

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Алиева А.М., Теплова Н.В., Байкова И.Е., Котикова И.А., Никитин И.Г.

## НЕОПТЕРИН В КАЧЕСТВЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО БИОЛОГИЧЕСКОГО МАРКЕРА ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, 117997, Москва, Россия

*Неоптерин – пуриновый нуклеотид, продуцируемый в ответ на воспалительные реакции. При любом состоянии, связанном с активацией иммунного ответа и воспалением, уровень неоптерина значительно повышается. Поскольку патофизиологические аспекты сердечной недостаточности включают воспалительные реакции, логично, что уровни неоптерина должны быть высокими у пациентов с данной патологией. Цель представленного обзора литературы – рассмотреть неоптерин в качестве нового маркера при сердечной недостаточности. Проведенные к настоящему времени исследования, посвященные неоптерину, указывают на потенциально важную диагностическую и прогностическую значимость оценки данного маркера у пациентов с сердечной недостаточностью. Дальнейшие научно-клинические исследования, возможно, продемонстрируют еще более убедительные перспективы использования неоптерина в качестве дополнительного лабораторного инструмента для диагностики, стратификации риска и прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с сердечной недостаточностью. Определение концентраций неоптерина для оценки эффективности лекарственной терапии при сердечной недостаточности еще предстоит дополнительно изучить, чтобы сделать окончательный вывод.*

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания; воспаление; биологические маркеры; неоптерин; обзор.

**Для цитирования:** Алиева А.М., Теплова Н.В., Байкова И.Е., Котикова И.А., Никитин И.Г. Неоптерин в качестве кардиоваскулярного биологического маркера при сердечной недостаточности (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68 (4): 203-209. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-4-203-209>

**Для корреспонденции:** Алиева Амина Магомедовна, канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова; e-mail: [amisha\\_alieva@mail.ru](mailto:amisha_alieva@mail.ru)

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 18.02.2023

Принята к печати 28.02.2023

Опубликовано 00.04.2023

*Alieva A.M., Teplova N.V., Baykova I.E., Kotikova I.A., Nikitin I.G.*

### NEOPTERIN AS A CARDIOVASCULAR BIOLOGICAL MARKER IN HEART FAILURE (REVIEW OF LITERATURE)

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia, 117997, Moscow, Russia

*Neopterin is a purine nucleotide produced in response to inflammatory responses. In any condition associated with the activation of the immune response and inflammation, the level of neopterin is significantly increased. Since the pathophysiological aspects of heart failure involve inflammatory reactions, it is logical that neopterin levels should be high in patients with this pathology. The purpose of the presented literature review is to consider neopterin as a new marker in heart failure. Studies conducted to date on neopterin indicate the potentially important diagnostic and prognostic value of assessing this marker in patients with heart failure. Further scientific and clinical studies may demonstrate even more convincing prospects for the use of neopterin as an additional laboratory tool for the diagnosis, risk stratification and prediction of adverse cardiovascular events in patients with heart failure. Determination of neopterin concentrations to assess the effectiveness of drug therapy in heart failure remains to be further studied to draw a final conclusion.*

**Key words:** cardiovascular disease; inflammation; biological markers; neopterin; review.

**For citation:** Alieva A.M., Teplova N.V., Baykova I.E., Kotikova I.A., Nikitin I.G. Neopterin as a cardiovascular biological marker in heart failure (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68 (4): 203-209 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-4-203-209>

**For correspondence:** Alieva Amina Magomedovna, M.D., Associate Professor of the department of Hospital Therapy named after academician G.I. Storozhakov; e-mail: [amisha\\_alieva@mail.ru](mailto:amisha_alieva@mail.ru)

#### Information about authors:

Alieva A.M., <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>;

Teplova N.V., <https://orcid.org/0000-0002-7181-4680>;

Baykova I.E., <https://orcid.org/0000-0003-0886-6290>;

Kotikova I.A., <https://orcid.org/0000-0001-5352-8499>;

Nikitin I.G., <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>.

**Acknowledgment.** The study had no sponsor support.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

Received 18.02.2023

Accepted 28.02.2023

Published 00.04.2023

**Введение.** Сердечная недостаточность (СН) в течение нескольких десятилетий превратилась в глобальную медицинскую, социальную и экономическую проблему [1-4]. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – это синдром, обусловленный дисбалансом нейрогуморальной регуляции сердечно-сосудистой системы, который сопровождается нарушением систолической и/или диастолической функции сердца и проявляется застоем по большому и/или малому кругу кровообращения [1, 2]. Причинами развития СН являются многие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ): артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), клапанные пороки сердца, воспалительные, аутоиммунные и наследственные патологии миокарда [1, 2]. Изменение архитектоники, приводящее к дилатации сердечных полостей, снижению растяжимости кардиомиоцитов (КМЦ) с уменьшением подвижности стенок левого желудочка (ЛЖ), задержка жидкости, вазоконстрикция, ремоделирование сосудов с увеличением постнагрузки, активация нейрогуморальных механизмов представляют собой порочный замкнутый круг патогенеза застойной недостаточности кровообращения [1, 2].

