

# АДЕНОЗИН-РЕГУЛИРУЕМЫЕ МЕХАНИЗМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ВЕНТИЛЯЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

М.Е. Дьякова<sup>1</sup>, Н.Б. Серебряная<sup>2,3,4</sup>, Л.Д. Кирюхина<sup>1</sup>, Д.С. Эсмедляева<sup>1</sup>,  
П.К. Яблонский<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Раскрытие участия пуринергической системы в патогенезе вентиляционных нарушений может дать дополнительную информацию о патофизиологических механизмах воспаления и компенсации, приводящих к развитию вентиляционных нарушений при туберкулезе легких. Цель исследования — выявить связь параметров аденозинового метаболизма, воспалительного ответа с вентиляционными нарушениями у больных туберкулезом легких. *Материалы и методы.* В зависимости от типа вентиляционных нарушений (ВН) больные с туберкулезом легких (ТЛ) были разделены на группы: пациенты с обструктивным типом ВН, пациенты со смешанным типом ВН, а также больные ТЛ с отсутствием нарушений механики дыхания — без ВН. Пуриновый метаболизм оценивали по активности аденозиндезаминазы (АДА-1, -2) в сыворотке крови, мононуклеарах и нейтрофилах, концентрации экто-5'-нуклеотидазы (экто-5'-НК) и CD26 (дипептидилпептидазы-4, ДПП-4), окислительный взрыв фагоцитов — по тесту восстановления нитросинего тетразолия, генерацию оксида азота — по концентрации метаболитов NO. *Результаты.* У больных ТЛ выявлены разнонаправленные изменения активности и концентрации ферментов в сыворотке крови (снижение АДА-1 и CD26 (ДПП-4) при повышении АДА-2). Повышенная внутриклеточная концентрация аденозина определена у больных ТЛ без ВН в мононуклеарах, а у больных со смешанным и обструктивным типом ВН — в нейтрофилах. В мононуклеарах больных ТЛ без ВН и пациентов с обструктивным типом ВН регистрируется только снижение концентрации радикалов азота. Напротив, гиперактивация нейтрофилов зарегистрирована во всех группах. У больных ТЛ без ВН и у больных со смешанным типом ВН параметры внешнего дыхания связаны с активностью вне-/внутриклеточной АДА, тогда как обструктивные ВН обусловлены избыточным образованием аденозина в сыворотке крови, что обеспечивается концентрацией экто-5'-НТ и активностью АДА-2 в комплексе с CD26 (ДПП-4). Изменения функции внешнего дыхания у больных ТЛ связаны со снижением концентрации радикалов оксида азота в сыворотке крови, нарушением азот-зависимой бактерицидности фагоцитов, гиперпродукцией кислородных радикалов активированными нейтрофилами. *Заключение.* Представленные нами данные свидетельствуют о том, что пуринергическая регуляция вовлечена в регуляцию воспалительных и компенсаторных процессов у больных ТЛ и связана с нарушением эффективности вентиляции. Наиболее тяжелые нарушения дыхания, наблюдаемые в группе больных ТЛ со смешанным типом ВН, связаны с наиболее выраженными изменениями активностей ферментов нуклеотидаз, в частности экто-АДА-2 и ДПП-4/CD26.

**Ключевые слова:** пуринергическая система, аденозин, аденозиндезаминаза, туберкулез, вентиляционные нарушения, радикалы кислорода и азота.

---

**Адрес для переписки:**

Дьякова Марина Евгеньевна  
194064, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2–4,  
ФГБНУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский  
институт фтизиопульмонологии.  
Тел.: 8 921 375-54-32. E-mail: marinadyakova@yandex.ru

**Contacts:**

Marina E. Dyakova  
194064, Russian Federation, St. Petersburg, Ligovskiy pr., 2–4,  
St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology.  
Phone: +7 921 375-54-32. E-mail: marinadyakova@yandex.ru

**Для цитирования:**

Дьякова М.Е., Серебряная Н.Б., Кирюхина Л.Д., Эсмедляева Д.С.,  
Яблонский П.К. Аденозин-регулируемые механизмы в патогенезе  
вентиляционных нарушений у больных туберкулезом легких //  
Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, № 4. С. 671–682. doi: 10.15789/2220-  
7619-ARM-1475

**Citation:**

Dyakova M.E., Serebryanaya N.B., Kiryukhina L.D., Esmedlyayeva D.S.,  
Yablonskiy P.K. Adenosine-regulated mechanisms in the pathogenesis  
of ventilation disorders in patients with pulmonary tuberculosis // Russian  
Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2021, vol. 11, no. 4,  
pp. 671–682. doi: 10.15789/2220-7619-ARM-1475

## ADENOSINE-REGULATED MECHANISMS IN THE PATHOGENESIS OF VENTILATION DISORDERS IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

Dyakova M.E.<sup>a</sup>, Serebryanaya N.B.<sup>b,c,d</sup>, Kiryukhina L.D.<sup>a</sup>, Esmedlyaeva D.S.<sup>a</sup>, Yablonskiy P.K.<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>b</sup> St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>c</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>d</sup> Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** Uncovering involvement of the purinergic system in the pathogenesis of ventilation disorders (VD) may provide additional information about the pathophysiological mechanisms leading to the development of VD in pulmonary tuberculosis (PT). The aim was to identify a relationship between the parameters of adenosine metabolism, inflammatory response and altered ventilation metabolism in PT patients. *Materials and methods.* Obstructive and mixed PT patients were assigned to subgroups with/without VD for assessing adenosine deaminase activity (ADA-1, 2) in serum, mononuclear cells, neutrophils; ecto-5'-nucleotidase (ecto-5'-NT); CD26 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4), phagocyte oxidative burst measured by NO generation. *Results.* PT patients showed decreased ADA-1 and CD26 (DPP-4), but increased ADA-2. Elevated intracellular adenosine concentration was found in mononuclear cells in patients lacking VD, whereas patients with mixed and obstructive VD — had it in neutrophils. Mononuclear cells of patients with PT lacking VD as well as with obstructive VD type had decreased NO<sub>3</sub><sup>-</sup> concentration. Neutrophil hyperactivity was recorded in all groups of PT patients. Patients with PT lacking VD as well as with mixed VD type showed that the parameters of external respiration were associated with activity of extra-/intracellular ADA, whereas obstructive VD was caused by excessive formation of serum adenosine. Changes in respiratory function in PT were associated with decreased level of serum NO radicals, impaired nitrogen-dependent bactericidal phagocyte activity, and overproduced neutrophil oxygen radicals. *Conclusion.* Purinergic regulation is involved in regulating inflammatory and compensatory processes in PT patients as well as impaired ventilation efficiency. The most severe respiratory disorders observed in PT patients with mixed VD type are associated with the most prominent changes in nucleotidase activity, particularly ecto-ADA-2 and DPP-4/CD26.

**Key words:** purinergic system, adenosine, adenosine deaminase, tuberculosis, ventilation disorders, oxygen and nitric oxide radicals.

