Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2020, т. 120, № 10, с. 125-129
https://doi.org/10.17116/jnevro2020120101125

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2020, vol. 120, no 10, pp. 125-129
https://doi.org/10.17116/jnevro2020120101125

Неоптерин как потенциальный биомаркер в психоневрологии

© Ю.Е. ШИЛОВ, И.И. МИРОШНИЧЕНКО

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Резюме

Важность поиска предикторов или маркеров развития неврологической и психической патологии, а также методов ее профилактики, лечения и ранней диагностики не вызывает сомнений. Одним из возможных биомаркеров является уровень неоптерина в биологических жидкостях организма. Повышенное содержание неоптерина в биологических жидкостях (например, в сыворотке, цереброспинальной жидкости или моче) было установлено при разных заболеваниях, в патогенезе которых определенную роль играют клеточные иммунные реакции. В ряде работ была показана высокая диагностическая и прогностическая значимость показателей уровня неоптерина. Данные, представленные в обзоре, свидетельствуют об актуальности исследования концентраций неоптерина в биологических жидкостях организма у пациентов с психическими заболеваниями для разработки диагностических и прогностических тестов или в качестве фармакодинамического маркера действия лекарственных веществ.

Ключевые слова: *неоптерин, биомаркер, воспаление, шизофрения, депрессия, биполярное расстройство, аутизм, кинуренины.*

Информация об авторах:
Шилов Ю.Е — https://orcid.org/0000-0001-9301-2294; e-mail: shilov.biochem@gmail.com
Мирошниченко И.И. — https://orcid.org/0000-0003-4950-5336
Автор, ответственный за переписку: Шилов Юрий Евгеньевич — e-mail: shilov.biochem@gmail.com

Как цитировать:
Шилов Ю.Е., Мирошниченко И.И. Неоптерин как потенциальный биомаркер в психоневрологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(10):125–129. https://doi.org/10.17116/jnevro2020120101125

Neopterin as a potential biomarker in neuropsychiatry

© YU.E. SHILOV, I.I. MIROSHNICHENKO

Mental Health Research Center, Moscow, Russia

Abstract

The importance of finding predictors or biomarkers of neuropsychiatric pathology, as well as methods of its prevention, treatment and early diagnosis is beyond question. The level of neopterin in body fluids is one of the possible biomarkers. Increased levels of neopterin in biological fluids (e.g., serum, cerebrospinal fluid or urine) are closely associated with various diseases associated with cellular immune response. The data presented in the review indicate the relevance of the study of neopterin concentrations in body fluids in patients with mental illness for the development of diagnostic and prognostic tests or as a pharmacodynamic marker of drug action.

Keyword: *neopterin, biomarker, inflammation, schizophrenia, depression, bipolar disorder, autism, kynurenines.*

Information about the authors:
Shilov Yu.E. — https://orcid.org/0000-0001-9301-2294; e-mail: shilov.biochem@gmail.com
Miroshnichenko I.I. — https://orcid.org/0000-0003-4950-5336
Corresponding author: Shilov Yu.E. — e-mail: shilov.biochem@gmail.com

To cite this article:
Shilov YuE, Miroshnichenko II. Neopterin as a potential biomarker in neuropsychiatry. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(10):125–129. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2020120101125

Не вызывает сомнений целесообразность поиска предикторов или маркеров развития неврологических и психических заболеваний, а также методов их ранней диагностики, лечения и профилактики [1]. Среди потенциальных биомаркеров выделяют мозговой нейротрофический фактор [2], тромбоцитарный серотонин [3], N-ацетиласпартат [4], гомоцистеин [5]. Одним из возможных биомаркеров является также неоптерин (НЕО).

