

ОЦЕНКА УРОВНЯ НЕОПТЕРИНА И ИНТЕРФЕРОНА- γ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ БРУЦЕЛЛЁЗОМ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ

Саркисян Н. С. ORCID ID 0000-0003-3512-5738

Федеральное казённое учреждение здравоохранения «Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора», Ставрополь, Российская Федерация, e-mail: nyshik25@yandex.ru

Неоптерин – маркер, синтезируемый клетками моноцитарно-макрофагального звена иммунной системы под действием интерферона-гамма. Оценка его уровня при бруцеллёзной инфекции на фоне незавершенного фагоцитоза, длительной персистенции имеет важное патогенетическое значение и свидетельствует о формировании системного воспаления. Цель исследования: определение уровня белка острой фазы воспаления (неоптерина) и цитокина – интерферон-гамма в сыворотке крови больных острым бруцеллёзом до и после проведения антибиотикотерапии. Материалы и методы исследования. Исследован биоматериал (сыворотка крови) от больных с диагнозом острый бруцеллёз, (n=32), находящихся на стационарном лечении в инфекционной больнице. В контрольную группу были включены 20 человек, не переболевших бруцеллёзом и не вакцинированных против этой инфекции. Методом иммуноферментного анализа проведено определение уровня интерферона-гамма, неоптерина в сыворотке крови. Результаты исследования. Повышение концентраций неоптерина и интерферона-гамма в сыворотке крови больных острым бруцеллёзом, является объективным отражением активации клеточного звена иммунитета; персистенция внутриклеточного патогена индуцирует данные изменения. Заключение. Полученные данные демонстрируют высокую информативность данных маркеров в оценке системного воспаления, прогноза течения и лечения бруцеллёзной инфекции.

Ключевые слова: бруцеллёз, неоптерин, интерферон-гамма, системный воспалительный ответ.

Благодарности: Автор выражает благодарность Голубь О. Г., заведующему отделением по диагностике, лечению и экспертизе профпатологии бруцеллёза, врачу-инфекционисту ГБУЗ СК «Городская клиническая больница № 2» г. Ставрополя за возможность исследовать клинический материал от больных острым бруцеллёзом.

ASSESSMENT OF NEOPTERIN AND INTERFERON- γ LEVELS IN PATIENTS WITH ACUTE BRUCELLOSIS DURING THERAPY

Sarkisyan N. S. ORCID ID 0000-0003-3512-5738

Federal State Institution of Health Care "Stavropol Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor", Stavropol, Russian Federation, e-mail: nyshik25@yandex.ru

Neopterin is a marker synthesized by cells of the monocyte-macrophage component of the immune system under the influence of interferon-gamma. Assessing its level during brucellosis infection with incomplete phagocytosis and prolonged persistence is of great pathogenetic importance and indicates the development of systemic inflammation. Study objective: To determine the levels of the acute-phase reactant protein (neopterin) and the cytokine interferon-gamma in the serum of patients with acute brucellosis before and after antibiotic therapy. Materials and methods: Biomaterial (blood serum) from patients diagnosed with acute brucellosis (n=32) undergoing inpatient treatment at an infectious diseases hospital was analyzed. The control group included 20 individuals who had not had brucellosis and were not vaccinated against this infection. Serum interferon-gamma and neopterin levels were determined using enzyme-linked immunosorbent assay. Results. Increased serum neopterin and interferon-gamma concentrations in patients with acute brucellosis objectively reflect activation of cellular immunity; persistence of the intracellular pathogen induces these changes. Conclusion. The obtained data demonstrate the high informative value of these markers in assessing systemic inflammation, prognosing the course, and treating brucellosis infection.

Keywords: brucellosis, neopterin, interferon-gamma, systemic inflammatory response.

Acknowledgements: The author expresses gratitude to O. G. Golub, head of the department for diagnostics, treatment and examination of occupational pathology of brucellosis, infectious disease specialist of the State Budgetary Healthcare Institution of the Stavropol Territory "City

Введение

Системное воспаление и эндогенная интоксикация являются ключевыми компонентами течения бруцеллёзной инфекции [1].

В ответ на воспаление в макроорганизме синтезируются «острофазовые реактанты» - неспецифические белки, по которым можно оценить тяжесть и прогноз заболевания [2].

В клинической практике неоптерин признан чувствительным и стабильным маркером активации клеточного звена иммунной системы, а его концентрация в биологических жидкостях отражает выраженность системного воспалительного ответа. Многообразие клинических проявлений и индивидуальные особенности физиологических и патологических реакций организма определяют сложность изучения патогенетических механизмов бруцеллёза. Бруцеллёз системное заболевание, особенностью патогенеза которого является длительная персистенция, что определяет риск хронического течения инфекционного процесса.

