

## ФЕРМЕНТЫ ПУРИНОВОГО МЕТАБОЛИЗМА И СУБПОПУЛЯЦИИ ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННО-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫМ И ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМ ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

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

<sup>1</sup> ФГБУ «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ, 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 имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

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

**Резюме.** Клиническое течение туберкулеза и в конечном итоге его клинический исход обусловлены сложным взаимодействием между *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) и иммунными клетками хозяина. Цель настоящего исследования – оценить состояние ферментов пуринергической системы и субпопуляционный состав лимфоцитов у больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких в зависимости от лекарственной устойчивости *Mtb* к противотуберкулезным препаратам. У 109 больных инфильтративным туберкулезом легких (ИТЛ), вызванным лекарственно-устойчивыми и лекарственно-чувствительными штаммами *Mtb*, которые достигли значительного или менее выраженного улучшения после проведения интенсивной фазы химиотерапии, до начала лечения оценивали активность аденозиндезаминазы в сыворотке крови (eADA-1, 2), мононуклеарах и нейтрофилах, концентрацию экто-5'-нуклеотидазы (eNT5E) в сыворотке крови, CD26 (DPPIV) в сыворотке (s, растворимая форма) и мононуклеарах (m, мембраносвязанная форма), субпопуляционный состав лимфоцитов. У больных ИТЛ, выделяющих лекарственно-чувствительные штаммы *Mtb*, достигших «менее выраженного улучшения», статистически значимыми были увеличение концентрации и активности эктоферментов, ответственных за образование внеклеточного аденозина (eNT5E) и его трансформацию (eADA-1 и eADA-2), а также увеличением доли цитотоксических Т-клеток по сравнению с больными, достигшими значительного улучшения. При этом у больных, выделяющих лекарствен-

### Адрес для переписки:

Дьякова Марина Евгеньевна  
ФГБУ «Санкт-Петербургский  
Научно-исследовательский институт  
фтизиопульмонологии» Министерства  
здравоохранения РФ  
191036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2-4.  
Тел.: 8 (921) 375-54-32.  
E-mail: marinadyakova@yandex.ru

### Address for correspondence:

Marina Ye. Dyakova  
St. Petersburg State Research Institute  
of Phthiisopulmonology  
2-4 Ligovsky Ave  
St. Petersburg  
191036 Russian Federation  
Phone: +7 (921) 375-54-32.  
E-mail: marinadyakova@yandex.ru

### Образец цитирования:

М.Е. Дьякова, Н.Б. Серебряная, Д.С. Эсмедляева, П.К. Яблонский «Ферменты пуринового метаболизма и субпопуляции лимфоцитов у больных лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым инфильтративным туберкулезом легких» // Медицинская иммунология, 2026. Т. 28, № 1. С. 87-98. doi: 10.15789/1563-0625-EOP-3177

© Дьякова М.Е. и соавт., 2026

Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

M.Ye. Dyakova, N.B. Serebryanaya, D.S. Esmedlyaeva, P.K. Yablonskiy "Enzymes of purine metabolism and lymphocyte subpopulations in patients with drug-sensitive and drug-resistant infiltrative pulmonary tuberculosis", *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2026, Vol. 28, no. 1, pp. 87-98. doi: 10.15789/1563-0625-EOP-3177

© Dyakova M.Ye. et al., 2026

The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-EOP-3177

но-устойчивые штаммы *Mtb*, достигших «менее выраженного улучшения», отметили более низкие показатели абсолютного числа Т-лимфоцитов, Т-хелперов при увеличении доли цитотоксических Т-клеток, а также усилении активности eADA-2, по сравнению с лицами, достигшими значительного улучшения. До начала противотуберкулезной химиотерапии активность ферментов пуринового метаболизма и субпопуляционный состав лимфоцитов не были связаны с характеристиками лекарственной устойчивости *Mtb*. Хотя существенное число взаимосвязей между показателями ферментов пуринергической регуляции и количеством/долей лимфоцитов определено у больных, достигших значительного улучшения, при менее выраженном улучшении, независимо от лекарственной устойчивости *Mtb*, таких взаимосвязей не выявлено. Это свидетельствует о несбалансированности факторов воспаления (представленного ферментами пуринового метаболизма) и иммунного ответа на *Mtb* у лиц, показавших худшие результаты исходов интенсивной фазы химиотерапии. Учет вклада каждого компонента защитных реакций необходимо как для оценки их значимости при различных исходах лечения, так и для назначения адекватной химиотерапии, патогенетической терапии и иммунокоррекции, направленной на прекращение прогрессирования заболевания.

*Ключевые слова:* ферменты пуринового метаболизма, популяции лимфоцитов, лекарственная чувствительность, туберкулез, воспаление, исходы терапии

## ENZYMES OF PURINE METABOLISM AND LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS IN PATIENTS WITH DRUG-SENSITIVE AND DRUG-RESISTANT INFILTRATIVE PULMONARY TUBERCULOSIS

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

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

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

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

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

**Abstract.** The purpose of our study was to evaluate the enzyme profile of purinergic system and lymphocyte subsets in patients with newly diagnosed infiltrative pulmonary tuberculosis (IPT), depending on the drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) to anti-tuberculosis drugs. In 109 patients with drug-sensitive *Mtb* (significant or less pronounced improvement after intensive phase of chemotherapy), or in drug-resistant cases, the activity of adenosine deaminase (eADA-1, 2), concentration of ecto-5'-nucleotidase (eNT5E), CD26 (DPPIV), and the composition of lymphocyte subsets were evaluated before treatment. The IPT patients with drug-sensitive *Mtb* strains who achieved a "less pronounced improvement" exhibited higher concentrations and activity of ectoenzymes responsible for production of extracellular adenosine (eNT5E) and its transformation (eADA-1 and eADA-2). The proportion of cytotoxic T cells was also higher compared with patients who achieved significant improvement. Patients isolating drug-resistant *Mtb* strains who achieved a "less pronounced improvement" had lower absolute counts of T lymphocytes and helper T cells with an increased proportion of cytotoxic T cells and elevated eADA-2 activity compared with individuals who achieved significant improvement. Thus, prior to initiation of tuberculosis chemotherapy, the activity of purine metabolism enzymes and the subpopulation profile of lymphocytes were not associated with the characteristics of *Mtb* drug resistance. A relationship between the parameters of purinergic regulation enzymes and numbers/ratio of lymphocytes was revealed in patients who achieved significant improvement. Such relationships were not revealed in the group with less pronounced improvement, regardless of the drug resistance of *Mtb*. These findings suggest an imbalance of inflammatory factors and immune response to *Mtb* in the patients who showed worse clinical outcomes after intensive chemotherapy. Taking into consideration each component of protective reactions is required for administration of adequate chemotherapy, pathogenetic treatment, and immunocorrective treatment in order to prevent progression of the disease.