Воспаление – это универсальная реакция организма на различные повреждающие факторы, направленная на восстановление целостности тканей и снижение гибели клеток. У пациентов с сердечной недостаточностью воспалительные реакции приводят к повреждению кардиомиоцитов, их апоптозу и активации нейрогуморальных систем, которые способствуют запуску гибернации миокарда и механизмов его ремоделирования [5, 6]. Неоптерин – пуриновый нуклеотид, продуцируемый в ответ на воспалительные реакции. При любом состоянии, связанном с активацией иммунного ответа и воспалением, уровень неоптерина значительно повышается [7-9]. Поскольку патофизиологические аспекты сердечной недостаточности включают воспалительные реакции, логично, что уровни неоптерина должны быть высокими у пациентов с данной патологией. Цель представленного обзора литературы – рассмотреть неоптерин в качестве нового маркера при сердечной недостаточности.

**Стратегия поиска.** В статье представлен анализ литературных данных о роли неоптерина как биологического маркера при кардиоваскулярной патологии. Мы провели анализ литературных источников, включавший все релевантные публикации до 17.02.23 г., в базе данных российского научного индекса цитирования (РИНЦ), а также в зарубежных базах (PubMed, MedLine, Google Scholar, Science Direct). При поиске статей использовали следующие ключевые слова и их комбинации: биологические маркеры, сердце, сердечно-сосудистые заболевания, неоптерин, biological markers, heart, cardiovascular diseases, neopterin. Списки литературы из определенных статей были также просмотрены для выявления дополнительных релевантных ссылок.

**Биосинтез неоптерина.** Неоптерин, пирозино-пиримидиновое соединение, имеет молекулярную массу 253 Да [8, 10, 11]. A. Sakurai и M.

Goto [8, 10] впервые выделили неоптерин из мочи человека в 1967 году. Неоптерин синтезируется моноцитами и макрофагами в ответ на стимуляцию интерфероном- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) [11, 12]. Любое состояние, приводящее к выработке и активации IFN- $\gamma$ , может индуцировать синтез неоптерина [8, 11, 12]. Гуанозинтрифосфат (ГТФ, GTP)-циклогидролаза является одним из ферментов, регулируемых IFN- $\gamma$ . Этот фермент катализирует распад ГТФ до 7,8-дигидронеоптеринатрифосфата. 7,8-дигидронеоптерин диффундирует из активированных макрофагов во внутриклеточные пространства и, наконец, в плазму. Часть 7,8-дигидронеоптерина окисляется до высокофлуоресцентного неоптерина [11, 12]. Высвобождение 7,8-дигидронеоптерина и неоптерина специфично для моноцитов, макрофагов и дендритных клеток и в меньшей степени для эпителиальных клеток [8, 11]. Далее представлено схематическое изображение синтеза неоптерина (рис. 1).

**Неоптерин в качестве биологического маркера при кардиологических и некардиологических заболеваниях.** Повышение уровня неоптерина установлено при воспалительных, иммунных и дегенеративных заболеваниях (пародонтите, воспалительных заболеваниях кишечника, неалкогольной жировой болезни печени, легочном саркоидозе, интерстициальных заболеваниях легких, хронических заболеваниях почек, ревматоидном артрите, системной красной волчанке, дерматомиозите, синдроме Шегрена и болезни Альцгеймера [8, 11, 17 - 21]. Циркулирующие концентрации неоптерина также повышены у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), дислипидемией, ожирением, метаболическим синдромом (МС), системной и легочной гипертензией, нарушением дыхания во сне, преэклампсией и болезнью Кавасаки [8, 11, 22 - 25]. Неоптерин экспрессируется в пенистых клетках атероматозных бляшек аорты, сонных артерий (СА) и коронарных артерий (КА) [26, 27]. 7,8-дигидронеоптерин также присутствует в атеросклеротических бляшках, но значительно меньше, чем неоптерин [28]. По сравнению с неоптеринем 7,8-дигидронеоптерин химически нестабилен и легко разлагается из-за окисления, поэтому не подходит для рутинных лабораторных диагностических измерений [11]. Период полувыведения неоптерина составляет 90 минут [11]. Средние концентрации в крови человека составляют примерно  $5,2 \pm 2,5$  нмоль/л [11]. Уровни неоптерина в сыворотке и плазме не различаются [11]. Для оценки маркера используют иммуноферментный анализ (ИФА) для количественного определения неоптерина в плазме, сыворотке крови и в моче.

Люди с ожирением имеют более высокие уровни неоптерина. Данный маркер может быть потенциальным фактором риска развития ИБС при ожирении [29]. Отмечено повышение неоптерина у пациентов с инсулинорезистентностью (ИР) и сахарным диабетом (СД) [30]. Концентрации неоптерина в крови пациентов с заболеваниями сонных, церебральных, периферических артерий, с аневризмой аорты выше, по сравнению со здоровыми людьми [11, 33–34]. Уста-

новлена положительная связь неоптерина с наличием и тяжестью ИБС [35, 36]. Утяжеление ИБС связано с повышением концентрации неоптерина. [37]. Отмечено значимое повышение уровня неоптерина при остром инфаркте миокарда (ОИМ) [38]. Высокая концентрация неоптерина является независимым маркером дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и его ремоделирования [39, 40], а также предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС [41]. Далее представлены уровни неоптерина при ряде заболеваний (см. таблицу).

