ядро-содержащих клетках крови и эпителиальных клетках слизистых оболочек, обеспечивают иммуностимулирующий, антипролиферативный, антивирусный эффекты. Система

ИФН включает в себя сами ИФН (белковые молекулы), гены ИФН и их репрессоры, специфические клеточные рецепторы, ферментные системы, активируемые при взаимодействии ИФН с рецепторами. Система ИФН ответственна за наведение и поддержание состояния невосприимчивости к вирусным инфекциям. Интерферон- α , как фактор врожденной резистентности организма, один из первых цитокинов реагирует на внедрение вируса и играет контрольно-регуляторную роль в сохранении гомеостаза в организме человека. ИФН- α обладает также непосредственно противовирусным действием, он подавляет рост и развитие внутриклеточных инфекционных агентов, а также иммунорегуляторным действием, препятствуя апоптозу и способствуя дифференцировке активированных антигеном Т-хелперов и созреванию функционально активных, антигенпрезентирующих дендритных клеток [5, 6]. Противовирусный эффект ИФН- α осуществляется опосредованно через синтезирование под его влиянием ферментов и ингибирующих пептидов, которые блокируют процессы транскрипции и трансляции вирусного генома и индуцируют каскад реакций, ведущий к элиминации вирусной ДНК/РНК [4]. При внедрении вируса ИФН- α вместе с ИЛ-12 способствует дифференцировке активированных антигеном наивных Т-хелперов в Th1 типа, продуцирующих ИФН- γ , что обуславливает наиболее эффективный клеточный иммунный ответ [7–9]. Интерферон- γ , в свою очередь, активирует клетки моноцитарно-макрофагального звена, естественные киллеры (НК-клетки), Т- и В-лимфоциты, способствуя усилению их цитотоксичности, продукции молекул адгезии и других провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [10]. Согласно исследованиям, проведенным И.И. Протасеня (2009) на примере энтеровирусной инфекции у детей, была выявлена определенная зависимость динамики вирусного заболевания от типа интерферона. Было высказано мнение об их взаимовлиянии и в доказательство этого у детей, больных серозным менингитом, при низком содержании в крови ИФН- α с первых дней болезни применялся ВИФЕРОН®, ректальные суппозитории, содержащий рекомбинантный интерферон альфа-2b с антиоксидантами (аскорбиновая кислота и токоферол ацетат) (фирма-производитель ООО «Ферон», Россия). Был получен не только отчетливый клинический эффект, но и статистически значимое увеличение содержания ИФН- γ в крови этих детей по сравнению с группой сравнения [11]. Многими авторами доказано, что при респираторных вирусных инфекциях под воздействием патогена происходит нарушение интерферогенеза [12, 13]. В.В. Малиновской (2014) проанализирован интерфероновый статус у взрослых больных с респираторными вирусными инфекциями и выявлено, что использование в лечении рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами позволяет нормализовать уровень продукции ИФН- α , как при изначально высоких, так и при низких значениях, и усилить синтез ИФН- γ [13]. Кроме того, установлено, что у детей в возрасте от одного месяца до 1 года способность к продукции интерферона снижена в 9 раз, у детей в возрасте от 1 года до 3-х лет отмечено

снижение способности к продукции в 6 раз по сравнению с взрослыми пациентами [12].

М. В. Шипиловым (2010) было показано, что фактору некроза опухоли- α (ФНО- α) наряду с интерферонами (α , β , γ) принадлежит центральная роль в развитии и формировании противовирусного иммунитета. Он отмечал, что ФНО- α регулирует взаимодействия различных клеток организма человека между собой и тем самым поддерживает неизменным клеточный гомеостаз. Чрезмерная продукция ФНО- α в совокупности с другими провоспалительными цитокинами приводит к деструкции тканей и их некрозу [14].

В процессе взаимодействия клеток иммунной системы посредством цитокинов запускаются метаболические процессы, которые в той или иной степени могут косвенно отражать динамику и состояние иммунного ответа. Согласно обзору, проведенному Е. А. Свиридовым (2005), ИФН- γ индуцирует активацию гуанозинтрифосфата, в результате чего синтезируются различные формы биоптерина. Этот метаболит служит коферментом в реакциях метаболизма фенилаланина, дофамина, серотонина, участвует в превращении аргинина в цитрулин и оксид азота, принимает участие в окислительном расщеплении эфиров липидов [15]. В настоящее время основной интерес исследователей представляет **неоптерин** (НП) [15–17], стабильный метаболит, образующийся в результате биосинтеза биоптерина.

