



Возможность прогнозирования эффективности терапии у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких по исходной активности аденозиндезаминазы и показателей воспалительного ответа

М. Е. ДЬЯКОВА¹, Н. П. АЛЕКСЕЕВА^{1,2,3}, Д. С. ЭСМЕДЛЯЕВА¹, П. К. ЯБЛОНСКИЙ^{1,3}

¹ФГБНУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

²ФБГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», Санкт-Петербург, РФ

³ФБГОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить возможность использования исходной активности аденозиндезаминазы (АДА) для прогнозирования эффективности терапии у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких (ИТЛ).

Материал и методы. Анализ данных проведен у 121 больного впервые выявленным ИТЛ в группах согласно эффективности терапии.

Результаты. У больных впервые выявленным ИТЛ применение дискриминантного анализа позволило получить дискриминантную функцию, в которую вошли активность АДА, концентрация гаптоглобина (ГП) и церулоплазмينا (ЦП) – показатели, отражающие тяжесть специфического процесса и защитные возможности организма больного.

Заключение. Анализ активности АДА в комплексе с уровнем ГП и ЦП позволяет: прогнозировать эффективность интенсивной фазы терапии до ее начала у больных впервые выявленным ИТЛ (с точностью 77,0%); предположить, что снижение активности АДА и ингибирование воспалительной реакции может быть полезным для лечения больных впервые выявленным ИТЛ.

Ключевые слова: аденозиндезаминаза, туберкулез легких, прогнозирование эффективности терапии, реактанты острой фазы воспаления

Для цитирования: Дьякова М. Е., Алексеева Н. П., Эсмедляева Д. С., Яблонский П. К. Возможность прогнозирования эффективности терапии у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких по исходной активности аденозиндезаминазы и показателей воспалительного ответа // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 5. – С. 28-34. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-28-34>

The Possibility of Predicting Effectiveness of Therapy in Patients with New Infiltrative Pulmonary Tuberculosis by Baseline Activity of Adenosine Deaminase and Inflammatory Response Parameters

М. Е. ДЬЯКОВА¹, Н. П. АЛЕКСЕЕВА^{1,2,3}, Д. С. ЭСМЕДЛЯЕВА¹, П. К. ЯБЛОНСКИЙ^{1,3}

¹St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

³St. Petersburg University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate the possibility of using the baseline activity of adenosine deaminase (ADA) to predict effectiveness of therapy in patients with new infiltrative pulmonary tuberculosis (IPTB).

Subjects and Methods. Data of 121 patients with new infiltrative pulmonary tuberculosis were analyzed; patients were divided into groups according to therapy effectiveness.

Results. The discriminant analysis of data of new infiltrative pulmonary tuberculosis patients made it possible to obtain a discriminant function which included the activity of ADA, the concentration of haptoglobin (HP) and ceruloplasmin (CP) – parameters reflecting that severity of the disease and protective potential of the host.

Conclusion. Analysis of ADA activity in combination with level of HP and CP allows the following: predicting effectiveness of the intensive phase of therapy before it begins in patients with new infiltrative pulmonary tuberculosis (with the accuracy of 77.0%); assuming that the reduction of ADA activity and inhibition of the inflammatory response may be useful for treatment of patients with new infiltrative pulmonary tuberculosis.

Key words: adenosine deaminase, pulmonary tuberculosis, predicting the effectiveness of therapy, acute phase reactants

For citations: Dyakova M. E., Alekseeva N. P., Esmedlyaeva D. S., Yablonskiy P. K. The possibility of predicting effectiveness of therapy in patients with new infiltrative pulmonary tuberculosis by baseline activity of adenosine deaminase and inflammatory response parameters. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 5, P. 28-34 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-28-34>

Для корреспонденции:

Дьякова Марина Евгеньевна
 E-mail: marinadyakova@yandex.ru

Correspondence:

Marina E. Dyakova
 Email: marinadyakova@yandex.ru

Для прогнозирования результатов лечения туберкулеза были использованы индивидуальные уровни биомаркеров [15, 21]. Всемирная организация здравоохранения определяет биомаркер как объективно измеряемую характеристику, используемую в качестве индикатора нормального или патологического биологического процесса, или фармакологического ответа. Таким образом, идеальный биомаркер инфекции должен обладать диагностическими, прогностическими характеристиками [7]. Один из наиболее распространенных биомаркеров для диагностики туберкулеза – аденозиндезаминидаза (АДА) плевральной жидкости, поскольку определение активности этого фермента является недорогим быстрым тестом с высокой диагностической эффективностью [6, 12]. Учитывая сложность реакции организма на процесс, вызванный *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ), ни один показатель воспалительного ответа в отдельности не является достаточным для мониторинга лечения и необходима комбинация показателей воспалительного ответа [19]. Ранее мы показали возможность прогнозирования эффективности терапии у больных с инфильтративным туберкулезом легких (ИТЛ) по исходному уровню трех реактантов острой фазы (РОФ) и у больных туберкулезом с разным генотипом МБТ по исходной активности АДА и комбинации РОФ [4, 5]. Принимая во внимание, что аденозин, одна из сигнальных молекул, образующихся при метаболизме пуринов, изменяет объем, продолжительность и разрешение воспалительной реакции, действуя через четыре подтипа специфических Р1-рецепторов – А₁, А_{2А}, А_{2В} и А₃, регулирующих внутриклеточный уровень

циклического аденозин монофосфата (цАМФ) [8, 10, 11], а АДА – фермент пуринового метаболизма, дезаминирующий аденозин в инозин, важно оценить прогностическую значимость активности АДА при туберкулезе легких.

Цель исследования: оценить возможность использования исходной активности АДА для прогнозирования эффективности терапии у больных впервые выявленным ИТЛ.

Материалы и методы

Обследован 121 больной впервые выявленным ИТЛ (69 мужчин и 52 женщины) в возрасте 19-65 лет (Me – 29). Диагноз устанавливали на основании бактериологических и клиничко-рентгенологических критериев. Анализ проводили как в общей группе больных, так и в группах, сформированных ретроспективно согласно результату терапии в интенсивной фазе лечения. У всех пациентов после завершения интенсивной фазы терапии зафиксировано улучшение. Результаты терапии были представлены в следующих градациях: «значительное улучшение», $n = 78$ (исчезновение симптомов интоксикации, абациллирование, закрытие полостей распада); «улучшение», $n = 43$ (ликвидация симптомов интоксикации, абациллирование, рассасывание очаговых и инфильтративных изменений, уменьшение полостей распада). Клиническая характеристика больных анализируемых групп представлена в табл. 1. Обследование пациентов проводили перед началом противотуберкулезной химиотерапии. Референсную группу составили здоровые доноры (ЗД) ($n = 43$).

Таблица 1. Клиническая характеристика больных в группах по результатам лечения (абсолютное число больных (абс.) и %)

Table 1. Clinical characteristics of patients in groups by treatment outcomes (absolute number of patients (abs.) and %)

Признаки	Всего	Значительное улучшение	Улучшение
Распространенность процесса в легком			
Ограниченный	62 (49)	45 (57,7)	17 (39,5)
Распространенный	59 (51)	33 (42,3)	26 (60,5)
Полости распада			
Нет	24 (19,8)	17 (21,8)	7 (16,3)
Есть	97 (80,2)	61 (78,2)	36 (83,7)
Бактериовыделение			
Нет	32 (22)	25 (30,1)* $(p = 0,035)$	7 (14,0)
Есть	89 (78)	53 (69,9)	36 (86,0)
Резистентность МБТ к лекарственным препаратам			
Нет	51 (53)	35 (64,3)	16 (41,9)
Есть	38 (47)	18 (35,7)	20 (58,1)* $(p = 0,04)$

Примечание: оценка качественных признаков проводилась с использованием таблиц сопряженности (Crosstabulation tables); * – различия значимы между группами «значительное улучшение» и «улучшение»

В сыворотке крови определяли активность АДА методом G. Giusti (1974) на спектрофотометре PV1251C (Беларусь). Уровни РОФ воспаления – гаптоглобина (ГП), α_1 -кислого гликопротеина (АГП) и С-реактивного белка (СРБ) – определяли иммунотурбодиметрически с наборами Konelab (Thermo Fisher Scientific, США), активность α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ) и α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ) – по скорости гидролиза N-бензоил-L-аргинин-пара-нитроанилида (ICN Biomedicals Inc., США) [2] на фотометре EL808 (БИО-ТЕКИНСТРУМЕНТЫ, США). Уровень РОФ – церулоплазмينا – определяли методом Равина [1] на спектрофотометре PV1251C (Беларусь).