**Клинические исследования, посвящённые изучению неоптерина при сердечной недостаточности.**

К настоящему времени имеется небольшое количество работ, посвященных изучению неоптерина у пациентов с сердечной недостаточностью [45]. Еще в 1993 году С. Wiedermann и соавт. [46] анализировали уровни сывороточного неоптерина у 16 пациентов с СН и у 11 здоровых добровольцев. Исследователи обнаружили, что уровни неоптерина были статистически достоверно выше у пациентов с сердечной недостаточностью по сравнению со здоровыми людьми.

Т. Sasaki и соавт. [47] определяли концентрацию неоптерина в сыворотке крови у 198 пациентов с ХСН (контрольная группа – 62 человека). Пациентов про-

спективно наблюдали в среднем в течение 745 дней. Концентрация неоптерина в сыворотке увеличивалась с повышением ФК СН согласно классификации NYHA (классификация выраженности ХСН Нью-Йоркской кардиологической ассоциации ( $p < 0,001$ )). В группе больных с высоким содержанием неоптерина частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) была значительно выше, чем в группе с низким содержанием неоптерина ( $p < 0,0001$ ). В многофакторном анализе Кокса концентрация неоптерина в сыворотке крови была независимым фактором риска неблагоприятных ССС (отношение рисков (ОР) 1,70, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,16-2,50,  $p = 0,0068$ ).

I. Wietlicka-Kokoszaneck и соавт. [48] определяли концентрации неоптерина у 47 пациентов с II и III функциональным классом (ФК) сердечной недостаточности по NYHA (классификация выраженности ХСН Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) и у 20 здоровых людей. Результаты исследования продемонстрировали значительно более высокие концентрации неоптерина в группе больных, чем в контрольной группе.

Целью исследования S. Demir и соавт. [49] явилось изучение уровней неоптерина в крови пациентов с си-

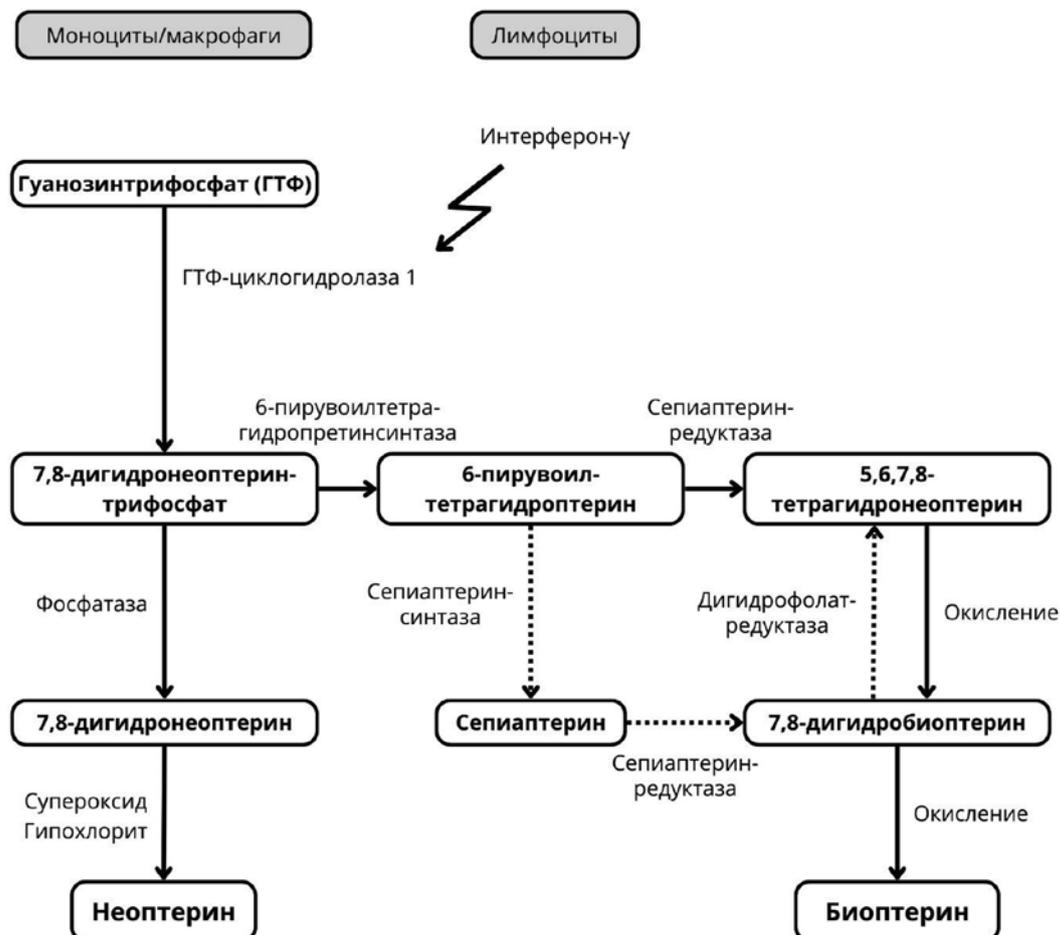


Рис. 1. Биосинтез неоптерина.