### Введение

Туберкулез легких (ТЛ) — хроническое инфекционное заболевание, характеризующееся образованием гранулематозного поражения легких и выраженной воспалительной реакцией. В патогенезе воспалительного процесса как при туберкулезе, так и при других различных заболеваниях важную роль играет пуринергическая система. К пуринергической системе относят пуринергические рецепторы (типы P1 и P2), сигнальные молекулы, образующиеся при метаболизме пуринов (от АТФ через АДФ и АМФ до аденозина, лишённого фосфатных групп), а также ферменты-нуклеотидазы, необходимые для образования этих медиаторов. Во время клеточного стресса (воспаление, гипоксия, апоптоз и т. п.) из активированных клеток происходит выход АТФ и других нуклеотидов, которые обеспечивают синхронизацию клеточных ответов преимущественно на тканевом и органном уровне [11, 12, 20]. Внеклеточный АТФ играет важную роль при легочном воспалении, регулируя как функции иммунных клеток, так и резистентность к повреждающему действию тканевых структур. АТФ позитивно регулирует хемотаксис, продукцию фагоцитирующими клетками активных форм кислорода и азота — специфических регуляторов внутриклеточных реакций, лежащих в основе процессов воспаления, фиброобразования и регуляции сосудистого тонуса [12, 15]. Способствуя привлечению в ды-

хательные пути нейтрофилов и макрофагов, АТФ также может регулировать развитие хронического воспаления дыхательных путей [25]. Внеклеточный АТФ, связываясь с пуринергическими рецепторами 2 типа (P2), инициирует сигнальные каскады для индуцирования воспалительной реакции [17]. В свою очередь аденозин модулирует объем, продолжительность и разрешение воспалительной реакции, действуя через представленные в тканях четыре подтипа специфических P1-рецепторов — A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub> и A<sub>3</sub>, регулирующих внутриклеточный уровень циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) [6, 12, 14].

Аденозин образуется при расщеплении нуклеотидов активированными эктонуклеотидазами: внеклеточный АТФ/АДФ расщепляют эктонуклеозидтрифосфатдифосфогидролаза (NTPDases, CD39) и экто-5'-нуклеотидаза (CD73), а внутриклеточный, путем дефосфорилирования АМФ, — 5'-нуклеотидазы. Биологическая доступность внутри- и внеклеточного аденозина регулируется двумя изоферментами аденозиндеамины (АДА) — АДА-1 и АДА-2, расщепляющими аденозин до инозина [6, 10, 32]. АДА-1 является преимущественно внутриклеточным ферментом, а АДА-2 выделяется антиген-презентирующими клетками при их взаимодействии с Т-лимфоцитами. Функциональная активность АДА зависит от образования комплексов с белками и углеводами на мембране клеток (АДА-1 — с ферментом дипептидилпептидазой-4

(ДПП4)/CD26, а АДА-2 — с гепарансульфатпротеогликаном) и их ассоциации с аденозиновыми рецепторами [13, 21].

Имеются убедительные данные, указывающие на важную роль ферментов пуринового метаболизма в патогенезе хронических заболеваний легких, таких как бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких [9, 26, 27]. Ранее мы показали, что у больных фиброзно-кавернозной и инфильтративной формой ТЛ показатели пуринового метаболизма (активность АДА-1, экспрессия CD26) связаны со степенью активности, давности специфического поражения, наличия фиброзных изменений, ограничивающих казеозные участки [2]. Также нами показано, что у больных ТЛ нарушение функции внешнего дыхания связано с избыточным образованием аденозина при чрезмерной активации формирующих его ферментов, тогда как при сочетании ТЛ и ХОБЛ ведущим является нарушение деградации аденозина, обусловленное снижением активности АДА-1 [3]. Однако нет данных о роли ферментов пуринового метаболизма в патогенезе вентиляционных нарушений (ВН), характерных для больных туберкулезом легких, что и определяет актуальность данной работы.

У больных ТЛ встречаются все типы дыхательной недостаточности — обструктивный, рестриктивный и смешанный. В их основе лежит инфекционно-воспалительное повреждение бронхов и легких. При обструктивном типе нарушения обусловлены отеком-воспалительными и склеротическими изменениями стенок бронхов с сужением их просвета и явлениями бронхоспазма, фиброза интерстиция и межальвеолярных перегородок, скоплением в просвете бронхов патологического содержимого. Рестриктивный тип обусловлен инфильтрацией и деструкцией легочной ткани, пневмосклерозом, плевральными сращениями, удалением доли или долей легких. Смешанный тип развивается при сочетании различных механизмов дыхательных расстройств.

Цель настоящего исследования — выявить связь параметров аденозинового метаболизма, воспалительного ответа (окислительный взрыв, генерация оксида азота) с вентиляционно-газообменными нарушениями у больных туберкулезом легких.

## Материалы и методы

Ретроспективно было обследовано 60 больных с верифицированным диагнозом «туберкулез легких» (ТЛ), находившихся на лечении в клинике ФГБНУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии. Больные ТЛ были поделены на группы в зависимости от типа вентиляцион-

ных нарушений (ВН). Пациенты с обструктивным типом ВН ( $n = 26$ ) образовали II группу, больные со смешанным типом ВН ( $n = 11$ ) составили III группу. 23 больных ТЛ с отсутствием нарушений механики дыхания составили I группу, «без ВН». Характеристика больных представлена в табл. 1.

Обследование пациентов проводили до начала специфической противотуберкулезной химиотерапии. В референтную группу были включены 30 практически здоровых доноров.

Пуриновый метаболизм оценивали по активности аденозиндезаминазы (АДА-1 и АДА-2) в сыворотке крови (экто-АДА), мононуклеарах (мн) и нейтрофилах (нф), определяемой методом G. Giusti (1974) на спектрофотометре PV1251C (Беларусь). Принцип метода заключается в том, что аммиак, высвобождаемый при трансформации (дезаминировании) аденозина в инозин, образует с щелочным раствором гипохлорита натрия и фенолом голубой индофенол, концентрация которого полностью пропорциональна концентрации аммиака и отражает активность АДА. Концентрацию экто-5'-нуклеотидазы (экто-5'-НК) в сыворотке крови, CD26 (ДПП-4) в сыворотке (растворимая форма, р) и мононуклеарах определяли методом ELISA (EctoNT5E, USCN, Китай, и HumansCD26 PlatinumEIIISA, eBioscience, Австрия), согласно протоколу производителя, на автоматическом фотометре для микропланшетов серии ELx808 производства BioTek Instruments Inc. (США).

Окислительный взрыв фагоцитов оценивали по тесту восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тесту) — спонтанному (НСТс) и индуцированному зимозаном (НСТи).

О генерации оксида азота судили по концентрации его метаболитов: нитрита ( $\text{NO}_2^-$ ) и нитрата ( $\text{NO}_3^-$ ) в сыворотке крови, мононуклеарах и нейтрофилах, определяемых методом ELISA (R&D Systems, Канада), согласно протоколу производителя, на автоматическом фотометре для микропланшетов серии ELx808 производства BioTek Instruments Inc. (США).

Мононуклеары и нейтрофилы выделяли из периферической крови в градиенте плотности (1,077) фикола-верографина.

Оценка функции внешнего дыхания (ФВД) методом спирометрии, бодиплетизмографии и исследования диффузионной способности легких по угарному газу (ДСЛ) проводилась на комплексной установке экспертной диагностики ФВД MasterScreen Body Diffusion (Viasys Healthcare, Германия) в соответствии с критериями корректности выполнения легочных функциональных тестов, предложенных экспертами Европейского респираторного общества (ERS)/Американского торакального общества (ATS) [22, 24, 30].