НЕО — промежуточный продукт биосинтеза тетрагидробиоптерина (ВН4), важнейшего кофермента, участвующего в ряде биохимических реакций в организме, а также индикатор клеточного иммунного ответа. НЕО обладает высокой биологической и химической инертностью, и его определение в биологических жидкостях организма позволяет оценить общее состояние иммунной системы. Поскольку в последние годы одним из главных патогенетических звеньев в развитии психических заболеваний считают хроническое системное воспаление, в частности нейровоспаление [6], то можно предполагать высокий потенциал НЕО в качестве биомаркера в психиатрии.

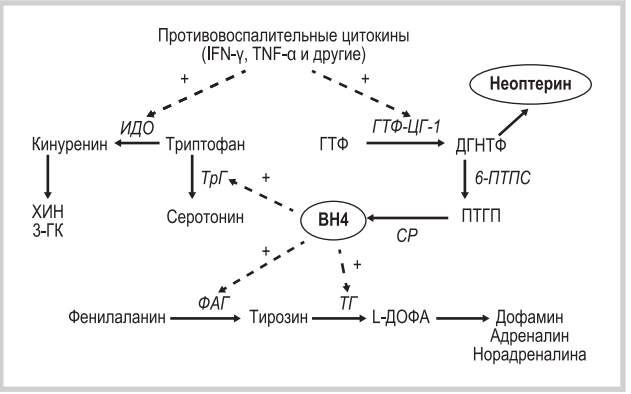
НЕО — продукт метаболизма пуринового нуклеозида гуанозинтрифосфата (ГТФ). Биотрансформация ГТФ происходит последовательно с участием ферментов гуанозинтрифосфат-циклогидроксилазы-1 (ГТФ-ЦГ-1), 6-пируоил-тетрагидробиоптеринсинтазы (6-ПТПС) и сепиаптеринредуктазы (СР). Основной продукт этих превращений — ВН4 — важнейший кофактор нескольких монооксигеназ, таких как фенилаланин 4-гидроксилаза, тирозин 3-гидроксилаза, триптофан 5-гидроксилаза, участвующих в синтезе нейротрансмиттеров: дофамина, норадреналина, адреналина, серотонина [7] **(см. рисунок)**. Кроме того, ВН4 необходим для оптимального функционирования NO-синтаз — группы ферментов, ответственной за продукцию радикала оксида азота (NO) из аргинина [8, 9]. НЕО продуцируется активированными моноцитами/макрофагами после стимуляции интерфероном-γ (ИФН-γ), секретируемым активированными Т-лимфоцитами [10]. При активации интерфероном-γ индуцируется первый фермент в синтезе ВН4 — ГТФ-ЦГ-1. Однако в связи с существенно более низкой активностью фермента 6-ПТПС в макрофагах человека происходит накопление неоптерина [11].

Установлено, что повышенное содержание НЕО в биологических жидкостях организма (в сыворотке крови, спинномозговой жидкости, моче) имеет место при разных заболеваниях, в патогенезе которых определенную роль играют иммунные клеточные реакции [12—14]. К таким заболеваниям относятся вирусные заболевания и инфекции, обусловленные внутриклеточными бактериями и паразитами, аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, злокачественные новообразования, реакции отторжения трансплантированных органов, лейкодистрофия с поражением белого вещества мозга, соматизированные депрессивные расстройства, нейродегенеративные заболевания и др. Повышенный уровень НЕО рассматривается также как один из факторов риска возникновения когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера [15].

Содержание неоптерина в крови здоровых варьирует в зависимости от возраста, пристрастия к курению, артериального давления и индекса массы тела [16].

