

УДК 617.7:616.002.1/3-616.07(048.8)

Неоптерин – перспективний біомаркер діагностики внутрішньоочного запалення

Н. Б. Курильців¹, канд. мед. наук; О. В. Зборовська², д-р мед. наук

¹ Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
Львів (Україна)

² ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім.
В.П. Філатова НАМН України»;
Одеса (Україна)

E-mail: kuryltsivnb@gmail.com

Ключові слова:

неоптерин, біомаркер запалення, клітинний імунітет, біологічна рідина

Увеїт був і залишається актуальною проблемою практичної офтальмології. Актуальність даної проблеми визначається поширеністю увеїту, його хронічним рецидивуючим перебігом, розвитком множинних ускладнень та високим відсотком інвалідності [1-4]. За світовою статистикою, увеїти призводять до порушень зору різного ступеня у 5–10% населення. [5]. А 35% пацієнтів з увеїтом мають значне зниження зору [6, 7].

Розвиток ендогенного запалення увеального тракту ока пов'язаний з цілим рядом системних та локальних патологічних станів і характеризується великою різноманітністю клінічних форм [8-10]. А також, увеїт може бути ускладненням проникаючих поранень ока [11] та офтальмологічних хірургічних втручань [12]. Крім того, вчені з Великобританії описали 2 випадки розвитку ендогенного увеїту після непроникаючого поранення з раніше невиявленими ревматологічними проблемами, які могли слугувати пусковим механізмом розвитку ендогенного увеїту [13].

Вже не одне десятиліття вчені намагаються знайти і виділити основні імунні медіатори, які відповідають за ключові ланки увеїту та характеризують вираженість запального процесу [14-16]. В біологічних тканинах і тканинах ока при запаленні виявляється цілий ряд прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін (ІЛ)-1, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-10, інтерферон-γ (ІФ-γ), фактор некрозу пухлин-α (ФНП-α) та трансформуючий фактор росту. Також доказаний вплив участі в внутрішньоочному запаленні хемокинів: ІЛ-8, моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1, фракталкіну, макрофагальних запальних протеїнів Іβ та Іγ [17, 18]. Але при різних клінічних формах увеїту цитокіново-хемокиновий профіль різний [19]. Більше того, повноцінна імунна відповідь можлива тільки при активній взаємодії між цитокі-

Проведений огляд літературних джерел, в якому представлено вивчення ролі неоптерину, як біомаркеру багатьох інфекційних та неінфекційних захворювань. Представлені переваги визначення даного біомаркеру в біологічних рідинах при захворюваннях з залученням клітинного імунітету. Описані результати проведених досліджень в багатьох галузях медицини. Визначення рівня неоптерину може бути корисним не тільки для діагностики чи підтвердження патології, а й для проведення диференційної діагностики клінічно подібних захворювань, оцінки ефективності лікування та прогнозування подальшого перебігу того чи іншого захворювання.

нами. Біологічний ефект одного цитокіна, як правило, реалізується спільно з дією інших [20].

Дуже важливим є те, що концентрація окремих цитокінів відображає тільки обмежене розуміння взаємодії між ними та імунокомпетентними клітинами, їх концентрація в доступних біологічних середовищах не завжди надійно відображає реальну картину запального процесу. У зв'язку з тим, для оцінки клітинної ланки імунної відповіді найбільший інтерес представляє вимірювання вивільнених біологічно більш інертних речовин. З цієї метою можна визначати рівень неоптерину (НП), оскільки він є стабільним метаболітом [21]. НП – пуриновий нуклеотид, що утворюється в результаті біосинтезу біоптерину [22, 23]. Основним джерелом НП є моноцити, макрофаги, дендритні клітини та ендотеліальні клітини, що активовані ІФ-γ [17, 22, 24-28]. Кількість НП, що синтезується, прямо пропорційна кількості ІФ-γ, а також безпосередньо свідчить про підвищення ФНП-α. Встановлено, що гіперпродукція НП безпосередньо пов'язана з активаторним впливом концентрації даних цитокінів на метаболізм імунних клітин. Крім того, сам НП відіграє певну роль в реалізації механізму цитотоксичного впливу активованих макрофагів. Тобто, його концентрація відображає спільний вплив різних цитокінів на популяцію моноцитів/макрофагів [20, 29]. Виходячи з цього, за даними багатьох авторів, НП являється один з найважливіших біомаркерів різних захворювань, оскільки визначення його концентрації пов'язане з активацією клітинного імунітету [23, 30, 31]. Більше того, НП легко визначається в сироватці крові, плазмі крові, сечі та інших

біологічних рідинах [23, 32-34]. Клінічне значення концентрації НП в біологічних середовищах вивчається ще з кінця двадцятого століття. Концентрація НП вважається підвищеною при рівні більше 10 нмоль/л. Є дані про позитивну кореляцію рівня НП і глюкози, та індексу маси тіла [35-38].

