

УДК 616-092

## Аденозин-ассоциированные механизмы в патогенезе хронической обструктивной болезни лёгких у больных туберкулёзом лёгких

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

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации. 191036, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 2-4

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский Государственный Университет». 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный Государственный Медицинский Университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины». 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12

**Актуальность.** Учитывая важность пуриновой регуляции воспалительного процесса, раскрытие её участия в патогенезе хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) может дать дополнительную информацию о патофизиологических механизмах воспаления и компенсации, приводящих к развитию ХОБЛ на фоне хронического воспаления, поддерживаемого туберкулёзной инфекцией.

**Цель** настоящего исследования – выявить связь параметров аденозинового метаболизма с характеристиками окислительного взрыва, генерацией оксида азота и функциональными показателями внешнего дыхания у больных туберкулёзом лёгких в сочетании с ХОБЛ.

**Материалы и методы.** В исследование включены мужчины активные курильщики с верифицированным диагнозом туберкулёз лёгких (ТЛ) и ТЛ в сочетании с ХОБЛ (ТЛ+ХОБЛ). Пуриновый метаболизм оценивали по активности аденозиндеаминазы (АДА-1 и АДА-2) в сыворотке крови (экто-АДА), мононуклеарах (мн) и нейтрофилах (нф), уровню экто-5'-нуклеотидазы (экто-5'-НК) в сыворотке крови, CD26 (дипептидилпептидазы-4, ДПП-4) в сыворотке и мононуклеарах. Окислительный взрыв фагоцитов оценивали по тесту восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тесту). Генерацию оксида азота – по концентрации метаболитов NO в сыворотке крови, мононуклеарах и нейтрофилах.

**Результаты.** У больных ТЛ и ТЛ+ХОБЛ получены разнонаправленные изменения концентрации внеклеточного аденозина (рост активности экто-АДА-2, уровня экто-5'-НТ, снижение активности экто-АДА-1), в то время как внутриклеточные концентрации этого медиатора могут быть повышены (снижение активности АДА-1 и CD26 (ДПП-4) мононуклеаров). У больных ТЛ+ХОБЛ выявлено усиление респираторного взрыва мононуклеаров и нейтрофилов. У больных ТЛ регистрировали усиление продукции реактивных радикалов кислорода только в индуцированном НСТ-тесте нейтрофилов. В обеих группах отмечено значимое снижение продукции нитритов и нитратов как в моноцитах, так и нейтрофилах. У больных ТЛ параметры функции внешнего дыхания (ФВД) были связаны с активностью экто-5'-НТ и неспецифической пептидазы CD26 (ДПП-4), с продукцией нитритов нейтрофилами и моноцитами. В то время как у больных ТЛ+ХОБЛ показатели ФВД были ассоциированы с активностью экто-АДА-1 и АДА-1 в моноцитах, с сывороточной продукцией нитратов и продукцией нитритов нейтрофилами.

**Выводы.** У больных ТЛ нарушение ФВД связано с избыточным образованием аденозина при чрезмерной активации формирующих его ферментов, а также с продукцией нитритов нейтрофилами и моноцитами, активных участников бактерицидных реакций, направленных против микобактерии туберкулеза (МБТ). Тогда как при ТЛ+ХОБЛ ведущим является нарушение деградации аденозина при снижении активности АДА-1, развитие эндотелиальной дисфункции и изменение функционального состояния нейтрофилов. Таким образом, разработка целенаправленных воздействий, приводящих к нормализации пуринергического обмена у больных ТЛ, в частности, к увеличению активности изоформы АДА-1, сможет обеспечить либо превенцию с ХОБЛ, либо, у лиц с уже развившейся патологией, привести к стабилизации процесса.

**Ключевые слова:** пуриновый метаболизм; окислительный взрыв; метаболиты оксида азота; туберкулёз лёгких; ХОБЛ.

**Для цитирования:** Дьякова М.Е., Серебряная Н.Б., Кирюхина Л.Д., Эсмедяева Д.С., Яблонский П.К. Аденозин-ассоциированные механизмы в патогенезе хронической обструктивной болезни лёгких у больных туберкулёзом лёгких. Патогенез. 2019; 17(3): 47-56

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2019.03.47-56

**Для корреспонденции:** Дьякова Марина Евгеньевна, e-mail: marinadyakova@yandex.ru  
**Финансирование.** Исследование не имеет спонсорской поддержки.

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

**Поступила:** 15.05.2019

# Adenosine-related mechanisms in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease in patients with pulmonary tuberculosis

Dyakova M.E.<sup>1</sup>, Serebryanaya N.B.<sup>2,3,4</sup>, Kiryukhina L.D.<sup>1</sup>, Esmedlyaeva D.S.<sup>1</sup>, Yablonskiy P.K.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology  
St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> St. Petersburg State University  
St. Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> I.I. Mechnikov North-Western State Medical University  
St. Petersburg, Russian Federation

<sup>4</sup> Institute of Experimental Medicine  
St. Petersburg, Russian Federation

**Background:** Purine regulation plays an important role in inflammation. Therefore, disclosing the role of purine regulation in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) may provide additional information about inflammation pathophysiology and compensation, which lead to COPD in chronic inflammation supported by tuberculosis infection.

**The aim** of this study was to identify the relationship of adenosine metabolic indexes with characteristics of an oxidative burst, nitric oxide generation and functional parameters of external respiration (ER) in patients with pulmonary tuberculosis in combination with COPD.

**Materials and methods.** The study included male active smokers with a verified diagnosis of pulmonary tuberculosis (PT) and PT in combination with COPD (PT+COPD). Purine metabolism was evaluated by adenosine deaminase (ADA-1 and ADA-2) activity in serum (ecto-ADA), mononuclear cells (mnc), and neutrophils (nph); serum concentration of ecto-5'-nucleotidase (ecto-5'-NT); and serum and mnc concentrations of CD26 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4). Oxidative burst in phagocytes was evaluated by the nitroblue tetrazolium conversion test (NBT-test). Nitric oxide generation – by concentrations of NO metabolites in blood serum, mnc, and nph.