**Концентрации неоптерина в крови при ряде заболеваний**

Показатели	Заболевание	Контроль	p-уровень значимости	Авторы
Сахарный диабет	2,7±1,1 ↑	2,2±1,0	<0,05	J. Lee и соавт. [22]
Атеросклероз сонных артерий (мужчины)	8,5±2,7 ↑	6,7±2,3	<0,0001	G. Weiss и соавт. [42]
Атеросклероз сонных артерий (женщины)	9,6±3,3 ↑	7,5±2,3	<0,0001	G. Weiss и соавт. [42]
Ишемический инсульт	16,0±3,8 ↑	1,3±0,2	=0,001	A. Tony и соавт. [32]
Ишемическая болезнь сердца	12,3±1,0 ↑	9,7±0,6	<0,05	Shirai R. и соавт. [27]
Стабильная стенокардия напряжения	8,6±2,2 ↑	6,8±1,8	<0,0001	M. Schumacher и соавт. [36]
Инфаркт миокарда	13,7±3,4 ↑	6,8±1,8	<0,0001	M. Schumacher и соавт. [36]
Сердечно-сосудистые события	22,9±13,2 ↑	14,6±6,3	<0,001	T. Yoshiyama и соавт. [43]
Сердечная недостаточность	51,5 (43,6-57,2) ↑	37,2 (30,6-46,1)	<0,001	E. Yamamoto и соавт. [44]
Дилатационная кардиомиопатия	5,78 (3,27-12,5) ↑	4,99 (2,66-8,28)	НД	C. Wojciechowska и соавт. [52]

Примечание. Данные представлены как среднее ± стандартная ошибка/отклонение или медиана и диапазон. Стрелками показаны изменения уровня неоптерина по сравнению с контролем. НД – нет данных.

столической СН (81 больной с СН и 81 здоровый человек того же возраста и пола (контрольная группа)). Пациентов наблюдали в течение 1-го года. Среднее значение неоптерина в группе СН было значительно выше, чем в контрольной группе ( $p<0,001$ ). Уровни высокочувствительного С-реактивного белка (вСРБ, hsCRP) и предшественника мозгового натрийуретического пептида (proBNP) прямо коррелировали с уровнями неоптерина ( $p=0,667$  и  $0,778$  соответственно). Выявлена достоверная корреляция между числом госпитализаций и уровнем неоптерина среди пациентов с СН ( $p=0,008$ ). В группе СН значение неоптерина у умерших в течение 1 года пациентов ( $n=29$ ) было выше, чем у выживших ( $n=52$ ) ( $p=0,011$ ).

Е. Yamamoto и соавт. [44] изучили клиническое значение неоптерина у 68 пациентов с СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ). Уровни неоптерина в плазме крови достоверно повышались при СНсФВ и коррелировали с тяжестью СН. Кроме того, высокий уровень неоптерина был связан с будущими неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, что указывает на то, что измерение данного маркера может обладать клиническими преимуществами для стратификации риска у пациентов с СНсФВ.

Л. Lanser и соавт. [50] определяли уровни неоптерина у 149 пациентов с СН. Пациенты наблюдались в среднем 58 месяцев. Концентрации неоптерина коррелировали с концентрациями N-концевого фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP) ( $r_s=0,399$ ,  $p<0,001$ ) и функциональным классом СН согласно классификации NYHA (I: 5,60 нмоль/л; II: 6,90 нмоль/л; III/IV: 7,80 нмоль/л,  $p=0,033$ ). Более высокие уровни неоптерина были прогностическими факторами неблагоприятного исхода (смерть или госпитализация в связи с декомпенсацией СН) независимо от возраста и пола, а также от установленных показателей СН, таких как ФК NYHA, NT-proBNP, расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) и ФВ ЛЖ (ОР 2,770; 95% ДИ 1,419-5,407;  $p=0,003$ ). Пациенты с показателем неоптерин/pСКФ  $\geq 0,133$  имели более чем восьмикратный повышенный риск

достижения конечной точки по сравнению с пациентами с отношением неоптерин/pСКФ  $\leq 0,065$  (ОР 8,380; 95% ДИ 2,889-24,308;  $p<0,001$ ). Таким образом, авторы установили, что при сердечной недостаточности концентрации неоптерина увеличиваются по мере утяжеления состояния; высокие уровни неоптерина предсказывают плохой прогноз у пациентов с сердечной недостаточностью.

К. Berg и соавт. [51] проспективно проанализировали образцы крови и клинические данные 1018 пациентов, перенесших операцию на сердце с 1 апреля 2008 г. по 19 апреля 2010 года. Конечной точкой исследования была послеоперационная сердечная дисфункция, определяемая как потребность в более чем одном инотропном препарате или внутриаортальной баллонной контрпульсации. Неоптерин был достоверно связан с послеоперационной сердечной дисфункцией: отношение шансов (ОШ) 2,73, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,65-4,51 после поправки на клинические переменные. Авторы пришли к выводу, что неоптерин ассоциировался с сердечной дисфункцией после операции на сердце и повышал точность прогнозирования риска послеоперационной сердечной дисфункции.