В научной литературе обсуждается клиническая целесообразность определения концентрации неоптерина в биологических жидкостях. Как оказалось, НП участвует в патогенезе многих заболеваний, связанных с активацией клеточного звена иммунитета. Увеличение его концентрации коррелирует с изменениями ИФН- γ и ФНО- α и связано с системным воспалительным ответом. Установлено, что гиперпродукция неоптерина напрямую сопряжена с активаторным влиянием концентрации данных цитокинов на метаболизм иммунных клеток [15, 18–22].

Основным источником НП являются моноциты, макрофаги, дендритные клетки и эндотелиальные клетки, активированные интерфероном- γ . Количество синтезируемого неоптерина прямо пропорционально количеству ИФН- γ , а также косвенно свидетельствует о повышении ИФН- α .

По мнению ряда исследователей, повышение уровня неоптерина при ряде онкологических заболеваний может быть расценено как прогностически неблагоприятный признак, отражающий тяжесть течения, а также распространенность опухолевого процесса [23, 24].

Немало исследований проведено по изучению уровня концентрации неоптерина в крови при аутоиммунных заболеваниях [3, 19, 25–29]. Доказано, что его повышение связано с активной стадией процесса, обострением или прогрессированием течения аутоиммунных заболеваний. Важной причиной гиперпродукции неоптерина при ревматоидном артрите, системной красной волчанке, псориазе, антифосфолипидном синдроме и других аутоиммунных заболеваниях являются такие провоспалительные цитокины, как ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10, ИЛ-18,

увеличение концентрации которых в плазме крови закономерно при указанных заболеваниях [19, 28, 29].

У детей с острыми лейкозами исследование концентрации неоптерина проводилось в рамках формирования сердечно-сосудистых осложнений от проводимой химиотерапии. Неоптерин был отнесен к факторам, отражающим развитие повреждения миокарда [22, 24].

Изменение концентрации НП у кардиологических больных, как принято считать, связано с патогенезом самого заболевания [20, 22]. Проведенные исследования доказали повышение уровня неоптерина у больных ишемической болезнью сердца, острым инфарктом миокарда, атеросклерозом аорты и периферических артерий. Доказано, что у больных с осложненным течением инфаркта миокарда (рецидивирующая стенокардия, левожелудочковая недостаточность, пароксизмальные нарушения сердечного ритма) определялись более высокие показатели неоптерина. Гиперпродукция неоптерина характерна для детей с недостаточностью кровообращения II–III степени, что подтверждает патогенетическое значение активации клеточного иммунитета в развитии недостаточности кровообращения. Предполагается, что явления гипоксии усиливают синтез провоспалительных цитокинов клетками иммунной системы [20, 22, 25].

Прогностически важным оказалось определение неоптерина у больных после трансплантации органов (сердца, почки, печени). Процессы тканевого (органного) отторжения и реакции сопутствующего воспаления сопровождаются мобилизацией неспецифических защитных систем организма, важным проявлением которой являются острофазный ответ и активация моноцитов/макрофагов. Острое клеточное отторжение пересаженного органа сопровождается значительным повышением уровня неоптерина [25, 26].

Проводились исследования у здоровых новорожденных и детей, рожденных с перинатальным поражением ЦНС. Приведены данные, что у здоровых новорожденных в виду наличия транзиторного иммунодефицита, уровень неоптерина в крови повышен по сравнению с общепринятой нормой (менее 10 нмоль/л). Авторы полагают, что в период родов при участии неоптерина происходит активация макрофагов/моноцитов под влиянием родового стресса [27, 30]. Наиболее высокие показатели НП наблюдались у глубоко недоношенных детей с тяжелыми геморрагическими поражениями ЦНС (внутрижелудочковое кровоотечение II–III степени) и сопутствующими инфекционно-воспалительными заболеваниями (пневмония, сепсис).

