

# Влияние экологических факторов на формирование генетических детерминант вирусов и тяжесть клинического течения инфекций у детей

А. В. ДУБОВ

ФГБНУ Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, Красноярск, Россия

Проведен анализ проявления эпидемического процесса и особенностей клиники кори за последние 200 лет. Выявлены особенности формирования генетических детерминант вируса краснухи при низких и высоких температурах культивирования, установлена динамика эпидемического процесса и тяжести клинического течения кори в допрививочный и прививочный периоды в средних широтах Земного шара и в зонах с экстремально высокими и низкими температурами воздуха.

**Ключевые слова:** корь, вирус, эпидемический процесс

## Influence of Ecological Factors on Formation of Viruses' Genetic Determinants and the Severity of Children's Clinical Course of Infections

A. V. Dubov

Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

The analysis of the epidemic process of manifestation and clinical features of measles in the last 200 years has been made and made clear the features of the formation of the genetic determinants of rubella virus at low and high temperatures of cultivation. Moreover epidemic dynamics of the process and the severity of the clinical course of measles in the pre-vaccine and vaccination periods in the middle latitudes of the globe, and in areas with extremely high and low temperatures was established.

**Keywords:** measles, virus, epidemic process

**Контактная информация:** Дубов Александр Владимирович — д.м.н., проф., академик РАЕ, гл.н.с, НИИ медицинских проблем Севера; 660135, Красноярск, ул. Взлетная д.7Д, кв.77; eablagodatskaya@yandex.ru

Dubov Alexander Vladimirovich — Dr Med. Sci., Professor, Main Scientist Researcher of Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Russian Federation; 6600135, Krasnoyarsk, Vzletnaya st. 7D; eablagodatskaya@yandex.ru

УДК 616.9:504.75

Современная концепция патогенеза инфекционных заболеваний [1–2] выдвигает необходимость разработки новой медико-биологической науки — инфектологии, изучающей влияние экологических факторов (природных и антропогенных) на функционирование системы макроорганизм — микроорганизм, взаимодействие компонентов системы в процессе эволюции в череде поколений и вступление их в соответствие с воздействующими экологическими факторами с формированием экологического гомеореза [3].

В основу концепции эволюции патогенеза инфекционных болезней положено учение о воротах возбудителя инфекции, тропном органе и изменчивости. Характер течения, ближайшие и отдаленные исходы определяются воротами проникновения в макроорганизм возбудителя инфекции (путем заражения). Если заражение происходит естественным путем через ротоглотку, дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт или кожный покров, возникает адекватный иммунный ответ, заболевание манифестирует типичными клиническими симптомами, протекает циклично, довольно часто заканчиваясь выздоровлением с формированием полноценного стерильного иммунитета. При смене ворот проникновения в макроорганизм возбудителя инфекции существенно эволюционирует патогенез и клиническое проявление инфекционных болезней.

Взаимодействие между возбудителем инфекции и макроорганизмом приводит к формированию биологической системы макроорганизм — микроорганизм. Эволюция системы макроорганизм — микроорганизм (вирус) осуществляется при экологическом стрессе [4]. Сюда можно отнести воздействие естественно — природных и искусственных катаклизмов, переселение в экстремальные зоны популяций микроорганизмов, внедрение в биоценоз новых видов из органического мира, формирование и заполнение экологических ниш, селекцию апатогенных штаммов возбудителей для конструирования живых вакцин [5–7]. При эволюции системы макроорганизм — вирус, вирусные гены, имея сходство с генами хозяина, облегчают репродукцию вируса или завершение его жизненного цикла (вирусная мимикрия). Установлено, что гены ряда вирусов кодируют белки, используемые вирусами для противодействия иммунным реакциям организма. Геномное котирование этих вирусов и установление гомологических последовательностей с клеточными белками хозяина позволяют считать, что эти гены были захвачены вирусами в процессе эволюции системы макроорганизм — микроорганизм и модифицированы в пользу вируса. Такими генами могут быть гены цитокинов, рецепторов, ростовых факторов, иммунных белков, например МНС класса I. Многие из этих вирусных генов похожи на клеточные гены макроорганизма, другие при

значительной доле гомологии, тем не менее, имеют функциональное сходство [8].