В настоящее время принято считать, что хроническое системное воспаление играет большую роль в патогенезе таких психических заболеваний, как депрессия [17, 18], шизофрения [19], биполярное расстройство [20], расстройства аутистического спектра [21, 22]. В связи с этим следует принимать во внимание, что хроническая активация иммунной системы влияет на биосинтез нейротрансмиттеров иначе, чем острое воспаление. Согласно одному из механизмов, длительное формирование активных форм кислорода, таких как супероксид-анион (O_2^-), истощает антиоксидантные системы, в том числе ВН4. Содержание ВН4 снижается, вследствие чего нарушается функционирование ВН4-зависимых ферментов, что способствует снижению синтеза дофамина, норадреналина, адреналина и серотонина. Кроме того, NO, продуцируемый NO-синтазами, коферментом которых является ВН4, оказывает ингибирующее действие на еще один важный фермент, задействованный при психопатологиях, — индоламин 2,3-диоксигеназу (ИДО) — скорость-лимитирующий фермент кинуренинового пути метаболизма триптофана. При дефиците ВН4 снижается ингибирующее влияние оксида азота на фермент ИДО, что вместе с повышением экспрессии этого фермента провоспалительными цитокинами способствует активации кинуренинового пути, повышенной продукции нейротоксических метаболитов кинуренина, таких как хинолиновая кислота (ХИН) и 3-гидроксикинуренин (3-ГК), а также снижению доступности триптофана для синтеза серотонина [23]. Поэтому уровень НЕО может служить индикатором дефицита моноаминергической системы, приводящего к нарушению моноаминергической нейротрансмиссии, являющейся важным компонентом в механизме развития неврологической и психической патологии.

Большой интерес представляют результаты исследований, показывающие связь генетических особенностей ферментов биосинтеза ВН4 с психическими заболеваниями, особено в аспекте выбора наиболее эффективной фармакотерапии. В серотонинергических нейронах содержание ВН4 строго регулируется специальным белком — обратным регулятором ГТФ-ЦГ-1. В одном из исследований [24] была выявлена связь двух однонуклеотидных полиморфизмов промотора гена этого белка с более выраженным клиническим ответом на селективный ингибитор обратного захвата серотонина флуоксетин по сравнению с действием трициклического антидепрессанта — нортриптили-



Метаболические пути с участием птеринов.
IFN-γ — интерферон-γ; TNF-α — фактор некроза опухоли α, ИДО — индоламин 2,3-диоксигеназа; ТрГ — триптофан 5-гидроксилаза; ГТФ-ЦГ-1 — гуанозинтрифосфат-циклогидроксилаза-1; 6-ПТПС — 6-пируоил-тетрагидробиоптеринсинтаза; СР — сепиаптеринредуктаза; ФАГ — фенилаланин 4-гидроксилаза; ТГ — тирозин 3-гидроксилаза; ХИН — хинолиновая кислота; 3-ГК — 3-гидроксикинуренин; ГТФ — гуанозинтрифосфат; ДГНТФ — 7,8-дигидронеоптерин-трифосфат; ПТГП — 6-пируоил-тетрагидроптерин; ВН4 — тетрагидробиоптерин; L-ДОФА — диоксифенилаланин.

Metabolic pathways involving pterines.
IFN-γ — interferon-γ; TNF-α — tumor necrosis factor α, ИДО — indoleamine 2,3-dioxygenase; TPH — tryptophan 5-hydroxylase; GCH1 — GTP-cyclohydrolase-1; PTPS — 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase; SR — sepiapterin reductase; PAH— phenylalanine hydroxylase; TH — tyrosine hydroxylase; QUIN — quinolinic acid; 3-HK — 3-hydroxykynurenine; GTP — guanosine triphosphate; NH2TP — 7,8-Dihydroneopterin triphosphate; 6PTP — 6-pyruvoyl-tetrahydropterin; BH4 — tetrahydrobiopterin; L-DOPA — L-dihydroxyphenylalanine.

на. В другом исследовании [25] эти же авторы обнаружили два однонуклеотидных полиморфизма промотора гена CP, которые связаны с биполярным расстройством и, кроме того, лучшей реакцией больных на лечение антидепрессантами из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

Существует ряд исследований, касающихся связи HEO с аффективной патологией. В одном из исследований [26] была установлена связь повышенного уровня HEO с тяжестью депрессии [26]. В другой работе [27] у пациентов, которые перенесли два депрессивных эпизода и более, его уровень был выше, чем у пациентов с первым приступом и здоровых. Есть также данные о том, что повышенный уровень HEO является предиктором развития депрессии в течение 6 мес после ишемического инсульта [28]. Кроме того, в одной из работ [29] была установлена связь уровня HEO с тяжестью мании при биполярном расстройстве у мужчин.