Особливості імунної відповіді зумовлюють різницю в концентрації НП при різних інфекційних та аутоімунних захворюваннях. При вірусних захворюваннях фіксується підвищена концентрація цього біомаркера в біологічних рідинах організму, в той час при бактерійних процесах його рівень або підвищується незначно, або ж взагалі низький, що обумовлено перевагою роботи гуморальної імунної відповіді. Цей факт може служити допомогою при диференційній діагностиці вірусних та бактерійних процесів [39-42]. У зв'язку з тим, що антибактеріальна імунна відповідь пов'язана з іншими механізмами імунітету (синтезом антитіл, гострофазовою реакцією і іншим), значимого синтезу НП на фоні багатьох бактерійних інфекцій не відбувається. Однак при внутрішньоклітинній інфекції (вірусній, рикетсії, хламідії та іншій) в гострій фазі індукується клітинний імунітет, а потім вже залучається гуморальний імунітет. Ці особливості імунітету і обумовлюють різницю в концентраціях біомаркера НП в біологічних рідинах при різних видах інфекцій.

За даними численних авторів, рівень НП в біологічних рідинах можна використовувати в клінічній практиці не тільки як прогностичну ознаку подальшого перебігу багатьох захворювань [43-48], а й для оцінки ефективності проведеної терапії [49-51].

В літературних джерелах є ряд робіт та досліджень, що стосуються визначення ролі рівня НП при різних патологіях організму. Так, в онкології про підвищений рівень НП свідчить несприятливий прогноз, швидкоплинний перебіг та розповсюдженість онкологічного процесу [52-55]. Ряд авторів відмічають велике значення "високого" НП для розуміння швидкоплинності малігнізації чи настанні смерті внаслідок онкологічного захворювання [52-56].

Чимало робіт описують залежність рівня НП від ураження міокарда при ішемічній хворобі серця, гострому інфаркті міокарда, а також при атеросклерозі аорти та периферичних судин [17, 57-59].

Крім того, існують певні дослідження, які показують, що підвищення рівня НП пов'язане з активною стадією процесу, загостренням або ж прогресуванням протікання аутоімунного патологічного процесу. А саме, при ревматоїдному артриті, системному червоному вовчаку, псоріазі, антифосфоліпідному синдромі та інших аутоімунних захворюваннях [28, 60-65].

Цікавими є дані російських авторів про ріст концентрації НП у дітей з серцево-судинними ускладненнями від хіміотерапії при гострих лейкозах, а також при серцево-судинній недостатності ІІБ-ІІІ ступеня. Це пояснюється підвищеним синтезом прозапальних цитокінів клітинами імунної системи в якості відповіді на гіпок-

сію [17, 66, 67]. Окрім того, в педіатричній практиці проводились численні дослідження рівня та динаміки концентрації НП у здорових новонароджених, а також дітей з ураженням ЦНС. Завдяки цим дослідженням стало відомо, що у здорових новонароджених у зв'язку з транзиторним імунодефіцитом відмічався підвищений рівень НП. Під час пологів внаслідок стресу відбувається активація макрофагів, що і є результатом підвищення рівня НП [28, 68, 69].

В деяких наукових працях йде мова про роль НП при вірусних інфекціях, таких як гострі вірусні гепатити, краснуха, цитомегаловірусна інфекція, інфекція Епштейн-Барра, лихоманка Денге, герпетична інфекція, грип, парвовірусна В-19 інфекція, вірусна кишкова інфекція, туберкульоз, бруцельоз, лейшманіоз, бактерійна інфекція [45, 46, 50, 70-77]. Більше того, значна увага приділяється визначенню концентрації даного біомаркера при ВІЛ-інфекції [44, 47, 51]. Надзвичайно цікавими є докази того, що підвищення його рівня відбувається значно швидше до появи перших клінічних симптомів і до виявлення вірусу в крові, а також до виявлення специфічних антитіл у крові [78-79].