**Results.** Patients with PT and PT+COPD had multidirectional changes in extracellular adenosine concentration (increased activity of ecto-ADA-2, level of ecto-5'-NT, decreased activity of ecto-ADA-1). At the same time, intracellular adenosine concentrations could be increased (decreased mnc activities of ADA-1 and CD26 (DPP-4)). In patients with PT+COPD, the respiratory burst was observed only in mnc and nph. In patients with PT, increased production of reactive oxygen species was observed only in nph in the inductive NBT-test. In both groups, the nitrite and nitrate production significantly decreased both in monocytes and nph. In patients with PT, parameters of external respiration (ER) were linked to ecto-5'-NT and nonspecific peptidase CD26 (DPP-4) activities and to nitrite production by nph and monocytes. At the same time, in patients with PT+COPD, ER indexes were linked to monocyte activities of ecto-ADA-1 and ADA-1 and to serum nitrate and nph nitrite.

**Conclusion.** In PT patients, impaired ER was associated with excessive formation of adenosine and excessive activation of adenosine-forming enzymes, as well as with nitrite production by nph and monocytes, which are active participants in bactericidal reactions directed against mycobacterium tuberculosis (MBT). However, in PT+COPD, the leading factor is impaired adenosine degradation with decreased ADA-1 activity, development of endothelial dysfunction, and changed nph functionality. Therefore, development of targeted means for normalizing the purinergic metabolism in patients with PT, specifically, by increasing the ADA-1 isoform activity, may provide either prevention in COPD or stabilization of the process in patients with already developed pathology.

**Keywords:** purine metabolism; oxidative burst; nitric oxide metabolites; pulmonary tuberculosis; COPD.

**For citation:** 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; 17(3): 47-56. (in Russian)

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2019.03.47-56

**For correspondence:** Dyakova Marina Evgenievna, **e-mail:** marinadyakova@yandex.ru

**Funding.** The study had no sponsorship.

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

**Received:** 15.05.2019

## Введение

В основе хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) лежит длительно протекающий воспалительный процесс, сопровождающийся окислительным стрессом. Стойкая воспалительная реакция дыхательных путей при ХОБЛ обычно ассоциируется с курением [1, 2], хотя не у всех курильщиков развивается ХОБЛ [3]. Окислительный стресс у пациентов с ХОБЛ часто связывают с повышенным содержанием окислителей в сигаретном дыме и/или увеличением количества активных форм кислорода, выделяемых лейкоцитами [4, 5]. Известно, что курение повышает уровень внеклеточного АТФ в дыхательных путях человека. У пациентов с ХОБЛ показано изменение параметров пуриновой регуляции за счет усиления экспрессии рецепторов к АТФ (P2-рецеп-

торов). Известно, что АТФ, выделяемая из поврежденных/стрессуемых клеток, связывается с соответствующими P2-рецепторами и индуцирует высвобождение провоспалительных медиаторов. Кроме того, усиливает хемотаксис нейтрофилов, активирует продукцию реактивных радикалов кислорода и азота гиперактивными нейтрофилами и макрофагами, что в условиях хронического воспаления определяет повреждение тканей [6]. Противоположную (противовоспалительную) активность может проявлять нуклеозид аденозин, образующийся из нуклеотидов (АТФ/АДФ) путем лишения их фосфатных групп. Аденозин образуется при скоординированной активности ферментов CD39 (эктонуклеозид трифосфат-дифосфогидралаза 1) и CD73 (экто-5'-нуклеотидаза; экто-5'-НК) во вне- и внутриклеточном пространстве. В свою

очередь, концентрация аденозина лимитируется его катаболизмом до инозина ферментами аденозиндеаминазами-1 и 2 (АДА-1,2). Основная роль АДА-1 – деградация внутриклеточного аденозина, тогда как для АДА-2 – это дезаминирование внеклеточного аденозина. Активность АДА-1 зависит от её прямого связывания с аденозиновыми рецепторами и CD26 (дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4)), тогда как для проявления активности АДА-2 необходимо её связывание с аденозиновыми рецепторами и протеогликаном. Интересно, что при связывании аденозина с его специфическими P1-рецепторами ( $A_1$ ,  $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$ ,  $A_3$ ) выраженность и продолжительность воспалительной реакции может модулироваться разнонаправленно [7]. Высокие концентрации аденозина обеспечивают иммуносупрессивную реакцию, тогда как его низкие уровни обеспечивают повышение активности клеток врожденного иммунитета и способствуют формированию иммунологических синапсов [8-10].

Нами ранее было показано, что у больных с хроническим (фиброзно-кавернозный туберкулёз лёгких) и острым течением туберкулёза лёгких (инфильтративный туберкулёз лёгких) выраженность и патогенетическая значимость изменений ферментов пуринового метаболизма зависят от степени активности и давности специфического поражения, развития фиброзных изменений, ограничивающих казеозные участки. Снижение активности АДА мононуклеаров сопровождалось уменьшением экспрессии CD26 у больных с хроническим течением и ростом данной эктопептидазы у больных с острым течением туберкулёза лёгких, то есть концентрация CD26 мононуклеаров связана со степенью активности туберкулёзного процесса [11].

Между туберкулёзом лёгких и развитием обструкции дыхательных путей выявлена тесная ассоциация (отношение шансов 2,94) [12].

Учитывая важность пуриновой регуляции воспалительного процесса, раскрытие ее участия в патогенезе ХОБЛ может дать дополнительную информацию о патофизиологических механизмах воспаления и компенсации, приводящих к развитию ХОБЛ на фоне хронического воспаления, поддерживаемого туберкулёзной инфекцией.

Цель настоящего исследования – выявить связь параметров аденозинового метаболизма с характеристиками окислительного взрыва, генерацией оксида азота и функциональными показателями внешнего дыхания у больных туберкулёзом лёгких в сочетании с ХОБЛ.

### Материалы и методы исследования

В исследование включены мужчины активные курьшички с верифицированным диагнозом туберкулёз лёгких (ТЛ), находившихся на лечении в клинике ФГБУ «СПб НИИФ» МЗ РФ. Больные туберкулёзом лёгких составили первую группу (ТЛ,  $n = 28$ , I гр.) и ТЛ в сочетании с ХОБЛ вторую группу (ТЛ+ХОБЛ,  $n = 19$ , II гр.). Диагноз ХОБЛ устанавливали на основании критериев GOLD 2011–2018. Характеристика больных представлена в табл. 1. Микобактерии ту-

беркулёза (МБТ) были выявлены у 76% и 75% больных I и II групп соответственно.