Заслуживает внимания ряд работ, посвященных исследованию уровня HEO у больных шизофренией. В одном из них [30] был измерен уровень HEO в сыворотке крови у больных шизофренией в стадии обострения заболевания и периоде ремиссии. У пациентов был выявлен достоверно более высокий уровень HEO по сравнению со здоровыми как в период обострения, так и после улучшения психического состояния. При этом уровни HEO у пациентов, принимавших и не принимавших нейролептики, после клинического улучшения достоверно не различались. Уровень HEO в периоде клинической ремиссии отрицательно коррелировал с выраженностью психопатологических симптомов по шкале PANSS и положительно — с лечением нейролептиками в острой стадии заболевания. Важно, что в этом исследовании было исключено влияние инфекционных заболеваний и аутоиммунной патологии. В другой работе [31] сывороточный HEO, суммарное количество антиоксидантов нитритов и тиолов определялись у пациентов с шизофренией до и после лечения. Уровень HEO у пациентов до лечения был достоверно выше, чем у здоровых. После лечения нейролептиками имели место снижение уровня HEO и повышение содержания антиоксидантов. Имеется также исследование [32], в котором была ретроспективно выбрана группа больных шизофренией и аффективным расстройством, у которых отсутствовали какие-либо клинические и нейрохимические проявления воспаления. Пациентов сравнивали по уровню HEO в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и показателям функции гемато-цереброспинального барьера. Исследование показало, что уровень HEO в ЦСЖ не коррелирует с дисфункцией гемато-цереброспинального барьера, в связи с чем было высказано предположение, что HEO поступает в ЦСЖ из мозга (допускают, что повышение уровня HEO в ЦСЖ связано с активацией микроглии).

Есть еще группа заболеваний, патогенез которых связывают с активацией клеточного иммунитета. Речь идет об аутизме — хроническом расстройстве, возникающем вследствие нарушения развития головного мозга. Поскольку HEO является индикатором активации клеточного иммунного ответа, возникли предположения, что изменения уровня HEO могут иметь в этих случаях диагностическую значимость. В одном из исследований [33] повышение уровня HEO в сыворотке крови в группе пациентов с аутизмом было подтверждено.

Что касается нейродегенеративных заболеваний, то в этом отношении привлекают внимание данные, относящиеся к болезни Альцгеймера (БА). Установлено, что повышение уровня HEO является одним из факторов риска возникновения когнитивных нарушений при БА. Даже на ранних стадиях пациенты с БА имеют достоверно более высокий уровень HEO в плазме крови, чем индивидуумы с синдромом мягкого когнитивного снижения и здоровые. Кроме того, была выявлена статистически значимая корреляция между уровнем HEO и уровнями IFN-γ и IL-6 [14]. Более того, имеются данные, что уровень HEO в сыворотке повышается по мере прогрессирования заболевания и отрицательно коррелирует с показателями по шкале когнитивной оценки *CERAD* (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) [15].