Зазначається також, що успіх трансплантації можна частково спрогнозувати по підвищеній концентрації НП, що є проявом активації макрофагів як результат запуску неспецифічних захисних сил організму у відповідь на тканинне відторгнення і супутньо запальну реакцію [66, 80, 81].

Початок преексплампсії можна спрогнозувати за рівнем НП, С-реактивного білка та інших маркерів [82-84]. Більше того, нещодавно проведене цікаве дослідження в гінекології, що пов'язане з вивченням ролі НП при неясному повторному викидні на ранніх термінах вагітності [85]. Автори вважають, що причиною повторного спонтанного абортів може бути аутоімунна патологія, про яку не було відомо постраждалим до того. І це можна передбачити та підтвердити по рівню НП. Також причиною спонтанних абортів може бути інфекція, що викликає субклінічний ендометріоз.

Є поодинокі роботи, що стосуються грибкових ураженнях шкіри та псоріазу [86, 87].

В офтальмології є декілька робіт, що стосуються дослідження концентрації НП в сироватці крові та сечі при передніх та задніх увеїтах в стадії загострення і ремісії [88, 89]. Крім того, в літературних джерелах є опис експериментального ендотоксин-індукованого увеїта, при якому вивчався рівень НП у волозі передньої камери та склистому тілі при активному процесі запалення та в динаміці [90]. Але актуальним залишається питання більш детального і глибокого вивчення зміни концентрації даного біомаркера при різних захворюваннях очей, вплив лікування на рівень НП та можливість прогнозування протікання того чи іншого захворювання.

Таким чином, НП описується як маркер активації клітинного імунітету при різних патологіях організму, його концентрація відображає спільну роботу різних цитокінів на популяцію моноцитів/макрофагів. Зокре-

ма, кількість даного біомаркери, що синтезується, прямо пропорційна кількості ІФ-γ, а також безпосередньо свідчить про підвищення ФНП-α. Але, на відміну від цих цитокінів, НП є стабільним метаболітом, що дозволяє визначити точну його концентрацію в біологічних рідинах організму. І саме це дає можливість вивчати роль концентрації даного біомаркери не тільки для діагностики чи підтвердження патології, а й для диференціальної клінічної подібних захворювань, визначення важкості і динаміки протікання захворювань, в яких у патогенезі беруть активну участь моноцити/макрофаги. Крім того, стабільність даного біомаркери в біологічних рідинах може дати змогу оцінити ефективність лікування та прогнозування рецидивів та ускладнень. Але ці аспекти на сьогодні маловивчені і потребують додаткових досліджень.