Для статистического анализа использовали программу Statistica 7.0 (StatSoft Inc, USA). Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1-Q3). Оценку достоверности различий величин показателей проводили с использованием непараметрического U-критерия Манна – Уитни, проверку значимости результатов корреляционного анализа – по критерию Фишера. Дискриминантный анализ применяли для выделения минимального числа признаков, обеспечивающих прогнозирование результатов интенсивной фазы лечения.

Результаты

Морфологической основой туберкулезного процесса является воспаление, при котором из активированных клеток высвобождается один из ключевых нуклеотидов пуриновой системы – аденозинтрифосфат, при расщеплении которого активированными эктонуклеотидазами образуется аденозин. Поскольку аденозин – короткоживущая молекула, о его продукции косвенно свидетельствует активность АДА.

У больных с ИТЛ по сравнению с ЗД выявлено значимое повышение активности АДА, основная

функция которого – деградация внеклеточного аденозина, разнонаправленные изменения уровней РОФ: увеличение концентрации СРБ, активности α_1 -протеиназного ингибитора и зеркальное снижение активности α_2 -макроглобулина (табл. 2).

Значимое увеличение активности АДА у больных туберкулезом легких по сравнению со здоровыми лицами позволило R. Pandey et al. (2016) считать АДА сыворотки крови биохимическим маркером для диагностики туберкулеза [16]. При этом наши данные [3] свидетельствуют, что в качестве дифференциального теста специфического воспаления (впервые выявленный ИТЛ) и неспецифического (пневмония) невозможно использование АДА.

Результаты корреляционного анализа (только значимые корреляции) между показателями воспалительного ответа в группах представлены в табл. 3.

Полученные корреляции иллюстрируют взаимосвязи между РОФ (между уровнями АГП и ГП, ЦП, СРБ). В ходе корреляционного анализа выявлена также слабая, но значимая связь между уровнем СРБ и активностью АДА. Повышение активности АДА ассоциировано со снижением уровня аденозина и активацией высокоаффинного P1-рецептора аденозина A_{2A} , играющего критическую роль в сдерживании воспаления [8, 20]. Корреляция между активностью АДА и концентрацией СРБ указывает на зависимость концентрации СРБ от экспрессии A_{2A} -аденозинового рецептора, что согласуется с экспериментальными данными M. E. Reichelt (2013).

Учитывая, что больные ИТЛ были неоднородны по клинической тяжести туберкулезного процесса (табл. 1), показатели воспалительного ответа проанализированы с учетом характеристик тяжести процесса. Активность АДА и уровни РОФ при ограниченном процессе в легком регистрировались в пределах референсного диапазона, а при распространенном процессе были значимо выше уровни ЦП ($p = 0,005$), АГП ($p = 0,017$) и активность α_1 -ПИ

Таблица 2. Исходные показатели активности АДА и уровней РОФ у больных ИТЛ в анализируемых группах, Me (Q1-Q3)

Table 2. Baseline values of ADA activity and APR levels in new infiltrative pulmonary tuberculosis patients in the analyzed groups, Me (Q1-Q3)

Показатели	Здоровые доноры	Группы больных		
		общая	значительное улучшение	улучшение
АДА, ед/л	14,1 (12,5-15,6)	17,2* $(p = 0,000)$ (14,3-21,4)	15,6* $(p = 0,0003)$ (13,9-19,0)	18,4* $(p = 0,000)$, # $(p = 0,0001)$ (16,0-22,2)
СРБ, мг/л	7,0 (5,3-8,1)	9,3* $(p = 0,04)$ (6,0-32,7)	6,6 (6,0-27,6)	13,4* $(p = 0,019)$ (6,0-48,5)
ГП, г/л	1,04 (0,9-1,1)	1,22 (0,8-1,67)	0,99 (0,75-1,36)	1,9* $(p = 0,01)$, # $(p = 0,000)$ (1,12-2,23)
АГП, г/л	0,96 (0,88-1,08)	1,06 (0,73-1,46)	0,96 (0,69-1,27)	1,29* $(p = 0,02)$, # $(p = 0,0008)$ (1,0-1,8)
ЦП, г/л	0,34 (0,30-0,39)	0,35 (0,29-0,43)	0,34 (0,27-0,39)	0,4* $(p = 0,028)$, # $(p = 0,003)$ (0,34-0,49)
α_1 -ПИ, нмоль/мин	1,43 (1,22-2,09)	2,1* $(p = 0,0004)$ (1,75-2,4)	2,1* $(p = 0,0015)$ (1,75-2,42)	2,14* $(p = 0,0005)$ (1,84-2,45)
α_2 -МГ, нмоль/мин	2,46 (2,18-3,00)	1,97* $(p = 0,000)$ (1,70-2,25)	1,93* $(p = 0,000)$ (1,64-2,18)	2,1* $(p = 0,00048)$ (1,69-2,30)