Циркулирующие среди людей и животных дикие штаммы вирусов состоят из смещенных популяций с различной степенью вирулентности. В экспериментах на культурах тканей установлено, что вирулентность вирусов полиомиелита, кори, краснухи, гриппа и др. корректирует с их способностью репродуцироваться при различных температурах. При более высоких температурах подавляется репродуктивная активность естественно ослабленных штаммов в вирусной популяции, а при низких — вирулентных [9]. Пассирование вируса в культуре клеток при пониженной температуре создает для него селективные условия двух видов: возникает необходимость адаптации к новому хозяину и культивированию при пониженной температуре. Начаты исследования молекулярных механизмов аттенуации в культурах тканей при пониженных температурах со штаммами вирусов, используемых для конструирования живых вакцин, что может дать важную информацию для понимания основ взаимодействия системы макроорганизм — микроорганизм в процессе эволюции. Несмотря на то, что детерминанты аттенуации для вирусов до сих пор точно не установлены, по данным ряда проведенных исследований с вирусом краснухи, определены домены в геноме вируса, а также выявлены точечные мутации, вызывающие фенотипические изменения возбудителя к инфекции. Например, в результате ряда исследований при использовании метода «обратной генетики» (создание инфекционного молекулярного клона и сайт-направленный мутагенез), обнаружены вероятные генетические детерминанты аттенуации, а с их помощью выявлен «минимальный генотип вируса краснухи», необходимый для аттенуации [6].

Путем пассирования клинических изолятов вируса краснухи на культурах тканей при пониженной температуре (от 28 до 35°C) на различных линиях клеток получено несколько ослабленных штаммов вирусов, некоторые из которых использованы для конструирования живых вакцин [10–11]. Наиболее полный анализ генетических детерминантов аттенуации проведен со штаммом вируса краснухи С — 77, выделенным из носового смыва больного ребенка. Для получения ослабленных вариантов са39 и са46, штамм С — 77 длительно пассировали в культуре клеток Vero: 34 пассажа при температуре 35°C, 4 и 11 пассажей при 33°C соответственно [11–12]. Штамм С — 77 вируса краснухи относится к генотипу 1h, широко распространенному на территории России. При сравнении геномов вариантов са и wt штамма С — 77 обнаружено 13 нуклеотидных отличий, из которых 6 привели к замене аминокислоты. Во фрагменте, кодирующим неструктурные белки (ОРС НСБ), выявлено 5 нуклеотидных замен, из которых 2 ведут к замене аминокислоты.

При сравнении аминокислотных замен штамма С — 77 вируса краснухи с соответствующими позициями полноразмерных холодоадаптированных аттенуированных штаммов и их диких популяций выявлены общие законо-

мерности генетических изменений, возникающие при холодовой адаптации [11].

Результаты исследований, проведенных в различных лабораториях, сходятся в том, что мутации, локализованные в генах, которые кодируют неспецифические белки, в частности протеазу, участвующую в протеолитическом процессинге неспецифических белков, ведут к появлению холодоадаптированного фенотипа [6, 13–14].

При селекции холодоадаптированных вариантов установлены и другие модификации, в том числе и не обеспечивающие замену аминокислот. Совокупность таких замен, ведущих в процессе холодовой адаптации, может способствовать репликации вируса при пониженной температуре или приводить к снижению стабильности геномных структур при повышенной температуре и, как следствие, снижать эффективность репликации вируса. Такое снижение репродукции при повышенной температуре может приводить и совокупность как транс-, так и цис- действующих факторов. Выявлено, что сниженная интенсивность репродукции при температуре культивирования 37°C аттенуированного штамма вируса краснухи Takahashi (KRT) обусловлена подавлением синтеза РНК. Интенсивность репликации РНК у молекулярного клона с обратной заменой H1042Y при 39°C была на прежнем уровне. В то же время у дикого вирулентного штамма — предка с заменой Y1042H также наблюдалось ослабление репликации при 39°C в сравнении с исходным диким штаммом Takahashi rvi Matsue jpn/68. Изменения в интенсивности репликации РНК возникали только при наличии замены в позиции 1042 [13].