*Keywords:* purine metabolism enzymes, lymphocyte population, drug sensitivity, tuberculosis, inflammation, therapy outcomes

## Введение

Клиническое течение туберкулеза и в конечном итоге его клинический исход обусловлены сложным взаимодействием между *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) и иммунными клетками хозяина. *Mtb* являются «успешным» патогеном, главным образом, благодаря вирулентности и лекарственной устойчивости [1]. Распространенность множественной лекарственной устойчивости среди людей, ранее не лечившихся от туберкулеза, в некоторых странах достигает 38%. Становится все более очевидным, что большинство больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью были инфицированы лекарственно-устойчивыми штаммами, а не приобрели устойчивость во время неоптимального лечения [10, 15].

При лекарственно-устойчивом туберкулезе нарушения иммунного ответа обусловлены индукцией дисфункции Т-клеток персистирующими микобактериями, вызывающей затяжное течение и хронизацию туберкулезного процесса [2].

Ключевым модулятором иммунных реакций, сдерживающих воспаление, является пуриновый нуклеозид аденозин, концентрация которого при воспалении, гипоксии увеличивается, достигая микромолярного диапазона. Биологические эффекты внеклеточного аденозина опосредованы G-белковыми P1-рецепторами ( $A_1$ ,  $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$  и  $A_3$ ), экспрессирующимися различными клетками иммунной системы. Концентрация аденозина во внеклеточном пространстве последовательно регулируется активностью ряда ферментов. Так, внеклеточное дефосфорилирование АТФ до АДФ и АМФ осуществляет эктонуклеозидтрифосфатдифосфогидролаза (E-NTPDase1, CD39), а далее до аденозина – экто-5'-нуклеотидаза (eNT5E, CD73), а аденозиндезаминаза (ADA, EC 3.5.4.4) трансформирует аденозин в инозин [6, 8, 17]. Эктоизоферменты ADA снижают уровни аденозина (eADA-1 – внутриклеточного и внеклеточного, а eADA-2 – внеклеточного, причем данный фермент проявляет активность только при повышенных уровнях аденозина) [16, 25]. eADA-1 может образовывать молекулярные комплексы с аденозиновыми рецепторами  $A_1$ ,  $A_{2B}$ , снижая их стимуляцию, что делает этот фермент регулятором активности иммунных клеток [12, 13].

eADA-1 связывает также белок CD26 (DPP4), который присутствует на клетках различных типов в связанной с мембраной форме в виде рецептора (m) и в растворимой форме в плазме крови (s). Основным источником растворимого sCD26 (DPP4) являются лейкоциты. Показано, что при активации Т-лимфоцитов концентрация sCD26 (DPP4) в сыворотке крови значительно увеличивается [11], и динамические изменения концен-

трации sCD26 (DPP4), наблюдаемые в плазме крови, объясняют активацией Т-клеток [11, 19]. Комплексы mCD26(DPP4) с eADA-1 и eADA-2 способствуют ускоренному расщеплению аденозин до инозина [11, 19, 26], а связывание eADA-1 с (m) и (s)CD26(DPP4) усиливает активацию, адгезию и дифференцировку Т-лимфоцитов при их контакте с антигенпрезентирующими клетками [16].

**Цель настоящего исследования** – оценить состояние ферментов пуринергической системы и субпопуляционный состав лимфоцитов у больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких (ИТЛ) в зависимости от лекарственной устойчивости *Mtb* к противотуберкулезным препаратам (ПТП).

## Материалы и методы

Ретроспективное исследование включало 109 больных с впервые выявленным ИТЛ, находившихся на обследовании и лечении в ФГБУ «СПбНИИФ» Минздрава России. С учетом цели исследования в качестве группирующего фактора использовали лекарственную устойчивость *Mtb* к ПТП: 60 пациентов с лекарственно-чувствительным ИТЛ (ЛЧ ИТЛ) и 49 – с лекарственно-устойчивым ИТЛ (ЛУ ИТЛ). Демографическая и клиническая характеристика больных анализируемых групп представлена в таблице 1. Эффективность интенсивной фазы терапии (ИФТ) оценивали ретроспективно: «значительное улучшение» (ЗУ, исчезновение симптомов интоксикации, абациллирование, закрытие полостей распада); «менее выраженное улучшение» (МВУ, ликвидация симптомов интоксикации, абациллирование, выраженное рассасывание очаговых и инфильтративных изменений, уменьшение полостей распада).

Обследование пациентов проводили перед началом противотуберкулезной химиотерапии. В референсную (контрольную) группу (РГ) вошли 30 практически здоровых доноров с сопоставимыми характеристиками по полу и возрасту.

У всех больных при поступлении бактериовыделение *Mtb* зарегистрировано методом микроскопии, посева в автоматизированной системе ВАСТЕС MGIT 960 (Becton Dickinson, США). Лекарственную устойчивость *Mtb* к ПТП определяли в соответствии с Приказом № 109.

Пуриновый метаболизм оценивали по активности аденозиндезаминазы (ADA-1 и ADA-2) в сыворотке крови (eADA), в лизатах мононуклеаров (mn) и нейтрофилов (nph), определяемой методом G. Giusti (1974) на спектрофотометре PV1251C (Беларусь). Концентрацию экто-5'-нуклеотидазы (eNT5E) в сыворотке крови, CD26 (DPP4) в сыворотке (растворимая форма, s) и

ТАБЛИЦА 1. ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ИТЛ, АБС. (%)

TABLE 1. DEMOGRAPHIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS IPT, ABS. (%)

| Признаки<br>Signs   | ЛЧ ИТЛ<br>DS IPT | ЛУ ИТЛ<br>DR IPT |
|---|------------------|------------------|
| <b>Возраст</b><br>Age<br>Me (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> )             | 28<br>(24-34)    | 29<br>(24-38)    |
| <b>Пол:</b><br>Sex:   |                  |                  |
| <b>мужчины</b><br>men   | 24 (40,0)        | 25 (51,0)        |
| <b>женщины</b><br>women   | 36 (60,0)        | 24 (49,0)        |
| <b>Распространенность процесса в легком:</b><br>Magnitude of pulmonary process: |                  |                  |
| <b>ограниченный</b><br>limited  | 23 (38,3)        | 21 (43,0)        |
| <b>распространенный</b><br>extended   | 37 (61,7)        | 28 (57,0)        |
| <b>Наличие полости:</b><br>Presence of a cavity:                                |                  |                  |
| <b>нет</b><br>no  | 14 (23,3)        | 9 (18,4)         |
| <b>есть</b><br>yes  | 46 (76,7)        | 40 (81,6)        |

Примечание. Оценка качественных признаков проводилась с использованием таблиц сопряженности (Crosstabulation tables).