Таблица 1. Характеристика больных туберкулезом легких

Table 1. Characteristics of patients with pulmonary tuberculosis

Признаки Signs	Тип вентиляционных нарушений Type of ventilation disorders			p-уровень различий между группами p-level, intergroup differences					
	без ВД (I группа) without VD (I group)	обструктивный (II группа) obstructive (II group)	смешанный (III группа) mixed (III group)						
Возраст, лет Age, years	30,0 (25,0–41,0)	31,0 (27,0–39,0)	31,0 (28,5–40,0)	1–2	0,61				
				1–3	0,88				
				2–3	0,64				
Пол, муж./жен., % Gender, male/female, %	52,0/48,0	60,6/39,4	61,0/39,0	1–2	0,68				
				1–3	0,41				
				2–3	0,74				
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	21,8 (20,7–23,9)	20,98 (19,3–24,0)	19,2 (17,7–20,8)	1–2	0,37				
				1–3	<b>0,001</b>				
				2–3	<b>0,057</b>				
Количество курящих человек, % Number of smokers, %	12 (52,2)	12 (48,0)	6 (50,0)	1–2	0,71				
				1–3	0,59				
				2–3	0,89				
Клиническая форма ТЛ, % PT clinical form, %				1–2	0,27				
– инфильтративный ТЛ – infiltrative PT	30,4	24,0	16,7	1–3	0,89				
– фиброзно-кавернозный ТЛ – fibro-cavernous PT	69,6	76,0	83,3	2–3	0,22				
Длительность лечения, % Duration of treatment, %				1–2	0,36				
				– до года – until the year	53,9	37,9	0	1–3	<b>0,003</b>
				– 1–5 лет – 1–5 years	38,5	51,8	57,0		
				– 5–10 лет – 5–10 years	3,8	10,30	21,5	2–3	<b>0,006</b>
– более 10 лет – more than 10 years	3,8		21,5						
Выявление <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , % Detection of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , %	61,5	68,0	78,5	1–2	0,24				
				1–3	0,56				
				2–3	0,48				
Лекарственно-устойчивые <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , % Drug-resistant <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , %	78,6	94,1	100	1–2	0,24				
				1–3	0,23				
				2–3	0,77				
ОЕЛ, % должного TLC, % normal	107,4 (99,4–113,3)	103,9 (95,9–108,9)	77,8 (73,0–86,3)	1–2	0,23				
				1–3	<b>0,0000</b>				
				2–3	<b>0,0000</b>				
ЖЕЛ, % должного VC, % normal	103,3 (89,2–111,0)	89,8 (81,5–101,0)	64,4 (55,6–67,5)	1–2	<b>0,01</b>				
				1–3	<b>0,0000</b>				
				2–3	<b>0,0000</b>				
ФЖЕЛ, % должного FVC, % normal	100,1 (89,8–111,8)	89,9 (80,3–98,8)	59,7 (54,2–66,4)	1–2	<b>0,004</b>				
				1–3	<b>0,0000</b>				
				2–3	<b>0,0000</b>				
ООЛ, % должного RV, % normal	122,7 (114,5–133,2)	136,9 (121,5–163,6)	125,9 (115,4–150,6)	1–2	<b>0,01</b>				
				1–3	0,55				
				2–3	0,21				
ООЛ/ОЕЛ, % должного RV/TLC, % normal	109,3 (98,8–119,8)	119,4 (112,0–146,2)	160,0 (133,1–175,5)	1–2	<b>0,001</b>				
				1–3	<b>0,0000</b>				
				2–3	<b>0,04</b>				
Евд IC	95,4 (84,4–111,0)	87,0 (77,2–98,6)	56,0 (50,1–62,8)	1–2	<b>0,06</b>				
				1–3	<b>0,0000</b>				
				2–3	<b>0,0000</b>				

Признаки Signs	Тип вентиляционных нарушений Type of ventilation disorders			p-уровень различий между группами p-level, intergroup differences	
	без ВН (I группа) without VD (I group)	обструктивный (II группа) obstructive (II group)	смешанный (III группа) mixed (III group)		
Ровид ERV	107,7 (92,6–126,8)	83,7 (68,9–96,6)	80,1 (62,9–96,2)	1–2	<b>0,007</b>
				1–3	<b>0,003</b>
				2–3	0,63
ОФВ1, % должного FEV1, % normal	99,2 (92,1–109,1)	80,3 (72,8–84,8)	52,0 (47,8–60,9)	1–2	<b>0,0000</b>
				1–3	<b>0,0000</b>
				2–3	<b>0,0000</b>
ОФВ1/ФЖЕЛ, % FEV1/FVC, %	82,7 (78,6–87,6)	72,0 (67,4–75,9)	78,9 (70,6–82,9)	1–2	<b>0,0000</b>
				1–3	<b>0,028</b>
				2–3	0,09
ДСЛ, % должного DLCO, % normal	72,6 (64,4–80,8)	62,8 (57,3–72,5)	46,6 (38,1–51,9)	1–2	<b>0,01</b>
				1–3	<b>0,0000</b>
				2–3	<b>0,0000</b>
ДСЛ/АО, % должного DLCO/VA	77,6 (69,5–84,1)	75,4 (67,9–82,6)	69,9 (63,9–76,6)	1–2	0,59
				1–3	0,1
				2–3	0,3

**Примечания.** ОЕЛ — общая емкость легких; ЖЕЛ — жизненная емкость легких; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ООЛ — остаточный объем легких; Евд — емкость вдоха; Ровид — резервный объем выдоха; ОФВ1 — объем форсированного выдоха за 1 с; ОФВ1/ФЖЕЛ — индекс Генслера; ДСЛ — диффузионная способность легких; ДСЛ/АО — трансфер-коэффициент; p — статистическая значимость межгрупповых различий. Данные приведены в виде медианы и межквартильного размаха.

Notes. TLC — total lung capacity; VC — vital lung capacity; FVC — forced vital lung capacity; RV — residual lung volume; IC — inspiratory capacity; ERV — reserve expiratory volume; FEV1 — forced expiratory volume in the first second; FEV1/FVC — Gensler index; DLCO — carbon monoxide diffusing capacity; DLCO/VA — transfer coefficient; p — statistical significance of intergroup differences. Data are presented as median and interquartile interval.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10. В случае отклонения от нормального распределения (критерий Шапиро–Уилка) рассчитывали медиану (Me), первый и третий квартили ( $Q_1$ – $Q_3$ ). Оценивали достоверность различий метрических величин по критерию Уилкоксона. При корреляционном анализе метрических величин использовали ранговый коэффициент Спирмена.

## Результаты

У больных туберкулезом легких, по сравнению с референтной группой, отмечено увеличение концентрации экто-5'-НК, активности экто-АДА-2 при снижении концентрации CD26 (ДПП-4) мононуклеарами (табл. 2). Значимое снижение активности экто-АДА-1 у больных группы «без ВН» сопровождалось снижением внутриклеточной активности АДА-1 в мононуклеарах, а у больных с обструктивным типом вентиляционных нарушений — снижением активности АДА-1 в нейтрофилах. У больных со смешанным типом ВН отмечено снижение активности АДА-1 в нейтрофилах ( $p = 0,03$ ) и концентрации растворимой формы CD26 (ДПП-4) ( $p = 0,056$ ).

Активность экто-АДА-2 у больных со смешанным типом ВН значимо выше, чем в группе «без ВН» (в 1,3 раза,  $p = 0,03$ ) и с обструктивным типом ВН (в 1,6 раза,  $p = 0,005$ ).

Представленные в табл. 2 данные позволяют считать, что уровень внеклеточного аденозина у больных ТЛ, независимо от отсутствия/наличия вентиляционных нарушений, повышен (судя по концентрации экто-5'-НК — ключевого фермента, регулирующего концентрацию внеклеточного аденозина). При этом активность ферментов, дезаминирующих аденозин, у обследованных больных различна.