Работа С. Wojciechowska и соавт. [52] была посвящена изучению неоптерина у пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП). Неоптерин в сыроворотке крови определяли у 172 пациентов с ДКМП неишемического генеза, перенесших эндомиокардиальную биопсию правого желудочка, и у 30 здоровых добровольцев. Уровень неоптерина был повышен у пациентов с ДКМП по сравнению со здоровым контролем (8,11 (4,50-12,57) и 4,99 (2,66-8,28) нмоль/л соответственно ( $p<0,05$ )). Неоптерин положительно коррелировал с количеством макрофагов в биоптатах ( $p<0,05$ ), концентрацией CRP ( $p<0,05$ ), фибриногена ( $p<0,01$ ) и ФК NYHA ( $p<0,05$ ) и отрицательно с ФВ ЛЖ ( $p<0,05$ ). Можно сделать предварительный вывод, что концентрация неоптерина отражает иммунный ответ в биоптатах. Кроме того, неоптерин коррелирует с белками острой фазы и стадией сердечной недостаточности и, по всей видимости, указывает на

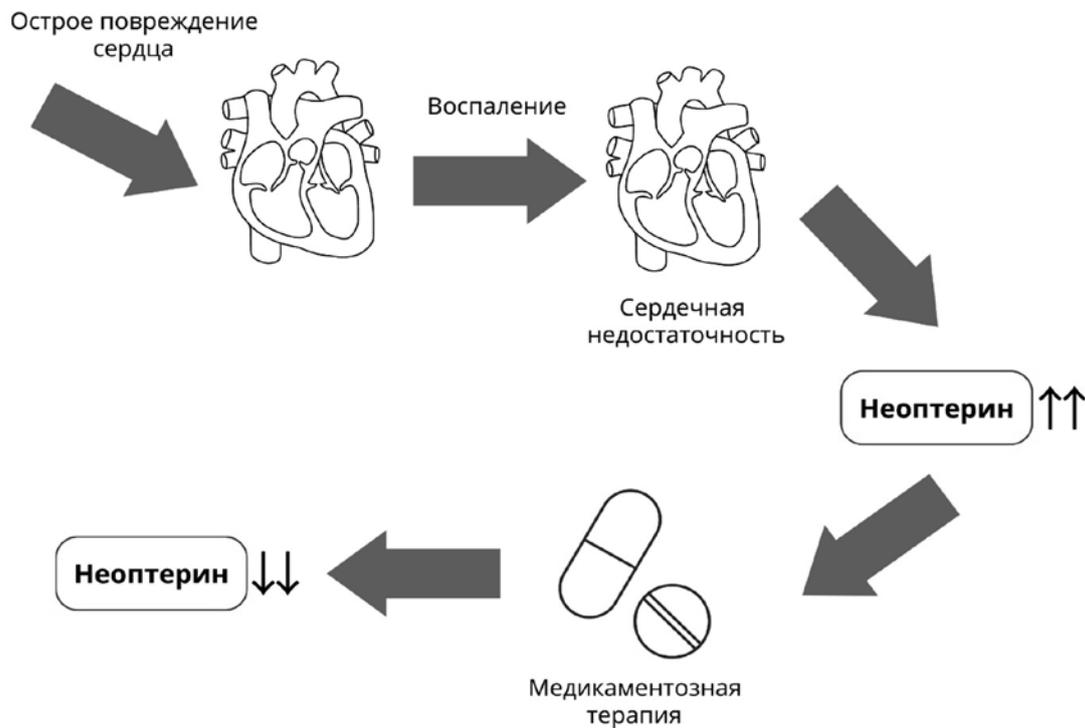


Рис. 2. Роль неоптерина при сердечной недостаточности.

общую иммунную и воспалительную активацию при данной патологии.

Таким образом, учитывая результаты вышеперечисленных исследований, на сегодняшний день мы имеем убедительные доказательства надежности использования неоптерина в качестве диагностического и прогностического биомаркера при сердечной недостаточности (рис. 2).

G. Dogheim и соавт. [53] оценивали влияние ивабрадина на уровни NT-proBNP и неоптерина у пациентов с сердечной недостаточностью. 60 пациентов, получавших стандартную терапию СН, были случайным образом распределены на подгруппу пациентов, получающих ивабрадин ( $n=30$ , 1-я подгруппа), и подгруппу, не получающих ивабрадин ( $n=30$ , 2-я подгруппа). Ивабрадин по 5 мг 2 раза в сутки назначался в течение 3 месяцев. В 1-й подгруппе наблюдалось достоверное уменьшение ФК СН согласно классификации NYHA ( $p<0,001$ ). ФВ ЛЖ улучшилась в обеих подгруппах ( $p<0,001$ ) с большим улучшением в 1-й подгруппе ( $p=0,026$ ). Концентрации NT-proBNP и неоптерина значительно снизились в 1-й подгруппе (NT-proBNP:  $p<0,001$ ; неоптерин:  $p<0,001$ ). Выявлена достоверная положительная корреляция между частотой сердечных сокращений и уровнями биомаркеров после назначения ивабрадина (NT-proBNP:  $r=0,475$ ,  $p<0,001$ , неоптерин:  $r=0,384$ ,  $p=0,002$ ). Таким образом, согласно полученным данным, неоптерин может служить лабораторным инструментом для оценки эффективности ивабрадина при СН. Однако следует отметить, что данное исследование проводилось только в течение 3-х месяцев, а размер выборки был довольно

маленьким. В связи с этим следует провести дальнейшие исследования для оценки влияния стратегий лечения СН на уровни неоптерина [53] (см. рис. 2).