Note. The assessment of qualitative characteristics was carried out using contingency table (Crosstabulation tables).

mn (мембраносвязанная форма, m) определяли методом ELISA (Ecto NT5E, USCN, Китай и Humans CD26 Platinum ELISA, eBioscience, Австрия), согласно протоколу производителя, на фотометре для микропланшетов автоматический серии ELx808 производства BioTek Instruments, Inc. (США).

Мононуклеары выделяли из периферической крови в градиенте плотности верографин – фиколл (1,077 г/л), из оставшегося осадка (после лизиса эритроцитов и дополнительного центрифугирования) – нейтрофилы.

Определение субпопуляционного состава лимфоцитов крови основывалось на оценке их поверхностного фенотипа с использованием набора моноклональных антител фирмы Becton Dickinson (США) к маркерам клеточной дифференцировки (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>) и проточного цитофлуориметра (FACS Calibur, Becton Dickinson, США).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10. Данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильных диапазонов (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>). Оценивали достоверность различий метрических величин (критерий Вилкоксо-

на), их корреляционную зависимость между собой (критерий Спирмена) и с количественными признаками (критерий Краскела–Уоллиса). Для проверки гипотезы о сопряженности факторов, влияющих на результат, использовался критерий Хи-квадрат Пирсона.

## Результаты

**Активность ферментов пуринергической системы и субпопуляционный состав лимфоцитов у больных ИТЛ в зависимости от лекарственной устойчивости *Mtb* к ПТП**

У больных ИТЛ независимо от лекарственной устойчивости штаммов *Mtb*, по сравнению с референсной группой, выявлены однонаправленные изменения ферментов, метаболизирующих аденозин – статистически значимое увеличение концентрации eNT5E, активности eADA-2 при снижении вне-/внутриклеточной активности ADA-1 (табл. 2). При этом у больных с ЛУ ИТЛ отмечено статистически значимое снижение растворимой формы sCD26 (DPPIV), а уровень мембраносвязанной формы mCD26 (DPPIV) наоборот имел тенденцию к увеличению в обеих группах больных.

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ ПУРИНОВОГО МЕТАБОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ ИТЛ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ, Ме ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )

TABLE 2. BASELINE VALUES OF PURINE METABOLISM IN IPT PATIENTS IN THE ANALYZED GROUPS, Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )

| Показатели<br>Indicators  | Группы<br>Groups         |                                     |                                     |
|---|--------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
|   | Референсная<br>Reference | ЛЧ ИТЛ<br>DS IPT                    | ЛУ ИТЛ<br>DR IPT                    |
| eNT5E, нг/мл<br>eNT5E, ng/mL  | 0,06<br>(0,01-0,60)      | 0,7* (p = 0,008)<br>(0,4-1,4)       | 1,2* (p = 0,004)<br>(0,5-1,5)       |
| eADA-1, Ед/л<br>eADA-1, U/L   | 3,3<br>(2,2-4,2)         | 2,7* (p = 0,008)<br>(1,8-3,1)       | 2,6* (p = 0,02)<br>(1,9-3,7)        |
| eADA-2, Ед/л<br>eADA-2, U/L   | 11,2<br>(9,6-12,1)       | 14,2* (p = 0,000...)<br>(12,2-16,1) | 14,8* (p = 0,000...)<br>(12,2-18,4) |
| sCD26 (DPPIV), нг/мл<br>sCD26 (DPPIV), ng/mL  | 692,5<br>(625,0-875,0)   | 552,5<br>(386,0-739,0)              | 452,9* (p = 0,05)<br>(360,0-625,0)  |
| ADA-1mn, Ед/10 <sup>6</sup> клеток<br>ADA-1mn, U/10 <sup>6</sup> cells              | 2,0<br>(1,1-3,0)         | 0,9* (p = 0,000...)<br>(0,5-1,3)    | 1,1* (p = 0,00004)<br>(0,6-1,6)     |
| mCD26 (DPPIV), нг/10 <sup>6</sup> клеток<br>mCD26 (DPPIV), ng/10 <sup>6</sup> cells | 19,2<br>(12,8-25,0)      | 34,0<br>(3,8-102,7)                 | 27,6<br>(4,0-64,0)                  |
| ADA-1nph, Ед/10 <sup>6</sup> клеток<br>ADA-1nph, U/10 <sup>6</sup> cells            | 1,5<br>(0,8-1,8)         | 0,6* (p = 0,00003)<br>(0,3-1,0)     | 0,7* (p = 0,006)<br>(0,3-1,4)       |

Примечание. \* – различия статистически значимы по сравнению с референсной группой; p – достигнутый уровень значимости.

Note. \*, significant differences compared to reference group; p, the achieved level of significance.

ТАБЛИЦА 3. ПОКАЗАТЕЛИ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИТЛ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ, Ме ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )

TABLE 3. INDICATORS OF THE PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES SUBPOPULATION COMPOSITION IN IPT PATIENTS, Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )

| Показатели<br>Indicators   | Группы<br>Groups         |                                   |                                   |
|--|--------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
|  | Референсная<br>Reference | ЛЧ ИТЛ<br>DS IPT                  | ЛУ ИТЛ<br>DR IPT                  |
| CD3 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /л<br>CD3 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /L                                   | 1,2<br>(1,0-1,6)         | 1,3<br>(1,1-1,8)                  | 1,4<br>(1,1-1,7)                  |
| CD3 <sup>+</sup> , %   | 71,0<br>(67,0-74,0)      | 77,0* (p = 0,005)<br>(72,0-81,0)  | 78,5* (p = 0,0009)<br>(73,0-83,0) |
| CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /л<br>CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /L | 0,6<br>(0,5-1,1)         | 0,9<br>(0,6-1,0)                  | 0,8<br>(0,6-1,1)                  |
| CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , %  | 40,0<br>(36,0-45,0)      | 49,0* (p = 0,0004)<br>(43,0-52,0) | 47,5* (p = 0,0003)<br>(44,0-55,0) |
| CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /л<br>CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /L | 0,5<br>(0,4-0,6)         | 0,5<br>(0,3-0,6)                  | 0,5<br>(0,4-0,6)                  |
| CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , %  | 26,0<br>(23,0-30,0)      | 26,0<br>(21,5-32,0)               | 29,0<br>(24,0-33,0)               |
| CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>   | 1,4<br>(1,3-1,8)         | 1,7* (p = 0,03)<br>(1,5-2,3)      | 1,7<br>(1,5-2,0)                  |

Примечание. См. примечание к таблице 2.

Note. As for Table 2.