Наибольшая активность экто-АДА-2, ответственного за необратимое дезаминирование внеклеточного аденозина, отмечается у больных ТЛ со смешанным типом ВН. Активность АДА-1, дезаминирующего, главным образом, внутриклеточный аденозин в комплексе с CD26 (ДПП-4), напротив, снижена в группе «без ВН» в сыворотке и в мононуклеарах, в группе с обструктивным типом ВН — в сыворотке и в нейтрофилах, а у больных со смешанным типом ВН — только в нейтрофилах. Таким образом, у больных ТЛ выявлены разнонаправленные изменения активности и концентрации ферментов (снижение АДА-1 и CD26 (ДПП-4) при повышении экто-АДА-2), что не позволяет сделать однозначных выводов о возможном повышении или снижении концентрации аденозина в сыворотке крови. Однако условия для повышения внутриклеточной концентрации аденозина определены в мононуклеарах у больных ТЛ без ВН, а у больных со смешанным и обструктивным типом ВН — в нейтрофилах. То есть у больных ТЛ с разными типами

ВН условия для повышения уровня аденозина создаются в воспалительных клетках различных типов.

Результаты корреляционного анализа (только значимые корреляции) ферментов пуринового метаболизма и параметров ФВД представлены в табл. 3.

Полученные корреляции иллюстрируют определенные особенности, отмеченные у больных ТЛ в следующих группах:

- «без ВН»: параметры, характеризующие легочные объемы (ОЕЛ, ФЖЕЛ, РОвыд) и один из параметров, характеризующих проходимость дыхательных путей (индекс Генслера), ассоциированы с активностью экто-АДА-2 в сыворотке крови;
- с обструктивным типом ВН: параметры, характеризующие легочные объемы

(ОЕЛ, ЖЕЛ и отношение ООЛ/ОЕЛ), связаны с уровнем экто-5'-НТ и пептидазы CD26 (ДПП-4) в сыворотке крови;

– со смешанным типом ВН: характеристика легочных объемов (Евд и РОвыд) взаимосвязана с активностью экто-АДА-2 в сыворотке крови и АДА-1 нейтрофилов.

Таким образом, можно предположить, что у больных ТЛ без ВН и у больных со смешанным типом ВН параметры внешнего дыхания связаны с активностью вне-/внутриклеточной АДА, метаболизирующей аденозин до инозина (как следствие — удаление избыточного аденозина из крови и воспалительных клеток), тогда как обструктивные ВН обусловлены, по-видимому, избыточным образованием аденозина в сыворотке крови, что обеспечивается концентрацией экто-5'-НТ и активностью АДА-2

**Таблица 2. Показатели пуринового метаболизма у больных туберкулезом легких в исследуемых группах**  
Table 2. Indicators of purine metabolism in patients with pulmonary tuberculosis in the study groups

Признаки Signs	РГ RG	Тип вентиляционных нарушений Type of ventilation disorders			p-уровень различий между группами p-level, intergroup differences	
		без ВН (I группа) without VD (I group)	обструктивный (II группа) obstructive (II group)	смешанный (III группа) mixed (III group)		
<b>Сыворотка</b> Serum						
экто-АДА-1, ед/л ecto-ADA-1, U/l	3,3 (2,2–4,15)	2,6*(p=0,018) (1,7–3,2)	2,3*(p=0,019) (1,4–3,1)	3,3 (1,7–6,5)	1–2	0,74
					1–3	0,14
					2–3	0,09
экто-АДА-2, ед/л ecto-ADA-2, U/l	11,2 (9,6–12,1)	14,8*(p=0,00005) (11,4–18,5)	12,0*(p=0,02) (10,4–17,0)	19,0*(p=0,0000000) (14,5–29,9)	1–2	0,22
					1–3	0,03
					2–3	0,005
экто-5'-НК, нг/мл ecto-5'-NK, ng/ml	0,06 (0,01–0,6)	1,1*(p=0,002) (0,58–2,1)	0,78*(p=0,02) (0,4–1,0)	0,75*(p=0,03) (0,67–1,4)	1–2	0,15
					1–3	0,83
					2–3	0,69
CD26 (ДПП-4)р, нг/мл CD26 (DPP-4)s, ng/ml	692,5 (625,0–875,0)	540,8 (452,9–700,0)	550,0 (432,4–585,0)	473,5*(p=0,056) (200,0–560,0)	1–2	0,97
					1–3	0,33
					2–3	0,39
<b>Мононуклеары</b> Mononuclear cells						
АДА-1, ед/10 <sup>6</sup> клеток ADA-1, U/10 <sup>6</sup> cells	1,95 (1,07–3,0)	1,03*(p=0,03) (0,54–2,2)	1,45 (0,58–2,2)	1,2 (0,65–2,3)	1–2	0,84
					1–3	0,79
					2–3	1,0
АДА-2, ед/10 <sup>6</sup> клеток ADA-2, U/10 <sup>6</sup> cells	0,75 (0–1,24)	0,55 (0–1,05)	0,58 (0–0,85)	0,95 (0,38–1,4)	1–2	0,95
					1–3	0,24
					2–3	0,21
CD26 (ДПП-4), нг/10 <sup>6</sup> клеток CD26 (DPP-IV), ng/10 <sup>6</sup> cells	19,2 (12,8–25,0)	0,93*(p=0,002) (0,67–1,92)	3,8*(p=0,002) (1,2–5,5)	2,2*(p=0,018) (1,5–4,5)	1–2	0,15
					1–3	0,26
					2–3	0,66
<b>Нейтрофилы</b> Neutrophils						
АДА-1, ед/10 <sup>6</sup> клеток ADA-1, U/10 <sup>6</sup> cells	1,46 (0,85–1,85)	1,28 (0,43–1,9)	1,2*(p=0,05) (0,63–1,49)	0,65*(p=0,03) (0,5–2,6)	1–2	0,80
					1–3	0,79
					2–3	0,57

**Примечание.** \* — отличия значимы по сравнению с референсной группой (РГ).  
Note. \* — significant differences compared to reference group (RG).

в комплексе с CD26 (ДПП-4). Корреляционные закономерности также совпадают с отмеченными ранее (по данным табл. 2) преимущественными нарушениями метаболизма аденозина в нейтрофилах больных ТЛ со смешанным типом ВН.

Важными защитными механизмами в условиях инфекционного процесса являются кислород- и азот-зависимая бактерицидность фагоцитов. Однако в условиях хронического воспаления развивается гиперпродукция окислительных радикалов, что приводит к окислительному стрессу и тканевому повреждению. У больных ТЛ концентрация метаболита NO (нитратного радикала) в сыворотке крови снижена во всех изученных группах (табл. 4).

Оценка функционального состояния фагоцитов (по уровням метаболитов NO и активности окислительного взрыва в НСТ-тесте) свидетельствует, что наиболее выраженные метаболические нарушения имеют мононуклеары больных ТЛ со смешанным типом ВН (гиперпродукция кислородных радикалов при активации, по данным стимулированного НСТ-теста, и угнетение продукции азотных радикалов — по уровню NO<sub>2</sub><sup>-</sup>). В мононуклеарах больных ТЛ без ВН и с обструктивным типом ВН изменения менее выраженные: регистрируется только снижение концентрации радикалов азота (по уровню NO<sub>3</sub><sup>-</sup>). Напротив, гиперактивация нейтрофилов зарегистрирована во всех группах больных ТЛ, что также проявляется в их гиперактивности, по данным стимулированного НСТ-теста, и существенном угнетении продукции азотных радикалов (по уровню и NO<sub>2</sub><sup>-</sup> и NO<sub>3</sub><sup>-</sup>).

