

# Аденозиндезаминаза в патогенезе инфильтративного туберкулеза легких и пневмонии

М.Е. Дьякова, В.Ю. Журавлев, Е.А. Торкатюк, Д.С. Эсмедляева, Т.Л. Перова

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии  
Минздрава России

## Adenosine deaminase in the pathogenesis of infiltrative pulmonary tuberculosis and pneumonia

M.Y. Dyakova, V.Y. Zhuravlev, E.A. Torkatuk, D.S. Esmedlyaeva, T.L. Perova

St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology of the Russian Ministry of Health

© Коллектив авторов, 2015 г.

### Резюме

Противоречивость данных литературы, полученных при исследовании аденозиндезаминазы (АДА) в сыворотке крови для дифференциальной диагностики инфильтративного туберкулеза легких и пневмонии, послужила основанием для настоящего исследования. У 80 больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких (ИТЛ) и 17 пациентов с пневмонией (ПВ) исследовали активность АДА и ее изоферментов в сыворотке крови и мононуклеарах. *Mycobacterium tuberculosis* были выделены у 84,0% больных ИТЛ. Активность общей АДА сыворотки крови была идентично повышена при обоих диагнозах. Повышение активности АДА в сыворотке крови происходит главным образом за счет ее изофермента АДА-2. При ИТЛ, по сравнению с референсными значениями, выявлено снижение активности АДА-1 и рост АДА-2 и, как следствие этого, нарушение соотношения изоферментов в общей активности АДА: снижение процентного содержания АДА-1 и увеличение АДА-2. У больных ПВ активность АДА-1 и АДА-2 определялась в пределах референсного диапазона и сохранялось динамическое равновесие изоферментов АДА. При ИТЛ доля изофермента АДА-1 в общей активности АДА была ниже, а АДА-2, напротив, выше, чем при ПВ, но частота данных показателей меньше/больше  $X \pm \sigma$  не различалась между группами. В мононуклеарах при обоих диагнозах, по сравнению с референсными

значениями, отмечено снижение активности АДАмн за счет уменьшения активности АДА-1мн при сохранении в пределах референсного диапазона активности АДА-2мн и динамического равновесия изоферментов АДАмн. У больных ПВ активность АДА-2мн и доля изофермента АДА-2мн в общей активности АДАмн были ниже, а доля АДА-1мн, напротив, выше, чем у больных ИТЛ, но при этом данные показатели находились в пределах референсного диапазона. Таким образом, активность АДА и ее изоферментов в сыворотке крови и мононуклеарах не может быть использована в дифференциальной диагностике впервые выявленного нелеченного инфильтративного туберкулеза легких и пневмонии.

**Ключевые слова:** туберкулез, пневмония, дифференциальная диагностика, аденозиндезаминаза, изоферменты аденозиндезаминазы

### Summary

The contradictory data in the literature in the study of the adenosine deaminase (ADA) in serum for the differential diagnosis of infiltrative pulmonary tuberculosis and pneumonia were the basis for this study. The ADA and its isoenzymes in the blood and mononuclear was studied in 80 patients with infiltrative pulmonary tuberculosis (IPT) and 17 — pneumonia (P). *Mycobacterium tuberculosis* was isolated from 84.0% of patients IPT. Total serum

ADA activity was identical in both increased diagnoses. Increase in serum ADA activity is mainly due to its ADA-2 isoenzyme. In patients with the ITL, as compared to the reference values, showed a reduction in the activity of ADA-1 and growth of ADA-2, and as a consequence, the ratio of isoenzymes in overall activity of the ADA was violation: decrease the percentage of ADA-1 and an increase in ADA-2. Patients with PV activity of ADA-1 and ADA-2 were defined within the reference range, and maintained dynamic balance ADA isoenzymes. In patients with ITL fraction isoenzyme ADA-1 in the total activity ADA was lower and ADA-2, in contrast, higher than with PV, but the frequency of these parameters is lower / higher  $X \pm \sigma$  did not differ between groups. The mononuclear cells in both diagnoses, compared with the reference value,

decreased activity ADAmn by reducing the activity of ADA-1mn while maintaining within the reference range of the activity of ADA-2mn and dynamic balance ADAmn isoenzymes. Patients with PV ADA-2mn activity and percentage ADA-2mn isoenzyme in general activity ADAmn identified below, and the proportion of ADA-1mn contrast, higher than the ITL patients, but these figures are within the reference range. Thus, the activity of ADA and its enzymes in serum and mononuclear cells can not be used in differential diagnosis of newly diagnosed infiltrative pulmonary tuberculosis and pneumonia.

**Key words:** tuberculosis, pneumonia, differential diagnosis, adenosine deaminase, isoenzymes of adenosine deaminase

## Введение

Степень поражения легочной ткани при воспалительных заболеваниях легких специфической и неспецифической природы напрямую зависит от состояния иммунной системы организма. Больные инфильтративным туберкулезом легких и пневмонией имеют схожие нарушения в системе клеточного иммунитета. Аденозин играет важную роль в регуляции клеточного иммунитета [1]. Ключевой фермент пуринового метаболизма — аденозиндезаминаза (АДА), регулирует уровень аденозина и дезоксиаденозина, конвертируя их в инозин и в дезоксиинозин соответственно. АДА и ее изоферменты (АДА-1 и АДА-2) отражают как активность специфического воспаления, так и напряженность иммунного ответа [2, 3]. Если основная роль АДА-1 — деградация внутриклеточного аденозина и дезоксиаденозина и предохранение клеток от апоптоза [4], то АДА-2 — дезаминирование внеклеточного аденозина [5]. АДА-1 увеличивает пролиферацию  $CD4^+$  Т-клеток, стимулирует пролиферацию антиген-активированных Т-клеток, продуцирующих  $IFN-\gamma$ . АДА-2 также увеличивает пролиферацию  $CD4^+$  Т-клеток, а кроме того еще индуцирует дифференциацию моноцитов в макрофаги с последующей пролиферацией макрофагов [6].