Література

1. **Rosenberg K.** Ocular complication of uveitis / K. Rosenberg, W. Feuer, J. Davis // *Ophthalmology*. – 2004. – Vol. 111. – P. 2299-2306.
2. **Schwartz-Bowers L.P.** Immune mechanisms of intraocular inflammation / L. P. Schwartz-Bowers, R. W. J. Lee, D. A. Dick // *Expert Rev. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 5. – N 1. P. 43-58.
3. **Wakefield D.** Epidemiology of Uveitis / D. Wakefield, J. H. Chang // *Int. Ophthalmol. Clin.* – 2005. – Vol. 45. – P. 1-13.
4. Chang J.H. Uveitis: a global perspective / J. H. Chang, D. Wakefield // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 2002. – Vol. 10. – P. 263-279.
5. **Miserocchi E.** Review on the worldwide epidemiology of uveitis / E. Miserocchi, G. Fogliato, G. Modorati, F. Bandello // *Eur. J. Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 23. – P. 705-717.
6. **de Smet M.D.** Understanding uveitis: the impact of research on visual outcomes / M. D. de Smet, S. R. Taylor, B. Bodaghi [et al.] // *Prog. Retin. Eye Res.* – 2011. – Vol. 30. – P. 452-470.
7. **Munoz-Femández S., Martin-Mola E.** Uveitis / S. Munoz-Femández, E. Martin-Mola // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 20 – P. 487-505.
8. **Goldstein D.A.** Classification, symptoms, and signs of uveitis // In: Duane's Ophthalmology / D.A. Goldstein, D. Pyattsky, H. H. Tessler – 15th ed. – Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. – Chap. 32.
9. **Pan J.** Noninfectious immune-mediated uveitis and ocular inflammation / J. Pan, M. Kapur, R. McCallum // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2014. – Vol. 14 (1). – P. 409. doi: 10.1007/s11882-013-0409-1.
10. **Prete M.** Autoimmune uveitis: a retrospective analysis of 104 patients from a tertiary reference center / M. Prete, S. Guerriero, R. Dammacco [et al.] // *J. Ophthalmic. Inflamm. Infect.* – 2014. – Vol. 4. – P. 17. doi: 10.1186/s12348-014-0017.
11. **Lima G.V.** Clinical characteristics of post-traumatic uveitis / G. V. Lima, O.N. Morales // *Rev. Hosp. Jua. Mex.* – 2006. – Vol. 73 (4). – P. 160-164.
12. **El-Asrar A.M.** Cytokine profiles in aqueous humor of patients with different clinical entities of endogenous uveitis / A.M. El-Asrar, S. Struyf, D. Kangave [et al.] // *Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 139. – P. 177-184.
13. **Petrou P.** Unusually Resistant Post-Traumatic Uveitis with High Serum ACE—An Occult Ocular Sarcoidosis? / P. Petrou, M. A. Reddy // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 2008. – Vol. 16. – P. 117-118.
14. **Abbas A.K.** Functional diversity of helper T lymphocytes / A. K. Abbas, K. M. Murphy, A. Sher // *Nature*. – 1996. – Vol. 383. – P. 787-793.
15. **Dick A.D.** Cytokines and immunopathogenesis of intraocular posterior segment inflammation / A. D. Dick, D. A. Carter // *Ocular Immunol. Inflamm.* – 2003. – Vol. 11. – P. 17-28.
16. **Agarwal R.** Cytokines and Biologics in non- infectious autoimmune uveitis: Bench to Bedside / R. Agarwal, J. Iyer, J. Connolly [et al.] // *Indian J. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 62, N 1. – P. 74-81. doi: 10.4103/0301-4738.126187
17. **Кубенский Г.Е.** Оценка изменений уровня цитокинов, сывороточного неоптерина и С-реактивного белка у больных инфарктом миокарда / Г. Е. Кубенский, С. А. Чернов, С. В. Скворцов, В. Н. Шебанкова // *Российский кардиологический журнал*. – 2005. – № 5 (55). – С. 12-15.
18. **Александрова Е.Н.** Цитокины и неоптерин при антифосфолипидном синдроме / Е. Н. Александрова, А. А. Новиков, Т. М. Решетняк [и др.] // *Научно-практическая ревматология*. – 2009. – №2. – С. 10-16.
19. **Ooi K.G.-J.** Cytokines and chemokines in uveitis – is there a correlation with clinical phenotype? / K. G.-J. Ooi, G. Galatowicz, V. L. Calder, S. L. Lightman // *Clin. Med. Res.* – 2006. – Vol. 4, N 4. – P. 294-309.
20. **Smith D.A.** Brief rapid communications. Serum levels of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 are decreased in patients with unstable angina / D. A. Smith // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 746.
21. **Дегтярева В.** Маркеры иммунного воспаления и сывороточный неоптерин у больных с острым коронарным синдромом / В. Дегтярева // *Оригінальні дослідження*. – 2007. – № 3. – С. 25-28.
22. **Свиридов Е.А.** Неоптерин и его восстановленные формы: биологическая роль и участие в клеточном иммунитете / Е. А. Свиридов, Т. А. Телегина // *Успехи биологической химии*. – 2005. – Т. 45. – С. 355-390.
23. **Murr C.** Neopterin as a marker for immune system activation / C. Murr, B. Widner, B. Wirleitner, D. Fuchs // *Curr. Drug Metab.* – 2002. – Vol. 3. – P. 175-187.
24. **van Laar J.A.** Cytokines in uveitis / J. A. van Laar, P. M. van Hagen // *Clin. Med. Res.* – 2006. – Vol. 4. – N 4. – P. 248-249. doi: 10.3121/cmr.4.4.248.
25. **Mosser D.M.** Exploring the full spectrum of macrophage activation / D. M. Mosser, J. P. Edwards // *Nat. Rev. Immunol.* – 2008. – Vol. 8. – P. 958-969.
26. **Васильева Е.В.** Сравнительная ценность квантиферонового теста, неоптерина и специфических противотуберкулезных антител для клинико-лабораторной диагностики туберкулеза легких / Е. В. Васильева, С. В. Лапин, Т. В. Блинова [и др.] // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2013. – № 5. – С. 21-26.
27. **Kandelaki E.T.** Neopterin and ige during respiratory-syncytial virus infection in infants / E. T. Kandelaki, K. P. Nemsadze, I. G. Chkhaidze [et al.] // *Georgian Med. News*. – 2006. – Vol. 130. – P. 76-80.
28. **Razumovitch J. A.** Influence of neopterin on the generation of reactive oxygen species in human neutrophils / J. A. Razumovitch, G. N. Semenova, D. Fuchs, S. N. Cherenkevich // *FEBS Lett.* – 2003. – Vol. 549. – P. 83-86.
29. **Олефиренко А.Т.** Клиническая иммунология сывороточного неоптерина / А. Т. Олефиренко, О. В. Орлова // *Лабораторная медицина*. – 2001. – № 4. – С. 55-58