**Заключение.** Исследования в области изучения новых биологических маркеров должны помочь в ранней диагностике и подборе более эффективной терапии пациентов кардиологического профиля. Анализ лабораторных биологических маркеров основательно занял свою нишу в онкологии, однако применение их в области сердечно-сосудистых заболеваний пребывает в состоянии начального становления. В настоящее время имеются доступные современные технологии для идентификации новых биомаркеров, вследствие чего целесообразна разработка мультибиомаркерной модели диагностики и прогнозирования течения сердечно-сосудистых заболеваний. Проведенные к настоящему времени исследования, посвященные неоптерину, указывают на потенциально важную диагностическую и прогностическую значимость оценки данного маркера у пациентов с сердечной недостаточностью. Дальнейшие научно-клинические исследования, возможно, продемонстрируют еще более убедительные перспективы использования неоптерина в качестве дополнительного лабораторного инструмента для диагностики, стратификации риска и прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с сердечной недостаточностью. Определение концентраций неоптерина для оценки эффективности лекарственной терапии при сердечной недостаточности еще предстоит дополнительно изучить, чтобы сделать окончательный вывод.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-44, 46-53 см. REFERENCES)

45. Алиева А.М., Пинчук Т.В., Воронкова К.В., Шнахова Л.М., Эттингер О.А., Ахмедова М.Ф. и др. Неоптерин – биомаркер хронической сердечной недостаточности (обзор современной литературы). *Consilium Medicum*. 2021; 23 (10): 756-9. DOI: 10.26442/20751753.2021.10.201113.

REFERENCES

1. Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D., Allen L.A., Byun J.J., Colvin M.M. et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022; 145 (18): e876-e894. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001062.

2. Chen J., Aronowitz P. Congestive Heart Failure. *Med. Clin. North Am.* 2022; 106(3): 447-58. DOI: 10.1016/j.mcna.2021.12.002.

3. Emmons-Bell S., Johnson C., Roth G. Prevalence, incidence and survival of heart failure: a systematic review. *Heart*. 2022; 108 (17): 1351-60. DOI: 10.1136/heartjnl-2021-320131.

4. Savarese G., Becher P.M., Lund L.H., Seferovic P., Rosano G.M.C. et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc. Res.* 2023; 118 (17): 3272-87. DOI: 10.1093/cvr/cvac013.

5. Paraskevaidis I., Farmakis D., Papingiotis G., Tsougos E. Inflammation and Heart Failure: Searching for the Enemy- Reaching the Entelechy. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2023; 10 (1): 19. DOI: 10.3390/jcdd10010019.

6. Halade G.V., Lee D.H. Inflammation and resolution signaling in cardiac repair and heart failure. *EBioMedicine*. 2022; 79: 103992. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103992.

7. Tezcan D., Onmaz D.E., Sivrikaya A., Hakbilen S., Korez M.K., Gulcemal S. et al. Assessment of serum neopterin and calprotectin as biomarkers for subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever. *Ir. J. Med. Sci.* 2022; 1–8. DOI: 10.1007/s11845-022-03173-w.

8. Dogheim G.M., Amralla M.T., Werida R.H. Role of neopterin as an inflammatory biomarker in congestive heart failure with insights on effect of drug therapies on its level. *Inflammopharmacology*. 2022; 30 (5): 1617-22. DOI: 10.1007/s10787-022-01028-5.

9. Middtun O., Ulvik A., Meyer K., Zahed H., Giles G.G., Manjer J. et al. A cross-sectional study of inflammatory markers as determinants of circulating kynurenines in the Lung Cancer Cohort Consortium. *Sci. Rep.* 2023; 13 (1): 1011. DOI: 10.1038/s41598-023-28135-9.

10. Sakurai A., Goto M. Neopterin: isolation from human urine. *J. Biochem.* 1967; 61 (1): 142-5. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a128513.

11. Watanabe T. Neopterin derivatives - a novel therapeutic target rather than biomarker for atherosclerosis and related diseases. *Vasa*. 2021; 50 (3): 165-73. DOI: 10.1024/0301-1526/a000903.

12. Gieseg S.P., Baxter-Parker G., Lindsay A. Neopterin, Inflammation, and Oxidative Stress: What Could We Be Missing? *Antioxidants* (Basel). 2018; 7 (7): 80. DOI: 10.3390/antiox7070080.

13. Moens A.L., Kass D.A. Tetrahydrobiopterin and cardiovascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26 (11): 2439-44. DOI: 10.1161/01.ATV.0000243924.00970.cb.

14. Baxter-Parker G., Prebble H.M., Cross S., Steyn N., Shchepetkina A., Hock B.D. et al. Neopterin formation through radical scavenging of superoxide by the macrophage synthesised antioxidant 7,8-dihydroneopterin. *Free Radic. Biol. Med.* 2020; 152: 142-51. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.03.002.

15. Bendall J.K., Douglas G., McNeill E., Channon K.M., Crabtree M.J. Tetrahydrobiopterin in cardiovascular health and disease. *Antioxid. Redox. Signal.* 2014; 20 (18): 3040-77. DOI: 10.1089/ars.2013.5566.

16. Cunnington C., Van Assche T., Shirodaria C., Kylintireas I., Lindsay A.C., Lee J.M. et al. Systemic and vascular oxidation limits the efficacy of oral tetrahydrobiopterin treatment in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2012; 125 (11): 1356-66. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.038919.

17. Prasanna J.S., Sumadhura C., Karunakar P. Neopterin as a diagnostic biomarker for diagnosis of inflammatory diseases like periodontitis. *J. Oral. Res. Rev.* 2017; 9: 45-9.