Неоптерин – биомаркер, синтезируемый макрофагами и моноцитами под действием интерферона гамма [3]. Уровень неоптерина в плазме крови и моче определяется активацией макрофагов, сопровождающейся образованием 7,8-дигидронеоптерина с его последующим окислением до неоптерина [4]. В исследовании [5] отмечено, что средняя концентрация неоптерина в сыворотке крови у здоровых доноров составляла 5,26 нмоль/л.

В научной литературе показано изучение неоптерина как маркера воспаления при различных аутоиммунных и инфекционных заболеваниях [6, 7]. Его концентрация в сыворотке крови служит индикатором степени активации клеточного иммунитета и может использоваться для прогнозирования течения бруцеллёза и оценки эффективности терапии [8].

В исследовании [9] установлено, что у пациентов с бруцеллёзом в ранний период заболевания отмечается значительное повышение уровня неоптерина, значение медианы – 9.26 ng/L. Это отражает воспалительную реакцию, обусловленную изменениями клеточного иммунитета при бруцеллёзе.

Неоптерин и хитотриозидаза рассматриваются как новые маркеры для мониторинга состояния пациентов с воспалительными заболеваниями, в том числе бруцеллёзом [8]. Их совместное определение может быть полезно для динамического наблюдения и оценки эффективности лечения.

Показано, что при бруцеллёзе у человека значительно повышаются уровни С-реактивного белка, sCD14 и неоптерина в сыворотке крови. Эти маркеры, как по отдельности, так и в комбинации, могут использоваться для мониторинга результатов терапии [10].

В исследовании [11] отмечено, что неоптерин маркер воспаления и окислительного стресса при атеросклерозе, сердечно-сосудистых и ревматических заболеваниях.

Интерферон-гамма (ИФН- γ) стимулирует продукцию неоптерина макрофагами. При системном воспалительном ответе отмечается прямая связь повышения уровня неоптерина с ИФН- γ [12].

Анализ научной литературы [13, 14] показал, что мониторинг уровня неоптерина имеет важное значение в оценке тяжести течения бруцеллёза.

Цель исследования – определение уровня белка острой фазы воспаления (неоптерина) и цитокина (ИФН- γ) в сыворотке крови больных острым бруцеллёзом до и после проведения антибиотикотерапии.

Материал и методы исследования

Исследован клинический материал (сыворотка крови) от 32 пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом острый бруцеллёз (результаты серологических реакций: реакция Райта 1:100 и выше, реакция Хеддельсона резко положительна, методом иммуноферментного анализа (ИФА) обнаружены антитела класса IgM к возбудителю бруцеллёза).

Согласно методическим указаниям МУ 3.1./4.2.4145-25 [15] для диагностики бруцеллёза рекомендуется проводить комплексное исследование биоматериала с применением не менее 3-4-х тестов. Для диагностики острого и подострого бруцеллёза проводятся бактериологические и иммунологические исследования (реакция Райта и Хеддельсона, реакция непрямой гемагглютинации (РНГА) или реакции агглютинации латекса (РАЛ), ИФА). Диагностически значимым является титр 1:100 и выше (положительный результат) в реакции Райта, РНГА, РАЛ; агглютинация не менее 2+ в реакции Хеддельсона, выявление специфических антител к возбудителю бруцеллёза в ИФА.

Биоматериал исследовали до и после проведения комплексной антибактериальной терапии (доксциклин 100 мг 2 раза в день +рифампицин 150 мг 2 капсулы в день), курс 6 недель). Группу контроля составили здоровые доноры (n=20) не переболевшие бруцеллёзом и не вакцинированные против этой инфекции.

Согласно классификации клинических форм бруцеллёза по Г.П. Рудневу (1955) проанализированы выписки из историй болезни, произведён отбор больных бруцеллёзом. Все больные острым бруцеллёзом имели среднюю степень тяжести течения болезни, в фазе компенсации.

Критерии исключения из исследования: острые инфекционные заболевания, обострение тяжелых соматических заболеваний, опухоли любой локализации, аутоиммунные заболевания, диффузные заболевания соединительной ткани. Критерии невключения в исследование: беременность, отказ в подписании добровольного информированного согласия.