**ТАБЛИЦА 4. ИСХОДНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПУРИНОВОГО МЕТАБОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ ИТЛ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТЕНСИВНОЙ ФАЗЫ ТЕРАПИИ, Ме (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)**

TABLE 4. BASELINE INDICATORS OF PURINE METABOLISM IN IPT PATIENTS IN THE STUDY GROUPS, DEPENDING ON THE EFFECTIVENESS OF THE INTENSIVE PHASE OF THERAPY, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)

| Показатели<br>Indicators  | Группы<br>Groups         |                                    |  |   |                                    |
|---|--------------------------|------------------------------------|--|---|------------------------------------|
|   | Референсная<br>Reference | ЛЧ ИТЛ<br>DS IPT                   |  | ЛУ ИТЛ<br>DR IPT                                |                                    |
|   |                          | ЗУ<br>SI                           | МВУ<br>LPI   | ЗУ<br>SI  | МВУ<br>LPI                         |
| eNT5E, нг/мл<br>eNT5E, ng/mL  | 0,06<br>(0,01-0,60)      | 0,4<br>(0,2-0,6)                   | 1,4* (p = 0,003);<br>** (p = 0,03)<br>(0,7-1,6)    | 1,1* (p = 0,01);<br>*** (p = 0,04)<br>(0,7-1,8) | 1,3* (p = 0,01)<br>(0,7-1,5)       |
| eADA-1, Ед/л<br>eADA-1, U/L   | 3,3<br>(2,2-4,2)         | 2,6* (p = 0,001)<br>(1,6-3,0)      | 3,1** (p = 0,03)<br>(2,4-3,9)                      | 2,6* (p = 0,03)<br>(1,6-3,2)                    | 2,4<br>(2,0-3,7)                   |
| eADA-2, Ед/л<br>eADA-2, U/L   | 11,2<br>(9,6-12,1)       | 13,5* (p = 0,00001)<br>(11,7-15,2) | 15,7* (p = 0,000);<br>** (p = 0,03)<br>(13,6-16,9) | 13,1* (p = 0,00006)<br>(11,5-16,0)              | 15,6* (p = 0,000)<br>(13,5-18,8)   |
| sCD26 (DPPIV),<br>нг/мл<br>sCD26 (DPPIV),<br>ng/mL  | 692,5<br>(625,0-875,0)   | 555,0<br>(390,0-798,0)             | 550,0<br>(312,5-596,0)                             | 452,9<br>(380,0-1025,0)                         | 444,0* (p = 0,02)<br>(351,5-585,0) |
| ADA-1mn,<br>Ед/10 <sup>6</sup> клеток<br>ADA-1mn,<br>U/10 <sup>6</sup> cells              | 2,0<br>(1,1-3,0)         | 0,8* (p = 0,00001)<br>(0,5-1,3)    | 0,6* (p = 0,0001)<br>(0,3-0,9)                     | 1,1* (p = 0,006)<br>(0,7-2,0)                   | 0,9* (p = 0,00003)<br>(0,5-1,4)    |
| mCD26 (DPPIV),<br>нг/10 <sup>6</sup> клеток<br>mCD26 (DPPIV),<br>ng/10 <sup>6</sup> cells | 19,2<br>(12,8-25,0)      | 49,6<br>(18,5-124,2)               | 4,5<br>(1,7-41,1)                                  | 53,3<br>(6,5-72,3)                              | 26,8<br>(2,7-54,4)                 |
| ADA-1nph,<br>Ед/10 <sup>6</sup> клеток<br>ADA-1nph,<br>U/10 <sup>6</sup> cells            | 1,5<br>(0,8-1,8)         | 0,6* (p = 0,0005)<br>(0,3-1,0)     | 0,6* (p = 0,0007)<br>(0,3-0,9)                     | 0,5* (p = 0,01)<br>(0,3-1,4)                    | 0,9* (p = 0,04)<br>(0,3-1,3)       |

Примечание. \* – различия статистически значимы по сравнению с референсной группой; \*\* – различия статистически значимы внутри групп – ЛЧ/ЛУ ИТЛ; \*\*\* – различия статистически значимы между группами – при ЗУ и МВУ; p – достигнутый уровень значимости.

Note. \*, significant differences compared to reference group; \*\*, significant differences within the groups – DS/DR IPT; \*\*\*, significant differences between the groups – with SI and LPI; p, the achieved level of significance.

Проведенный анализ выявил в группе с ЛЧ ИТЛ отрицательную корреляцию между активностью ADA-1 mn и концентрацией sCD26 (DPPIV) ( $r = -0,5$ ;  $p = 0,01$ ). В группе сравнения корреляции между ферментами пуринового метаболизма отсутствовали.

Изменения (по сравнению с референсными значениями) субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у больных обеих групп ИТЛ, изменялся однонаправленно (табл. 3), что проявлялось статистически значимым увеличением относительного количества Т-лимфоцитов и Т-хелперов (Th). При этом в группе с ЛЧ ИТЛ был значимо повышен им-

мунорегуляторный индекс (соотношение Th и Т-цитотоксических клеток (Tc).

Примененный корреляционный анализ выявил в группе с ЛЧ ИТЛ положительные связи между активностью ADA-1nph и процентным содержанием Т-лимфоцитов и субпопуляцией Th ( $r = 0,4$ ;  $p = 0,02$ ;  $r = 0,3$ ;  $p = 0,04$  соответственно) и отрицательные – между концентрацией sCD26 (DPPIV) и внутриклеточной активностью ADA-1mn и относительным количеством Т-лимфоцитов ( $r = -0,5$ ;  $p = 0,01$ ;  $r = -0,6$ ;  $p = 0,006$  соответственно), а в группе с ЛУ ИТЛ – корреляцию между активностью eADA-2 и с абсолютным числом Tc ( $r = 0,3$ ;  $p = 0,04$ ).

**ТАБЛИЦА 5. ИСХОДНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИТЛ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТЕНСИВНОЙ ФАЗЫ ТЕРАПИИ, Ме (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)**

TABLE 5. BASELINE INDICATORS OF THE PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES SUBPOPULATION COMPOSITION IN IPT PATIENTS IN THE STUDY GROUPS, DEPENDING ON THE EFFECTIVENESS OF THE INTENSIVE PHASE OF THERAPY, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)