18. Peng Q.L., Zhang Y.M., Liang L., Liu X., Ye L.F., Yang H.B. et al. A high level of serum neopterin is associated with rapidly progressive interstitial lung disease and reduced survival in dermatomyositis. *Clin. Exp. Immunol.* 2020; 199 (3): 314-25. DOI: 10.1111/cei.13404.

19. Labouret M., Costi S., Bondet V., Trebossen V., Le Roux E., Ntorkou A. et al. Juvenile Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Identification of Novel Central Neuroinflammation Biomarkers. *J. Clin. Immunol.* 2023; 43(3):615-24. DOI: 10.1007/s10875-022-01407-1. DOI: 10.1007/s10875-022-01407-1.

20. Videm V., Houge I.S., Liff M.H., Hoff M. Inflammation mediates approximately one quarter of excess relative all-cause mortality in persons with rheumatoid arthritis: the Trondelag Health Study. *Sci. Rep.* 2022; 12 (1): 18599. DOI: 10.1038/s41598-022-21977-9.

21. Heneberk O., Vernerova A., Kujovska Krcmova L., Wurfelova E., Radochova V. Neopterin levels in periodontitis and after nonsurgical periodontal therapy: evaluation of gingival crevicular fluid, oral fluid, serum and urinary samples-A case-control study. *Biomedicines*. 2022; 10 (12): 3200. DOI: 10.3390/biomedicines10123200.

22. Lee J.E., Oh T.J., Moon J.H., Park K.S., Jang H.C., Choi S.H. Serum Neopterin Concentration and Impaired Glucose Metabolism: Relationship With  $\beta$ -Cell Function and Insulin Resistance. *Front Endocrinol.* (Lausanne). 2019; 10: 43. DOI: 10.3389/fendo.2019.00043.

23. Smukowska-Gorynia A., Marcinkowska J., Chmara E., Malaczynska-Rajpold K., Slawek-Szmyt S., Cieslewicz A. et al. Neopterin as a Biomarker in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Respiration*. 2018; 96 (3): 222-30. DOI: 10.1159/000488908.

24. Pergialiotis V., Karampetsou N., Zoumpourlis P., Papantoniou N., Thomakos N., Daskalakis G. Serum neopterin levels in women with preeclampsia: a systematic review. *Hypertens Pregnancy*. 2018; 37 (4): 220-6. DOI: 10.1080/10641955.2018.1526300.

25. Jinkawa A., Shimizu M., Nishida K., Kaneko S., Usami M., Sakumura N. et al. Cytokine profile of macrophage activation syndrome associated with Kawasaki disease. *Cytokine*. 2019; 119: 52-6. DOI: 10.1016/j.cyto.2019.03.001.

26. van Dijk R.A., Rijs K., Wezel A., Hamming J.F., Kolodgie F.D., Virmani R. et al. Systematic evaluation of the cellular innate immune response during the process of human atherosclerosis. *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5 (6): e002860. DOI: 10.1161/JAHA.115.002860.

27. Shirai R., Sato K., Yamashita T., Yamaguchi M., Okano T., Watanabe-Kominato K. et al. Neopterin counters vascular inflammation and atherosclerosis. *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7 (3): e007359. DOI: 10.1161/JAHA.117.007359.

28. Janmale T., Genet R., Crone E., Flavall E., Firth C., John Pirker J. et al. Neopterin and 7,8-dihydroneopterin are generated within atherosclerotic plaque. *Pteridines*. 2015; 26:93-103.

29. Avci E., Karabulut A., Alp A.G., Baba B., Bilgi C. Crucial markers showing the risk of coronary artery disease in obesity: ADMA and neopterin. *J. Med. Biochem.* 2020; 39 (4): 452-9. DOI: 10.5937/jomb0-24683.

30. Lee J.E., Oh T.J., Moon J.H., Park K.S., Jang H.C., Choi S.H. Serum Neopterin Concentration and Impaired Glucose Metabolism: Relationship With  $\beta$ -Cell Function and Insulin Resistance. *Front Endocrinol.* (Lausanne). 2019; 10: 43. DOI: 10.3389/fendo.2019.00043.

31. Sugioka K., Naruko T., Hozumi T., Nakagawa M., Kitabayashi C., Ikura Y. et al. Elevated levels of neopterin are associated with carotid plaques with complex morphology in patients with stable angina pectoris. *Atherosclerosis*. 2010; 208 (2): 524-30. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.07.054.

32. Tony A.A., Tony E.A., Mohammed W.S., Kholef E.F. Evaluation of plasma levels of neopterin and soluble CD40 ligand in patients with acute ischemic stroke in upper Egypt: can they surrogate the severity and functional outcome? *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2019; 15: 575-86. DOI: 10.2147/NDT.S177726.

33. Odegard A., Aasland J., Myhre H.O., Mollnes T.E., Videm V. The inflammatory response to stent grafting of the thoracic aorta. *Int. Angiol.* 2007; 26: 219-27.