30. **Muller M.M.** Neopterin in clinical practice / M. M. Muller, H. C. Curtius, M. Herold, C. H. Huber // *Clin. Chim. Acta.* – 1991. – Vol. 201. – P. 1-16.
31. **Fuchs D.** The role of neopterin as a monitor of cellular immune activation in transplantation, inflammatory, infectious, and malignant diseases / D. Fuchs, G. Weiss, G. Reibnegger, H. Wachter // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* – 1992. – Vol. 29. – P. 307-341.
32. **Pingle S.K.** Neopterin: biomarker of cell-mediated immunity and potent usage as biomarker in silicosis and other occupational diseases / S. K. Pingle, R. G. Tumane, A. A. Jawade // *Indian J. Occup. Environ. Med.* – 2008. – Vol. 12, N 3. – P. 107-111.
33. **Головачева Е.Г.** Влияние системы интерферона на направленность поляризации иммунного реагирования при гриппе у детей / Е. Г. Головачева, О. И. Афанасьева, Л. В. Осидак [и др.] // *Педиатр.* – 2014. – Том 5. – № 3. – С. 51-57.
34. **Lohoff M.** Roles of interferon-regulatory factors in Thelper-cell differentiation / M. Lohoff, T. W. Mak // *Nat. Rev. Immunol.* – 2005. – Vol. 5. – N 2. – P. 125-135.
35. **Wurster A.L.** The biology of Stat 4 and Stat 6 / A.L. Wurster, T. Tanaka, M. J. Grusby // *Oncogene.* – 2000. – Vol. 19. – N 21. – P. 2577-2584.
36. **Frick B.** Increasing production of homocysteine and neopterin and degradation of tryptophan with older age / B. Frick, K. Schroecksnadel, G. Neurauter [et al.] // *Clin. Biochem.* – 2004. – Vol. 37. – N 8. – P. 684-687. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2004.02.007
37. **Ledochowski M.** Association between insulin resistance, body mass and neopterin concentrations / M. Ledochowski, C. Murr, B. Widner, D. Fuchs // *Clin. Chim. Acta.* – 1999. – Vol. 282. – N 1-2. – P. 115-123.
38. **Schennach H.** Factors influencing serum neopterin concentrations in a population of blood donors / H. Schennach, C. Murr, E. Gächter [et al.] // *Clin. Chem.* – 2002. – Vol. 48. – N 4. – P. 643-645.
39. **Denz H.** Value of urinary neopterin in the differential diagnosis of bacterial and viral infections / H. Denz, D. Fuchs, A. Hausen [et al.] // *Klin. Wochenschr.* – 1990. – Vol. 68 – N 4. – P. 218-222.
40. **Ip M.** Value of serum procalcitonin, neopterin, and C-reactive protein in differentiating bacterial from viral etiologies in patients presenting with lower respiratory tract infections / M. Ip, T. H. Rainer, N. Lee [et al.] // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 59. – N 2. – P. 131-136.
41. **Kozłowska-Murawska J.** Clinical usefulness of neopterin / J. Kozłowska-Murawska, A. K. Obuchowicz // *Wiad. Lek.* – 2008. – Vol. 61. – N 10-12. – P. 269-272.
42. **Panero L.A.** Neopterin as marker of immunologic activation in viral and bacterial infections / L. A. Panero, E. A. Nogales // *An. Esp. Pediatr.* – 1996. – Vol. 45. – N 6. – P. 597-602.
43. **Capuron L.** Activated immune system and inflammation in healthy ageing: relevance for tryptophan and neopterin metabolism / L. Capuron, S. Geisler, K. Kurz [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* – 2014. – Vol. 20. – N 38. – P. 6048-6057.
44. **Nyamweya S.** Are plasma biomarkers of immune activation predictive of HIV progression: a longitudinal comparison and analyses in HIV-1 and HIV-2 infections? / S. Nyamweya, J. Townsend, A. Zaman [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7. – N 9. – P. 1-11. doi: 10.1371/journal.pone.0044411
45. **Cakan G.** Assessment of diagnostic enzyme-linked immunosorbent assay kit and serological markers in human brucellosis / G. Cakan, F. B. Bezirci, A. Kacka [et al.] // *Jpn. J. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 61. – N 5. – P. 366-370.