| Показатели<br>Indicators   | Группы<br>Groups         |                                  |  |                                  |  |
|--|--------------------------|----------------------------------|--|----------------------------------|--|
|  | Референсная<br>Reference | ЛЧ ИТЛ<br>DS IPT                 |  | ЛУ ИТЛ<br>DR IPT                 |  |
|  |                          | ЗУ<br>SI                         | МВУ<br>LPI   | ЗУ<br>SI                         | МВУ<br>LPI   |
| CD3 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /л<br>CD3 <sup>+</sup> , × 10 <sup>9</sup> /L   | 1,2<br>(1,0-1,6)         | 1,3<br>(1,1-1,9)                 | 1,3<br>(1,0-1,6)                                   | 1,5<br>(1,2-1,7)                 | 1,1** (p = 0,02)<br>(0,9-1,4)                      |
| CD3 <sup>+</sup> , %   | 71,0<br>(67,0-74,0)      | 76,0* (p = 0,04)<br>(69,0-81,0)  | 79,0* (p = 0,002)<br>(77,0-83,0)                   | 77,0* (p = 0,004)<br>(74,0-81,0) | 82,0* (p = 0,002)<br>(74,5-88,0)                   |
| CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> ,<br>× 10 <sup>9</sup> /л<br>CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> ,<br>× 10 <sup>9</sup> /L | 0,6<br>(0,5-1,1)         | 0,9<br>(0,6-1,1)                 | 0,9<br>(0,5-1,0)                                   | 1,0* (p = 0,02)<br>(0,8-1,1)     | 0,7** (p = 0,005)<br>(0,5-0,8)                     |
| CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , %  | 40,0<br>(36,0-45,0)      | 49,0* (p = 0,003)<br>(42,0-54,0) | 47,0* (p = 0,003)<br>(44,0-5,0)                    | 48,0* (p = 0,001)<br>(44,0-51,0) | 46,0* (p = 0,005)<br>(44,0-57,5)                   |
| CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> ,<br>× 10 <sup>9</sup> /л<br>CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> ,<br>× 10 <sup>9</sup> /L | 0,5<br>(0,4-0,6)         | 0,5<br>(0,3-0,6)                 | 0,5<br>(0,4-0,7)                                   | 0,5<br>(0,4-0,6)                 | 0,4<br>(0,3-0,6)                                   |
| CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , %  | 26,0<br>(23,0-30,0)      | 24,0<br>(19,0-29,0)              | 32,0* (p = 0,01);<br>** (p = 0,007)<br>(29,0-35,0) | 26,0<br>(21,0-29,0)              | 31,5* (p = 0,006);<br>** (p = 0,01)<br>(29,0-39,0) |
| CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>   | 1,4<br>(1,3-1,8)         | 2,0* (p = 0,006)<br>(1,6-2,4)    | 1,5<br>(1,3-1,8)                                   | 1,8* (p = 0,04)<br>(1,5-2,3)     | 1,6<br>(1,2-1,8)                                   |

Примечание. \* – различия статистически значимы по сравнению с референсной группой; \*\* – различия статистически значимы внутри групп – ЛЧ/ЛУ ИТЛ; p – достигнутый уровень значимости.

Note. \*, significant differences compared to reference group; \*\*, significant differences within the groups – DS/DR IPT; p, the achieved level of significance.

**Оценка активности ферментов пуринергической системы и субпопуляционного состава лимфоцитов у больных с ЛЧ и ЛУ ИТЛ в зависимости от эффективности ИФТ**

В группах больных с ЛЧ и ЛУ ИТЛ после проведения ИФТ были выделены подгруппы больных, достигших после ИФТ ЗУ или МВУ. Так, в группе с ЛЧ ИТЛ ЗУ было достигнуто у 39 (65%) больных, а в группе с ЛУ ИТЛ – у 23 (48%) (p = 0,07).

При сопоставлении параметров больных ЛЧ ИТЛ, достигших ЗУ или МВУ, выявлено (табл. 4), что у лиц со ЗУ существенно снижена активность eNT5E, eADA-1 и eADA-2. В группе больных ЛУ ИТЛ при сравнении параметров больных с ЗУ или МВУ статистически значимых различий не выявлено. При сравнении параметров больных с ЗУ в группе с ЛЧ и ЛУ ИТЛ, в группе ЛЧ ИТЛ от-

мечена существенно более низкая концентрация eNT5E.

При сравнении параметров больных с МВУ в группах с ЛЧ и ЛУ ИТЛ отмечено, что активность растворимой формы CD26 снижена только в группе больных с ЛУ ИТЛ с МВУ.

Проведенный статистический анализ выявил в группе больных ЛЧ ИТЛ с ЗУ отрицательные корреляции между концентрацией sCD26 и активностью ADA-1 mn и nph (r = -0,64; p = 0,003 и r = -0,6; p = 0,008 соответственно); а у больных с МВУ – положительные корреляции между концентрацией sCD26 и уровнем eNT5E (r = 0,7; p = 0,04).

У больных ЛУ ИТЛ с ЗУ выявлены отрицательные связи между уровнем растворимой формы CD26 и активностью ADA-1 nph (r = -0,7; p = 0,01), а у больных с МВУ – положительные

между активностью внеклеточной ADA-2 и уровнем eNT5E ( $r = 0,7$ ;  $p = 0,005$ ).

При анализе субпопуляционного состава лимфоцитов крови показано, что у больных с ЗУ, как в группе с ЛЧ, так и ЛУ ИТЛ, по сравнению с данными референсной группы, отмечено повышенное соотношения ключевых субпопуляций Т-лимфоцитов ( $CD4^+/CD8^+$ ) (табл. 5), а у больных с ЛУ ИТЛ – абсолютного числа Th. При МВУ, как в группе с ЛЧ, так и ЛУ ИТЛ, статистически значимо повышается доля Тс по сравнению как параметрами групп с ЗУ, так и с референсными значениями. У больных с ЛУ ИТЛ, достигших МВУ, регистрируется значимое снижение абсолютного количества Т-лимфоцитов и Th по сравнению с больными со ЗУ, хотя эти параметры не выходят за границы референсного диапазона.

В группе с ЗУ при ЛЧ ИТЛ вывалены отрицательные корреляции между активностью eADA-1 и абсолютным числом Тс ( $r = -0,5$ ;  $p = 0,01$ ), между уровнем sCD26(DPP4) и относительным числом Т-лимфоцитов ( $r = -0,6$ ;  $p = 0,02$ ) и Th ( $r = -0,5$ ;  $p = 0,04$ ). У больных с ЗУ при ЛУ ИТЛ определены корреляции между активностью eADA-1 и абсолютным числом Т-лимфоцитов ( $r = -0,5$ ;  $p = 0,04$ ), активностью eADA-2 и относительным числом Т-лимфоцитов ( $r = 0,7$ ;  $p = 0,003$ ), активностью eADA-2 и абсолютным числом Тс ( $r = 0,5$ ;  $p = 0,02$ ), между уровнем растворимой формы CD26(DPP4) и относительным числом Th ( $r = 0,6$ ;  $p = 0,04$ ). У лиц, достигших МВУ по результатам ИФТ не было выявлено корреляций между показателями пуринового метаболизма и субпопуляционного состава лимфоцитов. Представленные данные свидетельствуют о том, что у больных ИТЛ, как с ЛЧ, так и ЛУ ИТЛ, только в группах лиц с ЗУ выявлено 7 значимых взаимосвязей между активностью ферментов пуринового метаболизма (всего 7 параметров в соответствии с таблицей 4) с субпопуляционным составом лимфоцитов (всего 7 параметров в соответствии с таблицей 5), в то время как у больных с МВУ таких взаимосвязей не выявлено ( $\chi^2 = 7,538$ ,  $p = 0,007$ ). Отсутствие таких взаимосвязей у лиц с МВУ предполагает наличие гомеостатического дисбаланса, развивающегося в пораженной ткани при сохраняющейся активности туберкулезного процесса.