Достаточно много исследований посвящено определению концентрации неоптерина при различных вирусных инфекциях. Среди которых повышение уровня неоптерина оказалось наиболее значимым при мониторинге ВИЧ-инфекции. Было показано, что уровень неоптерина повышается еще до появления первых клинических симптомов и обнаружения вируса в крови, до выявления специфических противовирусных антител. После сероконверсии концентрация неоптерина возвращается к норме в течение нескольких дней (между 2 и 4 неделями) после

достижения его максимальных значений в крови больных [17, 31, 32].

Также зависимость повышения концентрации НП от прогрессирования заболевания наблюдалась у пациентов при таких вирусных инфекциях, как острые гепатиты, краснуха, лихорадка Денге, грипп, цитомегаловирусная инфекция, Эпштейна-Барр вирусная инфекция, парвовирусная-В-19 инфекция, вирусные кишечные инфекции [16, 17, 33–38].

По данным Kandelaki E.T. (2006), при впервые возникшей острой респираторно-синцициальной вирусной инфекции у детей до 12 месяцев (первый эпизод обструктивного синдрома) концентрация неоптерина была значительно выше, чем в группе детей с рецидивирующими заболеваниями нижних дыхательных путей [18].

Заключение

Таким образом, неоптерин описывается как маркер активации клеточного иммунитета при различной патологии. Повышение содержания неоптерина в крови отражает взаимодействие различных цитокинов на популяцию моноцитов/макрофагов, стимулированных гамма-интерфероном. Определение его концентрации особенно важно при цитотоксическом иммунном ответе, характерном для острых вирусных инфекций, гранулематозных процессов (туберкулезе), противоопухолевого иммунитета, отторжении трансплантата, при специфическом иммунном воспалении при аутоиммунных заболеваниях.

В свете последних литературных данных, представляется актуальным изучение значения неоптерина как клинического маркера.

Оценка активности неоптерина в крови может оказаться полезным тестом, отображающим динамику иммунных и метаболических процессов при различных инфекционных заболеваниях, не только для диагностики и мониторинга, но и для дифференциальной диагностики вирусных и бактериальных инфекций, для оценки иммунного ответа при вакцинации и ее эффективности, и, возможно, позволит контролировать эффективность осуществляемой противовирусной терапии, что требует дальнейшего изучения.

Литература/References:

- Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: Руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 345 с.
KHaitov R.M., Pinegin B.V., Yarilin A.A. [Manual of clinical immunology. Diagnosis of diseases of the immune system. Guidelines for doctors]. — М.: GEOTAR Media, 2009. — 345 p. (In Russ.)
- Insug O., Ku G., Ertl H.C. [A dendritic cell vaccine induces protective immunity to intracranial growth of glioma] // *Anticancer Res.* 2002; 22: 613–621.
- Макаренкова В. П., Кост Н. В., Щурин М. Р. Система дендритных клеток: роль в индукции иммунитета, в патогенезе инфекционных, аутоиммунных и онкологических заболеваний // *Иммунология.* 2002. №2. С. 68–76.
Makarenkova V.P., Coast N.V., Schurin M.R. [System dendritic cells: role in the induction of immunity in the pathogenesis of infectious diseases, autoimmune diseases and cancer] // *Immunology.* 2002. №2. P. 68–76. (In Russ.)