Корреляционный анализ выявил определенные взаимосвязи (табл. 5) показателей у больных ТЛ в разных группах:

— в группе «без ВН» параметры внешнего дыхания, характеризующие статические легочные объемы (ОЕЛ, ЖЕЛ, РОВд, ООЛ) и динамические легочные объемы, а также проходимость дыхательных путей (ФЖЕЛ, ОФВ1), положительно связаны с генерацией метаболитов NO мононуклеарами и параметрами окислительного взрыва нейтрофилов; параметры, характеризующие легочный газообмен, — с сывороточной продукцией нитрита;

— в группе с обструктивным типом ВН ЖЕЛ (один из параметров, характеризующих легочные объемы), ОФВ1 и индекс Генслера (характеризующие проходимость дыхательных путей) зависели от уровней спонтанного окислительного взрыва мононуклеаров и нейтрофилов (спонтанной продукции кислородных радикалов), а также продукции нитрита нейтрофилами. В целом в этой группе больных выявлено минимальное количество значимых корреляций;

— в группе со смешанным типом ВН легочные объемы (ООЛ, ЖЕЛ, отношение ООЛ/ОЕЛ, Евд) и параметры, характеризующие проходимость дыхательных путей (ФЖЕЛ, ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ), связаны со спонтанным окислительным взрывом мононуклеаров, со сниженной концентрацией нитрата как в сыворотке, так и мононуклеарах и нейтрофилах.

Таким образом, выявленные корреляции подтверждают, что изменения функции внешнего дыхания у больных ТЛ связаны со сни-

**Таблица 3. Корреляционные связи между активностью ферментов пуринового метаболизма и показателями внешнего дыхания (коэффициент корреляции и его значимость)**

Table 3. Correlations between the activity of purine metabolism enzymes and indicators of external respiration (correlation coefficient and its significance)

Пары признаков Pairs of signs		Тип вентиляционных нарушений Type of ventilation disorders		
		без ВН (I группа) without VD (I group)	обструктивный (II группа) obstructive (II group)	смешанный (III группа) mixed (III group)
экто-АДА-2 ecto-ADA-2	РОВд   ERV	0,6 (0,002)	–	0,68 (0,03)
	ОФВ1/ФЖЕЛ   FEV1/FVC	–0,51 (0,01)	–	–
	ФЖЕЛ   FVC	0,46 (0,027)	–	–
	Евд   IC	–	–	–0,6 (0,038)
	ОЕЛ   TLC	0,52 (0,01)	–	–
АДА-1нф ADA-1nph	Евд   IC	–	–	0,66 (0,0065)
экто-5'-НТ ecto-5'-NT	ОЕЛ   TLC	–	–0,68 (0,008)	–
CD26 (ДПП-4) CD26 (DPP-4)	ООЛ% ОЕЛ   RV% TLC	–	–0,67 (0,01)	–
	ЖЕЛ   VC	–	0,63 (0,02)	–

жением концентрации радикалов оксида азота в сыворотке крови, нарушением азот-зависимой бактерицидности фагоцитов (в значительной степени определяемой факторами патогенности *Mycobacterium tuberculosis*), гиперпродукцией кислородных радикалов активированными нейтрофилами, причем степень выраженности и комбинация этих нарушений различны в группах больных с выделенными нами типами ВН.

## Обсуждение

В последние годы пуринергическая система определяется как важный регулятор тканевой интеграции в гомеостатических условиях и при патологии (воспалении, опухолевом росте и метастазировании, аутоиммунных заболеваниях и т. д.). Особенности пуринергической регуляции при туберкулезном процессе, морфологической основой которого является воспаление,

**Таблица 4. Показатели метаболитов оксида азота, окислительного взрыва в исследуемых группах**  
Table 4. Parameters of nitric oxide metabolites and oxidative burst in the study groups

Признаки Signs	РГ RG	Тип вентиляционных нарушений Type of ventilation disorders			p-уровень различий между группами p-level, intergroup differences	
		без ВН (I группа) without VD (I group)	обструктивный (II группа) obstructive (II group)	смешанный (III группа) mixed (III group)		
<b>Сыворотка</b> Serum						
<b>NO<sub>2</sub><sup>-</sup>, мкмоль/л</b> NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> , μmol/l	32,5 (20,0–50,0)	20,0 (6,6–37,4)	10,3 (5,6–24,9)	19,8 (5,3–50,0)	1–2	0,46
					1–3	0,88
					2–3	0,5
<b>NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, мкмоль/л</b> NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , μmol/l	40,0 (40,0–55,0)	11,2*(p=0,0009) (5,7–22,3)	13,7*(p=0,00003) (5,8–19,3)	10,6*(p=0,0004) (4,8–25,2)	1–2	0,89
					1–3	0,97
					2–3	0,99
<b>Мононуклеары</b> Mononuclear cells						
<b>НСТс, ед. ОП/10<sup>6</sup> клеток</b> NBTs units of optical density/10 <sup>6</sup> cells	139,7 (117,5–195,3)	91,0 (73,5–180,7)	105,5 (79,7–165,9)	145,9 (131,5–163,6)	1–2	0,82
					1–3	0,4
					2–3	0,28
<b>НСТи, ед. ОП/10<sup>6</sup> клеток</b> NBTi units of optical density/10 <sup>6</sup> cells	271,6 (204,7–317,2)	225,9 (169,0–510,5)	293,4 (200,0–428,0)	399,4*(p=0,04) (266,7–568,5)	1–2	0,56
					1–3	0,2
					2–3	0,3
<b>NO<sub>2</sub><sup>-</sup>, нг/10<sup>6</sup> клеток</b> NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> , ng/10 <sup>6</sup> cells	0,015 (0,014–0,020)	0,004*(p=0,0005) (0,002–0,0065)	0,0034*(p=0,0008) (0,0025–0,005)	0,0052*(p=0,04) (0,0036–0,013)	1–2	0,79
					1–3	0,34
					2–3	0,19
<b>NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, нг/10<sup>6</sup> клеток</b> NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , ng/10 <sup>6</sup> cells	0,023 (0,013–0,025)	0,007*(p=0,0005) (0,0044–0,011)	0,0075*(p=0,001) (0,003–0,015)	0,0088 (0,0056–0,016)	1–2	0,94
					1–3	0,43
					2–3	0,64
<b>Нейтрофилы</b> Neutrophils						
<b>НСТс, ед. ОП/10<sup>6</sup> клеток</b> NBTs units of optical density/10 <sup>6</sup> cells	108,7 (90,9–129,4)	188,4*(p=0,065) (91,5–240,8)	147,0 (84,4–200,3)	167,2 (91,0–191,0)	1–2	0,45
					1–3	0,29
					2–3	0,62
<b>НСТи, ед. ОП/10<sup>6</sup> клеток</b> NBTi units of optical density/10 <sup>6</sup> cells	200,5 (155,6–258,8)	367,3*(p=0,002) (213,0–568,3)	276,0*(p=0,001) (229,3–419,7)	289,7*(p=0,02) (219,8–393,0)	1–2	0,75
					1–3	0,63
					2–3	0,62
<b>NO<sub>2</sub><sup>-</sup>, нг/10<sup>6</sup> клеток</b> NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> , ng/10 <sup>6</sup> cells	0,048 (0,038–0,065)	0,0025*(p=0,001) (0,002–0,007)	0,002*(p=0,0004) (0,0015–0,004)	0,0036*(p=0,001) (0,003–0,005)	1–2	0,78
					1–3	0,39
					2–3	0,27
<b>NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, нг/10<sup>6</sup> клеток</b> NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , ng/10 <sup>6</sup> cells	0,032 (0,024–0,042)	0,005*(p=0,001) (0,0004–0,006)	0,0049*(p=0,0002) (0,002–0,008)	0,013*(p=0,005) (0,007–0,015)	1–2	0,78
					1–3	0,06
					2–3	0,06

**Примечание.** \* — отличия значимы по сравнению с референсной группой (РГ).  
Note. \* — significant differences compared to reference group (RG).