Примечание: * – различия значимы по сравнению с группой «здоровые доноры», # – различия значимы между группами «значительное улучшение» и «улучшение»

Таблица 3. Корреляционные зависимости между показателями РОФ в анализируемых группах
Table 3. Correlations between APR values in the analyzed groups

Пары признаков		Общая группа	Значительное улучшение	Улучшение
		коэффициент корреляции (его значимость)		
АГП	ГП	0,52 (0,000)	0,47 (0,000)	0,62 (0,000)
	ЦП	0,36 (0,000)	0,27 (0,019)	-
СРБ	АДА	0,2 (0,028)	-	-
	АГП	0,37 (0,000)	0,25 (0,026)	0,48 (0,001)
	ГП	-	-	0,36 (0,018)
ЦП	α_2 -МГ	-	-	-0,4 (0,01)
α_1 -ПИ	ГП	-	0,28 (0,016)	-
	АГП	-	0,27 (0,02)	-

Примечание: прочерк в ячейке – корреляционная зависимость незначима ($p > 0,05$)

($p = 0,02$). Указанные различия иллюстрировались и зависимостью уровней ЦП, АГП и активности α_1 -ПИ от распространенности туберкулезного процесса в легких ($r > 0,3$; $p \leq 0,02$ для каждого из трех показателей). Также были выявлены корреляции уровней ГП, АГП, ЦП от наличия/отсутствия бактериовыделения ($r > 0,3$; $p \leq 0,03$ для каждого из трех показателей). Таким образом, уровни АГП и ЦП – наиболее информативные показатели воспалительного ответа, коррелирующие с характеристиками тяжести туберкулезного процесса (как по распространенности туберкулезного процесса, так и наличию/отсутствию бактериовыделения).

Учитывая, что при ретроспективном разделении больных ИТЛ на две группы в зависимости от эффективности интенсивной фазы терапии больные этих групп также различались по тяжести специфического процесса, можно предположить, что группы будут различаться по уровню АГП и ЦП. В группе «значительное улучшение» было больше больных с ограниченным процессом в легких ($p = 0,056$, разница незначима) и значимо чаще ($p = 0,035$) встречались больные без бактериовыделения (табл. 1). В группе «улучшение» значимо чаще ($p = 0,026$) выявлялись *M. tuberculosis*, устойчивые к химиопрепаратам. При этом множественная лекарственная устойчивость выявлена у 14 (66,7%) больных со «значительным улучшением» и у 19 (76,0%) – с «улучшением» ($p > 0,05$).

В обеих анализируемых группах выявлены следующие различия показателей воспалительного ответа: уровни РОФ (СРБ, ГП, АГП, ЦП) у больных из группы со «значительным улучшением» определялись в пределах референсного диапазона, а в группе «улучшение» превышали его (табл. 2). Как мы и предположили, уровни ГП, АГП и ЦП у больных группы «улучшение» были значимо выше, чем в группе со «значительным улучшением». Активность АДА была повышена в обеих группах, но у больных с «улучшением» активность фермента была выше ($p = 0,001$), чем у больных в группе «значительное улучшение».

Приведенные в табл. 2 данные иллюстрируют, что в группе «значительное улучшение» воспалительный ответ сопровождается разнонаправленной ингибиторной активностью (повышением активности α_1 -ПИ и снижением – α_2 -МГ) и умеренным повышением активности АДА, в то время как для более выраженного воспалительного ответа в группе «улучшение» характерны присоединение роста уровней РОФ и еще большая активность АДА.