46. **Hamerlinck F.F.** Serum neopterin concentrations during treatment of leishmaniasis: useful as test of cure? / F. F. Hamerlinck, T. van Gool, W. R. Faber, P. A. Kager // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* – 2000. – Vol. 27. – N 1. – P. 31-34.
47. **Wirleitner B.** Neopterin in HIV-1 infection / B. Wirleitner, K. Schroecksnadel, C. Winkler, D. Fuchs // *Mol. Immunol.* – 2005. – Vol. 42. – N 2. – P. 183-194.
48. **Onguru P.** High serum levels of neopterin in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever and its relation with mortality / P. Onguru, E. O. Akgul, E. Akinci [et al.] // *J. Infect.* – 2008. – Vol. 56. – N 5. – P. 366-370.
49. **Yilmaz A.** Cerebrospinal fluid neopterin decay characteristics after initiation of antiretroviral therapy / A. Yilmaz, C. T. Yiannoutsos, D. Fuchs [et al.] // *Neuroinflammation.* – 2013. – Vol. 10. – P. 62. doi: 10.1186/1742-2094-10-62.
50. **Akbulut H.H.** Serum neopterin levels in patients with brucellosis / H. H. Akbulut, I. Celik, A. Akbulut [et al.] // *J. Infect.* – 2005. – Vol. 51. – N 4. – P. 281-286.
51. **Chadha S.** Utility of serum neopterin and serum il-2 receptor levels to predict absolute CD4 T-lymphocyte count in HIV infected cases / S. Chadha, P. Bhalla, H. Gautam [et al.] // *Interdiscip. Perspect. Infect. Dis.* – 2013. – P. 1-5. doi: 10.1155/2013/143648
52. **Lothar C. F.** Urinary neopterin excretion in patients with uterine sarcomas / C. F. Lothar, H. Heinz, F. Dietmar [et al.] // *Cancer.* – 1990. – Vol. 65. – N 5. – P. 1228-1231.
53. **Murr C.** Neopterin as a prognostic parameter in patients with squamous-cell carcinomas of the oral cavity / C. Murr, J. Berchtold, B. Norer [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 1998. – Vol. 79. – N 5. – P. 476-480.
54. **Хышиктеуев Б.С.** Некоторые закономерности изменения уровня неоптерина у пациентов со злокачественными опухолями / Б. С. Хышиктеуев, З. Ц. Ринчинов, П. Б. Цыдендамбаев, Р. Ю. Хлобыстин // *Забайкальский медицинский вестник.* – 2008. – № 2. – С. 11-14.
55. **Теплякова Е.Д.** Особенности формирования сердечно-сосудистых осложнений у детей с острым лимфобластным лейкозом на фоне инфекционных заболеваний / Е. Д. Теплякова // *Владикавказский медико-биологический вестник.* – 2011. – Т. 12. – № 20-21. – С. 169-175.
56. **Uberall F.** Neopterin derivatives together with cyclic guanosine monophosphate induce c-fos gene expression / F. Uberall, G. Werner-Felmayer, C. Schubert [et al.] // *FEBS Lett.* – 1994. – Vol. 352. – P. 11-14.
57. **Kaski J. C.** Neopterin for prediction of in-hospital atrial fibrillation - the 'forgotten biomarker' strikes again / J. C. Kaski // *J. Intern. Med.* – 2018. – P. 1-3.
58. **Zuo H.** Association of plasma neopterin with risk of an inpatient hospital diagnosis of atrial fibrillation: results from two prospective cohort studies / H. Zuo, O. Nygard, P. M. Ueland [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2018. – P. 1-10.
59. **Avanzas P., Arroyo-Espliguero R., Kaski J.C.** Neopterin and cardiovascular disease: growing evidence for a role in patient risk stratification // *Clin. Chem.* – 2009. – Vol. 55. – P. 1056-1057.
60. **Nancey S.** Urinary neopterin is a valuable tool in monitoring Crohn's disease activity / S. Nancey, A. Perret-Liaudet, D. Moussata [et al.] // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2008. – Vol. 14. – N 11. – P. 1548-1554.
61. **Макаренкова В. П.** Система дендритных клеток: роль в индукции иммунитета, в патогенезе инфекционных,