- Хмелевской В.И., Провоторов В.Я., Киселева В.В., Девянин О.А. Альфа-интерферон в клинической практике // *Архив внутренней медицины.* 2014. № 5 (19). С. 34–38.
Khmelevskoy V.I., Provorotov V.J., Kiseleva V.V., Devyanin O.A. [Alpha-interferon in clinical practice] // *Archives of Internal Medicine.* 2014. № 5 (19). P. 34–38. (In Russ.)
- Железникова Г.Ф., Иванова В.В. Иммунопатогенез осложненного, затяжного или хронического течения инфекций у детей и подходы к иммунокоррекции // *Детские инфекции.* 2003. № 3. С. 58–61.
Zheleznikova G.F., Ivanova V.V. [Immunopatogenez complicated, protracted and chronic course of infection in children and approaches to immune] // *Baby Infection.* 2003. № 3. P. 58–61. (In Russ.)
- Kristin Van Reeth. [Cytokines in the pathogenesis of influenza] // *Veterinary Microbiology,* 2000; 74: 109–116.
- Головачева Е.Г., Афанасьева О.И., Осидак Л.В., Образцова Е.В. и др. Влияние системы интерферона на направленность поляризации иммунного реагирования при гриппе у детей // *Педиатр.* 2014. том 5. № 3. С. 51–57.
Golovacheva E.G., Afanasyeva O.I., Osidak L.V., Obratsova E.V. et al. [Effect of interferon on the direction of polarization of the immune response in children with influenza] // *Pediatrician.* 2014. Vol. 5. № 3. P. 51–57. (In Russ.)
- Lohoff M., Mak T.W. [Roles of interferon-regulatory factors in T helper-cell differentiation] // *Nat. Rev. Immunol.,* 2005; 5(2): 125–135.
- Wurster A.L., Tanaka T., Grusby M.J. [The biology of Stat 4 and Stat 6] // *Oncogene,* 2000; 19 (21): 2577–2584.
- Шипилов М.В., Иванов В.В. Интерферон- γ — основа противовирусной защиты при острых респираторных вирусных инфекциях // *Педиатрия.* 2011. № 7(85). С. 72–75.
Shipilov M.V., Ivanov V.V. [Interferon- γ — the basis of antiviral protection in case of acute respiratory viral infections] // *Pediatrics.* 2011. № 7 (85). P. 72–75. (In Russ.)
- Протасеня И.И., Молочный В.П., Обухова Г.Г. Цитокиновый статус цереброспинальной жидкости у детей, больных энтеровирусной инфекцией // *Дальневосточный журнал инфекционной патологии.* 2009. № 14. С. 19–23.
Protaseny I.I., Molochniy V.P., Obukhova G.G. [Cytokine status of cerebrospinal fluid in children with enterovirus infection] // *Far Infectious Disease Journal.* 2009. № 14. P. 19–23. (In Russ.)
- Чеботарева Т.А., Выжлова Е.Н., Захарова И.Н., Заплатников А.Л. Терапия гриппа и острых респираторных инфекций у детей с измененным состоянием здоровья // *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии.* 2013. том 3. № 2. С. 44–48.
Chebotareva T.A., Vyzhlova E.N., Zakharova I.N., Zaplatnikov A.L. [Treatment of influenza and acute respiratory infections in children with an altered state of health] // *International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology.* 2013. Vol. 3. № 2. P. 44–48. (In Russ.)
- Малиновская В.В., Чеботарева Т.А., Парфенов В.В. Клиническая эффективность применения препарата Виферон при лечении гриппа и ОРВИ у взрослых // *Альманах клинической медицины.* 2014. № 35. С. 109–115.
Malinovskaya V.V., Chebotareva T.A., Parfenov V.V. [Clinical efficacy of Viferon drug in the treatment of influenza and acute respiratory viral infections in adults] // *Almanac of Clinical Medicine.* 2014. № 35. P. 109–115. (In Russ.)
- Шипилов М.В. Исследование уровня фактора некроза опухоли- α при острых респираторных вирусных инфекциях. — М.: Медицина. Ученые записки, 2010. С. 291–295.
Shipilov M.V. [Studies of tumor necrosis factor- α in acute respiratory viral infections]. — М.: Medicine. The researchers note, 2010. P. 291–295. (In Russ.)
- Свиридов Е.А., Телегина Т.А. Неоптерин и его восстановленные формы: биологическая роль и участие в клеточном иммунитете // *Успехи биологической химии.* 2005. том 45. С. 355–390.
Sviridov E.A., Telegina T.A. [Neopterin and its reduced forms: bio-