Отмеченные различия между группами подтвердились и при корреляционном анализе (табл. 3). Корреляции в группе «значительное улучшение» между уровнями ГП, АГП и активностью α_1 -ПИ подтверждают их ингибиторную функцию: ГП эффективно ингибирует катепсины С, В и L, а АГП – трипсиноподобные протеиназы [13, 18].

Несмотря на значимые отличия между группами, ни один из показателей в отдельности из-за низкой диагностической информативности не может быть использован для прогнозирования эффективности терапии (табл. 4).

Для решения данной задачи использован дискриминантный анализ, позволяющий выделить оптимально минимизированную комбинацию признаков при сохранении общей информативности анализируемых показателей, и получена дискриминантная функция:

$$D = 0,08 \times \text{АДА} + 1,31 \times \text{ГП} + 5,64 \times \text{ЦП} - 6,06$$

При значениях дискриминантной функции $D < 0$ пациент принадлежит к группе «значительное улучшение» с точностью 77,0%, а при $D > 0$ – к группе «улучшение».

В полученную нами дискриминантную функцию вошли ЦП, ГП и АДА – показатели с наибольшей чувствительностью и специфичностью, которые коррелируют с характеристиками тяжести процесса, эффективностью интенсивной фазы терапии.

Одним из главных факторов выбора биомаркеров прогнозирования исходов терапии, по мнению De Groote M. A. (2013), является возможность ремоделирования/заживления тканей. А именно аденозин (о продукции которого косвенно свиде-

Таблица 4. Диагностическая информативность исходной активности аденозиндеаминазы и показателей воспалительного ответа (чувствительность определялась на группе «улучшение», а специфичность – на группе «значительное улучшение»)

Table 4. Diagnostic informational value of the baseline activity of adenosine deaminase and parameters of the inflammatory response (sensitivity was determined in the group with improvement, and specificity – in the group with significant improvement)

Показатели	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
АДА	72	54
СРБ	52	54
ГП	73	60
АГП	52	73
ЦП	42	76
α_1 -ПИ	46	61
α_2 -МГ	41	41

тельствует АДА) при остром течении туберкулеза легких главным образом способствует противовоспалительной и тканезащитной реакции [14]. Включение в дискриминантную функцию ГП согласуется с исследованиями De Groot M. A. et al. (2013), которые, используя протеомный анализ, выделили лучшие 60 маркеров, в том числе и ГП, для прогнозирования исходов терапии [9]. Также было установлено, что уровень ГП зависит от экспрессии A_{2A} -аденозинового рецептора [17]. В нашем исследовании в группе «улучшение» выявлена только тенденция (незначимая корреляция

между активностью АДА и уровнем ГП – $r = 0,28$; $p = 0,066$) этой зависимости.

В целом активность АДА, уровни ГП и ЦП мы можем охарактеризовать как биомаркеры прогнозирования исходов интенсивной фазы противотуберкулезной терапии или, согласно J. Weiner (2017), «прогностическими биомаркерами».

Таким образом, прогнозирование эффективности интенсивной фазы химиотерапии до ее начала у больных впервые выявленным ИТЛ обеспечивается данными об активности АДА и показателей воспалительного ответа (уровнями ГП и церулоплазмينا), отражающими тяжесть специфического процесса и защитные возможности организма больного.

Заключение

Представленные нами данные свидетельствуют, что у больных впервые выявленным ИТЛ:

- воспалительный ответ сопровождается увеличением активности фермента пуринового метаболизма (АДА) и разнонаправленными изменениями РОФ (повышением концентрации СРБ, активности α_1 -ПИ и снижением активности α_2 -МГ);
- активность АДА, концентрация ГП, АГП, ЦП коррелируют с результатом лечения в интенсивной фазе терапии.