характеризующееся формированием гранул с участием эпителиодных и гигантских клеток типа Пирогова–Лангханса с возможным развитием казеозного некроза, мало изучены. Основную группу больных в нашем исследовании составили больные фиброзно-кавернозным ТЛ (табл. 1), для которого характерно наличие в ткани легких, наряду с очагами бронхо-легочного инфицирования, фиброзных изменений в области каверн и окружающей легочной ткани [1].

Поскольку пуринергические медиаторы — короткоживущие молекулы, об их продукции косвенно свидетельствует активность ключевых ферментов пуринового метаболизма: изоферментов аденозиндезаминазы, дипептидилпептидазы IV (CD26) и экто-5'-нуклеотидазы (CD73). Аденозиндезаминаза и экто-5'-нуклеотидаза соответственно понижают и повышают уровень аденозина, а АДА в комплексе с ДПП-4/CD26 способна защищать клетки от избыточного действия внеклеточного аденозина. Рост актив-

ности экто-АДА-2 ассоциирован со снижением уровня внеклеточного аденозина и активацией высокоаффинного P1-рецептора  $A_{2A}$ , играющего решающую роль в подавлении воспаления [6, 29]. Известно, что при хроническом воспалении повышенный уровень аденозина, связывающегося с рецепторами подтипов  $A_{2A}$  и  $A_{2B}$ , может способствовать развитию фиброза [8, 18]. Мы ранее показали, что у больных ТЛ в сочетании с ХОБЛ угнетение АДА сопровождается ростом концентрации аденозина и повышением экспрессии рецепторов  $A_1/A_{2B}$ . Избыточная сигнализация через указанные рецепторы усиливает локальную воспалительную активность и ремоделирование, приводя к снижению показателей легочного газообмена и росту общей емкости легких [3]. Мы предположили, что при туберкулезе легких повышенные уровни аденозина также могут изменять характер воспалительного ответа, что может проявиться в том числе нарушениями механики дыхания и легочного газообмена.

**Таблица 5. Корреляционные связи между характеристиками окислительного взрыва, метаболитами оксида азота и параметрами внешнего дыхания (коэффициент корреляции и его значимость)**

Table 5. Correlations between the characteristics of the oxidative burst, nitric oxide metabolites and parameters of external respiration (correlation coefficient and its significance)

Пары признаков Pairs of signs		Тип вентиляционных нарушений Type of ventilation disorders		
		без ВД (I группа) without VD (I group)	обструктивный (II группа) obstructive (II group)	смешанный (III группа) mixed (III group)
$NO_2^-$ с $NO_2^-$ s	ДСЛ   DLCO	0,52 (0,0061)	–	–
	ДСЛ/АО   DLCO/VA	0,44 (0,02)	–	–
$NO_3^-$ с $NO_3^-$ s	ОФВ1/ФЖЕЛ   FEV1/FVS	–	–	–0,52 (0,046)
	Ровыд   ERV	0,57 (0,05)	–	–
$NO_2^-$ мн $NO_2^-$ mn	ОФВ1   FEV1	0,69 (0,01)	–	–
	ФЖЕЛ   FVS	0,69 (0,014)	–	–
	ЖЕЛ   VC	0,76 (0,004)	–	–
	ОЕЛ   TLC	0,62 (0,03)	–	–
	ДСЛ   DLCO	0,7 (0,01)	–	–
	ООЛ   RV	0,7 (0,009)	–	–0,83 (0,0009)
$NO_3^-$ мн $NO_3^-$ mn	ДСЛ/АО   DLCO/VA	–0,79 (0,002)	–	–
	$NO_2^-$ нф $NO_2^-$ nph	ОФВ1   FEV1	–	–0,72 (0,03)
$NO_3^-$ нф $NO_3^-$ nph	ОФВ1   FEV1	–	–	–0,62 (0,04)
	НСТ с.мн NBT s.mn	ОФВ1   FEV1	–	–
ЖЕЛ   VC		–	–0,48 (0,02)	–0,7 (0,0009)
ФЖЕЛ   FVC		–	–	–0,6 (0,01)
ООЛ%ОЕЛ   RV%TLC		–	–	0,53 (0,02)
НСТ с.нф NBT s.nph	Евд   IC	–	–	–0,53 (0,02)
	ОФВ1   FEV1	–0,57 (0,01)	–	–
	ОФВ1/ФЖЕЛ   FEV1/FVS	–	0,4 (0,05)	–
	ФЖЕЛ   FVC	–0,52 (0,02)	–	–
	ЖЕЛ   VC	–0,53 (0,02)	–	–
НСТ и.нф NBT i.nph	ОФВ1   FEV1	–0,59 (0,008)	–	–
	ФЖЕЛ   FVC	–0,55 (0,01)	–	–
	ЖЕЛ   VC	–0,47 (0,04)	–	–

Полученные нами данные свидетельствуют, что в группе «без ВН» умеренный рост уровня аденозина и сигнализация  $A_{2A}$ -рецептора, по-видимому, оказывают сдерживающее, противовоспалительное действие. В этой группе выявлена ассоциация активности экто-АДА-2 с общей емкостью легких. Показано, что ОЕЛ — один из вентиляционных параметров, который зависит от объема наиболее крупной полости, суммарного объема зон распада, поражения плевры и распространенности очагов отсева [4]. Это также согласуется с исследованиями Allen-Gipson D.S. и соавт. (2006), показавшими, что тканеспецифичные защитные эффекты  $A_{2A}$ -сигнализации обеспечивают стимуляцию репарации эпителиоцитов легких. Известно, что экто-АДА-2, экспрессируемый макрофагами, может служить маркером воспалительного ответа и тяжести туберкулезного процесса [31]. В нашем исследовании и тяжесть туберкулезного процесса отражает чрезмерный рост активности экто-АДА-2 у больных со смешанным типом ВН. В данной группе выявлена ассоциация активности экто-АДА-2 с емкостью вдоха. Показано, что емкость вдоха снижается при повышении объема пораженных участков легких [4].

В условиях хронического воспаления от степени снижения внутриклеточной активности АДА-1 зависит уровень аденозина и активации  $P1$ -рецепторов, в частности высокоаффинного  $A_1$  и низкоаффинного  $A_{2B}$ . Установлено, что активация рецептора  $A_1$  способствует воспалению дыхательных путей и их обструкции [6]. Экспериментальные исследования показали, что рецептор  $A_{2B}$  в ассоциации с медиаторами, участвующими в ремоделировании бронхов, такими как  $IL-6$ , матриксные металлопротеиназы и эндотелин-1, участвует в развитии легочной гипертензии, в увеличении воздушного пространства [18, 27]. Также показано, что рецептор  $A_{2B}$  способствует продукции нескольких провоспалительных медиаторов ( $IL-4$ ,  $IL-6$ ,  $IL-8$ ,  $IL-13$ ,  $IL-19$  и моноцитарного хемоаттрактантного белка-1), обеспечивающих хронизацию воспалительных процессов легких [6]. В нашем исследовании активность АДА-1 инф ассоциирована с одним из параметров легочного объема — емкостью вдоха у больных со смешанным типом ВН.