Общепризнана целесообразность определения АДА в соответствующих биологических жидкостях для дифференциации туберкулезного и неспецифического плеврита, перикардита, асцита, менингита и синовита [7–13]. Однако противоречивость данных литературы, полученных при исследовании АДА в сыворотке крови для дифференциальной диагностики инфильтративного туберкулеза легких и пневмонии, послужила основанием для настоящего исследования [14–17].

## Материалы и методы исследования

Обследованы 80 больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких (ИТЛ; 43 мужчины и 37 женщин) в возрасте 16–74 лет (средний возраст 28,0 лет) и 17 пациентов с пневмонией (ПВ; 11 мужчин и 6 женщин) в возрасте 20–69,0 лет (средний возраст 42 года). *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) были выделены у 84,0% больных ИТЛ. Обследование пациентов проводили до начала специфической противотуберкулезной химиотерапии. В референсную группу (РГ) включены 30 практически здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту. Активность аденозиндезаминазы (АДА) в сыворотке крови (с) и в лизатах мононуклеаров (мн), получаемых путем повторного замораживания и оттаивания, определяли методом G. Giusti (1974). По результатам их одновременного исследования рассчитывали активность изоферментов АДА-1 и АДА-2. Для характеристики воспалительного процесса в сыворотке крови исследовали уровень церулоплазмينا (ЦП; определяли методом Равина), активность эластазы (Эл; определяли методом L. Visser и E. R. Blout, 1972),  $\alpha_1$ -протеазного ингибитора ( $\alpha_1$ -ПИ),  $\alpha_2$ -макроглобулина ( $\alpha_2$ -МГ) и его функциональных форм (с использованием синтетического субстрата методом Г.М. Боголюбовой (1988), концентрацию веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ — методом М.Я. Малаховой), альбумина и общего белка (набором «Roche» на анализаторе закрытого типа «Cobas 111»).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0. Метрические показатели представлялись в виде среднего и ошибки среднего ( $X \pm m$ ), порядковые — в виде минимум-максимум. Оценка

достоверности различия метрических показателей проводилась с использованием непараметрического U-критерия Вилкоксона–Манна–Уитни, проверка значимости результатов ранговых коэффициентов корреляции Спирмена — на основе статистики Стьюдента.

## Результаты и их обсуждение

Характеристики воспалительного ответа проанализированы у больных обеих групп и сопоставлены с аналогичными показателями референсной группы (таблица). Как видно из таблицы, у больных ИТЛ и

Таблица

Показатели воспалительного ответа у больных ИТЛ и пневмонией

Показатель	Группы		
	референсная	ИТЛ	ПВ
<b>Показатели остроты и тяжести процесса</b>			
АДА, ед./л	14,1±0,24 14,1 (10,7–18,3)	18,8±0,5* 17,3 (7,8–55,5)	16,9±1,0* 15,4 (11,2–23,4)
ЦП, г/л	0,34±0,01 0,34 (0,2–0,46)	0,36±0,01 0,35 (0,13–0,9)	0,44±0,03* ** 0,40 (0,28–0,64)
<b>Показатели протеазно-ингибиторной системы</b>			
Эл, МЕ	157,6±5,34 163,0 (108,7–173,9)	190,3±4,08* 195,6 (86,9–347,7)	190,86±27,95 146,7 (72,4–380,3)
α <sub>1</sub> -ПИ, нмоль/мин	1,60±0,13 1,43 (0,66–2,85)	2,08±0,046* 2,10 (0,63–3,70)	2,30±0,24* 2,58 (0,64–2,93)
α <sub>2</sub> -МГ <sub>общ</sub> , нмоль/мин	2,55±0,13 2,46 (1,64–3,55)	2,01±0,038* 1,96 (0,83–3,30)	2,35±0,23 2,22 (1,38–4,64)
F α <sub>2</sub> -МГ, нмоль/мин	1,46±0,1 1,37 (0,82–2,18)	1,21±0,03* 1,20 (0,15–3,02)	1,48±0,24 1,07 (0,60–2,73)
S α <sub>2</sub> -МГ, нмоль/мин	1,11±0,08 1,09 (0,54–2,35)	0,80±0,037* 0,72 (0,12–2,4)	0,89±0,19 0,64 (0,19–1,91)
<b>Показатели эндогенной интоксикации</b>			
ВНиСММ, усл. ед.	10,84±0,53 10,67 (6,95–13,9)	23,48±0,83* ** 24,35 (7,70–45,8)	17,6±2,3* 16,3 (11,9–27,5)
Альбумин, г/л	41,0±0,23 (34,0–48,0)	43,6±0,39 43,65 (27,8–62,7)	40,9±1,27 41,7 (32,9–47,7)
Общий белок, г/л	75,0±0,9 (66–87)	73,5±0,64 72,2 (57,5–95,3)	77,4±2,1 78,2 (65,5–91,6)

\* — различия значимы по сравнению с референсной группой; \*\* — различия значимы между исследуемыми группами.