У вируса краснухи нерасщепленный неструктурный полипротеин р200 необходим для синтеза комплементарной полноразмерной РНК отрицательной полярности, которая является матричной для синтеза геномной РНК. В синтезе геномной РНК участвуют продукты процессинга полипротеина р200 — белки 150 и р90. Следовательно, регуляция этих двух этапов репликации генома вируса краснухи осуществляется с помощью процессинга неструктурных белков [15]. Выявленные в аттенуированных штаммах С—77, Takahashi KRT и TO — 336 Vaccine замены в участке генома, который кодирует протеазу, могут вызывать снижение активности вирусной протеазы при повышенной температуре культивирования, а также снижать конформационную стабильность процессированных и непроцессированных неспецифических белков, что в результате может приводить к снижению репликации вируса краснухи при повышенной температуре [13, 15].

С высокой степенью достоверности установлено, что замена Tyr на Cys в позиции 1042 в протеазном домене 1042 штамма краснухи С—77 является не случайной и следствием адаптации к культуре клеток Vero, а связана непосредственно с приобретенным холодоадаптированным фенотипом. В результате сравнительного анализа полноразмерных геномов вариантов wt и са 39 штамма С—77 выявлены вероятные генетические детерминанты

аттенуации вируса краснухи. 5 из 13 нуклеотидных замен в позиции 2320, 6223, 7392, 7490 и 8957, приобретенных в процессе холодовой адаптации штамма С — 77, по всей вероятности, являются случайными, т.к не ведут к замене углекислоты и не являются уникальными. Хотя полностью исключить их роль в приобретении холодоадаптированного фенотипа штамма С — 77 нельзя. Две нуклеотидные замены в позиции 164 сопровождаются заменой аминокислоты Thr 21 Ser. Данная нуклеотидная замена не является уникальной, но аминокислота Ser в этой позиции находится у аттенуированного штамма Wistar RA27/3 и не выявлена ни у одного штамма — предка других вакцинных штаммов. Одна нуклеотидная замена в позиции 5360 ведет к замене аминокислоты, но не является уникальной. Наибольший интерес представляют нуклеотидные замены в позициях 3165, 3357, 6588, 8199, т.к они способствуют замене аминокислот, не характерных для диких штаммов вируса краснухи, что рассматривается как свидетельство их вероятной роли в приобретении холодоадаптированного фенотипа варианта са штамма С — 77 или адаптации к новому хозяину (клеткам Vero). Замена аминокислоты Tyr на Cys в позиции 1042 ОРС неструктурных белков, соответствующая нуклеотидной замене в позиции 3165, по всей вероятности, играет ключевую роль в приобретении холодоадаптированного фенотипа варианта са штамма С — 77 [16].

Таким образом, культивирование диких популяций вирусов при экстремально высоких для них температурах сопровождается формированием вирулентных, а при низких апатогенных или с низкой вирулентностью штаммов вирусов. Однако известно, что популяции вирусов, циркулирующих в очагах инфекций, состоят из различных по вирулентности вирионов [17]. В связи с этим, нельзя исключить возможность того, что в процессе репродукции вирусов при экстремальных температурах происходит не только и не столько эволюция генетических детерминант, но и селекция различных по вирулентности вирионов из смешанных популяций возбудителя.