Активность АДА в комплексе с другими показателями воспалительного ответа (уровнем ГП и церулоплазмينا) позволяет прогнозировать эффективность интенсивной фазы терапии у больных впервые выявленным ИТЛ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биохимические методы исследования в клинике / Под ред. А. А. Покровского. – М.: Медицина, 1969. – 652 с.
2. Веремченко К. Н. Протеолиз в норме и при патологии. – Киев: Здоровье, 1988. – 200 с.
3. Дьякова М. Е., Журавлев В. Ю., Торкатюк Е. А., Эсмедьяева Д. С., Перова Т. Л. Аденозиндеаминаза в патогенезе инфильтративного туберкулеза легких и пневмонии // Медицинский Альянс. – 2015. – № 4. – С. 60-67.
4. Титаренко О. Т., Дьякова М. Е., Маничева О. А., Эсмедьяева Д. С., Догондзе М. З., Алексеева Н. П., Перова Т. Л. Биологические свойства *Mycobacterium tuberculosis* и характеристика воспалительного ответа при инфильтративном туберкулезе легких // Инфекция и иммунитет. – 2014. – Т. 4, № 3. – С. 221-228.
5. Титаренко О. Т., Дьякова М. Е., Павлова М. В., Эсмедьяева Д. С., Алексеева Н. П., Перова Т. Л. Клинико-лабораторные сопоставления в оценке прогноза лечения больных инфильтративным туберкулезом легких // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 5. – С. 31-34.
6. Титаренко О. Т., Солдатова Н. В., Умаров А. М., Перова Т. Л. Дифференциально-диагностические возможности определения аденозиндеаминазы в плевральном выпоте // Клиническая медицина. – 1995. – № 1. – С. 41-42.
7. Albrich W. C., Harbart S. Pros and cons of using biomarkers versus clinical decisions in start and stop decisions for antibiotics in the critical care setting // Int. Care Med. – 2015. – Vol. 41. – P. 1739-1751.

REFERENCES

1. *Biokhemichekiye metody issledovaniya v klinike*. [Biochemistry techniques in the clinic]. A.A. Pokrovsky, eds., Moscow, Meditsina Publ., 1969, 652 p.
2. *Veremenko K.N. Proteoliz v norme i pri patologii*. [Proteolysis in health and pathology]. Kiev, Zdorovye Publ., 1988, 200 p.
3. Dyakova M.E., Zhuravlev V.Yu., Torkatyuk E.A., Esmedlyaeva D.S., Perova T.L. Adenosine deaminase in the pathogenesis of infiltrative pulmonary tuberculosis and pneumonia. *Meditsinsky Alyans*, 2015, no. 4, pp. 60-67. (In Russ.)
4. Titarenko O.T., Dyakova M.E., Manicheva O.A., Esmedlyaeva D.S., Dogonadze M.Z., Alekseeva N.P., Perova T.L. Biological properties of *Mycobacterium tuberculosis* and characteristics of the inflammatory response in infiltrative pulmonary tuberculosis. *Infektsiya I Immunitet*, 2014, vol. 4, no. 3, pp. 221-228. (In Russ.)
5. Titarenko O.T., Dyakova M.E., Pavlova M.V., Esmedlyaeva D.S., Alekseeva N.P., Perova T.L. Clinical and laboratory comparisons in assessing the prognosis of treatment of patients with infiltrative pulmonary tuberculosis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*, 2012, no. 5, pp. 31-34. (In Russ.)
6. Titarenko O.T., Soldatova N.V., Umarov A.M., Perova T.L. Differential diagnostic opportunities for adenosine deaminase testing in pleural effusion. *Klinicheskaya Meditsina*, 1995, no. 1, pp. 41-42. (In Russ.)
7. Albrich W.C., Harbart S. Pros and cons of using biomarkers versus clinical decisions in start and stop decisions for antibiotics in the critical care setting. *Int. Care Med.*, 2015, vol. 41, pp. 1739-1751.