Особый интерес представляет способность HEO отражать фармакокинетику стимуляторов иммунного эффекта при их поступлении в организм человека. Проведено пилотное исследование кинетики интерферона-α в образцах сыворотки крови человека, после однократного подкожного введения иммобилизованной формы при поэтапной эскалации доз от 0,7 до 2,0 мкг/кг. Установлен линейный характер фармакокинетики в изученном диапазоне, что выражается в возрастании величин площади под фармакокинетической кривой и максимальной концентрации интерферона-α, пропорциональной увеличению дозы препарата. Параллельно в полученных образцах измерялся уровень HEO. Базальный уровень HEO (до введения интерферона) составлял в среднем 4,9±0,7 нмоль/л. В дальнейшем происходило дозозависимое увеличение концентрации HEO до 33,2±0,7 нмоль/мл при верхней дозе интерферона-α, после чего происходило моноэкспоненциальное снижение концентрации HEO до первоначальных значений. Сходные результаты были получены при изучении кинетики конъюгатов интерферона с полиэтиленгликолем [34]. Приведенные данные свидетельствуют, что HEO может служить суррогатным биомаркером фармакокинетики экзогенных интерферонов и, возможно, иных препаратов, стимулирующих клеточный иммунитет. Кроме того, есть потенциал использования его в качестве кинетического маркера при лечении психических заболеваний. Еще одним приложением для использования HEO служит фармакодинамический мониторинг в том случае, если лекарственная процедура носит немедикаментозный характер. В качестве примера можно упомянуть измерения содержания HEO в ЦСЖ при электросудорожной терапии депрессии [35].

Представленные в обзоре данные свидетельствуют об актуальности исследования содержания HEO в биологических жидкостях организма у пациентов с психическими заболеваниями для разработки диагностических и прогностических тестов или в качестве фармакодинамического маркера действия лекарственных веществ. Измерение HEO в крови более предпочтительно по причине малой болезненности процедуры отбора пробы по сравнению с измерением в ЦСЖ. Различия в содержании HEO в сыворотке и плазме крови в среднем составляет 5,2 нмоль/л. Концентрации HEO в ЦСЖ несколько ниже, чем в сыворотке и плазме крови [36]. Нормальные значения и верхние пределы зависят от возраста [16].

Наиболее распространенные методы для измерения HEO в биологических образцах — радиоиммунный анализ (РИА), иммуноферментный (ИФА) анализ и высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ). Методы определения с помощью РИА и ВЭЖХ хорошо корре-