ПВ отмечен рост активности АДА. У больных ПВ уровень ЦП определялся выше как референсных значений ( $p=0,005$ ), так и показателей группы сравнения ( $p=0,01$ ). При ИТЛ данный показатель острой фазы воспаления определялся в пределах референсного диапазона, но при этом значения ЦП выше  $X+\sigma$  и ниже  $X-\sigma$  встречались с одинаковой частотой (39 и 47%, 19 и 0% у больных ИТЛ и ПВ соответственно,  $p>0,05$ ).

Активность Эл у больных ПВ определялась в пределах референсного уровня, тогда как у больных ИТЛ превышала его. У больных обеих групп активность  $\alpha_1$ -ПИ была выше референсных значений, но у больных ПВ активность данного ингибитора выше  $X+\sigma$  выявлялась чаще, чем при ИТЛ (70 и 39%;  $p=0,055$ ). Отношение Эл/ $\alpha_1$ -ПИ при ИТЛ и ПВ было ниже референсных значений (в среднем 90,5 и 54,2 против 113,7;  $p<0,02$ ), а при ПВ — и ниже показателей группы сравнения ( $p<0,02$ ), что указывало на «защитный» прирост данного ингибитора у больных обеих групп. Активность другого протеазного ингибитора ( $\alpha_2$ -МГ<sub>общ</sub> и его функциональные формы) у больных ПВ определялась в пределах референсного диапазона, а у больных ИТЛ была снижена.

Концентрация ВНиСММ у больных обеих групп была выше референсных значений, при этом уровень эндогенной интоксикации у больных ИТЛ был выше ( $p=0,05$ ), чем у больных ПВ, но частота индивидуальных значений ВНиСММ выше  $X+\sigma$  у больных ИТЛ (90%) и ПВ (67%) значимо не различалась ( $p>0,05$ ). Другие показатели — уровень альбумина и общего белка, определялись в референсном диапазоне.

В целом у больных ИТЛ был более выражен воспалительный ответ. Активность общей АДА сыворотки

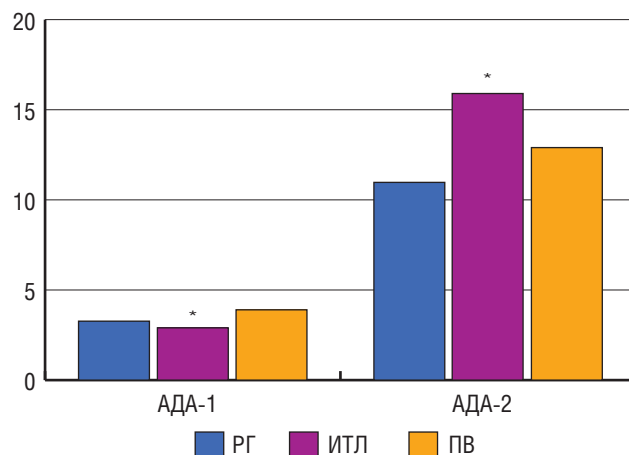


Рис. 1. Активность изоферментов АДА у больных ИТЛ и ПВ: \* — различия значимы по сравнению с референсной группой

была идентично повышена при обоих диагнозах — частота индивидуальных значений АДА выше  $X+\sigma$  была 59% и 47% ( $p>0,05$ ) соответственно при ИТЛ и ПВ. Повышение активности АДА в сыворотке крови происходит главным образом за счет ее изофермента АДА-2, и изучение изоферментов является более перспективным, чем определение общей АДА [3, 18].

При ИТЛ, по сравнению с референсными значениями, выявлено снижение активности АДА-1 ( $p=0,017$ ) и рост АДА-2 ( $p=0,000\dots$ ) (рис. 1) и, как следствие этого, нарушение соотношения изоферментов в общей активности АДА: снижение процентного содержания АДА-1 ( $p=0,000\dots$ ) и увеличение АДА-2 ( $p=0,000\dots$ ) (рис. 2).