Анализ представленных материалов позволяет сделать заключение, что основной движущей силой эволюции является воздействие на биосистему, в частности, на вирус экологических факторов, возможно, экологический стресс: воздействие экстремальных температур, функционирование системы вирус — клетка, макроорганизм — микроорганизм. Эволюция генетических систем является вторичной. Она зависит от интенсивности и длительности воздействия на биосистему экстремальных экологических факторов. Естественный или искусственный отбор представляет собой результаты взаимодействия биосистемы с экстремальными экологическими факторами. В практике здравоохранения показано, что при температурах ниже 39°C нет необходимости искусственно снижать температуру тела ребенка, т.к это может привести к хронизации инфекций. На примере коревой инфекции выявлено развитие очень острых смертельных заболеваний при высоких температурах воздуха и легких, часто субклиниче-

ских форм — при низких. При последних происходит или выздоровление от вирусных инфекций или вирус персистирует, вызывая развитие хронических форм заболевания на фоне недостаточного реагирования населения Севера на специфический вирусный антиген [18].

К настоящему времени на примере возбудителей комплекса клещевого энцефалита (восточный, Сибирский, западный клещевой энцефалит, омская геморрагическая лихорадка, кысанурская лесная болезнь) доказана эволюция генетических детерминант диких популяций вирусов при циркуляции через различные виды переносчиков возбудителя, внедрении в биоценоз диких и домашних животных [19–20].

В средствах информации (доступная литература, интернет) нам не удалось найти исследования по эволюции генетических детерминант формирования естественно-ослабленных или высоковирулентных популяций вирусов при их заносе с территорий с экстремально высокими температурами воздуха в регионы с экстремально низкими температурами и наоборот. Возникновение эпидемических вспышек и эпидемий неизвестных ранее для науки заболеваний связано с контактами людей с дикими животными в основном в зонах с экстремально высокими температурами и адаптацией диких популяций вирусов к организму человека. Сюда можно отнести возбудители СПИДа, лихорадки Эбола, эволюционирующих в странах Африки, большинство возбудителей гриппа генотипа А на территории Юго-Восточной Азии.

Нами впервые проведен сравнительный клинко-эпидемиологический анализ тяжести и исходов инфекционного заболевания. Установлено, что в многочисленных популяциях, проживающих в зонах с экстремально высокими температурами воздуха в допрививочный и начале прививочного периода сложилась своеобразная ситуация, характеризующаяся тяжестью клинического течения и неблагоприятными исходами кори у детей [20]. Установлена высокая летальность от кори детей не только коренного, но и пришлого населения в тропиках и субтропиках. Из них на Африканском континенте, т.е в зоне наиболее высоких температур воздуха, смертельные исходы регистрировались в 60%, в Юго-Восточной Азии — в 30%, в Восточном Средиземноморье — в 10% случаев. Несмотря на существенное снижение годовой летальности в результате массовой вакцинопрофилактики соотношение выздоровевших и смертельных случаев в группе заболевших непривитых осталось прежним [20–21].

Выявлены существенные отличия в динамике многовековой заболеваемости и тяжести клинического течения кори у коренного населения Сибири и, особенно, Крайнего Севера. В связи с достаточной малочисленностью и в определенной степени изолированности населения на Крайнем Севере эпидемии кори до XX века возникали периодически в результате заноса возбудителя инфекции из более южных районов. Так, в XIX веке при заносе возбудителя кори в Якутию и на Колыму заболело 96–100% населения с летальностью до 50–70%. После эпидемий,

связанных с заносом вируса кори в изолированные популяции, заболевания этой инфекцией долгие годы не возникали, что, вероятно, объясняется не только формированием специфического иммунитета после контакта с вирулентным вирусом, но и малочисленностью населения. Развивающиеся транспортные связи, интенсивная миграция людей на Крайний Север из южных районов, внедрение пришлого населения в популяции коренного привело не только к постоянному заносу возбудителя кори на Крайний Север, но и к его интенсивной циркуляции в этом регионе. Это способствовало развитию эпидемий с очень высокой заболеваемостью (до 4000 и более на 100 000 населения), что существенно превышало таковую в средних широтах. В условиях циркуляции вируса при низких температурах воздуха клиническое течение кори было очень легким с преобладанием стертых форм как среди коренного, так и пришлого населения.