Известно, что внеклеточный аденозин не только регулирует воспаление, но он также является и ключевым регулятором клеточного иммунитета. Если фермент экто-5'-нуклеотидаза (определяемая как CD73, обычно представленная на Treg) способствует образованию аденозина, который ингибирует пролиферацию Т-клеток, то другой фермент, ДПП-4/CD26, наоборот, активирует Т-лимфоциты, способствуя расщеплению аденозина. Растворимая форма CD26 имеет те же функции, что и мембранная

форма фермента. Разнонаправленность функций этих ферментов проявляется и у обследованных нами больных ТЛ с обструктивным типом ВН. В этой группе мы выявили явные разнонаправленные корреляции экто-5'-НТ и растворимой формой CD26 (ДПП-4) с параметрами, характеризующими легочные объемы. В исследованиях ряда авторов показано, что уровень растворимой формы CD26 (ДПП-4) при хронических заболеваниях отрицательно коррелирует с тяжестью заболевания, с выраженностью воспаления и распространенностью легочного фиброза [23, 26, 28]. В нашем исследовании у больных со смешанным типом ВН зарегистрирован сниженный уровень растворимой формы CD26 (ДПП-4), что согласуется со значимо более выраженной активностью АДА.

Известно, что аденозиновые рецепторы  $A_{2A}$  и  $A_{2B}$  задействованы в процессе регуляции сосудистого тонуса. Аденозин, действуя на эти рецепторы, определяет вазодилатацию, частично путем прямого действия на гладкомышечные клетки, частично через изменения метаболизма эндотелиальных клеток [14]. Комплексные метаболические изменения, выявленные нами у больных ТЛ со смешанным типом ВН (сниженные сывороточные уровни нитрита и нитрата), коррелируют с индексом Генслера, а у больных без нарушений ВН — с показателями легочного газообмена.

Регулируя активность иммунных клеток, аденозин по-разному изменяет продукцию реактивных радикалов кислорода и азота фагоцитами. Так, в результате связывания аденозина с высокоаффинным рецептором  $A_1$  нейтрофилов продукция активных радикалов кислорода повышается [19], а при связывании аденозина с рецепторами  $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$  и  $A_3$  на макрофагах продукция ими оксида азота угнетается [7]. В нашем исследовании у больных без нарушения ВН также прослеживается связь показателей функции внешнего дыхания со снижением продукции оксида азота и одновременным усилением окислительного взрыва нейтрофилов, однако у больных со смешанным типом ВН выявляется только изолированная взаимосвязь окислительного взрыва в мононуклеарах с показателями функции внешнего дыхания. Такую потерю взаимосвязей между функциональными параметрами мы расцениваем как дефект управления защитными реакциями в условиях утяжеления хронического инфекционного процесса.

## Заключение

Представленные нами данные свидетельствуют, что пуринергическая регуляция вовлечена в регуляцию воспалительных и компенсаторных процессов у больных туберкулезом легких и связана с клиническим течением забо-

левания, в том числе нарушением эффективности вентиляции. Наиболее тяжелые нарушения дыхания, наблюдаемые в группе больных ТЛ со смешанным типом ВН, связаны с наиболее выраженными изменениями активностей ферментов нуклеотидаз, в частности экто-АДА-2 и CD26 (ДПП-4). Можно предположить, что сни-

жение чрезмерной активности экто-АДА-2, повышение внутриклеточной активности АДА-1, и применение агонистов/антагонистов аденозиновых рецепторов может оказаться полезным терапевтическим подходом при лечении ТЛ и других хронических воспалительных заболеваний легких.

## Список литературы/References

1. Ворончихин Т.А., Аветисян А.О., Васильев И.В., Кудряшов Г.Г., Яблонский П.К. Результаты комплексного лечения ограниченного фиброзно-кавернозного туберкулеза легких // Медицинский Альянс. 2018. № 3. С. 56–64. [Voronchihin T., Avetisyan A., Vasil'ev I., Kudryashov G., Yablonskiy P. Results of complex treatment of limited fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis. *Meditsinskiy alyans = Medical Alliance*, 2018, no. 3, pp. 56–64. (In Russ.)] doi: 10.36422/23076348-2020-8-1-6-13
2. Дьякова М.Е. Особенности пуринового метаболизма у больных туберкулезом легких // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2016. Т. 60, № 3. С.36–42. [Dyakova M.E. Features purine metabolism in patients with pulmonary tuberculosis. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya = Pathological physiology and experimental therapy*, 2016, vol. 60, no. 3, pp. 36–42. (In Russ.)] doi: 10.25557/0031-2991.2016.03.36-41
3. Дьякова М.Е., Серебряная Н.Б., Кирюхина Л.Д., Эсмедляева Д.С., Яблонский П.К. Аденозин-ассоциированные механизмы в патогенезе хронической обструктивной болезни легких у больных туберкулезом легких // Патогенез. 2019. Т. 17, № 3. С. 47–56. [Dyakova M.E., Serebryanaya N.B., Kiryukhina L.D., Esmedlyaeva D.S., Yablonskiy P.K. Adenosine-related mechanisms in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease in patients with pulmonary tuberculosis. *Patogenez = Pathogenesis*, 2019, vol.17, no. 3, pp. 47–56. (In Russ.)] doi: 10.25557/2310-0435.2019.03.47-56
4. Кирюхина Л.Д., Гаврилов П.В., Савин И.Б., Тамм О.А., Володич О.С., Павлова М.В., Арчакова Л.И., Зильбер Э.К., Яблонский П.К. Вентиляционная и газообменная функции легких у больных с локальными формами туберкулеза легких // Пульмонология. 2013. № 6. С. 65–67. [Kiryukhina L.D., Gavrilov P.V., Savin I.B., Tamm O.A., Volodich O.S., Pavlova M.V., Archakova L.I., Zilber E.K., Yablonskiy P.K. Ventilation and gas exchange in patients with local forms of pulmonary tuberculosis. *Pul'monologiya = Pulmonology*, 2013, no. 6, pp. 65–68. (In Russ.)] doi: 10.18093/0869-0189-2013-0-6-807-811
5. Allen-Gipson D.S., Wong J., Spurzem J.R., Sisson J.H., Wyatt T.A. Adenosine A2A receptors promote adenosine-stimulated wound healing in bronchial epithelial cells. *Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol.*, 2006, vol. 290, no. 5, pp. L849–L855. doi: 10.1152/ajplung.00373.2005
6. Antonioli L., Csóka B., Fornai M., Colucci R., Kókai E., Drandizzi C., Haskó G. Adenosine and inflammation: what's new on the horizon? *Drug Discov. Today*, 2014, vol. 19, no. 80, pp. 1051–1068. doi: 10.1016/j.drudis.2014.02.010
7. Antonioli L., Fornai M., Blandizzi C., Pacher P., Haskó G. Adenosine signaling and the immune system: when a lot could be too much. *Immunol. Lett.*, 2019, vol. 205, pp. 9–15. doi: 10.1016/j.imlet.2018.04.006
8. Cekic C., Linden J. Purinergic regulation of the immune system. *Nat. Rev. Immunol.*, 2016, vol. 16, no. 3, pp. 177–192. doi: 10.1038/nri.2016.4.
9. Chang X.Y., Yang Y., Jia X.Q., Wang Y., Peng L.N., Ai X.H., Jiang C.Y., Guo J.H., Wu T.T. Expression and clinical significance of serum dipeptidyl peptidase IV chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med. Sci.*, 2016, vol. 351, no. 3, pp. 244–252. doi: 10.1016/j.amjms.2015.12.011
10. Dou L., Chen T.-F., Cowan P.J. Extracellular ATP signaling and clinical relevance. *Clin. Immunol.*, 2018, vol. 188, pp. 67–73. doi: 10.1016/j.clim.2017.12.006.
11. Eltzschig H.K., Eckle T. Ischemia and reperfusion — from mechanism to translation. *Nat. Med.*, 2011, vol. 17, no.11, pp. 1391–401. doi: 10.1038/nm.250
12. Faas M.M., Sáez T., de Vos P. Extracellular ATP and adenosine: the Yin and Yang in immune responses? *Mol. Aspects Med.*, 2017, vol. 55, pp. 9–19. doi: 10.1016/j.mam.2017.01.002
13. Franco R., Pacheco R., Gatell J.M., Gallart T., Lluís C. Enzymatic and extraenzymatic role of adenosine deaminase 1 in T-cell-dendritic cell contacts and in alterations of the immune function. *Crit. Rev. Immunol.*, 2007, vol. 27, pp. 495–509. doi: 10.1615/critrevimmunol.v27.i6.10
14. Fredholm B.B. Adenosine, an endogenous distress signal, modulates tissue damage and repair. *Cell Death and Differ.*, 2007, vol. 14, pp. 1315–1323. doi: 10.1038/sj.cdd.4402132
15. Gamble E., Grootendorst D.C., Hattotuwa K., O'Shaughnessy T., Ram F.S., Qiu Y., Zhu J., Vignola A.M., Kroegel C., Morell F., Pavord I.D., Rabe K.F., Jeffery P.K., Barnes N.C. Airway mucosal inflammation in COPD is similar in smokers and ex-smokers: a pooled analysis. *Eur. Respir. J.*, 2007, vol. 30, no. 3, pp. 467–471. doi: 10.1183/09031936.00013006
16. Giusti G. Adenosine deaminase. In: *Methods of enzymatic analysis*. Volume 2. Ed. by H. Bergmeyer. New York: Academic Press, 1974. pp. 1092–1099.
17. Jacob F., Novo P., Bachert C., Crombruggen V. Purinergic signaling in inflammatory cells: P2 receptor expression, functional effects, and modulation of inflammatory responses. *Purinergic Signal.*, 2013, vol. 9, no. 3, pp. 285–306. doi: 10.1007/s11302-013-9357-4
18. Karmouty-Quintana H., Xia Y., Blackburn M.R. Adenosine signaling during acute and chronic disease states. *J. Mol. Med. (Berl.)*, 2013, vol. 91, no. 2, pp. 173–181. doi: 10.1007/s00109-013-0997-1
19. Kälvegren H., Fridfeldt J., Bengtsson T. The role of plasma adenosine deaminase in chemoattractant-stimulated oxygen radical production in neutrophils. *Eur. J. Cell Biol.*, 2010, vol. 89, no. 6, pp. 462–467. doi: 10.1016/j.ejcb.2009.12.004