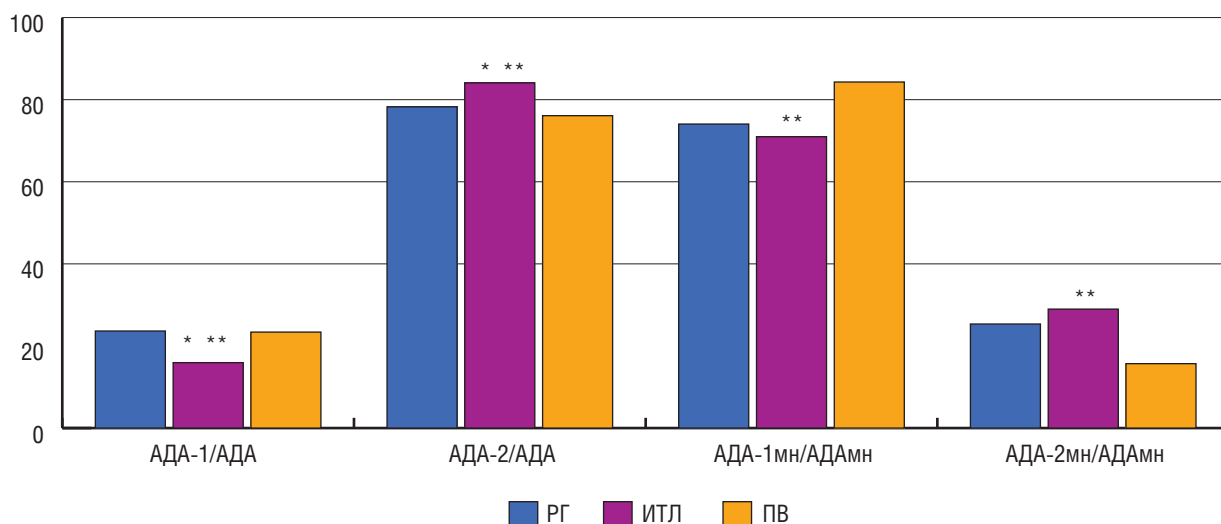


Рис. 2. Процентное содержание изоферментов в общей активности АДА в сыворотке и мононуклеарах крови у больных ИТЛ и ПВ: \* — различия значимы по сравнению с референсной группой; \*\* — различия значимы между исследуемыми группами

У больных ПВ активность АДА-1 и АДА-2 определялась в пределах референсного диапазона и сохранялось динамическое равновесие изоферментов АДА. При ИТЛ доля изофермента АДА-1 в общей активности АДА была ниже ( $p=0,01$ ), а АДА-2, напротив, выше ( $p=0,0035$ ), чем при ПВ, но частота  $\%АДА-1 < X-\sigma$  или  $\%АДА-2 > X+\sigma$  не различалась между группами.

Ввиду того, что источником АДА-2 являются моноциты/макрофаги, а АДА-1 преобладает в лимфоцитах, активность АДА и ее изоферментов проанализирована и в мононуклеарах. В мононуклеарах при обоих диагнозах, по сравнению с референсными значениями, отмечено снижение активности АДАмн (рис. 3) за счет уменьшения активности АДА-1мн при сохранении в пределах референсного диапазона активности АДА-2мн и динамического равновесия изоферментов

АДАмн. У больных ПВ активность АДА-2мн и доля изофермента АДА-2мн в общей активности АДАмн выявлялись ниже ( $p=0,03$  и  $p=0,05$  соответственно), а доля АДА-1мн, напротив, выше ( $p=0,05$ ), чем у больных ИТЛ, но при этом данные показатели были в пределах референсного диапазона.

Хотелось бы отметить, что наличие *Mtb* у больных ИТЛ не влияло на различие между анализируемыми группами, но определяло степень значимости ( $p$ ) роста  $\%АДА-2$  и снижения  $\%АДА-1$  при ИТЛ:  $p=0,04$  и  $p=0,016$ ;  $p=0,004$  и  $p=0,001$  соответственно при отсутствии или наличии *Mtb*.

Проведенный корреляционный анализ выявил взаимосвязи между показателями АДА мононуклеаров и характеристиками воспалительного процесса — РОФ (рис. 4). При ИТЛ отмеченные корреляции

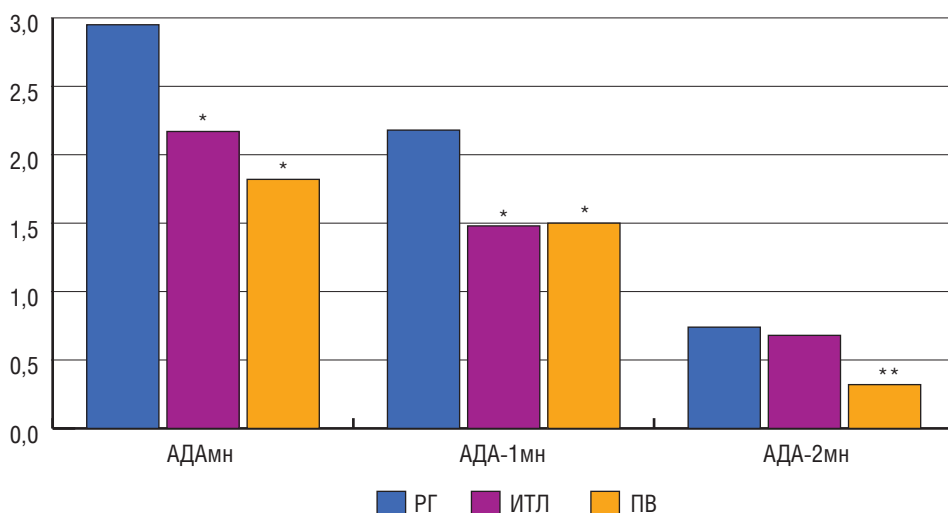


Рис. 3. Показатели внутриклеточной активности АДА у больных ИТЛ и ПВ:

\* — различия значимы по сравнению с референсной группой; \*\* — различия значимы между исследуемыми группами