Обследование пациентов проводили до начала специфической противотуберкулёзной химиотерапии. Функциональное обследование внешнего дыхания выполнено при поступлении до применения бронхолитиков и до коррекции ингаляционной терапии.

В референтную (контрольную) группу были включены 9 практически здоровых доноров (мужчин курьшичков).

Пуриновый метаболизм оценивали по активности аденозиндеаминазы (АДА-1 и АДА-2) в сыворотке крови (экто-АДА), мононуклеарах (мн) и нейтрофилах (нф), определяемой методом G. Giusti [13] на спектрофотометре PV 1251C (Беларусь), уровню экто-5'-НК в сыворотке крови, CD26 (ДПП-4) в сыворотке и мононуклеарах – методом ELISA (Ecto NT5E, «USCN», Китай и Human sCD26 Platinum ELISA, «eBioscience», Австрия), согласно протоколу производителя на фотометре для микропланшетов автоматической серии ELx808 производства BioTek Instruments Inc. (США).

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

Генерацию оксида азота – по концентрации нитрита ( $\text{NO}_2^-$ ) и нитрата ( $\text{NO}_3^-$ ) в сыворотке крови, мононуклеарах и нейтрофилах, определяемой методом ELISA (R&D Systems, Канада), согласно протоколу производителя на фотометре для микропланшетов автоматической серии ELx808 производства BioTek Instruments Inc. (США).

Мононуклеары (мн) и нейтрофилы (нф) выделяли из периферической крови в градиенте плотности (1,077) верографин – фикола.

Оценка функции внешнего дыхания (ФВД) методом спирометрии, бодиплетизмографии и исследования диффузионной способности лёгких 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) [14-16].

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 (Q1-Q3). Оценивали достоверность различий метрических величин (критерий Вилкоксона), их корреляционную зависимость между собой (критерий Спирмена) и с количественными признаками (критерий Крускала-Уоллеса).

### Результаты исследования

В обеих группах больных, по сравнению с референтной, отмечены однонаправленные тенденции изменения активности ферментов пуринового мета-

болизма в сыворотке крови: рост экспрессии экто-АДА-2, уровня экто-5'-НК при снижении экспрессии CD26 (ДПП-4) мононуклеарами (табл. 2). Достоверное снижение активности экто-АДА-1 выявлено у

больных ТЛ, тогда как активности АДА-1 в мононуклеарах – у больных ТЛ+ХОБЛ.

Представленные в табл. 2 данные свидетельствуют, что сывороточная активность фермента экто-

Таблица 1

Характеристика больных

Показатели	Группы		p
	ТЛ (I гр.)	ТЛ+ХОБЛ (II гр.)	
Возраст (лет)	37,0 (29,5 – 52,5)	38,0 (30,0 – 47,0)	0,740
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )	21,7 (19,4 – 24,3)	21,1 (17,8 – 22,4)	0,180
Курение (пачка/лет)	19,0 (9,0 – 27,5)	20,0 (15,0 – 23,0)	0,550
Возраст начала курения (лет)	16,0 (12,5 – 18,0)	16,5 (15,0 – 19,0)	0,220
Клиническая форма ТЛ (%)			
инфильтративный ТЛ (ИТЛ)	17,9	10,5	0,490
фиброзно-кавернозный ТЛ (ФКТ)	82,1	89,5	
Лекарственно-устойчивые МБТ (%)	81,8	91,7	0,440
ОФВ1, % должного	82,9 (66,8 – 99,0)	52,0 (43,1 – 86,2)	0,007
ОФВ1/ФЖЕЛ%	75,3 (70,2 – 80,7)	64,3 (56,3 – 67,6)	<0,001
ОЕЛ, % должного	102,4 (95,3 – 111,3)	104,2 (98,0 – 122,5)	0,290
ЖЕЛ, % должного	94,5 (80,5 – 106,5)	86,2 (61,0 – 101,7)	0,230
ООЛ, % должного	127,0 (119,5 – 132,7)	154,9 (130,5 – 212,5)	0,001
ООЛ/ОЕЛ, % должного	115,4 (106,8 – 133,9)	154,7 (119,9 – 182,5)	0,010
ДСЛ, % должного	63,6 (52,7 – 79,9)	51,3 (44,7 – 60,9)	0,070
ДСЛ/АО, % должного	74,2 (67,8 – 82,0)	66,9 (61,8 – 74,0)	0,080

**Примечания:** ОФВ1: объем форсированного выдоха за 1 с; ОФВ1/ФЖЕЛ: индекс Генслера; ОЕЛ: общая ёмкость лёгких; ЖЕЛ: жизненная ёмкость лёгких; ООЛ: остаточный объём лёгких, ДСЛ: диффузионная способность лёгких, ДСЛ/АО: трансфер-коэффициент; p – статистическая значимость межгрупповых различий. Данные приведены в виде медианы и межквартильного размаха.

Таблица 2

Показатели пуринового метаболизма в исследуемых группах

Показатели	Группы			p
	Референтная	ТЛ (I гр.)	ТЛ+ХОБЛ (II гр.)	
сыворотка				
экто-АДА-1, ед./л	3,3 (2,2 – 4,2)	2,1*(p=0,047) (1,7 – 3,3)	2,4 (1,8 – 4,7)	0,730
экто-АДА-2, ед./л	11,2 (9,6 – 12,1)	16,7*(p=0,00001) (12,2 – 20,1)	15,4*(p=0,00003) (11,6 – 18,3)	0,730
экто-5'-НК, нг/мл	0,06 (0,01 – 0,60)	0,68*(p=0,029) (0,45 – 1,40)	0,53*(p=0,035) (0,20 – 1,85)	0,700
CD26 (ДПП-4)р, нг/мл	692,5 (625,0 – 875,0)	542,2 (200,0 – 585,0)	607,2 (349,8 – 1156,2)	0,470
мононуклеары				
АДА-1, ед./10 <sup>6</sup> кл.	2,0 (1,1 – 3,0)	1,3 (0,7 – 2,2)	0,7*(p=0,0008) (0,2 – 1,2)	0,100
АДА-2, ед./10 <sup>6</sup> кл.	0,75 (0,00 – 1,24)	0,70 (0,00 – 1,40)	0,40 (0,10 – 1,16)	0,650
CD26(ДПП-4), нг/10 <sup>6</sup> кл.	19,2 (12,8 – 25,0)	3,3*(p=0,003) (1,3 – 4,9)	3,0*(p=0,05) (1,3 – 16,1)	0,730
нейтрофилы				
АДА-1, ед./10 <sup>6</sup> кл.	1,46 (0,85 – 1,85)	1,28 (0,49 – 2,50)	1,04 (0,52 – 3,50)	0,880

**Примечания:** p – статистическая значимость различий между группами I и II; \* – отличия значимы по сравнению с референтной группой, уровень значимости приведён в скобках. Данные приведены в виде медианы и межквартильного размаха.