лируют, и метод РИА успешно используется на практике для рутинного определения больших серий образцов сыворотки [37, 38]. Однако наибольший интерес представляют методы с использованием тандемной хромато-масс-спектрометрией [39, 40]. Они не только обладают высокой чувствительностью и селективностью, но и позволяют определять в одной пробе несколько веществ, включая эндогенные и лекарственные вещества. В психиатрии актуальным является является одновременное определение концентраций лекарственных веществ (например, антидепрессанты, нейролептики), НЕО, а также нейротоксических и нейропротекторных метаболитов кинуренинового пути метаболизма триптофана.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мирошниченко И.И. *Рациональное дозирование лекарственных средств*. Практическое руководство. М.: Издательство «Медицинское информационное агентство»; 2011.
Miroshnichenko II. *Ratsional'noe dozirovanie lekarstvennykh sredstv*. Prakticheskoe rukovodstvo. M.: Izdatel'stvo «Meditsinskoe informatsionnoe agenstvo»; 2011. (In Russ.).
2. Peng S, Li W, Lv L, Zhang Z, Zhan X. BDNF as a biomarker in diagnosis and evaluation of treatment for schizophrenia and depression. *Discovery Medicine*. 2018;26(143):127-136.
https://www.discoverymedicine.com/Shiyong-Peng/2018/10/bdnf-as-biomarker-in-diagnosis-and-treatment-for-schizophrenia-and-depression
3. Безруков М.В., Шилов Ю.Е., Шестакова Н.В., Клюшник Т.П. Биологическая оценка выраженности депрессии: новый метод определения концентрации тромбоцитарного серотонина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(8):51-57.
Bezrukov MV, Shilov IuE, Shestakova NV, Kliushnik TP. The biological evaluation of depression severity: a novel method for the determination of platelet serotonin concentration. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(8):51-57.
https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/8/031997-7298201488/annotation
4. Баймеева Н.В., Мирошниченко И.И. N-ацетиласпартат — биомаркер психических и неврологических нарушений. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(8):94-98.
Baymeeva NV, Miroshnichenko II. N-acetylaspartate is a biomarker of psychiatric and neurological disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(8):94-98. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro20151158194-98
5. Яковлева О.Б., Сафарова Т.П., Мирошниченко И.И., Платова А.И. Гомоцистеин при депрессии позднего возраста. *Психиатрия*. 2015;66(2):29-36.
Yakovleva OB, Safarova TP, Miroshnichenko II, Platova AI. Gomotsistein pri depressii pozdnego vozrasta. *Psikhiatriya*. 2015;66(2):29-36. (In Russ.).
https://www.journalpsychiatry.com/jour/article/view/28?locale=ru_RU
6. Buckley PF. Neuroinflammation and Schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep*. 2019;21(8):72.
https://doi.org/10.1007/s11920-019-1050-z
7. Nardecchia F, Chiarotti F, Carducci C, Santagata S, Valentini G, Angeloni A, Blau N, Leuzzi V. Altered tetrahydrobiopterin metabolism in patients with phenylalanine hydroxylase deficiency. *Eur J Pediatr*. 2017;176(7):917-924.
https://doi.org/10.1007/s00431-017-2932-x
8. Werner ER, Blau N, Thony B. Tetrahydrobiopterin: biochemistry and pathophysiology. *Biochem J*. 2011;438:397-414.
https://doi.org/10.1042/BJ20110293
9. Свиридов Е.А., Телегина Т.А. Неоптерин и его восстановленные формы: биологическая роль и участие в клеточном иммунитете. *Успехи биологической химии*. 2005;45:355-390.
Sviridov EA, Telegina TA. Neopterin i ego vosstanovlennye formy: biologicheskaya rol' i uchastie v kletochnom immunitete. *Uspekhi biologicheskoi Khimii*. 2005;45:355-390. (In Russ.).
https://www.fbras.ru/wp-content/uploads/2017/10/sviridov.pdf
10. Michalak L, Bulska M, Strząbała K, Szcześniak P. Neopterin as a marker of cellular immunological response. *Postepy Hig Med Dosw*. 2017;71(1):727-736.