20. Lazarowski E.R. Vesicular and conductive mechanisms of nucleotide release. *Purinergic Signal*, 2012, vol. 8, no. 3, pp. 359–373. doi: 10.1007/s11302-012-9304-9
21. Linden J., Cekic C. Regulation of lymphocyte function by adenosine. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2013, vol. 32, no. 9, pp. 2097–2103. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.226837
22. Macintyre N., Crapo R.O., Viegi G., Johnson D.C., van der Grinten C.P., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Enright P., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Wanger J. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.*, 2005, vol. 26, no. 4, pp. 720–735. doi: 10.1183/09031936.05.00034905
23. Matsuno O., Miyazaki E., Nureki S., Ueno T., Ando M., Kumamoto T. Soluble CD26 is inversely associated with disease severity in patients with chronic eosinophilic pneumonia. *Biomark. Insights.*, 2007, vol. 1, pp. 201–204. doi: 10.1177/117727190600100012
24. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.*, 2005, vol. 26, no. 2, pp. 319–338. doi: 10.1183/09031936.05.00034805
25. Pelleg A., Schulman E.S., Barnes P.J. Extracellular adenosine 5'-triphosphate in obstructive airway diseases. *Chest*, 2016, vol. 150, no. 4, pp. 908–915. doi: 10.1016/j.chest.2016.06.045
26. Somborac-Baćura A., Buljević S., Rumora L., Čulić O., Detel D., Pancirov D., Popović-Grle S., Varljen J., Čepelak I., Žanić-Grubišić T. Decreased soluble dipeptidyl peptidase IV activity as a potential serum biomarker for COPD. *Clin. Biochem.*, 2012, vol. 45, no. 15, pp. 1245–1250. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.04.023
27. Sun C.X., Zhong H., Mohsenin A., Chunn J.L., Molina J.G., Belardinelli L., Zeng D., Blackburn M.R. Role of A2B adenosine receptor signaling in adenosine-dependent pulmonary inflammation and injury. *J. Clin. Invest.*, 2006, vol. 116, no. 8, pp. 2173–2182. doi: 10.1172/JCI27303
28. Tamaki Z., Kubo M., Yazawa N., Mimura Y., Ashida R., Tomita M., Tada Y., Kawashima T., Tamaki K. Serum levels of soluble CD26 in patients with scleroderma. *J. Dermatol. Sci.*, 2008, vol. 52, no. 1, pp. 67–69. doi: 10.1016/j.jdermsci.2008.05.004
29. 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
30. Wanger J., Clausen J.L., Coates A., Pedersen O.F., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D., Macintyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pellegrino R., Viegi G. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.*, 2005, vol. 26, no. 3, pp. 511–522. doi: 10.1183/09031936.05.00035005
31. Zavalov A.V., Gracia E., Glaichenhaus N., Franco R., Zavalov A.V., Lauvau G. Human adenosine deaminase 2 induces differentiation of monocytes into macrophages and stimulates proliferation of T helper cells and macrophages. *J. Leukoc. Biol.*, 2010, vol. 88, no. 2, pp. 279–290. doi: 10.1189/jlb.1109764
32. Zimmermann H., Zebisch M., Strater N. Cellular function and molecular structure of ecto-nucleotidases. *Purinergic Signal*, 2012, vol. 8, no. 3, pp. 437–502. doi: 10.1007/s11302-012-9309-4

**Авторы:**

**Дьякова М.Е.**, к.б.н., старший научный сотрудник ФГБНУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия;  
**Серебряная Н.Б.**, д.м.н., профессор кафедры цитологии и гистологии биологического факультета ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; ведущий научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии отдела общей патологии и патофизиологии ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;  
**Кирюхина Л.Д.**, к.м.н., ведущий научный сотрудник, зав. отделением функциональной диагностики ФГБНУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия;  
**Эсмедляева Д.С.**, к.б.н., старший научный сотрудник ФГБНУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия;  
**Яблонский П.К.**, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия; декан медицинского факультета ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия.

**Authors:**

**Dyakova M.E.**, PhD (Biology), Senior Researcher, St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation;  
**Serebryanaya N.B.**, PhD, MD (Medicine), Professor of the Department of Cytology and Histology, Faculty of Biology, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation; Professor of the Department of Clinical Mycology, Allergy and Immunology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation; Leading Researcher, Laboratory of Immunopathophysiology, Department of General Pathology and Pathophysiology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation;  
**Kiryukhina L.D.**, PhD (Medicine), Leading Researcher, Head of the Department of Functional Diagnostics, St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation;  
**Esmedlyaeva D.S.**, PhD (Biology), Senior Researcher, St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation;  
**Yablonskiy P.K.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Director of the St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation; Dean of the Medical Faculty, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 29.04.2020  
 Отправлена на доработку 23.05.2020  
 Принята к печати 24.05.2020

Received 29.04.2020  
 Revision received 23.05.2020  
 Accepted 24.05.2020