5'-НК, от которого зависит образование аденозина, была достоверно увеличена как у больных ТЛ, так и у больных ТЛ+ХОБЛ. При этом активность экто-АДА-1, обеспечивающего деградацию аденозина в сыворотке, была достоверно снижена у больных ТЛ и имела тенденцию к снижению, как в сыворотке, так и в мононуклеарах и нейтрофилах у больных ТЛ+ХЛБЛ. Снижение активности АДА-1 в мононуклеарах (достоверность которого подтверждена только для больных ТЛ+ХОБЛ) может определяться угнетением активности CD26(ДПП-4), необходимого партнёра для связывания аденозина. Активность экто-АДА-2 напротив была повышена в сыворотке крови больных обеих групп. То есть, характер активации ферментов пуринового обмена у больных ТЛ и ТЛ+ХОБЛ может свидетельствовать о разнонаправленных изменениях концентрации внеклеточного аденозина, в то время как внутриклеточные концентрации этого медиатора могут быть повышены.

Результаты корреляционного анализа (только значимые корреляции) между ферментами пуринового метаболизма и параметрами ФВД представлены в табл. 3.

Приведённые корреляции свидетельствуют, что у больных ТЛ параметры функции внешнего дыхания были связаны с активностью экто-5'-НТ, фермента, необходимого для образования аденозина, и неспецифической пептидазы CD26 (ДПП-4), в то время как у больных ТЛ+ХОБЛ показатели внешнего дыхания были ассоциированы с активностью экто-АДА-1 и АДА-1 в моноцитах. То есть, можно предположить, что у больных ТЛ нарушение внешнего дыхания связано с избыточным образованием аденозина при чрезмерной активации формирующих его ферментов, тогда как при ТЛ+ХОБЛ ведущим является нарушение его деградации при снижении активности АДА-1.

Связь воспалительного процесса с образованием реактивных радикалов кислорода и азота общеизвестна: являясь важнейшими механизмами бактерицидности, эти ионы способны также вызывать существенное тканевое повреждение. В нашем исследовании изменения концентрации NO в сыворотке крови больных ТЛ и ТЛ+ХОБЛ были однонаправленные: уровни нитрата были снижены (9,35 (5,05 – 22,7) и 14,2 (5,0 – 17,0) против 40,0 (40,0 – 55,0),  $p < 0,001$ ), а уровни нитрита располагались в пределах референтного диапазона (18,0 (6,0 – 39,7) и 17,4 (10,0 – 54,0) против 32,5 (20,0 – 50,0),  $p > 0,1$ ).

Уровень спонтанного оксидативного взрыва мононуклеаров (по показателям спонтанного НСТ) в обеих группах регистрировался в пределах референтного диапазона (табл. 4). Уровень индуцированного НСТ-теста во II группе был повышен, что свидетельствует об увеличении продукции реактивных радикалов кислорода мононуклеарами больных ТЛ+ХОБЛ в условиях воспаления.

Нейтрофилы больных ТЛ+ХОБЛ также имели усиление базального и стимулированного респираторного взрыва, тогда как у больных ТЛ регистрировали усиление продукции реактивных радикалов кислорода только в индуцированном НСТ-тесте. В обеих группах отмечено значимое снижение метаболитов оксида азота, как в моноцитах, так и нейтрофилах (табл.4), что, безусловно, определяет нарушение иммунного ответа к микобактериям туберкулёза.

Выявленные взаимосвязи (табл. 5) свидетельствуют, что параметры внешнего дыхания у больных ТЛ ассоциированы с продукцией нитритов нейтрофилами и моноцитами, активных участников бактерицидных реакций, направленных против МБТ. При ТЛ+ХОБЛ параметры внешнего дыхания зависят как от сывороточной продукции нитратов, так и

Таблица 3

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

Пары признаков		Группы	
		ТЛ (I гр.)	ТЛ+ХОБЛ (II гр.)
экто – АДА-1	ОФВ1 / ФЖЕЛ	—	0,54 (0,040)
	ДСЛ	—	0,54 (0,040)
	ДСЛ / АО	—	0,52 (0,045)
АДА-1мн	ОЕЛ	—	-0,64 (0,030)
	ДСЛ / АО	—	0,90 (<0,001)
экто-5' – НТ	ОФВ1 / ФЖЕЛ	0,65 (0,040)	—
	ОЕЛ	-0,66 (0,030)	—
	ЖЕЛ	-0,69 (0,026)	—
CD26 (ДПП- 4)	ОЕЛ	0,73 (0,025)	—
	ООЛ / ОЕЛ	-0,70 (0,040)	—
	ЖЕЛ	0,67 (0,047)	—

продукции нитритов нейтрофилами, что может быть следствием активации эндотелиальных клеток и последующей активации сканирующих их нейтрофилов. То есть, при развитии ХОБЛ на фоне ТЛ на нарушение функции внешнего дыхания существенно влияет развитие эндотелиальной дисфункции и изменение функционального состояния нейтрофилов.