8. Antoniolli L., Csóka B., Fornai M. et al. Adenosine and inflammation: what's new on the horizon? // *Drug Discov. Today*. – 2014. – Vol. 19. – P. 1051-1068. doi: 10.1016/j.drudis.2014.02.010.
9. De Groot M. A., Nahid P., Jarlsber L., Johnson J. L., Marc Weiner M., Muzanyi G., Janjic N., Sterling D. G., Ochsner U. A. Elucidating novel serum biomarkers associated with pulmonary tuberculosis treatment // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – P. e61002. doi: 10.1371/journal.pone.0061002.
10. Faas M. M., Sáez T., de Vos P. Extracellular ATP and adenosine: The Yin and Yang in immune responses? // *Molec. Aspects Med.* – 2017. – Vol. 57. – P. 30. doi: 10.1016/j.mam.2017.01.002.
11. Fredholm B. B. Adenosine, an endogenous distress signal, modulates tissue damage and repair // *Cell Death Differentiat.* – 2007. – Vol. 14. – P. 1315-1323. doi: 10.1038/sj.cdd.4402132.
12. Giusti G. Adenosine deaminase // *Methods of enzymatic analysis*. Ed. H. Bergmeyer. – New York: Academic Press, 1974. – Vol. 2. – P. 1092-1099.
13. Hocephied T., Berger F., Baumann H., Libert S. Alpha-1-acid glycoprotein: an acute phase protein with inflammatory and immunomodulating properties // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2003. – Vol. 14, № 1. – P. 25-34.
14. Karmouty-Quintana H., Xia Y., Blackburn M. R. Adenosine signaling during acute and chronic disease states // *J. Mol. Med.* – 2013. – Vol. 91, № 2. – P. 173-181. doi: 10.1007/s00109-013-0997-1.
15. Liu Q. Y., Han F., Pan L. P., Jia H. Y., Li Q. I., Zhang Z. D. Inflammation responses in patients with pulmonary tuberculosis in an intensive care unit // *Exp. Ther. Med.* – 2018. – Vol. 15, № 3. – P. 2719-2726. doi: 10.3892/etm.2018.5775.
16. Pandey R., Tamrakar D., Jaiswal S., Sharma A., Koju S., Duwal S. R., Sharma I., Jayaswal R. P., Pankaj P. P. Serum adenosine deaminase: a novel biomarker tool for the diagnosis of tuberculosis // *Biosci. Biotech. Res. Asia*. – 2016. – Vol. 13, № 1. – P. 551-556. doi: 10.13005/bbra/2068.
17. Reichelt M. E., Ashton K. J., Tan X. L., Mustafa S. J., Ledent C., Delbridge L. M. D., Hofmann P. A., Headrick J. P., Morrison R. R. The adenosine A2A receptor – myocardial protectant and coronary target in endotoxemia // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 166, № 3. – P. 672-680. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.11.075.
18. Sadrzadeh S. M. H., Bozorgmehr J. Haptoglobin phenotypes in health and disorders // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2004. – Vol. 121. – P. 97-104. doi: 10.1309/8GLX5798Y5XH-0VW.
19. Sathegke M. M., Ankrah A. O., Lawal I., Vorster M. Response to therapy // *Semin. Nucl. Med.* – 2018. – Vol. 48, № 2. – P. 166-181. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2017.10.004.
20. Thiel M., Chouker A., Ohta A., Jackson E., Caldwell C., Smith P., Lukashev D., Bittmann I., Sitkovsky M. V. Oxygenation inhibits the physiological tissue-protecting mechanism and thereby exacerbates acute inflammatory lung injury // *PLoS Biol.* – 2005. – Vol. 3, № 6. – P. 1088-1100. doi: 10.1371/journal.pbio.0030174.
21. Weiner L., Kaufmann S. H. E. High-throughput and computational approaches for diagnostic and prognostic host tuberculosis biomarkers // *Int. J. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 56. – P. 258-262. doi: 10.1016/j.ijid.2016.10.017.
8. Antoniolli L., Csóka B., Fornai M. et al. Adenosine and inflammation: what's new on the horizon? *Drug Discov. Today*, 2014, vol. 19, pp. 1051-1068. doi: 10.1016/j.drudis.2014.02.010.
9. De Groot M.A., Nahid P., Jarlsber L., Johnson J.L., Marc Weiner M., Muzanyi G., Janjic N., Sterling D.G., Ochsner U.A. Elucidating novel serum biomarkers associated with pulmonary tuberculosis treatment. *PLoS One*, 2013, vol. 8, pp. e61002. doi: 10.1371/journal.pone.0061002.
10. Faas M.M., Sáez T., de Vos P. Extracellular ATP and adenosine: The Yin and Yang in immune responses? *Molec. Aspects Med.*, 2017, vol. 57, pp. 30. doi: 10.1016/j.mam.2017.01.002.
11. Fredholm B.B. Adenosine, an endogenous distress signal, modulates tissue damage and repair. *Cell Death Differentiat.*, 2007, vol. 14, pp. 1315-1323. doi: 10.1038/sj.cdd.4402132.