Среди обследованных преобладали мужчины, при этом различие показателей в зависимости от пола в обследуемых группах не имело статистической значимости, что позволило объединить их в одну группу без учёта половой принадлежности. Большинство больных (n=23) жители сельской местности, имеющие в наличии личные подсобные хозяйства (уход за скотом, употребление молочной и мясной продукции), и лица из профессиональных групп риска (фермеры, пастухи, доярки). Возраст обследованных находился в диапазоне от 18 до 69 лет. Период выявления и наблюдения за больными острым бруцеллёзом март-ноябрь 2024-2025 гг. Основные клинические проявления бруцеллёза: лихорадка, выраженная потливость, астено-вегетативный синдром (слабость, утомляемость), артралгии, гепатоспленомегалия.

Все обследуемые дали информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство и участие в настоящих исследованиях (согласно Федеральному закону «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» от 21.11.2011 № 323-ФЗ, ред. от 30.12.2021). Клинические исследования одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России (заключение локального этического комитета № 109 от 19 мая 2022).

Работа с клиническим материалом осуществлялась согласно требованиям санитарных правил 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».

Анализ уровня ИФН- γ , неоптерина в сыворотке крови проводился методом твердофазного иммуноферментного анализа. Уровень неоптерина определяли с помощью тест-систем Neopterin ELISA (IBL, Hamburg), в инструкции к тест-системе указана норма неоптерина в сыворотке крови $< 8,7$ нмоль/л. Определение уровня ИФН- γ проводили тест-системой «Вектор-Бест», (Россия). Для доказательства нормальности распределения данных использовали критерий Колмогорова-Смирнова. По t-критерию Стьюдента оценивалась значимость различия средних значений при уровне $p < 0,05$. Для сравнения данных до и после лечения использован парный t-критерий.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ уровня неоптерина до антибиотикотерапии показал повышение относительно данных группы контроля – $15,3 \pm 1,6$ нмоль/л и $3,7 \pm 0,94$ нмоль/л соответственно ($p < 0,05$); после лечения отмечалась тенденция снижения показателя $9,6 \pm 2,3$ нмоль/л ($p < 0,05$).

Значение ИФН- γ в сыворотке крови контрольной группы составило $3,35 \pm 0,6$ пг/мл, у больных острым бруцеллёзом до приёма антибиотиков – $18,22 \pm 5,03$ пг/мл, после завершения курса терапии – $7,99 \pm 2,03$ пг/мл ($p < 0,05$), (табл.1, табл.2, рис. 1, рис.2).

Таблица 1

Концентрация неоптерина и ИФН- γ в сыворотке крови больных острым бруцеллёзом

Исследуемый маркер	Контрольная группа, n=20	Группа больных острым бруцеллёзом, n=32	
		до антибиотикотерапии	после антибиотикотерапии
Неоптерин, нмоль/л	$3,7 \pm 0,94$	$15,3 \pm 1,6^*$	$9,6 \pm 2,3^*$
ИФН- γ , пг/мл	$3,35 \pm 0,6$	$18,22 \pm 5,03^*$	$7,99 \pm 2,03^*$

Примечание: *p – достоверность различий между показателями основной группы и контрольной группы

Составлена автором на основе полученных данных в ходе исследования.

Таблица 2

Исследуемый показатель	До лечения	После лечения	Средняя разница	95% доверительный интервал (ДИ)	Размер эффекта, d
Неоптерин, нмоль/л	$15,3 \pm 1,6$	$9,6 \pm 2,3$	5,7	5,0-6,4	2,85
ИФН- γ , пг/мл	$18,22 \pm 5,03$	$7,99 \pm 2,03$	10,23	8,8-11,6	2,56

Сравнительный анализ исследуемых показателей до и после лечения

Сравнительный анализ выявил статистически значимые различия с большой величиной эффекта для данных показателей, $p < 0,0001$.

Составлена автором на основе полученных данных в ходе исследования.