## Обсуждение

Многокомпонентность патологического процесса при туберкулезе легких определяет необходимость учета многочисленных факторов, включающих как биологические свойства микроорганизма, так и особенности реакции организма на инфекцию [18]. Лекарственно-устойчивый

туберкулез обычно связан с меньшей эффективностью лечения и повышенной вероятностью неблагоприятных исходов [22]. Однако проведенная нами ретроспективная оценка эффективности ИФТ показала, что у больных ИТЛ, независимо от лекарственной устойчивости выделяемых *Mtb*, частота выявления как ЗУ, так и МВУ статистически значимо не отличалась. Аналогичные данные получены М.С. Весетта и соавт., которые показали, что потенциал прогрессирования заболевания не различается у больных с лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым туберкулезом легких [10].

Изменения субпопуляционного состава лимфоцитов у больных с впервые выявленным ИТЛ, выделяющих лекарственно-чувствительные и лекарственно-устойчивые штаммы *Mtb*, носили однонаправленный характер и существенно не различались. Хотя некоторые авторы показали угнетение клеточного звена иммунитета до начала терапии, что проявлялось снижением числа Т-лимфоцитов, Th и Тс [3, 4], этого не наблюдалось в нашем исследовании. Интересно, что Н.-J. Lim и соавт. при исследовании численности субпопуляции  $CD4^+FoxP3^+T$ -клеток у больных с туберкулезом легких также не нашли зависимости от статуса лекарственной чувствительности *Mtb* [20].

Баланс между образованием аденозина и его дезаминированием является неперенным условием поддержания тканевого гомеостаза. У больных с впервые выявленным ИТЛ, выделяющих лекарственно-чувствительные и лекарственно-устойчивые штаммы *Mtb*, показатели пуринового метаболизма были сходными: мы выявили увеличение активности эктоферментов eNT5E и eADA-2, регулирующих концентрацию внеклеточного аденозина, и снижение активности eADA-1, расположенного внутри и на поверхности клеток, при увеличении относительного числа Т-лимфоцитов и Th. Снижение ферментативной активности eADA-1, вероятно, связано с образованием комплексов с sCD26 (DPP4), которые обеспечивают лимфопрлиферацию. Такие изменения свидетельствуют, что созданы условия для противодействия избыточному образованию аденозина, причем существенную роль в регуляции активности иммунного процессе играет белок CD26 (DPP4). Выявленный паттерн экспрессии и активности пуринергических ферментов соответствует активационному адаптивному иммунному ответу, индуцируемому в условиях инфекции *Mtb*.

Анализ показателей больных, достигших ЗУ или МВУ после проведения ИФТ при различной лекарственной чувствительности выделяемых ими *Mtb*, выявил ряд различий по исходным показателям. Так, у больных ИТЛ, выделяющих

лекарственно-чувствительные штаммы *Mtb*, достигших МВУ, статистически значимыми были увеличение концентрации и активности эктоферментов, ответственных за образование внеклеточного аденозина (eNT5E) и его трансформацию (eADA-1 и eADA-2), а также увеличением доли Тс по сравнению с больными, достигшими ЗУ. При этом у больных, выделяющих лекарственно-устойчивые штаммы *Mtb*, достигших МВУ, отметили более низкие показатели абсолютного числа Т-лимфоцитов, Th при увеличении доли Тс, а также усилении активности eADA-2 по сравнению с лицами, достигшими ЗУ. Отрицательная корреляция sCD26 (DPP4) с eADA-1 и ADA-1mn, а также с относительным числом Т-лимфоцитов, выявленные в группе больных ЛЧ ИТЛ, вероятно, также связаны с образованием иммунорегулирующих комплексов sCD26 (DPP4)/eADA-1 на mn, при этом концентрация sCD26 (DPP4) снижается (что соответствует данным таблицы 2).

Интересно, что за счет ферментативной активности sCD26 (DPP4) может ограничивать привлечение лимфоцитов в область воспаления, трансформируя ряд хемокинов путем отщепления от них двух концевых аминокислот [21]. При этом для nph sCD26 (DPP4) обладает прямым хеморепеллентным эффектом [19]. Эта способность снижать приток nph может определять выявленную отрицательную взаимосвязь между sCD26(DPP4) и активностью ADA-1 nph у больных, достигших ЗУ, в группах и ЛЧ, и ЛУ ИТЛ. А отмеченные разнонаправленные корреляции между sCD26 (DPP4) и относительным числом Th – отрицательные у больных с ЛЧ ИТЛ и положительные у больных с ЛУ ИТЛ – могут определяться различным функциональным состоянием Т-клеток и способностью sCD26 (DPP4) связываться с их рецепторами и модулировать их активность [9, 11].

Выявленные в группе с ЛЧ ИТЛ позитивные ассоциации активности ADA-1 nph с относительным числом Т-лимфоцитов и Th, согласуются с тем, что ADA-1 при связывании с A<sub>2A</sub> аденозиновыми рецепторами, экспрессирующимися и nph, и Т-лимфоцитами, нарушает проведение иммуносупрессивного сигнала от аденозина и поддерживает лимфолиферацию [14, 21, 27].

В группе больных с ЛУ штаммами *Mtb* позитивная ассоциация eADA-2 с абсолютным количеством Тс лимфоцитов может быть обусловлена тем, что eADA-2, снижая концентрацию внеклеточного аденозина, нормализует условия для активации и пролиферации Т-клеток [24]. Интересно, что на CD8<sup>+</sup>Т-клетках eADA-2 может увеличивать экспрессию Fas-лигандов и TNF-родственного апоптоз-индуцирующего лиганда, содержание гранзима В, перфорина, что повышает их цитотоксическую активность [20].

У больных, достигших ЗУ при ЛУ ИТЛ, по сравнению с таковыми при ЛЧ ИТЛ, были существенно повышены концентрация экто-5-нуклеотидазы и снижена активность АДА-1 mn, т. е. имеются условия для повышения уровня аденозина внутри и вокруг mn. Известна способность аденозина подавлять функции Т-клеток через путь аденозинового рецептора A<sub>2B</sub> [21]. Этот механизм, вероятно, обеспечивает выявленную нами отрицательную корреляцию активности ADA-1mn с абсолютным количеством Т-лимфоцитов, выявленную в группе больных с ЛУ штаммами *Mtb*.