https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.3851
11. Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D. Neopterin as a marker for immune system activation. *Curr Drug Metab*. 2002;3(2):175-187.
https://doi.org/10.2174/1389200024605082
12. Isci Bostanci E, Ugras Dikmen A, Girgin G, Gungor T, Baydar T, Nuri Danisman A. A New Diagnostic and Prognostic Marker in Endometrial Cancer. *Neopterin Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(4):754-758.
https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000952
13. Carey BS, Jain R, Adams CL, Wong KY, Shaw S, Tse WY, Kaminski ER. Serum neopterin as an indicator of increased risk of renal allograft rejection. *Transpl Immunol*. 2013;28(2-3):81-85.
https://doi.org/10.1016/j.trim.2013.02.001
14. Parker DC, Mielke MM, Yu Q, Rosenberg PB, Jain A, Lyketsos CG, Fedarko NS, Oh ES. Plasma neopterin level as a marker of peripheral immune activation in amnestic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013;28(2):149-154.
https://doi.org/10.1002/gps.3802
15. Blasko I, Knaus G, Weiss E, Kemmler G, Winkler C, Falkensammer G, Griesmacher A, Würzner R, Marksteiner J, Fuchs D. Cognitive deterioration in Alzheimer's disease is accompanied by increase of plasma neopterin. *J Psychiatr Res*. 2007;41(8):694-701.
https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.02.001
16. Schennach H, Murr C, Gächter E, Mayersbach P, Schönitzer D, Fuchs D. Factors influencing serum neopterin concentrations in a population of blood donors. *Clin Chem*. 2002;48(4):643-645.
https://clinchem.aaccjnls.org/content/48/4/643
17. Müller N. Immunology of major depression. *Neuroimmunomodulation*. 2014;21(2-3):123-130.
https://doi.org/10.1159/000356540
18. Kalkman HO, Feuerbach D. Antidepressant therapies inhibit inflammation and microglial M1-polarization. *Pharmacol Ther*. 2016;163:82-93.
https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.04.001
19. Müller N, Weidinger E, Leitner B, Schwarz MJ. The role of inflammation in schizophrenia. *Front Neurosci*. 2015;9:372.
https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00372
20. Anderson G, Maes M. Bipolar disorder: role of immune-inflammatory cytokines, oxidative and nitrosative stress and tryptophan catabolites. *Curr Psychiatry Rep*. 2015;17(2):8.
https://doi.org/10.1007/s11920-014-0541-1
21. Cristiano C, Lama A, Lembo F, Mollica MP, Calignano A, Mattace Raso G. Interplay Between Peripheral and Central Inflammation in Autism Spectrum Disorders: Possible Nutritional and Therapeutic Strategies. *Front Physiol*. 2018;9:184.
https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00184
22. Клюшник Т.П., Андросова Л.В., Зозуля С.А., Отман И.Н., Никитина В.Б., Ветлугина Т.П. Сравнительный анализ воспалительных маркеров при эндогенных и непсихотических психических расстройствах. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018;99(2):64-69.
Klyushnik TP, Androsova LV, Zozulya SA, Otman IN, Nikitina VB, Vetlugina TP. Sravnitel'nyi analiz vospalitel'nykh markerov pri endogennykh i nepsikhoticheskikh psikhicheskikh rasstroistvakh. *Sibirskii Vestnik Psikhiatrii i Narkologii*. 2018;99(2):64-69. (In Russ.).
https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-64-69
23. Vancassel S, Capuron L, Castanon N. Brain Kynurenine and BH4 Pathways: Relevance to the Pathophysiology and Treatment of Inflammation-Driven Depressive Symptoms. *Front Neurosci*. 2018;12:499.
https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00499
24. McHugh PC, Joyce PR, Deng X, Kennedy MA. A polymorphism of the GTP-cyclohydrolase I feedback regulator gene alters transcriptional activity and may affect response to SSRI antidepressants. *Pharmacogenomics J*. 2011;11(3):207-213.
https://doi.org/10.1038/tpj.2010.23