### Обсуждение

В последнее десятилетие представление о патогенезе ХОБЛ расширилось за счёт определения участия процессов пуринергического метаболизма в ремоделировании бронхов. Было показано, процесс ремоделинга поддерживается не только несбалансированной продукцией цитокинов активированными

нейтрофилами, макрофагами и лимфоцитами, но также избыточной активацией пуринергических рецепторов, особенно аденозиновых P-1 рецепторов ( $A_1$ ,  $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$  и  $A_3$ ) [17]. В свою очередь, локальные концентрации аденозина определяются активностью его синтеза и катаболизма соответствующими ферментами. Показано, что при туберкулёзной инфекции в условиях высокой концентрации аденозина фермент экто-АДА-2, экспрессируемый макрофагами, может служить маркёром воспалительного ответа и тяжести туберкулёзного процесса [8], что согласуется также с нашим ранним исследованием [11]. При остром воспалении лёгких рост активности экто-АДА-2 ассоциирован со снижением уровня внеклеточного аденозина и аденозин-ассоциированной акти-

Таблица 4

Показатели оксидативного взрыва и метаболиты оксида азота в исследуемых группах

Показатели	Группы			p
	Референтная	ТЛ (I гр.)	ТЛ+ХОБЛ (II гр.)	
мононуклеары				
НСТс, ед.опт.пл./10 <sup>6</sup> кл.	139,7 (117,5 – 195,3)	104,0 (81,7 – 164,0)	148,2 (95,3 – 218,9)	0,353
НСТи, ед.опт.пл./10 <sup>6</sup> кл.	271,6 (204,7 – 317,2)	293,4 (251,9 – 424,0)	403,3*(p=0,04) (204,8 – 523,0)	0,329
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> , нг/10 <sup>6</sup> кл.	0,015 (0,014 – 0,020)	0,005*(p=0,001) (0,003 – 0,009)	0,004*(p=0,0002) (0,003 – 0,005)	0,369
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , нг/10 <sup>6</sup> кл.	0,023 (0,013 – 0,025)	0,008*(p=0,001) (0,005 – 0,012)	0,006*(p=0,01) (0,004 – 0,012)	0,975
нейтрофилы				
НСТс, ед.опт.пл./10 <sup>6</sup> кл.	108,7 (90,9 – 129,4)	153,8 (75,3 – 215,5)	161,7*(p=0,016) (124,0 – 238,4)	0,578
НСТи, ед.опт.пл./10 <sup>6</sup> кл.	200,5 (155,6 – 258,8)	282,8*(p=0,015) (213,0 – 382,0)	488,4*(p=0,0006) (295,6 – 632,0)	0,082
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> , нг/10 <sup>6</sup> кл.	0,048 (0,038 – 0,065)	0,003*(p=0,0002) (0,002 – 0,005)	0,004*(p=0,0007) (0,004 – 0,008)	0,113
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , нг/10 <sup>6</sup> кл.	0,032 (0,024 – 0,042)	0,008*(p=0,0007) (0,007 – 0,015)	0,008*(p=0,0007) (0,007 – 0,011)	1,000

**Примечания:** p – статистическая значимость различий между группами I и II; \* – отличия значимы по сравнению с референтной группой, уровень значимости приведён в скобках. Данные приведены в виде медианы и межквартильного размаха.

Таблица 5

Корреляционные связи между метаболитами оксида азота и параметрами внешнего дыхания (коэффициент корреляции и его значимость)

Пары признаков		Группы	
		ТЛ (I гр.)	ТЛ+ХОБЛ (II гр.)
NO <sub>3</sub> -с	ООЛ / ОЕЛ	—	0,53 (0,027)
	ДСЛ	—	-0,53 (0,030)
	ДСЛ / АО	—	-0,62 (0,008)
NO <sub>2</sub> -мн	ДСЛ	0,53 (0,049)	—
NO <sub>2</sub> -нф	ОФВ1	-0,78 (0,010)	—
	ЖЕЛ	-0,75 (0,019)	—
	ДСЛ	-0,83 (0,005)	0,74 (0,020)
	ДСЛ / АО	-0,85 (0,004)	—

вазией А<sub>2А</sub> рецептора, играющего критическую роль в регуляции воспаления и лёгочного газообмена [18].

В условиях воспаления снижение сывороточной активности экто-АДА-1 ведёт к росту внутриклеточного уровня аденозина и, как следствие, активируется его высокоаффинный рецептор А<sub>1</sub>. Аденозин, связывая А<sub>1</sub> рецептор, способствует воспалению дыхательных путей и их обструкции [7]. Напротив, снижение внутриклеточной активности АДА-1 приводит к росту концентрации аденозина в клетке, усиливает экспрессию Р1-рецепторов, в частности низкоаффинного А<sub>2В</sub>, способствуя продукции нескольких провоспалительных медиаторов (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13, ИЛ-19 и моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1), поддерживающих хроническое заболевание у больных астмой и ХОБЛ. Аденозин через активацию рецептора А<sub>2В</sub> способствует также дифференциации лёгочных фибробластов в миофибробласты, что приводит к усилению отложения коллагена и фиброзу [7, 19]. В нашем исследовании мы выявили достоверное снижение активности АДА-1 в моноцитах только у больных ТЛ+ХОБЛ (в 2,8 раза, по сравнению с референтной группой), что соответствует приведенным данным других авторов о вовлечении высокого уровня внутриклеточного аденозина в патогенез ХОБЛ. Актуальность механизма пуринергической регуляции у больных ТЛ+ХОБЛ также подтверждается ассоциациями активности экто-АДА-1 и АДА-1 в мононуклеарах с лёгочным газообменом, проходимость дыхательных путей и общей ёмкостью лёгких.

Высокие концентрации аденозина характерны не только для выраженного воспалительного процесса, но и ассоциированы с нарушениями метаболизма иммунных клеток [8]. Мы ранее показали, что низкий уровень CD26 (ДПП-4) мононуклеаров при отсутствии связи их с активностью АДА характерен для больных с хроническим течением специфического процесса и отражает дисбаланс между поступлением аденозина и его дезаминированием, что согласуется не только с остро выраженным специфическим процессом, но и с нарушениями метаболизма иммунокомпетентных клеток. Рост концентрации внеклеточного аденозина при выраженном специфическом процессе может также усугублять течение патологического процесса, в том числе способствуя усилению и прогрессированию лёгочного фиброза [20]. На функциональное состояние клеток иммунной системы влияет также экспрессия/активность ферментов, причем показано, что CD26 (ДПП-4) может активировать Т-клетки, тогда как CD73 (экто-5'-НК) является их ингибитором [21–23]. В нашем исследовании у больных ТЛ выявленные разнонаправленные ассоциации между параметрами проходимости дыхательных путей и уровнем экто-5-нуклеотидазы и растворимой формой CD26 (ДПП-4), что может быть косвенным подтверждением разнонаправленного действия этих ферментов в процессе регуляции воспаления.