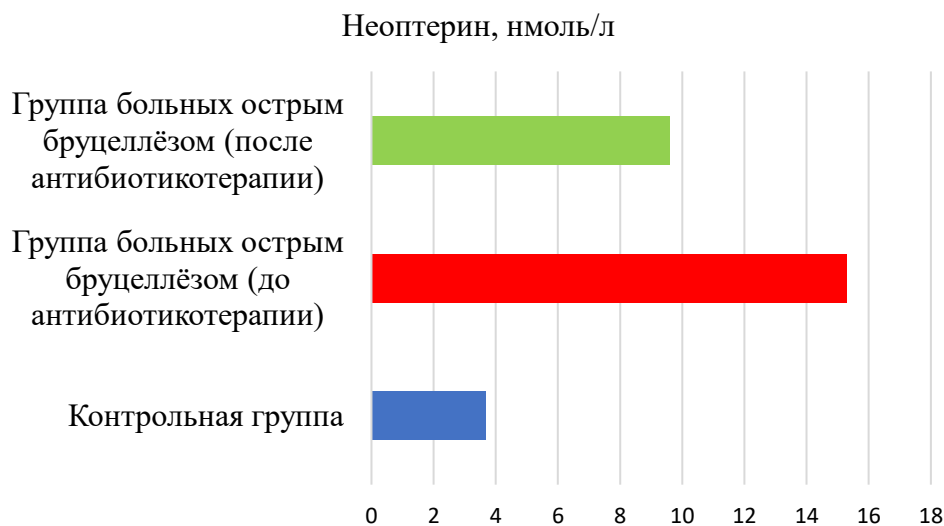


Рис. 1. Концентрация неоптерина в сыворотке крови больных острым бруцеллёзом
Составлен автором на основе полученных данных в ходе исследования

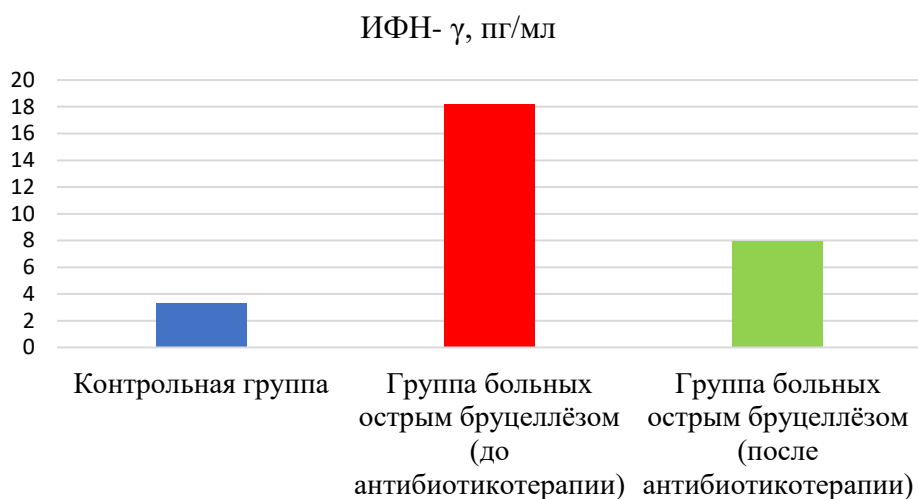


Рис. 2. Концентрация ИФН-γ в сыворотке крови больных острым бруцеллёзом
Составлен автором на основе полученных данных в ходе исследования

Анализ данных свидетельствует о выраженной активации клеточного звена иммунитета у больных с острым бруцеллёзом. Значительное повышение уровня ИФН-γ является закономерным, так как *Brucella spp.* внутриклеточный патоген, выживание и персистенция которого напрямую зависят от способности избегать киллинга внутри фагосом. Инвазия патогена запускает активацию клеточного иммунитета с участием Т-хелперов 1 типа (Th1), ключевым цитокином которого является ИФН-γ. Понижение уровня ИФН-γ после завершения курса антибактериальной терапии указывает на эффективное подавление инфекционного процесса и может отражать снижение воспалительного ответа после терапии.

Динамика данного показателя может служить объективным критерием эффективности проводимого лечения.

Схожая тенденция наблюдается и при анализе концентрации неоптерина. Исходно повышенный уровень этого метаболита по сравнению с контролем подтверждает наличие системного воспалительного ответа. Снижение концентрации данного показателя после антибиотикотерапии свидетельствует о положительной динамике заболевания.

Заключение

На фоне внутриклеточного паразитизма бруцеллы длительно персистируют в макроорганизме, вызывая развитие воспалительных реакций, которые при бруцеллёзной инфекции слабоманифестны. Ввиду относительно длительного, но умеренного воспаления при бруцеллёзе под действием цитокина (ИФН- γ) отмечается повышение концентрации маркера функционального состояния моноцитарно-макрофагального звена иммунной системы (неоптерина). Потенциальная прогностическая роль данных показателей требует отдельного проспективного исследования.

Таким образом, неоптерин и ИФН- γ являются маркерами активности иммунного ответа, запускающими развитие системного воспалительного ответа при остром бруцеллёзе. Определение концентрации неоптерина и ИФН- γ может рассматриваться как дополнительный лабораторный критерий оценки выраженности воспаления при остром бруцеллёзе; клиническая и прогностическая значимость данных показателей требует дальнейшей валидации.