34. Ceasovschih A., Sorodoc V., Onofrei Aursulesei V., Tesloianu D., Tuchilus C., Anisie E. et al. Biomarker Utility for Peripheral Artery Disease Diagnosis in Real Clinical Practice: A Prospective Study. *Diagnostics* (Basel). 2020; 10 (9): 723. DOI: 10.3390/diagnostics10090723.
35. Tanaka T., Nakamura Y., Nasuno A., Mezaki T., Higuchi K., Fukunaga H. et al. Plasma concentrations of monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) and neopterin in the coronary circulation of patients with coronary artery disease. *Circ. J.* 2004; 68 (2): 114-20. DOI: 10.1253/circj.68.114.
36. Schumacher M., Halwachs G., Tatzber F., Fruhwald F.M., Zweiker R., Watzinger N. et al. Increased neopterin in patients with chronic and acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 30 (3): 703-7. DOI: 10.1016/s0735-1097(97)00172-1.
37. Zouridakis E., Avanzas P., Arroyo-Espliguero R., Fredericks S., Kaski J.C. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris. *Circulation.* 2004; 110 (13): 1747-53. DOI: 10.1161/01.CIR.0000142664.18739.92.
38. Liu Z.Y., Li Y.D. Relationship between serum neopterin levels and coronary heart disease. *Genet. Mol. Res.* 2013; 12 (4): 4222-9. DOI: 10.4238/2013.
39. Estevez-Loureiro R., Recio-Mayoral A., Sieira-Rodriguez-Moret J.A., Trallero-Araguas E., Kaski J.C. Neopterin levels and left ventricular dysfunction in patients with chronic stable angina pectoris. *Atherosclerosis.* 2009; 207 (2): 514-8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.04.032.
40. Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Avanzas P., Laynez-Cerdena I., Kaski J.C. Neopterin predicts left ventricular remodeling in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Atherosclerosis.* 2010; 211 (2): 574-8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.04.017.
41. Avanzas P., Arroyo-Espliguero R., Quiles J., Roy D., Kaski J.C. Elevated serum neopterin predicts future adverse cardiac events in patients with chronic stable angina pectoris. *Eur. Heart J.* 2005; 26 (5): 457-63. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi111.
42. Weiss G., Willeit J., Kiechl S., Fuchs D., Jarosch E., Oberholzenzer F. et al. Increased concentrations of neopterin in carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 1994; 106 (2): 263-71. DOI: 10.1016/0021-9150(94)90131-7.
43. Yoshiyama T., Sugioka K., Naruko T., Nakagawa M., Shirai N., Ohsawa M. et al. Neopterin and Cardiovascular Events Following Coronary Stent Implantation in Patients with Stable Angina Pectoris. *J. Atheroscler. Thromb.* 2018; 25 (11): 1105-17. DOI: 10.5551/jat.43166.
44. Yamamoto E., Hirata Y., Tokitsu T., Kusaka H., Tabata N., Tsujita K. et al. The clinical significance of plasma neopterin in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2016; 3 (1): 53-9. DOI: 10.1002/ehf2.12070.
45. Alieva A.M., Pinchuk T.V., Voronkova K.V., Shnakhova L.M., Etinger O.A., Akhmedova M.F. et al. Neopterin as a biomarker of chronic heart failure (review of modern literature). *Consilium Medicum.* 2021; 23(10): 756-9. DOI: 10.26442/20751753.2021.10.201113. (in Russian)
46. Wiedermann C.J., Beimpold H., Herold M., Knapp E., Braunsteiner H. Increased levels of serum neopterin and decreased production of neutrophil superoxide anions in chronic heart failure with elevated levels of tumor necrosis factor-alpha. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 22 (7): 1897-1901. DOI: 10.1016/0735-1097(93)90776-w.
47. Sasaki T., Takeishi Y., Suzuki S., Niizeki T., Kitahara T., Katoh S. et al. High serum level of neopterin is a risk factor of patients with heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2010; 145 (2): 318. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.11.042.
48. Wietlicka-Kokoszane I., Jablecka A., Smolarek I., Bogdanski P., Chmara E., Korzeniowska K. et al. Neopterin as a prognostic marker in patients with chronic heart failure. *Med. Sci. Monit.* 2010; 16 (5): CR232-CR237.
49. Demir S., Ede H., Kaplan M., Yavuz F., Yucel C., Kurt I.H. Neopterin as a novel marker; well correlated with mortality and morbidity in patients with advanced systolic heart failure. *Acta Cardiol.* 2019; 74 (3): 216-21. DOI: 10.1080/00015385.2018.1478266.
50. Lanser L., Polzl G., Fuchs D., Weiss G., Kurz K. Neopterin is associated with disease severity and outcome in patients with non-ischaemic heart failure. *J. Clin. Med.* 2019; 8 (12): 2230. DOI: 10.3390/jcm8122230.
51. Berg K.S., Stenseth R., Pleym H., Wahba A., Videm V. Neopterin predicts cardiac dysfunction following cardiac surgery. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2015; 21 (5): 598-603. DOI: 10.1093/icvts/ivv219.
52. Wojciechowska C., Wodniecki J., Wojnicz R., Romuk E., Jachec W., Tomasik A. et al. Neopterin and beta-2 microglobulin relations to immunity and inflammatory status in nonischemic dilated cardiomyopathy patients. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014: 585067. DOI: 10.1155/2014/585067.
53. Dogheim G.M., Khairat I., Omran G.A., El-Haggag S.M., Amrawy A.M.E., Werida R.H. Clinical comparative study assessing the effect of ivabradine on neopterin and NT-Pro BNP against standard treatment in chronic heart failure patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2022; 78 (6): 943-54. DOI: 10.1007/s00228-022-03290-6.