Важное значение в патогенезе ХОБЛ имеет дисфункция эндотелия, которую поддерживает и усили-

вает табакокурение. Одним из общепринятых маркёров эндотелиальной дисфункции является оксид азота, определяемый в сыворотке крови. При хроническом течении туберкулёза лёгких уровень метаболитов NO в сыворотке крови связывают, главным образом, с интенсивностью его синтеза в эндотелии, а снижение уровня оксида азота расценивают как метаболическую дисфункцию эндотелия [24], что согласуется с нашими ранними данными о снижении уровня оксида азота в сыворотке у больных с хроническим течением туберкулёза лёгких и о роли АДА в продукции NO [25]. В данном нашем исследовании уровень нитрита/нитрата в сыворотке крови больных ТЛ и ТЛ в сочетании с ХОБЛ был также снижен, что согласуется с данными литературы [3, 26].

Окислительный взрыв считают важным предрасполагающим фактором к развитию ХОБЛ [27]. В нашем исследовании уровень окислительного взрыва у больных ТЛ+ХОБЛ был несколько выше, чем в группе больных ТЛ. При этом корреляций с показателями окислительного взрыва фагоцитирующих клеток и параметрами функции внешнего дыхания нами не выявлено. Данные литературы об уровне метаболитов оксида азота при ХОБЛ противоречивы. Некоторые авторы сообщают о повышении концентрации метаболитов оксида азота у больных ХОБЛ [5, 27]. Другие, наоборот, отмечают, что с прогрессированием заболевания коррелируют сниженные уровни метаболитов NO [3, 26], что согласуется и с нашими данными. Нами было показано, что для больных с хроническим течением туберкулёза лёгких, для которых характерен дисбаланс между поступлением аденозина и его дезаминированием, выявлено снижение генерации метаболитов NO мононуклеарами и нейтрофилами [28]. Показано, что аденозин, активируя А<sub>2А</sub>, А<sub>2В</sub> и А<sub>3</sub> рецепторы, сдерживает продуцирование макрофагами провоспалительных медиаторов, в том числе и оксида азота [29].

### Заключение

Сопоставление полученных нами данных с данными других авторов подтверждает, что активность изоформ аденозиндезаминазы влияет на выраженность нарушений респираторной функции у больных ТЛ в сочетании с ХОБЛ. Нам представляется актуальным следующий сценарий эволюции ХОБЛ при туберкулёзе лёгких: хроническое несбалансированное воспаление (и курение) приводит к нарушению пуринергического обмена и снижению активности экто-АДА-1/АДА-1 в мононуклеарах. Угнетение АДА сопровождается ростом концентрации аденозина и повышением экспрессии рецепторов А<sub>1</sub>, А<sub>2В</sub>. Избыточная сигнализация через указанные рецепторы усиливает локальную воспалительную активность и ремоделинг, приводя к снижению показателей лёгочного газообмена и росту общей ёмкости лёгких. Мы полагаем, что разработка целенаправленных воздействий, приводящих к нормализации пуринергического обмена у больных ТЛ, в частности, к увеличению активности изоформы АДА-1, сможет обеспечить либо превенцию с ХОБЛ,

либо, у лиц с уже разившейся патологией, привести к стабилизации процесса. Кроме того, при лечении больных ХОБЛ важно учитывать эффекты воздействия целого ряда лекарственных препаратов (салметерол, липофилен, фенотерол, рофлумиласт), модулирующих уровни аденозина и активность белков, определяющих его сигнальные пути. Другим примером направленной терапии может стать применение разрабатываемых селективных антагонистов  $A_1$  и  $A_{2B}$  рецепторов, которые также могут ограничить лёгочное воспаление и фиброз, приводя к улучшению показателей внешнего дыхания.