В связи с тем, что в период очень тяжелого течения кори в изолированных популяциях Севера, а затем при массовом заносе возбудителей инфекции в связи с совершенствованием транспортных связей и постоянными контактами детей с возбудителем произошла эволюция из тяжелых, часто смертельных заболеваний в легкие клинические формы, следует предположить один или два механизма существенного снижения вирулентности возбудителя. Или произошла селекция из смещенных популяций вирусов с вирулентными и естественно ослабленными вирионами в сторону последних, или возникли генетические модификации вируса по типу селекции генетических детерминант аттенуации вируса при конструировании живых вакцин. К сожалению на этот вопрос ни в XIX, ни в первой половине XX века ответить не удалось в связи с отсутствием необходимых методов исследования.

В середине XX века в допрививочный период выявлено в различных климатно-географических зонах Земного шара три типа очагов инфекции:

- 1) с высокой заболеваемостью и летальностью детей при экстремально высоких температурах воздуха (Африка, Юго-Восточная Азия, Восточное Средиземноморье);
- 2) с высокой заболеваемостью, но очень легким клиническим течением (Российское заполярье);
- 3) с более легким клиническим течением, чем в п. 1, но более тяжелым, чем в п. 2 (средние широты Евразийского и Американского материка, Австралийский континент) [21–22].

## Выводы

1. Основным фактором эволюции вирусов является экологический стресс (экстремальные температуры, включение в циркуляцию возбудителей новых для них видов диких и домашних животных).
2. Генетическая модификация вирусов вторична и обусловлена воздействием как на них, так и на систему макроорганизм — микроорганизм экстремальных экологических факторов, которые представляют одно из важ-

нейших звеньев формирования тяжести клинического течения инфекции.

## Литература / References:

1. Учайкин В.Ф. Эволюция патогенеза инфекционных болезней // Детские инфекции. 2012. Т.11. №4. С. 4–8. Uchajkin V.F. [Evolution of the pathogenesis of infectious diseases] // *Detskie Infekcii*. 2012. T.11. №4. S. 4–8. (In Russ).
2. Учайкин В.Ф. Современная концепция патогенеза инфекционных заболеваний // Детские инфекции. 2013. Т.12. №4. С. 4–8. Uchajkin V.F. [The modern concept of the pathogenesis of infectious disease] // *Detskie Infekcii*. 2013. T.12. №4. S. 4–8. (In Russ).
3. Dubov A.V. [Ecological homeorhesis as a stage of microevolution] // *European Journal of Natural History*. 2007, №2, P. 142–145.
4. Дубов А.В. Стресс и адаптация как основные элементы формирования экологического гомеореза // Дизрегуляторная патология органов и систем. — М., 2004. — 154 с. Dubov A.V. [Stress and adaptation as main elements in forming of ecological homeorhesis] // *Dizregulacionnaja Patologija Organov i Sistem*. — M., 2004. — 154 s. (In Russ).
5. Ястребов В.К., Якименко В.В. Омская геморрагическая лихорадка: итоги исследований (1946–2013 гг.) // Вопросы вирусологии. 2014. Т.59. С. 5–11. Jastrebov V.K. [Omsk hemorrhagic fever: results of the research (1946 — 2013)] // *Voprosy Virusologii*. 2014. T.59. S. 5–11. (In Russ).
6. Nariyuki O., Teitoshi A., Toru A. [Elucidation of the full genetic information of Japanese vaccine virus phenotypes] // *Vaccine*. 2011, №29. P. 1863–1873.
7. Дубов А.В. Экологический гомеорез системы макроорганизм — вирусы комплекса клещевого энцефалита как ступень микроэволюции // Бюллетень СО РАМН, 2007. №4. С. 66–70. Dubov A.V. [Ecological homeorhesis of macroorganism system — viral tick borne encephalitis complex as a stage of microevolution] // *Bjulleten' SO RAMN*. 2007. №4. S. 66–70. (In Russ).
8. Носик Н.Н. Цитокины при вирусных инфекциях // Вопросы вирусологии. 2000, №1. С. 4–10. Nosik N.N. [Cytokines in viral infections] // *Voprosy Virusologii*. 2000. №1. S. 4–10. (In Russ).
9. Смородинцев А.А. Клещевой энцефалит и его вакцинопрофилактика / А.В. Смородинцев, А.В. Дубов. — Л., 1986. — 231 с. Smorodincev A.A., Dubov A.V. [Tick-borne encephalitis and vaccination]. — L., 1986. — 231 p. (In Russ).
10. Best J.M. [Rubella vaccines: past, present and future] // *Epidemiological Infections*. 1991, №107. P. 17–30.
11. Лабораторная характеристика ослабленных вариантов отечественных штаммов вируса краснухи, адаптированных к культуре клеток Vero / В.В. Зверев, Р.Г. Десяткова, Н.В. Юминова, В.Д. Лоте и др. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2008. №4. С. 46–53. Zverev V.V., Desjatskova R.G., Juminova N.V., Lote V.D. i dr. [Laboratory characterization of a weakened version of native strains of rubella virus adapted to Vero cell culture] // *Jepidemiologija i Vakcinoprofilaktika*. 2008. №4. S. 46–53. (In Russ).
12. Изучение молекулярных механизмов аттенуации вируса краснухи на примере отечественного штамма С — 77 / Г.В. Дмитриев, Т.К. Борисова, Е.Б. Фейзулов, Ю.И. Забияка и др. // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2012, №3. С. 28–34. Dmitriev G.V., Borisova T.K., Fejzuloev E.B., Zabijaka Ju.I. i dr. [The study of the molecular mechanisms of attenuation of rubella virus on the example of the domestic strain С — 77] // *Molekuljarnaja Genetika, Mikrobiologija i Virusologija*. 2012. №3. S. 28–34. (In Russ).
13. Sakata M. [Protease and helicase domains are related to the temperature sensitivity of wild — type rubella viruses] / M. Sakata, T. Nakayama // *Vaccine*. 2011. V. 29. №5. P. 1107–1113.