- logical role and participate in cellular immunity] // *Successes of Biological Chemistry*. 2005. Vol. 45. P. 355–390. (In Russ.)
16. Hayriye K.U., Pari S., Zafer H., Suat S. et al. [Neopterin and Soluble CD14 Levels as Indicators of Immune Activation in Cases with Indeterminate Pattern and True Positive HIV-1 Infection] // *Plos One*, DOI:10.1371/journal.pone.0152258 March 31, 2016; C. 1–14.
 17. Murr C., Widner B., Wirleitner B., Fuchs D. [Neopterin as a Marker for Immune System Activation] // *Current Drug Metabolism*, 2002; 3: 175–187.
 18. Kandelaki E.T., Nemsadze K.P., Chkhaidze I.G., Kavlashvili N.I. et al. [Neopterin and ige during respiratory-syncytial virus infection in infants] // *Georgian Med News*, 2006 Jan;(130):76-80.
 19. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Решетняк Т.М., Попкова Т.В. и др. Цитокины и неоптерин при антифосфолипидном синдроме // Научно-практическая ревматология. 2009. № 2. С. 10–16. Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Reshetnyak T.M., Popkova T.V. et al. [The cytokines and neopterin in antiphospholipid syndrome] // *Scientific and Practical Rheumatology*. 2009. № 2. P. 10–16. (In Russ.)
 20. Бершова Т.В., Гасанов А.Г., Иванов А.П., Баканов М.И. и др. Метаболические и иммунные основы ремоделирования миокарда у детей с хронической сердечной недостаточностью // Вопросы диагностики в педиатрии. 2009. № 2. С. 35–39. Bershova T.V., Gasanov A.G., Ivanov A.P., Bakanov M.I. et al. [Metabolic and immune bases of myocardial remodeling in children with chronic heart failure] // *Questions of Diagnostics in Pediatrics*. 2009. № 2. P. 35–39. (In Russ.)
 21. Васильева Е.В., Лапин С.В., Блинова Т.В., Никитина И.Ю. и др. Сравнительная ценность квантиферонового теста, неоптерина и специфических противотуберкулезных антител для клинико-лабораторной диагностики туберкулеза легких // Клиническая лабораторная диагностика. 2013. № 5. С. 21–26. Vasilyeva E.V., Lapin S.V., Blinova T.V., Nikitina I.U. et al. [Comparative test kvantiferonovogo value neopterin and specific tuberculosis antibodies for clinical and laboratory diagnosis of pulmonary tuberculosis] // *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2013. № 5. P. 21–26. (In Russ.)
 22. Кубенский Г.Е., Чернов С.А., Скворцов С.В., Шебанкова В.Н. Оценка изменений уровня цитокинов, сывороточного неоптерина и С-реактивного белка у больных инфарктом миокарда // Российский кардиологический журнал. 2005. № 5(55). С. 12–15. Kubensky G.E., Chernov S.A., Skvortsov S.V., Shebankova V.N. [Evaluation of the cytokine level changes of serum neopterin and C-reactive protein in patients with myocardial infarction] // *Russian Journal of Cardiology*. 2005. № 5 (55). P. 12–15. (In Russ.)
 23. Хышиктуйев Б.С., Ринчинов З.Ц., Цыдендамбаев П.Б., Хлобыстин Р.Ю. Некоторые закономерности изменения уровня неоптерина у пациентов со злокачественными опухолями // Забайкальский медицинский вестник. 2008. № 2. С. 11–14. Khyshiktuyev B.S., Rinchinov Z.TS., Tsyendambaev P.B., Khlobystin R.Y. [Some patterns of neopterin level changes in patients with malignant tumors] // *Trans-Baikal Medical Gazette*. 2008. № 2. P. 11–14. (In Russ.)
 24. Теплякова Е.Д. Особенности формирования сердечно-сосудистых осложнений у детей с острыми лимфобластным лейкозом на фоне инфекционных заболеваний // Владикавказский медико-биологический вестник. 2011. том XIII. № 20–21. С. 169–175. Teplyakova E.D. [Peculiarities of cardiovascular events in children with acute lymphoblastic leukemia in the background of infectious diseases] // *Vladikavkaz Medical and Biological Bulletin*. 2011. Vol. XIII. Number 20–21. P. 169–175. (In Russ.)
 25. Орлова О.В. Неоптерин у больных сердечной недостаточностью и реципиентов сердца // Вестник российского государственного медицинского университета. 2010. № 1. С. 48–53. Orlova O.V. [Neopterin in patients with heart failure and heart transplant recipients] // *Herald of the Russian State Medical University*. 2010. № 1. P. 48–53. (In Russ.)