12. Giusti G. Adenosine deaminase. *Methods of enzymatic analysis*. Ed. H. Bergmeyer. New York, Academic Press, 1974, vol. 2, pp. 1092-1099.
13. Hocephied T., Berger F., Baumann H., Libert S. Alpha-1-acid glycoprotein: an acute phase protein with inflammatory and immunomodulating properties. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2003, vol. 14, no. 1, pp. 25-34.
14. Karmouty-Quintana H., Xia Y., Blackburn M.R. Adenosine signaling during acute and chronic disease states. *J. Mol. Med.*, 2013, vol. 91, no. 2, pp. 173-181. doi: 10.1007/s00109-013-0997-1.
15. Liu Q.Y., Han F., Pan L.P., Jia H.Y., Li Q.I., Zhang Z.D. Inflammation responses in patients with pulmonary tuberculosis in an intensive care unit. *Exp. Ther. Med.*, 2018, vol. 15, no. 3, pp. 2719-2726. doi: 10.3892/etm.2018.5775.
16. Pandey R., Tamrakar D., Jaiswal S., Sharma A., Koju S., Duwal S.R., Sharma I., Jayaswal R.P., Pankaj P.P. Serum adenosine deaminase: a novel biomarker tool for the diagnosis of tuberculosis. *Biosci. Biotech. Res. Asia*, 2016, vol. 13, no. 1, pp. 551-556. doi: 10.13005/bbra/2068.
17. Reichelt M.E., Ashton K.J., Tan X.L., Mustafa S.J., Ledent C., Delbridge L.M.D., Hofmann P.A., Headrick J.P., Morrison R.R. The adenosine A2A receptor – myocardial protectant and coronary target in endotoxemia. *Int. J. Cardiol.*, 2013, vol. 166, no. 3, pp. 672-680. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.11.075.
18. Sadrzadeh S.M.H., Bozorgmehr J. Haptoglobin phenotypes in health and disorders. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2004, vol. 121, pp. 97-104. doi: 10.1309/8GLX5798Y5XH-0VW.
19. Sathegke M.M., Ankrah A.O., Lawal I., Vorster M. Response to therapy. *Semin. Nucl. Med.*, 2018, vol. 48, no. 2, pp. 166-181. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2017.10.004.
20. Thiel M., Chouker A., Ohta A., Jackson E., Caldwell C., Smith P., Lukashev D., Bittmann I., Sitkovsky M.V. Oxygenation inhibits the physiological tissue-protecting mechanism and thereby exacerbates acute inflammatory lung injury. *PLoS Biol.*, 2005, vol. 3, no. 6, pp. 1088-1100. doi: 10.1371/journal.pbio.0030174.
21. Weiner L., Kaufmann S.H.E. High-throughput and computational approaches for diagnostic and prognostic host tuberculosis biomarkers. *Int. J. Infect. Dis.*, 2017, vol. 56, pp. 258-262. doi: 10.1016/j.ijid.2016.10.017.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Санкт-Петербургский
научно-исследовательский институт
фтизиопульмонологии» МЗ РФ,
194064, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 32.
Тел.: 8 (812) 297-86-03.

Дьякова Марина Евгеньевна
кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник.
E-mail: marinadyakova@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7810-880X>

Алексеева Нина Петровна
кандидат физико-математических наук,
научный консультант.
E-mail: ninaalexejeva@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

St. Petersburg Research Institute
of Phthiopulmonology,
32, Polytechnicheskaya St.,
St. Petersburg, 194064.
Phone: +7 (812) 297-86-03.

Marina E. Dyakova
Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher.
Email: marinadyakova@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7810-880X>

Nina P. Alekseeva
Candidate of Physical and Mathematical Sciences,
Scientific Consultant.
Email: ninaalexejeva@mail.ru

Эсмедляева Диляра Салиевна

кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник.
E-mail: diljara-e@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9841-0061>

Яблонский Петр Казимирович

доктор медицинских наук, профессор, директор.
Тел.: 8 (812) 579-25-54.
E-mail: piotr_yablonskii@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>

Dilyara S. Esmedlyayeva

Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher.
Email: diljara-e@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9841-0061>

Petr K. Yablonskiy

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
Phone: +7 (812) 579-25-54.
Email: piotr_yablonskii@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>

Поступила 24.10.2021

Submitted as of 24.10.2021