У лиц с ЛЧ и ЛУ ИТЛ, достигших ЗУ в ходе ИФТ, отмечено умеренное повышение активности eADA-2, тогда как у лиц, достигших МВУ, активность eADA-2 превышала не только референсные значения, но и показатели больных с ЗУ, что свидетельствует о более высоких концентрациях внеклеточного аденозина и может влиять на тяжесть течения заболевания. Показано, что продолжительная сигнализация через аденозиновые рецепторы препятствует антибактериальному иммунитету, усугубляя тканевое повреждение за счет активации таких эффекторов, как макрофаги, тучные клетки и фибробласты, усиливая продукцию ими провоспалительных цитокинов [14]. Эти эффекты активации клеток также могут поддерживаться непосредственно белком eADA-2, который, независимо от каталитической активности, стимулирует пролиферацию макрофагов, индуцирует зависимую от Т-клеток дифференциацию моноцитов в макрофаги и пролиферацию активированных моноцитами CD4<sup>+</sup>Т-клеток, что позволило отнести его к аденозиндезаминазному семейству факторов роста (ADGF) [25].

Полученные нами данные о статистически значимом повышении доли CD8<sup>+</sup> клеток у больных ИТЛ с МВУ как при ЛУ, так и ЛЧ ИТЛ, предполагают увеличение вовлеченности CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитов в антимикробные процессы, а увеличение их доли по отношению к макрофагам и CD4<sup>+</sup>Т-клеткам может способствовать нестабильности формирующихся и ранее сформированных гранулем и приводить к потере нормальной архитектуры легких с образованием полостей [5].

## Заключение

До начала противотуберкулезной химиотерапии активность ферментов пуринового метаболизма и субпопуляционный состав лимфоцитов не были связаны с характеристиками лекарственной устойчивости *Mtb*. Однако уровень eNT5E, активность eADA-2 и относительное число CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>Тс достоверно различались в группах лиц с различными исходами интенсивной

фазы химиотерапии. Хотя существенное число взаимосвязей между показателями ферментов пуриnergической регуляции и количеством/долей лимфоцитов определено у больных, достигших ЗУ, при МВУ, независимо от лекарственной устойчивости *Mtb*, таких взаимосвязей не выявлено. Это свидетельствует о несбалансированности факторов воспаления (представленного ферментами пуринового метаболизма) и иммунного от-

вета на *Mtb* у лиц, показавших худшие результаты ИФТ. Учетывание вклада каждого компонента защитных реакций необходимо как для оценки их значимости при различных исходах лечения, так и для назначения адекватной химиотерапии, патогенетической терапии и иммунокоррекции, направленной на прекращение прогрессирования заболевания.

## Список литературы / References

1. Вишнеvский Б.И., Яблонский П.К. Персистенция *Mycobacterium tuberculosis* — основа латентного туберкулеза (обзор литературы) // Медицинский альянс, 2020. Т. 8, № 2. С. 14-20. [Vishnevskiy B.I., Yablonskiy P.K. The persistence of *Mycobacterium tuberculosis* as the basis of latent tuberculosis (review). *Meditsinskii alyans = Medical Alliance*, 2020, Vol. 8, no. 2, pp. 14-20. (In Russ.)]
2. Заболотных Н.В., Виноградова Т.И., Догонадзе М.З., Витовская М.Л., Ариэль А.Б., Васильев К.А., Шурыгина А.-П.С., Бузицкая Ж.В., Стукова М.А. Эффективность применения векторной вакцины Flu/ESAT-6 в схеме комплексной терапии лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого экспериментального туберкулеза // Медицинский альянс, 2020. Т. 8, № 4. С. 6-15. [Zabolotnykh N.V., Vinogradova T.I., Dogonadze M.Z., Vitovskaya M.L., Ariel A.B., Vasilyev K.A., Shurygina A.-P.S., Buzitskaya Zh.V., Stukova M.A. Vector vaccine Flu/ESAT-6 application in the regimen of complex therapy of drug-sensitive and drug-resistant experimental tuberculosis estimation of the efficiency. *Meditsinskii alyans = Medical Alliance*, 2020, Vol. 8, no. 4, pp. 6-15. (In Russ.)]
3. Новицкий В.В., Стрелис А.К., Уразова О.И., Воронкова О.В., Синицына В.А., Ткаченко С.Б., Филинюк О.В., Земляная Н.А., Шилько Т.А., Есимова И.Е. Особенности поверхностного фенотипа лимфоцитов крови у больных туберкулезом // Медицинская иммунология, 2005. Т. 7, № 5-6. С. 587-592. [Novitskiy V.V., Strelis A.K., Urazova O.I., Voronkova O.V., Sinitsina V.A., Tkachenko S.B., Filiniuk O.V., Zemlianaya N.A., Shil'ko T.A., Esimova I.Ye. The features of surface phenotype of blood lymphocytes in the patients with tuberculosis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2005, Vol. 7, no. 5-6, pp. 587-592. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2005-5-6-587-592.
4. Шовкун Л.А., Кудлай Д.А., Николенко Н.Ю., Кампос Е.Д., Харсеева Г.Г. Особенности формирования иммунного ответа при туберкулезе с выделением лекарственно-чувствительных и лекарственно устойчивых штаммов *M. tuberculosis* // Туберкулез и болезни лёгких, 2019. Т. 97, № 6. С. 44-49. [Shovkun L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu., Kampos E.D., Kharseeva G.G. Specific features of the immune response to tuberculosis when drug susceptible and drug resistant strains of *M. tuberculosis* are detected. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 6, pp. 44-49. (In Russ.)]
5. Andersson J., Samarina A., Fink J., Rahman S., Grundström S. Impaired expression of perforin in CD8<sup>+</sup> T cells at the site of infection in human chronic pulmonary tuberculosis. *Infect. Immun.*, 2007, Vol. 75, no. 11, pp. 5210-5222.
6. Antonioli L., Blandizzi C., Pacher P., Hasko G. Immunity, inflammation and cancer: a leading role for adenosine. *Nat. Rev. Cancer*, 2013, Vol. 13, no. 12, pp. 842-857.
7. 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, Vol. 19, no. 8, pp. 1051-1068.
8. Antonioli L., Formai M., Blandizzi C., Pacher P., Hasko G. Adenosine signaling and the immune system: when a lot could be too much. *Immunol. Lett.*, 2019, Vol. 205, pp. 9-15.
9. Barreira da Silva R., Laird M.E., Yatim N., Fiette L., Ingersoll M.A., Albert M.L. Dipeptidylpeptidase 4 inhibition enhances lymphocyte trafficking, improving both naturally occurring tumor immunity and immunotherapy. *Nat. Immunol.*, 2015, Vol. 16, no. 8, pp. 850-858.
10. Becerra M.C., Huang C.-C., Lecca L., Bayona J., Contreras C., Calderon R., Yataco R., Galea J., Zhang Z., Atwood S., Cohen T., Mitnick C.D., Farmer P., Murray M. Transmissibility and potential for disease progression of drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*: prospective cohort study. *BMJ*, 2019, Vol. 367, l5894. doi: 10.1136/bmj.l5894.
11. Casrouge A., Sauer A.V., Barreira da Silva R., Tejera-Alhambra M., Sanchez-Ramon S., ICAReB, Cancrini C., Ingersoll M.A., Aiuti A., Albert M.L. Lymphocytes are a major source of circulating soluble dipeptidyl peptidase 4. *Clin. Exp. Immunol.*, 2018, Vol. 194, no. 2, pp. 166-179.
12. Costa L.R., de Souza A.K.Y., School J.N., Figueiró F., Battastini A.M.O., dos Santos Jaques J.A., Zanoelo F.F. Biochemical characterization of adenosine deaminase (CD26; EC 3.5.4.4) activity in human