 26. Шевченко О.П., Олефиренко Г.А., Пищулина М.Э., Цирульникова И.Е. и др. Неоптерин при трансплантации печени детям с врожденными заболеваниями печени и желчевыводящих путей // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2011. Том 13. № 2. С. 58–62. Shevchenko O.P., Olefirenko G.A., Pishchulina M.E., Tsurulnikova I.E. et al. [Neopterin in liver transplantation for children with congenital diseases of the liver and biliary tract] // *Bulletin of Transplantation and Artificial Organs*. 2011. Vol. 13. № 2. P. 58–62. (In Russ.)
 27. Муталов А.Г., Грешилов А.А., Амирова В.Р. Нейроиммунологические критерии диагностики и прогнозирования перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных // Медицинский вестник Башкортостана. 2014. том 5. № 1. С. 34–39. Mutalov A.G., Greshilov A.A., Amirov V.R. [Neuroimmunological criteria for diagnosis and prognosis of perinatal lesions of the central nervous system in newborns] // *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2014. Vol. 5. № 1. P. 34–39. (In Russ.)
 28. Лысак Н.В., Бугрова О.В. Неоптерин у больных на ранней стадии ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. 2008. № 1. С. 31–35. Lisak N.V., Bugrova O.V. [Neopterin in patients in the early stages of rheumatoid arthritis] // *Scientific and practical rheumatology*. 2008. № 1. P. 31–35. (In Russ.)
 29. Shady M.M., Fathy H.A., Ali A., Youness E.R. et al. [Association of neopterin as a marker of immune system activation and juvenile rheumatoid arthritis activity] // *J Pediatr (Rio J)*. 2015 July-August; 91(4): 352–357.
 30. Федерякина О.Б., Виноградов А.Ф., Горшкова М.А., Шибайев А.Н. и др. Уровень неоптерина в сыворотке крови у доношенных новорожденных в процессе их адаптации к внеутробной жизни // Клиническая лабораторная диагностика. 2013. № 3. С. 13–15. Federyakina O.B., Vinogradov A.F., Gorshkova M.A., Shibayev A.N. et al. [Neopterin level in the blood serum of term infants in their adaptation to extrauterine life] // *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2013. № 3. P. 13–15. (In Russ.)
 31. Kiepiela P., Smith A., Rosenberg E. [Laboratory markers associated with progression of HIV infection] // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2005; 19: 243–254.
 32. Katarzyna Plata-Nazar, Grażyna Luczak, Anna Liberek, Julita Dudzińska-Gehrmann et al. [Evaluation of clinical usefulness of serum neopterin determination in children with bacterial infections] // *Acta Biochim Pol*. 201562(1): 133–7.
 33. Nubling C.M., Chudy M., Volkers P., Lower J. [Neopterin levels during the early phase of human immunodeficiency virus, hepatitis C virus, or hepatitis B virus infection] // *Transfusion*, 2006 Nov; 46(11):1886–91.
 34. Zaknun D., Weiss G., Glatzl J., Wachter H. et al. [Neopterin levels during acute rubella in children] // *Clin Infect Dis*, 1993; 17: 521–522.
 35. Chan C.P., [Detection of serum neopterin for early assessment of dengue virus infection] // *J Infect* 2006; 53:152–8.
 36. Москалев А.В., Астапенко П.В., Бареева Р.С. Неоптерин — важный неспецифический фактор в диагностике латентных форм вирусных гепатитов В и С / II лужские научные чтения. Современное научное знание: теория и практика, 2014. — С. 320–325. Moskalev A.V., Astapenko P.V., Bareeva R.S. [Neopterin — an important factor in the diagnosis of non-specific latent forms of viral hepatitis B and C] / II Luzhskiy scientific readings. Modern scientific knowledge of theory and practice, 2014. — P. 320–325. (In Russ.)
 37. Якубенко А.Л., Яковлев А.А., Мусатов В.Б., Кинго З.Н. Динамика уровня неоптерина у пациентов с опоясывающим герпесом // Журнал инфектологии. 2015. том 7. № 4. С. 32–36. Yakubenko A.L., Yakovlev A.A., Musatov V.B., Kingo Z.N. [Dynamics of neopterin levels in patients with herpes zoster] // *Journal of Infectology*. 2015. Vol. 7. № 4. P. 32–36. (In Russ.)
 38. Bonjoch X., Obispo F., Alemany C., Pacha A. et al. [Characterization of Markers of the Progression of Human Parvovirus B19 Infection in Virus DNA-Positive Plasma Samples] // *Transfus Med Hemother* 2015; 42:233–238.