25. McHugh PC, Joyce PR, Kennedy MR. Polymorphisms of sepiapterin reductase gene alter promoter activity and may influence risk of bipolar disorder. Pharmacogenet. *Genomics.* 2009;19(5):330-337.
26. Kalkman HO, Feuerbach D. Antidepressant therapies inhibit inflammation and microglial M1-polarization. *Pharmacol Ther.* 2016;163:82-93. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.04.001
27. Celik C, Erdem M, Cayci T, Ozdemir B, Ozgur Akgul E, Kurt YG, Yaman H, Isintas M, Ozgen F, Ozsahin A. The association between serum levels of neopterin and number of depressive episodes of major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010;34(2):372-375. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.01.002
28. Tang CZ, Zhang YL, Wang WS, Li WG, Shi P. Elevated Serum Levels of Neopterin at Admission Predicts Depression After Acute Ischemic Stroke: a 6-Month Follow-Up Study. *Mol Neurobiol.* 2016;53(5):3194-3204. https://doi.org/10.1007/s12035-015-9220-4
29. Millett CE, Mukherjee D, Reider A, Can A, Groer M, Fuchs D, Postolache TT, Kelleher SL, Saunders EFH. Peripheral zinc and neopterin concentrations are associated with mood severity in bipolar disorder in a gender-specific manner. *Psychiatry Res.* 2017;255:52-58. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.05.022
30. Korte S, Arolt V, Peters M, Weitzsch C, Rothermundt M, Kirchner H. Increased serum neopterin levels in acutely ill and recovered schizophrenic patients. *Schizophr Res.* 1998;32(1):63-67. https://doi.org/10.1016/s0920-9964(98)00037-1
31. Chittiprol S, Venkatasubramanian G, Neelakantachar N, Babu SV, Reddy NA, Shetty KT, Gangadhar BN. Oxidative stress and neopterin abnormalities in schizophrenia: a longitudinal study. *J Psychiatr Res.* 2010;44(5):310-313. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.09.002
32. Kuehne LK, Reiber H, Bechter K, Hagberg L, Fuchs D. Cerebrospinal fluid neopterin is brain-derived and not associated with blood-CSF barrier dysfunction in non-inflammatory affective and schizophrenic spectrum disorders. *J Psychiatr Res.* 2013;47(10):1417-1422. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.05.027
33. Bodur S, Ceylan MF, Iseri E, Sener S, Yucel AA. Serum neopterin levels in patients with autism. *International Journal of Developmental Disabilities.* 2014;60(2):109-115. https://doi.org/10.1179/2047387713Y.0000000029
34. Garcia Garcia I, González-Delgado CA, Valenzuela-Silva CM, Díaz-Machado A, Cruz-Díaz M, Nodarse-Cuní H, Pérez-Pérez O, Bermúdez-Badell CH, Ferrero-Bibilonia J, Páez-Meireles R, Bello-Rivero I, Castro-Odio FR, López-Saura PA. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of two «pegylated» interferon alpha-2 formulations in healthy male volunteers: a randomized, crossover, double-blind study. *BMC Pharmacology.* 2010;10:15-25. https://doi.org/10.1186/1471-2210-10-15
35. Kranaster L, Hoyer C, Aksay SS, Bumb JM, Müller N, Zill P, Schwarz MJ, Moll N, Lutz B, Bindila L, Zerr I, Schmitz M, Blennow K, Zetterberg H, Haffner D, Leifheit-Nestler M, Ozbalci C, Janke C, Thiel M, Sartorius A. Biomarkers for Antidepressant Efficacy of Electroconvulsive Therapy: An Exploratory Cerebrospinal Fluid Study. *Neuropsychobiology.* 2019;77(1):13-22. https://doi.org/10.1159/000491401
36. Hagberg L, Dotevall L, Norkrans G, Wachter H, Fuchs D. Cerebrospinal fluid neopterin concentrations in central nervous system infection. *J Infect Dis.* 1993;168:1285-1288. https://doi.org/10.1093/infdis/168.5.1285
37. Hammerer-Lercher A, Moser C, Leichtfried V, Schobersberger W, Griesmacher A, Fuchs D. Comparison of a commercial urinary neopterin radioimmunoassay with high performance liquid chromatography. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50(6):1075-1078. https://doi.org/10.1515/cclm-2011-0861
38. Krcmova L, Solichova D, Melichar B, Kasparova M, Plisek J, Sobotka L, Solich P. Determination of neopterin, kynurenine, tryptophan and creatinine in human serum by high throuput HPLC. *Talanta.* 2011;85(3):1466-1471. https://doi.org/10.1016/j.talanta.2011.06.027
39. Fuertig R, Ceci A, Camus SM, Bezard E, Luippold AH, Hengerer B. LC-MS/MS-based quantification of kynurenine metabolites, tryptophan, monoamines and neopterin in plasma, cerebrospinal fluid and brain. *Bioanalysis.* 2016;8(18):1903-1917. https://doi.org/10.4155/bio-2016-0111
40. Whiley L, Nye LC, Grant I, Andreas N, Chappell KE, Sarafian MH, Misra R, Plumb RS, Lewis MR, Nicholson JK, Holmes E, Swann JR, Wilson ID. Ultrahigh-Performance Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry with Electrospray Ionization Quantification of Tryptophan Metabolites and Markers of Gut Health in Serum and Plasma-Application to Clinical and Epidemiology Cohorts. *Anal Chem.* 2019;91(8):5207-5216. https://doi.org/10.1021/acs.analchem.8b05884

Поступила 01.11.2019
Received 01.11.2019
Принята к печати 26.06.2020
Accepted 26.06.2020