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. [Genetic determinants of rubella virus' attenuation] // *Voprosy Virusologii*. 2014. Т.59. №6. P. 12—15. (In Russ)
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 ] // *Bjulleten' 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. Najhin A.N. [Heterosubtypical immunity to viruses of influenza group A: epidemic data, the involvement of different immunological factors and vaccination] // *Voprosy Virusologii*. 2012. Т.57. №3. P. 4—9. (In Russ).
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] // *Weakly Epidemiol. Rec*. 2000. №75. P. 411—416.

## Неоптерин как современный маркер воспаления

Р. А. Гладких<sup>1</sup>, В. П. Молочный<sup>1</sup>, И. В. Полеско<sup>2</sup>

ГБОУ ВПО Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава России<sup>1</sup>, Хабаровск, ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ<sup>2</sup>, 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- $\gamma$  иммунного ответа. Увеличение его концентрации коррелирует с изменениями ИНФ- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$  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- $\alpha$ , интерферон- $\gamma$

### Neopterin as a Modern Marker of Inflammation

R. A. Gladkikh<sup>1</sup>, V. P. Molochniy<sup>1</sup>, I. V. Polesko<sup>2</sup>

The Far Eastern State Medical University, Khabarovsk<sup>1</sup>

Russian National Research Medical University after N.I. Pirogov, Russian Ministry of Health, Moscow<sup>2</sup>

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- $\gamma$  immune response. The increase in its concentration correlates with the changes of INF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  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- $\alpha$ , interferon- $\gamma$

**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.gladkikh@mail.ru  
Gladkikh Regina — postgraduate student of the Department of pediatric infectious diseases, The Far Eastern State Medical University; 680000, Khabarovsk, Muravyov-Amursky Street, 35; tel. +7(4212) 98-05-39; regina.gladkikh@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