lymphocyte-rich peripheral blood mononuclear cells. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 2021, Vol.54, no. 8, 10850. doi: 10.1590/1414-431X2020e10850.

13. Cox J.R., Jennings M., Lenahan C., Manion M., Courville S., Blazcek J. Rational engineering of an improved adenosine deaminase 2 enzyme for weaponizing T-cell therapies. *Immuno-oncol. Technol.*, 2023, Vol. 19, 100394. doi: 10.1016/j.iotech.2023.100394.

14. Chen L., Alabdullah M., Mahnke K. Adenosine, bridging chronic inflammation and tumor growth. *Front. Immunol.*, 2023, Vol. 14, 1258637. doi: 10.3389/fimmu.2023.1258637.

15. Dheda K., Gumbo T., Maartens G., Dooley K.E., McNerney R., Murray M., Furin J., Nardell E.A., London L., Lessem E., Theron G., Van Helden P., Niemann S., Merker M., Dowdy D., Van Rie A., Siu G.K.H., Pasipanodya J.G., Rodrigues C., Clark T.G., Sirgel F.A., Esmail A., Lin H.-H., Atre Sachin R., Schaaf H.S., Chang K.C., Lange C., Nahid P., Udawadia Z.F., Horsburgh C.R., Churchyard G.J., Menzies D., Hesselting A.C., Nueremberger E., McIlleron H., Fennelly K.P., Goemaere E., Jaramillo E., Low Marcus, Jara C.M., Padayatchi N., Warren R.M. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis. *Lancet Respir. Med.*, 2017, Vol. 5, pp. 291-360.

16. 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, no. 6, pp. 495-509.

17. Hasko G., Cronstein B.N. Adenosine: an endogenous regulator of innate immunity. *Trends Immunol.*, 2004, Vol. 25, no. 1, pp. 33-39.

18. Kaufmann S.H.E., Dorhoi A. Inflammation in tuberculosis: interactions, imbalances and interventions. *Curr. Opin. Immunol.*, 2013, Vol. 25, no. 4, pp. 441-449.

19. Kotrulev M., Gomez-Tourino I., Cordero O.J. Soluble CD26: From suggested biomarker for cancer diagnosis to plausible marker for dynamic monitoring of immunotherapy. *Cancers*, 2024, Vol. 16, no. 13, 2427. doi: 10.3390/cancers16132427.

20. Lim H.-J., Jong Sun Park J.S., Cho Y.-J., Yoon H.I., Park K.U., Lee C.-T., Lee J.H. CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> T regulatory cells in drug-susceptible and multidrug-resistant tuberculosis. *Tuberculosis*, 2013, Vol. 93, no. 5, pp. 523-528.

21. Ohta A. A metabolic immune checkpoint: adenosine in tumor microenvironment. *Front. Immunol.*, 2016, Vol. 29, no. 7, 109. doi: 10.3389/fimmu.2016.00109.

22. Sampath P., Rajamanickam A., Thiruvengadam K., Natarajan A.P., Hissar S., Dhanapal M., Thangavelu B., Jayabal L., Ramesh P.M., Devi Ranganathan U., Babu S., Bethunaikkan R. Cytokine upsurge among drug-resistant tuberculosis endorse the signatures of hyper inflammation and disease severity. *Sci. Rep.*, 2023, Vol. 13, 785. doi: 10.1038/s41598-023-27895-8.

23. Tadokoro H., Hirayama A., Kudo R., Hasebe M., Yoshioka Y., Matsuzaki J., Yamamoto Y., Sugimoto M., Soga T., Ochiya T. Adenosine leakage from perforin-burst extracellular vesicles inhibits perforin secretion by cytotoxic T-lymphocytes. *PLoS ONE*, 2020, Vol. 15, no. 4, e0231430. doi: 10.1371/journal.pone.0231430.

24. 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, Vol. 88, no. 2, pp. 279-290.

25. Zavialov A.V., Yu X., Spillmann D., Lauvau G., Zavialov A.V. Structural basis for the growth factor activity of human adenosine deaminase ADA2. *J. Biol. Chem.*, 2010, Vol. 285, no. 16, pp. 12367-12377.

26. Zhang T., Tong X., Zhang S., Wang D., Wang L., Wang Q., Fan H. The roles of dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) and DPP4 inhibitors in different lung diseases: new evidence. *Front. Pharmacol.*, 2021, Vol. 12, 731453. doi: 10.3389/fphar.2021.731453.

27. Zhulai G., Oleinik E., Shibaev, M., Ignatev K. Adenosine-metabolizing enzymes, adenosine kinase and adenosine deaminase, in cancer. *Biomolecules*, 2022, Vol. 12, no. 3, 418. doi: 10.3390/biom12030418.

---

**Авторы:**

**Дьякова М.Е.** — д.б.н., старший научный сотрудник отдела фундаментальной медицины ФГБУ «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Серебряная Н.Б.** — д.м.н., профессор кафедры цитологии и гистологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; профессор кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ; заведующая лабораторией общей иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

**Authors:**

**Dyakova M.Ye.**, PhD, MD (Biology), Senior Researcher, Department of Fundamental Medicine, St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation

**Serebryanaya N.B.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Cytology and Histology, Faculty of Biology, St. Petersburg State University; Professor, Department of Clinical Mycology, Allergology and Immunology, I. Mechnikov North-Western State Medical University; Head, Laboratory of General Immunology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

**Эсмедляева Д.С.** — к.б.н., старший научный сотрудник отдела фундаментальной медицины ФГБУ «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Esmedlyaeva D.S.**, PhD (Biology), Senior Researcher, Department of Fundamental Medicine, St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation

**Яблонский П.К.** — д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ; проректор по медицинской деятельности ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

**Yablonskiy P.K.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Director, St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology; Deputy Rector for Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation  
Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

---

Поступила 20.01.2025  
Принята к печати 23.03.2025

Received 20.01.2025  
Accepted 23.03.2025