- аутоиммунных и онкологических заболеваний / В. П. Макаренко, Н. В. Кост, М. Р. Щурин // Иммунология. – 2002. – № 2. – С. 68-76.
62. **Лысак Н.В.** Неоптерин у больных на ранней стадии ревматоидного артрита / Н. В. Лысак, О. В. Бугрова // Научно-практическая ревматология. – 2008. – № 1. – С. 31-35.
 63. **Shady M.M.** Association of neopterin as a marker of immune system activation and juvenilerheumatoid arthritis activity / M. M. Shady, H. A. Fathy, A. Ali [et al.] // J. Pediatr. (Rio J). – 2015. – Vol. – 91. – N 4. – P. 352-357.
 64. **Schroecksnadel K.** Neopterin to monitor clinical pathologies involving IFN-g production / K. Schroecksnadel, C. Murr, C. Winkler [et al.] // Pteridines. – 2004. – Vol. 15. – P. 75-90.
 65. **Visser H.** Early diagnosis of rheumatoid arthritis / H. Visser // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2005. – Vol. 19. – P. 55-72.
 66. **Орлова О.В.** Неоптерин у больных сердечной недостаточностью и реципиентов сердца / О. В. Орлова // Вестник российского государственного медицинского университета. – 2010. – №1. – С. 48-53.
 67. **Бершова Т.В.** Метаболические и иммунные основы ремоделирования миокарда у детей с хронической сердечной недостаточностью / Т. В. Бершова, А. Г. Гасанов, А. П. Иванов, [и др.] // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2009. – № 2. – С. 35-39.
 68. **Федерякина О.Б.** Уровень неоптерина в сыворотке крови у доношенных новорожденных в процессе их адаптации к внеутробной жизни / О. Б. Федерякина, А. Ф. Виноградов, М. А. Горшкова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 3. – С. 13-15.
 69. **Муталов А.Г.** Нейроиммунологические критерии диагностики и прогнозирования перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных / А. Г. Муталов, А. А. Грешилов, В. Р. Амирова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 5. – № 1. – С. 34-39.
 70. **Kilic D.** Neopterin levels in nonreplicative HBV carriers / D. Kilic, H. Boyunaga, S. Kaygusuz [et al.] // Hepatology Research. – 2002. – Vol. 24. – N 1. – P. 18-22.
 71. **Nubling C.M.** Neopterin levels during the early phase of human immunodeficiency virus, hepatitis C virus, or hepatitis B virus infection / C. M. Nubling, M. Chudy, P. Volkers, J. Lower // Transfusion. – 2006. – Vol. 11. – P. 1886-1891.
 72. **Zaknun D.** Neopterin levels during acute rubella in children / D. Zaknun, G. Weiss, J. Glatzl [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 1993. – Vol. 17. – P. 521-522.
 73. **Chan C.P.** Detection of serum neopterin for early assessment of dengue virus infection / C. P. Chan // J. Infect. – 2006. – Vol. 53. – P. 152-158.
 74. **Якубенко А.Л.** Динамика уровня неоптерина у пациентов с опоясывающим герпесом / А. Л. Якубенко, А. А. Яковлев, В. Б. Мусатов, З. Н. Кинго // Журнал инфектологии. – 2015. – Т. 7. – № 4. – С. 32-36.
 75. **Bonjoch X.** Characterization of Markers of the Progression of Human Parvovirus B19 Infection in Virus DNA-Positive Plasma Samples / X. Bonjoch, F. Obispo, C. Alemany // Transfus. Med. Hemother. – 2015. – Vol. 42. – P. 233-238.
 76. **Cok G.** Pleural fluid neopterin levels in tuberculous pleurisy / G. Cok, Z. Parildar, G. Basol [et al.] // Clin. Biochem. – 2007. – Vol. 40. – 12. – P. 876-880.
 77. **Plata-Nazar K.** Evaluation of clinical usefulness of serum neopterin determination in children with bacterial infections / K. Plata-Nazar, G. Luczak, A. Liberek [et al.] // Acta Biochim. Pol. – 2015. – Vol. 62. – N 1. – P. 133-137.
 78. **Hayriye K.U.** Neopterin and Soluble CD14 Levels as Indicators of Immune Activation in Cases with Indeterminate Pattern and True Positive HIV-1 Infection / K. U. Hayriye, S. Pari, H. Zafer [et al.] // PlosOne. – 2016. – P. 1-14.