### Список литературы

- Polosa R., Blackburn M.R. Adenosine receptors as targets for therapeutic intervention in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Trends Pharmacol. Scie.* 2009; 30(10): 528-535. DOI: 10.1016/j.tips.2009.07.005
- Титова О.Н., Кузубова Н.А., Склярова Д.Б., Волчков В.А., Гичкин А.Ю., Волчкова Е.В. Влияние длительной кислородотерапии на системное воспаление, функцию диафрагмы и легочно-сердечную гемодинамику у больных хронической обструктивной болезнью лёгких. *Медицинский альянс.* 2017; 4: 80-87.
- Elmasry S.A., Al-Azzawi M.A., Ghoneim A.H., Nasr M.Y., AboZaid M.M.N. Role of oxidant-antioxidant imbalance in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Egypt. J. Chest Dis. Tuberc.* 2015; 64: 813-820. DOI: 10.1016/j.ejcdt.2015.06.001
- Rahman I. Reactive Oxygen Species and Antioxidant Therapeutic Approaches. In: Barnes P.J., Drazen J.M., Rennard S.J., Thomson N.C. *Asthma and COPD: Basic Mechanisms and Clinical Management.* N.Y.: Academic Press, 2008.
- Kirkham P.A., Barnes P.J. Oxidative Stress in COPD. *CHEST.* 2013; 144(1): 266-273. DOI: 10.1378/chest.12-2664
- Lommatzsch M., Cicko S., Müller T., Lucattelli M., Bratke K., Stoll P., Grimm M., Dürk T., Zissel G., Ferrari D., Di Virgilio F., Sorichter S., Lungarella G., Virchow J.C., Idzko M. Extracellular adenosine triphosphate and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181(9): 928-934. DOI: 10.1164/rccm.200910-1506OC
- Antonioli L., Csóka B., Fornai M., Colucci R., Kókai E., Drandizzi C. and Haskó Adenosine and inflammation: what's new on the horizon? *Drug Discov. Today.* 2014; 19(80): 1051-1068. DOI: 10.1016/j.drudis.2014.02.010
- 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. Leukoc. Biol.* 2010; 88(2): 279-290. DOI: 10.1189/jlb.1109764
- Zimmermann H., Zebisch M., Strater N. Cellular function and molecular structure of ecto-nucleotidases. *Purinergic Signal.* 2012; 8(3): 437-502. DOI: 10.1007/s11302-012-9309-4
- Kaljas Y., Liu C., Skaldin M., Wu C., Zhou Q., Lu Y., Aksentijevich I., Zavialov A.V. Human adenosine deaminases ADA1 and ADA2 bind to different subsets of immune cells. *Cell. Mol. Life Sci.* 2017; 74(3): 555-570. DOI: 10.1007/s00018-016-2357-0
- Дьякова М.Е. Особенности пуринового метаболизма у больных туберкулезом лёгких. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2016; 60(3): 36-42.
- Sarkar M., Srinivasa, Madabhavi I., Kumar K. Tuberculosis associated chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Respir. J.* 2017; 11(3): 285-295. DOI: 10.1111/crj.12621
- Giusti G. Adenosine deaminase. In: Bergmeyer H. *Methods of enzymatic analysis.* N. Y.: Academic Press, 1974.
- 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; 26(2): 319-338. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805
- 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; 26(3): 511-522. DOI: 10.1183/09031936.05.00035005
- 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; 26(4): 720-735. DOI: 10.1183/09031936.05.00034905
- Zhou Y., Schneider D.J., Blackburn M.R. Adenosine signaling and the regulation of chronic lung disease. *Pharmacol. Ther.* 2009; 123(1): 105-116. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2009.04.003
- 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; 3(6): 1088-1100. DOI: 10.1371/journal.pbio.0030174
- Shaykhiyev R., Krause A., Salit J., Strulovici-Barel Y., Harvey B.-G., O'Connor T.P., Crystal R.G. Smoking-dependent Reprogramming of Alveolar Macrophage Polarization: Implication for Pathogenesis of COPD. *J. Immunol.* 2009; 183(4): 2867-2883. DOI: 10.4049/jimmunol.0900473
- Дьякова М.Е., Журавлев В.Ю., Эсмедляева Д.С., Перова Т.Л. Ферменты пуринового метаболизма в иммунопатогенезе фиброзно-кавернозного туберкулеза лёгких. *Медицинская иммунология.* 2016; 18(1): 85-90. DOI: 10.15789/1563-0625-2016-1-85-90
- Lee D.S., Lee E.S., Alam M.M., Jang J.H., Lee H.S., Oh H., Kim Y.C., Manzoor Z., Koh Y.S., Kang D.G., Lee D.H. Soluble DPP-4 up-regulates toll-like receptors and augments inflammatory reactions, which are ameliorated by vildagliptin or mannose-6-phosphate. *Metabolism.* 2016; 65(2): 89-101. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.10.002
- Liang D., Shao H., Born W.K., O'Brien R.L., Kaplan H.J., Sun D. High level expression of A2ARs is required for the enhancing function, but not for the inhibiting function, of  $\gamma\delta$  T cells in the autoimmune responses of EAU. *PLoS ONE.* 2018; 13(6): DOI: 10.1371/journal.pone.0199601
- Иванова Е.А., Золотов Н.Н., Позднев В.Ф., Воронина Т.А. Активность дипептидилпептидазы IV при экссудативном воспалении у грызунов. *Патогенез.* 2018; 16(1): 51-57. DOI: 10.25557/2310-0435.2018.01.51-57
- Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г. Оценка функционального состояния сосудистого эндотелия у больных туберкулезом лёгких по результатам биохимического исследования. *Туберкулез и болезни лёгких.* 2013; 90(2): 42-47.
- Дьякова М.Е., Алексеева Н.П., Эсмедляева Д.С., Перова Т.Л., Яблонский П.К., Петрищев Н.Н. Оксид азота – биохимический маркер патогенеза туберкулезного процесса. *Туберкулез и болезни лёгких.* 2017; 95(2): 45-50. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-2-45-50
- Anes A., Fetoui H., Bchir S., Nasr H., Chahdoura H., Chabchoub E., Yacoub S., Garrouch A., Benzarti M., Tabka Z., Chahed K. Increased Oxidative Stress and Altered Levels of Nitric Oxide and Peroxynitrite in Tunisian Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Correlation with Disease Severity and Airflow Obstruction. *Biol. Trace Elem. Res.* 2014; 161(1): 20-31. DOI: 10.1007/s12011-014-0087-4
- Barnes P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138(1): 16-27. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.011
- Дьякова М.Е., Эсмедляева Д.С., Перова Т.Л., Яблонский П.К., Петрищев Н.Н. Бактерицидная активность лейкоцитов у больных туберкулезом лёгких. *Туберкулез и болезни лёгких.* 2017; 95(10): 37-44. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-10-37-44
- Antonioli L., Fornai M., Blandizzi C., Pal Pachter P., Haskó G. Adenosine signaling and the immune system: When a lot could be too much. *Immunol. Lett.* 2019; 205: 9-15. DOI: 10.1016/j.imlet.2018.04.006