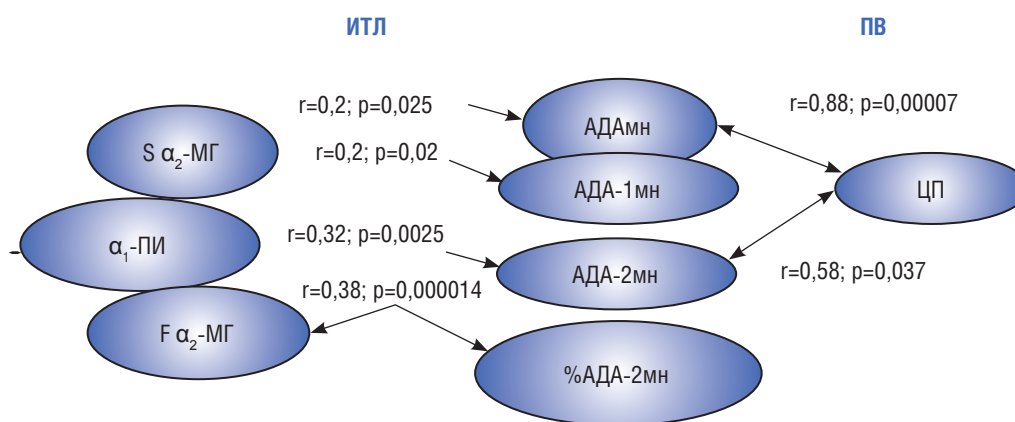


Рис. 4. Корреляционные зависимости между внутриклеточными показателями АДА и характеристиками воспалительного ответа

между показателями АДА мононуклеаров и ингибиторами протеиназ указывают на их ассоциированность в регуляции внутриклеточного cAMP-опосредованного метаболизма, т. е. регулируют уровень аденозина, играющего важную роль в регуляции клеточного иммунитета [1, 19–21]. При ПВ выявленные корреляции между ЦП и АДА, АДА-1 мононуклеаров иллюстрируют участие данных показателей в модулирующем действии на фагоцитарную активность моноцитов [22, 23].

АДА-2 экспрессируется моноцитами/макрофагами в ответ на инвазию патогенов в места с высокой концентрацией аденозина и низким рН [6, 24]. При ИТЛ получена связь между %АДА-2мн и АДА-2 сыворотки ( $r=0,2$ ;  $p=0,005$ ), отражающая экспрессию АДА-2 из мононуклеаров в ответ на инвазию *Mycobacterium tuberculosis* и повышение уровня внеклеточного аденозина.

Полученные данные противоречат мнению ряда исследователей, рекомендовавших определение АДА в сыворотке крови для дифференциальной диагностики туберкулеза легких и пневмонии. В работах S. Atta и соавт. [15], E. Altunoğlu и соавт. [25], M.R. Afrasiabian и соавт. [26] активность АДА в сыворотке крови у больных с туберкулезом легких была значимо выше, чем у больных с пневмонией, а в работе Е.В. Чалой и С.Б. Вольф [14], напротив, активность АДА в сыворотке крови больных пневмонией более чем в 3 раза была выше, чем активность фермента у больных ИТЛ. В исследованиях Е.В. Чалой и С.Б. Вольф у больных ИТЛ наиболее частыми в анамнезе были указания на перенесенный ранее туберкулез.

В то же время наши данные согласуются с исследованиями A. Farazi и соавт. [17], M.R. Bolursaz и соавт. [16], H. Joshaghahi и соавт. [27], в которых показано, что определение активности АДА в сыворотке крови не может использоваться в дифференциальной диагностике туберкулеза и пневмонии из-за недостаточной чувствительности данного метода.

Таким образом, для впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких и пневмонии характерны схожие параметры показателей воспалительного процесса, активности АДА и ее изоферментов в сыворотке и мононуклеарах, что отражает схожий иммунопатогенез при данных воспалительных заболеваниях. Вероятно, именно схожестью иммунопатогенеза при данном специфическом и неспецифическом заболевании легких можно объяснить невозможность определения АДА в качестве дифференциального теста между впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких и пневмонией. Тем не менее данный показатель можно рекомендовать в качестве дополнительного критерия характера течения специфического и неспецифического процесса в легких.

## Вывод

Активность АДА и ее изоферментов в сыворотке крови и мононуклеарах не может быть использована в дифференциальной диагностике впервые выявленного нелеченного инфильтративного туберкулеза легких и пневмонии.

## Список литературы

- Zanini D., Schmatz R., Pimentel V.C., Gutierrez J.M., Maldonado P.A., Thomé G.R. et al. Lung cancer alters the hydrolysis of nucleotides and nucleosides in platelets // *Biomed. Pharmacother.* — 2012. — Vol. 66, N 1. — P. 40–45.
- Кноринг Б.Е., Титаренко О.Т., Сахарова И.Я., Дьякова М.Е., Логинова Г.П. Взаимосвязь продукции цитокинов и активности аденозиндезаминазы при туберкулезе легких // *Проблемы туберкулеза и болезни легких.* — 2000. — № 3. — С. 38–41.
- Титаренко О.Т., Дьякова М.Е., Перова Т.Л., Ряснянская Т.Б. Активность аденозиндезаминазы и ее изоферментов у больных с различными формами туберкулеза // *Проблемы туберкулеза и болезни легких.* — 2002. — № 3. — С. 43–45.
- Pacheco R., Lluís C., Franco R. Role of CD26-adenosine deaminase interaction in T cell-mediated immunity // *PNAS.* — 2005. — Vol. 24, N 2. — P. 235–245.
- Eckle T., Koepfen M., Eltzsching H.K. Role of extracellular adenosine in acute lung injury // *Physiology.* — 2009. — Vol. 24, N 5. — P. 298–306.
- Zavialov And.V., Gracia E., Glaichenhaus N., Franco R., Zavialov Ant.V., Luvau G. Human adenosine deaminase 2 induces differentiation of monocytes into macrophages and stimulates proliferation of T helper cells and macrophages // *J. of Leukocyte Biol.* — 2010. — Vol. 88, N 2. — P. 279–290.
- Титаренко О.Т., Эсмедляева Д.С., Перова Т.Л., Алексеева Н.П., Дьякова М.Е., Попов М.Ю. Сравнительная ценность биохимических маркеров клеточного иммунитета в диагностике туберкулезного плеврита // *Клиническая лабораторная диагностика.* — 2010. — № 1. — С. 46–49.
- Arroyo M., Soberman J.E. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pericardial effusion // *Am. J. Med. Sci.* — 2008. — Vol. 335, N 3. — P. 227–232. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3180cab71a.
- Demier E., Miller A.C., Kunter E., Kartaloglu Z., Barnett S.D., Elamin E.M. Predictive models for tuberculous pleural effusions in a high tuberculosis prevalence region // *Lung.* — 2012. — Vol. 190, N 2. — P. 239–248.
- Gui X., Xiao H. Diagnosis of tuberculosis pleurisy with adenosine deaminase (ADA): a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Clin. Exp. Med.* — 2014. — Vol. 7, N 10. — P. 3126–3135.
- Chander A., Shrestha C.D. Diagnostic significance of ascites adenosine deaminase levels in suspected tuberculous peritonitis in adults // *J. Microbiol. Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 3, N 3. — P. 104–108. doi: 10.5799/ahinjs.02.2013.03.0091.