 79. **Branson B.M.** The future of HIV testing / B. M. Branson // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2010. – Vol. 55. – P. 102-105.
 80. **Шевченко О.П.** Неоптерин при трансплантации печени детям с врожденными заболеваниями печени и желчевыводящих путей / О. П. Шевченко, Г. А. Олефиренко, М. Э. Пищулина М.Э. [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2011. – Т. 13 – № 2. – С. 58-62.
 81. **Vogl M.** Tissue polypeptide specific antigen, neopterin, and CRP for monitoring heart transplant recipients / M. Vogl, S. E. Andert, M. M. Müller. // Clin. Biochem. – 1995. – Vol. 28. – N 3. – P. 291-295.
 82. **Von Versen-Hoeynck F.M.** Plasma levels of inflammatory markers neopterin, sialic acid, and C-reactive protein in pregnancy and preeclampsia / F. M. Von Versen-Hoeynck, C. A. Hubel, M. J. Gallaher [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2009. – Vol. 22. – P. 687-692.
 83. **Cayci T.** Cord blood and maternal serum neopterin concentrations in patients with pre-eclampsia / T. Cayci, E. O. Akgul, Y. G. Kurt [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. – 2010. – Vol. 48. – P. 1127-1131.
 84. **Ozler A.** Serum levels of neopterin, tumor necrosis factor-alpha and Interleukin-6 in preeclampsia: relationship with disease severity / A. Ozler, A. Turgut, M. E. Sak [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2012. – Vol. 16. – P. 1707-1712.
 85. **Halime S.** The role of neopterin and anti-Mullerian hormone in unexplained recurrent pregnancy loss – a case-control study / S. Halime, N. Keskin, G. Khatib. // J. Obstet. Gynaecol. – 2019. – Vol. 5. – P. 1-4.
 86. **Hamerlinck F.V.** Increased serum neopterin levels in mycosis fungoides and Sézary syndrome / F. V. Hamerlinck, J. Toonstra, W. A. Van Vloten // Br. J. Dermatol. – 1999. – Vol. 141. – N 6. – P. 1136-1137.
 87. **Harland C.C.** Increased urine neopterin levels in psoriasis / C. C. Harland, R. P. Whitaker, J. L. Barron, C. A. Holden // Br. J. Dermatol. – 1992. – Vol. 127. – P. 453-457.
 88. **Palabiyik S. S.** Neopterin Release and Tryptophan Degradation in Patients with Uveitis / S. S. Palabiyik, S. Keles, G. Girgin [et al.] // Curr. Eye Res. – 2016. – P. 1-5.
 89. **Durukan A.H.** Urinary Neopterin Levels in Uveitis: Is It a New Activity Marker? / A. H. Durukan, V. Hurmeric, E.O. Akgul [et al.] // Ocul. Immunol. Inflamm. – 2007. – Vol. 15. – P. 303-308.
 90. **Serif N.** Evaluation of Neopterin Levels in an Endotoxin-Induced Experimental Uveitis Model / N. Serif, G. Gurelik, M. Hasanreisoglu [et al.] // Semin. Ophthalmol. – 2014. – P. 1-5.

Автори засвідчують про відсутність конфлікту інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукопису.

Поступила 23.01.2021

Неоптерин – перспективный биомаркер диагностики внутриглазного воспаления

Курыльцев Н.Б., Зборовская А.В.

Львовский национальный медицинский университет им. Даниила Галицкого; Львов (Украина)

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. Филатова НАМН Украины»; Одесса (Украина)

Проведен обзор литературных источников, в котором представлены результаты изучения роли неоптерина как биомаркера многих инфекционных и неинфекционных заболеваний. Показаны преимущества определения данного биомаркера в биологических жидкостях при заболеваниях с вовлечением клеточного иммунитета. Описаны результаты проведенных исследова-

ний во многих областях медицины. Определение уровня неоптерина может быть полезным не только для диагностики или подтверждения патологии, но и для проведения дифференциальной диагностики клинически похожих заболеваний, оценки эффективности лечения и прогнозирования дальнейшего течения разных заболеваний.

Ключевые слова: неоптерин, биомаркер воспаления, клеточный иммунитет, биологические жидкости.