## References

- Polosa R., Blackburn M.R. Adenosine receptors as targets for therapeutic intervention in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Trends Pharmacol. Sci.* 2009; 30(10): 528-535. DOI: 10.1016/j.tips.2009.07.005
- Titova O., Kuzubova N., Sklyarova D., Volchkov V., Gichkin A., Volchkova E. [The influence of long-term oxygen treatment on systemic inflammation, the function of the diaphragm and hemodynamics in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Medicinskii al'yans. [Medical Alliance]*. 2017; 4: 80-87. (In Russian)
- Elmasry S.A., Al-Azzawi M.A., Ghoneim A.H., Nasr M.Y., AboZaid M.M.N. Role of oxidant-antioxidant imbalance in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Egypt. J. Chest Dis. Tuberc.* 2015; 64: 813-820. DOI: 10.1016/j.ejcdt.2015.06.001
- Rahman I. Reactive Oxygen Species and Antioxidant Therapeutic Approaches. In: Barnes P.J., Drazen J.M., Rennard S.J., Thomson N.C. *Asthma and COPD: Basic Mechanisms and Clinical Management*. N.Y.: Academic Press, 2008.
- Kirkham P.A., Barnes P.J. Oxidative Stress in COPD. *CHEST*. 2013; 144(1): 266-273. DOI: 10.1378/chest.12-2664
- Lommatzsch M., Cicko S., Müller T., Lucattelli M., Bratke K., Stoll P., Grimm M., Dürk T., Zissel G., Ferrari D., Di Virgilio F., Sorichter S., Lungarella G., Virchow J.C., Idzko M. Extracellular adenosine triphosphate and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181(9): 928-934. DOI: 10.1164/rccm.200910-1506OC
- Antonoli L., Csóka B., Fornai M., Colucci R., Kóka E., Drandizzi C. and Haskó Adenosine and inflammation: what's new on the horizon? *Drug Discov. Today*. 2014; 19(80): 1051-1068. DOI: 10.1016/j.drudis.2014.02.010
- 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. Leukoc. Biol.* 2010; 88(2): 279-290. DOI: 10.1189/jlb.1109764
- Zimmermann H., Zebisch M., Strater N. Cellular function and molecular structure of ecto-nucleotidases. *Purinergic Signal*. 2012; 8(3): 437-502. DOI: 10.1007/s11302-012-9309-4
- KaljasY., Liu C., Skaldin M., Wu C., Zhou Q., Lu Y., Aksentjevich I., Zavialov A.V. Human adenosine deaminases ADA1 and ADA2 bind to different subsets of immune cells. *Cell. Mol. Life Sci.* 2017; 74(3): 555-570. DOI: 10.1007/s00018-016-2357-0
- Dyakova M.E. [Features purine metabolism in patients with pulmonary tuberculosis]. *Patologicheskaya fiziologiya I eksperimental'naya terapiya. [Pathological physiology and experimental therapy]*. 2016; 60(3): 36-42. (In Russian)
- Sarkar M., Srinivasa, Madabhavi I., Kumar K. Tuberculosis associated chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Respir. J.* 2017; 11(3): 285-295. DOI: 10.1111/crj.12621
- Giusti G. Adenosine deaminase. In: Bergmeyer.H. *Methods of enzymatic analysis*. N. Y.: Academic Press, 1974.
- 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. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26(2): 319-338. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805
- 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; 26(3): 511-522. DOI: 10.1183/09031936.05.00035005
- MacIntyre N., Crapo RO, 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; 26(4): 720-735. DOI: 10.1183/09031936.05.00034905
- Zhou Y., Schneider D.J., Blackburn M.R. Adenosine signaling and the regulation of chronic lung disease. *Pharmacol. Ther.* 2009; 123(1): 105-116. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2009.04.003
- 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; 3(6): 1088-1100. DOI: 10.1371/journal.pbio.0030174
- Shaykhiyev R., Krause A., Salit J., Strulovici-Barel Y., Harvey B.-G., O'Connor T.P., Crystal R.G. Smoking-dependent Reprogramming of Alveolar Macrophage Polarization: Implication for Pathogenesis of COPD. *J. Immunol.* 2009; 183(4): 2867-2883. DOI: 10.4049/jimmunol.0900473
- Dyakova M.Ye., Zhuravlev V.Yu., Esmedlyaeva D.S., Perova T.L. [Role of purine metabolism enzymes in immune pathogenesis of fibro-cavernous pulmonary tuberculosis]. *Meditsinskaya Immunologiya. [Medical Immunology]*. 2016; 18(1): 85-90. DOI: 10.15789/1563-0625-2016-1-85-90. (In Russian)
- Lee D.S., Lee E.S., Alam M.M., Jang J.H., Lee H.S., Oh H., Kim Y.C., Manzoor Z., Koh Y.S., Kang D.G., Lee D.H. Soluble DPP-4 up-regulates toll-like receptors and augments inflammatory reactions, which are ameliorated by vildagliptin or mannose-6-phosphate. *Metabolism*. 2016; 65(2): 89-101. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.10.002
- Liang D., Shao H., Born W.K., O'Brien R.L., Kaplan H.J., Sun D. High level expression of A2ARs is required for the enhancing function, but not for the inhibiting function, of  $\gamma\delta$  T cells in the autoimmune responses of EAU. *PLoS ONE*. 2018; 13(6): DOI: 10.1371/journal.pone.0199601
- Ivanova E.A., Zolotov N.N., Pozdnev V.F., Voronina T.A. [Alteration of dipeptidyl peptidase IV activity in rodents with exudative inflammation]. *Patogenez. [Pathogenesis]*. 2018; 16(1): 51-57. DOI: 10.25557/2310-0435.2018.01.51-57 (in Russian)
- Kaminskaya G.O., Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G. [Evaluation of the functional state of vascular endothelium in pulmonary tuberculosis patients upon results of biochemical tests]. *Tuberkulez i Bolezni Legkikh. [Tuberculosis and Lung Diseases]*. 2013; 90(2): 42-47. (In Russian)
- Dyakova M.E., Alekseeva N.P., Esmedlyaeva D.S., Perova T.L., Petrishev N.N., Yablonsky P.K. [Nitric oxide – biochemical marker of tuberculosis pathogenesis]. *Tuberkulez i Bolezni Legkikh. [Tuberculosis and Lung Diseases]*. 2017; 95(2): 45-50. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-2-45-50. (In Russian)
- Anes A., Fetoui H., Bchir S., Nasr H., Chahdoura H., Chabchoub E., Yacoub S., Garrouch A., Benzarti M., Tabka Z., Chahed K. Increased Oxidative Stress and Altered Levels of Nitric Oxide and Peroxynitrite in Tunisian Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Correlation with Disease Severity and Airflow Obstruction. *Biol. Trace Elem. Res.* 2014; 161(1): 20-31. DOI: 10.1007/s12011-014-0087-4
- Barnes P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138(1): 16-27. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.011
- Dyakova M.E., Esmedlyaeva D.S., Perova T.L., Petrishev N.N., Yablonsky P.K. [Bactericidal activity of leukocytes in pulmonary tuberculosis patients]. *Tuberkulez i Bolezni Legkikh. [Tuberculosis and Lung Diseases]*. 2017; 95(10): 37-44. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-10-37-44. (In Russian)
- Antonoli L., Fornai M., Blandizzi C., Pal Pacher P., Hasko G. Adenosine signaling and the immune system: When a lot could be too much. *Immunol. Lett.* 2019; 205: 9-15. DOI: 10.1016/j.imlet.2018.04.006

---

**Сведения об авторах:**

*Дьякова Марина Евгеньевна* — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-7810-880X>

*Серебряная Наталья Борисовна* — доктор медицинских наук, профессор кафедры цитологии и гистологии биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский Государственный Университет»; профессор кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный Государственный Медицинский Университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ведущий научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии отдела общей патологии и патофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»; <https://orcid.org/0000-0002-2418-9368>

*Кирюхина Лариса Дмитриевна* — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующая отделением функциональной диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0001-6550-817X>

*Эсмедляева Диляра Салиевна* — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-9841-0061>

*Яблонский Петр Казимирович* — доктор медицинских наук, профессор, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации; декан медицинского факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский Государственный Университет»; <https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>