12. *Pal M., Datta S., Ghosh C., Das P.S., Malik T.* Adenosine deaminase and its isoenzyme as a diagnostic marker in tubercular meningitis // *Adv. Lab. Med. Int.* — 2013. — Vol. 3, N 4. — P. 75–82.
13. *Zakeri Z., Shahrokh I., Niazi A., Bari Z., Zendeboodi S., Shaki-ba M., Mashhadi M., Narouie B., Ghasemi-Rad M.* Comparison of adenosine deaminase levels in serum and synovial fluid between patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis // *Int. J. Clin. Exp. Med.* — 2012. — Vol. 5, N 2. — P. 195–200.
14. *Чалая Е.В., Вольф С.Б.* Сравнительная активность аденозиндеаминазы в сыворотке крови больных инфильтративным туберкулезом и неспецифической пневмонией // *Ж. Гродненского гос. мед. ун-та.* — 2012. — № 4. — С. 70–73.
15. *Atta S., Kassem A., Elhadidi A., Esawy H.E.* The diagnostic value of adenosine deaminase activity in pulmonary tuberculosis: comparison between sputum and serum // *Egypt. J. of Chest Dis. And Tuber.* — 2015. — Vol. 64. — P. 103–107. doi: 10.1016/j.cjcdt.2014.11.004.
16. *Bolursaz M.R., Khalilzadeh S., Khodayary A., Hakimi S.* Adenosine deaminase as an indicator for differentiating between active pulmonary tuberculosis infection and other pulmonary infections // *J. Compr. Ped.* — 2012. — Vol. 3, N 1. — P. 3–6. doi: 10.5812/jcp.7215.
17. *Farazi A., Moharamkhani A., Sofian M.* Validity of serum adenosine deaminase in diagnosis of tuberculosis // *Pan African Med. J.* — 2013. — Vol. 15, N 1. — P. 133. doi: 10.11604/pamj.2013.15.133.2100.
18. *Zavialov A.V., Engström A.* Human ADA-2 belongs to a new family of growth factors with adenosine deaminase // *Biochem. J.* — 2005. — Vol. 391. — P. 51–57.
19. *Жигальцова О.А.* Физиологическая роль  $\alpha_1$ -антитрипсина и эффекты его недостаточности // *Медицинская панорама.* — 2009. — Т. 102, № 6. — С. 82–84.
20. *Misra U.K., Chu C.T., Rubenstein D.S., Grawdi G., Pizzo S.V.* Receptor recognized  $\alpha_2$ -macroglobulin-methyl amine elevates intracellular calcium, inositolphosphates and cyclic AMP in murine peritoneal macrophages // *Biochem. J.* — 1993. — Vol. 290. — P. 885–891.
21. *Cordero O.J., Salgado F.J., Fernandez-Alonso C.M., Herrera C., Lluís C., Franco R. et al.* Cytokines regulate membrane adenosine deaminase on human activated lymphocytes // *J. of Leuk. Biol.* — 2001. — Vol. 70. — P. 920–30.
22. *Каримов И.З., Шавловский М.М., Назаров П.Г.* Изменение содержания С-реактивного белка и других белков острой фазы в крови больных вирусным гепатитом // *Цитокины и воспаление.* — 2004. — Т. 3, № 4. — С. 42–46.
23. *Потапова Г.И., Храмцова С.Н., Сухова Т.И., Мухоян И.Я.* Биохимические механизмы нарушений функционирования лимфоцитов и макрофагов при злокачественном росте // *Вестник РАМН.* — 1993. — № 4. — С. 3–8.
24. *Hashikawa T., Takedachi, Terakura M., Yamada S., Thompson L.F., Shimabukuro et al.* Activation of adenosine receptor on gingival fibroblasts // *J. Dent Res.* — 2006. — Vol. 85, N 8. — P. 739–744.
25. *Altunoğlu E., Erdenek F., Gelişgen R., Kar Ö., Korkmaz G.G., Müderrisoğlu C., Tabak Ö., Uzun H.* Serum adenosine deaminase activity and neopterin levels during therapy in patients with pulmonary tuberculosis and community-acquired pneumonia // *Istanbul Med. J.* — 2014. — Vol. 15. — P. 78–82. doi: 10.5152/imj.2014.24855.
26. *Afrasiabian S., Mohsenpour B., Bagheri K.H., Sigari N., Aftabi K.* Diagnostic value of serum adenosine deaminase level

in pulmonary tuberculosis // *J. Res. Med. Sci.* — 2013. — Vol. 18, N 3. — P. 252–254.