Список литературы

1. Пономаренко Д. Г., Саркисян Н. С., Куличенко А. Н. Патогенез бруцеллеза. Анализ иммунопатологической концепции (материал для подготовки лекции) // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9. № 3. С. 96-105. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-3-96-105.
2. Каргальцева Н. М., Кочеровец В. И., Миронов А. Ю., Борисова О. Ю., Бурбелло А. Т. Маркёры воспаления и инфекция кровотока (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. 2019. Т. 64. № 7. С. 435-442. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-7-435-442.
3. Гладких Р. А., Молочный В. П., Полеско И. В. Неоптерин как современный маркер воспаления // Журнал Детские инфекции. 2016. Т. 15. № 2. С. 19-23. DOI: 10.22627/2072-8107-2016-15-2-19-23.

4. Giese S. P., Baxter-Parker G., Lindsay A. Neopterin, Inflammation, and Oxidative Stress: What Could We Be Missing? // *Antioxidants* (Basel). 2018. Vol. 7. Is. 7. P. 80. DOI: 10.3390/antiox7070080.
5. Dülgeroğlu Y., Ercan M. Biological variation of serum neopterin concentrations in apparently healthy individuals // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2024. Vol. 62. Is. 4. P. 706-712. DOI: 10.1515/cclm-2023-1030.
6. Saghazadeh A., Rezaei N. Elevated neopterin in tuberculosis and co-infection with HIV and the effect of treatment: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression // *Int. Immunopharmacol.* 2022. Vol. 111. P. 109147. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.109147.
7. Mangoni A. A., Zinellu A. A systematic review and meta-analysis of neopterin in rheumatic diseases // *Front Immunol.* 2023. Vol. 14:1271383. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1271383.
8. Coskun O., Oter S., Yaman H., Kilic S., Kurt I., Eyigun C. P. Evaluating the validity of serum neopterin and chitotriosidase levels in follow-up brucellosis patients // *Internal Medicine* 2010. Vol. 49. Is. 12. P. 1111–1118. DOI: 10.2169/internalmedicine.49.3113
9. Zhao Z-J., Li Q., Ma L., Li J-Q. Xu L-Q. The early diagnostic value of serum neopterin and cartilage oligomeric matrix protein for osteoarticular changes among brucellosis patients at an early period // *J. Orthop. Surg. Res.* 2018. Vol. 13. Is. 1. P. 222. DOI: 10.1186/s13018-018-0932-9.
10. Cakan G., Bezirci F. B., Kacka A., Cesur S., Aksaray S., Tezeren D., Saka D., Ahmed K. Assessment of diagnostic enzyme-linked immunosorbent assay kit and serological markers in human brucellosis // *Jpn. J. Infect. Dis.* 2008. Vol. 61. Is. 5. P. 366-70. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18806343/> (дата обращения: 04.04.2026).
11. Zoroddu S., Zinellu A., Carru C., Mangoni A. A. Neopterin in inflammation and oxidative stress // *Adv Clin. Chem.* 2026. Vol. 130. P. 61-98. DOI: 10.1016/bs.acc.2025.10.009.
12. Шервашидзе М. Р., Маглакелидзе Т. А., Барабадзе К. А. Неоптерин – маркер активации макрофагов у детей с заболеваниями респираторной системы // *Вестник современной клинической медицины.* 2019. Т. 12. № 2. С. 62–65. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).62-65.
13. Akbulut H. H., Celik I., Akbulut A., Yuce P., Kiliç S. S. Serum neopterin levels in patients with brucellosis // *J. Infect.* 2005. Vol. 51. Is. 4. P. 281–286. DOI: 10.1016/j.jinf.2004.10.015.
14. Дудина К. Р., Кутателадзе М. М., Знойко О. О., Бокова Н. О., Шутько С. А., Козина А. Н., Огарёв В. В., Ющук Н. Д. Неоптерин - потенциальный диагностический и прогностический маркер при инфекционных заболеваниях // *Казанский медицинский журнал.* 2014. Т. 95. № 6. С. 938-943. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/neopterin-potentsialnyy-diagnosticheskiy-i-prognosticheskiy-markyor-pri-infektsionnyh-zabolevaniyah?ysclid=mnkgnksl5852223601> (дата обращения: 04.04.2026).

15. МУ 3.1/4.2.4145-25 «Эпидемиологический надзор, лабораторная диагностика бруцеллеза и геномный мониторинг бруцелл» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 11 апреля 2025 г.) URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/8c7/8yr3ud4sjox8jgk98hnih1g2kgyjwd24/MU-3.1.-4.2.4145_25.pdf (дата обращения: 27.04.2026).

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Financing: The research was performed without external funding.