27. *Joshaghahi H., Ghaemi E., Niknejad F., Tavilani H.* Diagnostic value of serum adenosine deaminase and its isoenzymes in the diagnosis of pulmonary tuberculosis // *J. of Gordan Univ. of Med. Sciences.* — 2007. — Vol. 9, N 24. — P. 41–46.

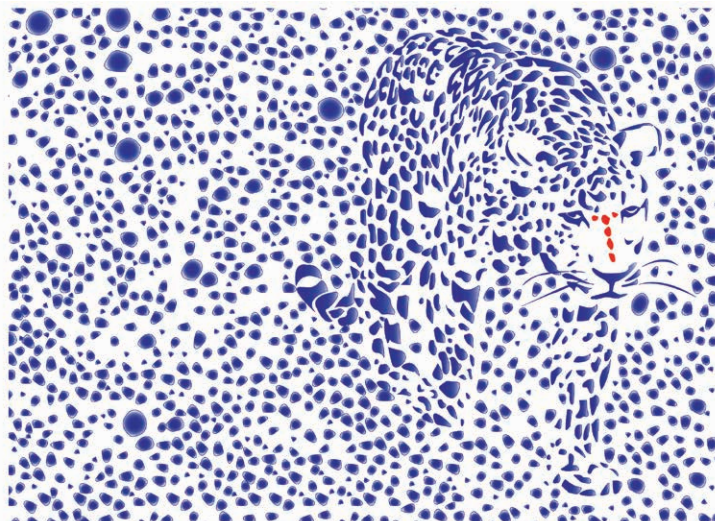
## Bibliography

1. *Zanini D., Schmatz R., Pimentel V.C., Gutierrez J.M., Maldonado P.A., Thomé G.R., Cardoso A.M., Stefanello N., Oliveira L., Chiesa J., Leal D.B., Morsch M., Schetinger M.R.* Lung cancer alters the hydrolysis of nucleotides and nucleosides in platelets // *Biomed. Pharmacother.* — 2012. — Vol. 66, N 1. — P. 40–45. doi: 10.1016/j.biopha.2011.09.003.
2. *Knoring B.E., Titarenko O.T., Saharova I.Ja., D'jakova M.E., Loginova G.P.* Vzaimosvjaz' produkcii citokinov i aktivnosti adenozindezaminazy pri tuberkuleze legkih // *Problemy tuberkuleza i bolezni legkih.* — 2000. — N 3. — S. 38–41. (rus)
3. *Titarenko O.T., D'jakova M.E., Perova T.L., Rjasnjanskaja T.B.* Aktivnost' adenozindezaminazy i ee izofermentov u bol'nyh s razlichnymi formami tuberkuleza // *Problemy tuberkuleza i bolezni legkih.* — 2002. — N 3. — S. 43–45. (rus)
4. *Pacheco R., Lluís C., Franco R.* Role of CD26-adenosine deaminase interaction in T cell-mediated immunity // *PNAS.* — 2005. — Vol. 102, N 2. — P. 235–245. doi: 10.1073/pnas.0501050102.
5. *Eckle T., Koeppen M., Eltzhing H.K.* Role of extracellular adenosine in acute lung injury // *Physiology.* — 2009. — Vol. 24, N 5. — P. 298–306. doi: 10.1152/physiol.00022.2009.
6. *Zavialov A.V., Gracia E., Glaichenhaus N., Franco R., Zavialov A.V., Lauvau G.* Human adenosine deaminase 2 induces differentiation of monocytes into macrophages and stimulates proliferation of T helper cells and macrophages // *J. of Leukocyte Biology* — 2010. — Vol. 88, N 2. — P. 279–290. doi: 10.1189/jlb.1109764.
7. *Titarenko O.T., Jesmedljaeva D.S., Perova T.L., Alekseeva N.P., D'jakova M.E., Popov M.Ju.* Sravnitel'naja cennost' biohimicheskikh markerov kletocnogo immuniteta v diagnostike tuberkuleznogo plevrita // *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika.* — 2010. — N 1. — S. 46–49. (rus)
8. *Arroyo M., Soberman J.E.* Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pericardial effusion // *Am. J. Med. Sci.* — 2008 — Vol. 335, N 3. — P. 227–22. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3180cab71a.
9. *Demier E., Miller A.C., Kunter E., Kartaloglu Z., Barnett S.D., Elamin E.M.* Predictive models for tuberculous pleural effusions in a high tuberculosis prevalence region // *Lung.* — 2012. — Vol. 190, N 2. — P. 239–248. doi: 10.1007/s00408-011-9342-2.
10. *Gui X., Xiao H.* Diagnosis of tuberculosis pleurisy with adenosine deaminase (ADA): a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Clin. Exp. Med.* — 2014. — Vol. 7, N 10. — P. 3126–3135.
11. *Chander A., Shrestha C.D.* Diagnostic significance of ascites adenosine deaminase levels in suspected tuberculous peritonitis in adults // *J. Microbiol. Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 3, N 3. — P. 104–108. doi: 10.5799/ahinjs.02.2013.03.0091.
12. *Pal M., Datta S., Ghosh C., Das P.S., Malik T.* Adenosine deaminase and its isoenzyme as a diagnostic marker in tubercular meningitis // *Adv. Lab. Med. Int.* — 2013. — Vol. 3, N 4. — P. 75–82.

13. Zakeri Z., Shahrokh I., Niazi A., Bari Z., Zendeboodi S., Shaki-ba M., Mashhadi M., Narouie B., Ghasemi-Rad M. Comparison of adenosine deaminase levels in serum and synovial fluid between patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis // *Int. J. Clin. Exp. Med.* — 2012. — Vol. 5, N 2. — P. 195–200. doi: 1940-5901/ijcem1201006.
14. Chalaja E.V., Vol'f S.B. Srovnitel'naja aktivnost' adenozin-dezaminazy v syvorotke krovi bol'nyh infil'trativnym tuberkulezom i nespecificheskoj pnevmonej // *Zh. Grodnenskogo gos. med.univer.* — 2012. — N 4. — S. 70–73. (rus)
15. Atta S., Kassem A., Elhadidi A., Esawy H.E. The diagnostic value of adenosine deaminase activity in pulmonary tuberculosis: comparison between sputum and serum // *Egypt. J. of Chest Dis. And Tuber.* — 2015. — Vol. 64. — P. 103–107. doi: 10.1016/j.cjcdt.2014.11.004.
16. Bolursaz M.R., Khalilzadeh S., Khodayary A., Hakimi S. Adenosine deaminase as an indicator for differentiating between active pulmonary tuberculosis infection and other pulmonary infections // *J. Compr. Ped.* — 2012. — Vol. 3, N 1. — P. 3–6. doi: 10.5812/jcp.7215.
17. Farazi A., Moharamkhani A., Sofian M. Validity of serum adenosine deaminase in diagnosis of tuberculosis // *Pan African Med. J.* — 2013. — Vol. 15, N 1. — P. 133. doi:10.11604/pamj.2013.15.133.2100.
18. Zavialov A.V., Engström A. Human ADA-2 belongs to a new family of growth factors with adenosine deaminase // *Biochem. J.* — 2005. — Vol. 391. — P. 51–57. doi: 10.1042/bj20050683/
19. Zhigal'cova O.A. Fiziologicheskaja rol'  $\alpha$ 1-antitripsina i jef-fekty ego nedostatochnosti // *Medicinskaja panorama.* — 2009. — Vol. 102, N 6. — S. 82–84. (rus)
20. Misra U.K., Chu C.T., Rubenstein D.S., Grawdi G., Pizzo S.V. Receptor recognized  $\alpha_2$ -macroglobulin-methyl amine elevates intracellular calcium, inositolphosphates and cyclic AMP in murine peritoneal macrophages // *Biochem. J.* — 1993. — Vol. 290. — P. 885–891.
21. Cordero O.J., Salgado F.J., Fernandez-Alonso C.M., Herrera C., Lluis C., Franco R. et al. Cytokines regulate membrane adenosine deaminase on human activated lymphocytes // *J. of Leuk. Biol.* — 2001. — Vol. 70. — P. 920–30.
22. Karimov I.Z., Shavlovskij M.M., Nazarov P.G. Izmenenie soder-zhanija S-reaktivnogo belka i drugih belkov ostroj fazy v krovi bol'nyh virusnym gepatitom // *Citokiny i vospalenie.* — 2004. — Vol. 3, N 4. — S. 42–46. (rus)
23. Potapova G.I., Hramcova S.N., Suhova T.I., Muhojan I.Ja. Bi-himicheskie mehanizmy narushenij funkcionirovanija lim-focitov i makrofagov pri zlokachestvennom roste // *Vestnik RAMN.* — 1993. — N 4. — S. 3–8. (rus)
24. Hashikawa T., Takedachi, Terakura M., Yamada S., Thompson L.F., Shimabukuro et al. Activation of adenosine receptor on gingival fibroblasts // *J. Dent. Res.* — 2006. — Vol. 85, N 8. — P. 739–744. doi: 10.1177/154405910608500810.
25. Altunoğlu E., Erdenen F., Gelişgen R., Kar Ö., Korkmaz G.G., Müderrisoğlu C., Tabak Ö., Uzun H. Serum adenosine deaminase activity and neopterin levels during therapy in patients with pulmonary tuberculosis and community-acquired pneumonia // *Istanbul Med. J.* — 2014. — Vol. 15. — P. 78–82. doi: 10.5152/imj.2014.24855.
26. Afrasiabian S., Mohsenpour B., Bagheri K.H., Sigari N., Aftabi K. Diagnostic value of serum adenosine deaminase level in pulmonary tuberculosis // *J. Res. Med. Sci.* — 2013. — Vol. 18, N 3. — P. 252–254.
27. Joshaghahi H., Ghaemi E., Niknejad F., Tavilani H. Diagnostic value of serum adenosine deaminase and its isoenzymes in the diagnosis of pulmonary tuberculosis // *J. of Gordan Univ. of Med. Sciences.* — 2007. — Vol. 9, N 24. — P. 41–46.

Поступила в редакцию 06.11.2015 г.

## Выявление скрытой угрозы



На правах некоммерческой рекламы

**T-SPOT® TB**