

## ОКСИД АЗОТА – БИОХИМИЧЕСКИЙ МАРКЕР ПАТОГЕНЕЗА ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА

М. Е. ДЬЯКОВА<sup>1</sup>, Н. П. АЛЕКСЕЕВА<sup>1</sup>, Д. С. ЭСМЕДЛЯЕВА<sup>1</sup>, Т. Л. ПЕРОВА<sup>1</sup>, Н. Н. ПЕТРИЩЕВ<sup>2</sup>, П. К. ЯБЛОНСКИЙ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Роль оксида азота в патогенезе туберкулеза легких была изучена у 77 больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких (ИТЛ) и 34 – фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (ФКТ). Уровень суммарного и эндогенного нитрита зависел от клинической формы туберкулеза: у больных ИТЛ он определялся в пределах референсного диапазона, а у больных ФКТ был значимо снижен. Результаты статистического анализа указывают на большую однородность (монофункциональность) комплекса показателей, определяющих уровень метаболитов NO сыворотки крови при ИТЛ, а именно: влияние активности аденозиндеамины, уровней  $\alpha$ 1-протеазного ингибитора, церулоплазмينا и возраста. Напротив, при ФКТ выявлены разнообразные (многофункциональные) комплексы, включающие и клинические показатели крови, влияющие на снижение уровня NO в крови. Оксид азота у больных с обеими клиническими формами туберкулеза коррелировал с классическими маркерами системного воспалительного ответа, что позволяет рассматривать оксид азота как неотъемлемую часть воспалительного ответа с возможной оценкой прогноза течения специфического поражения при динамическом наблюдении.

*Ключевые слова:* туберкулез, системный воспалительный ответ, оксид азота, общий и эндогенный нитриты, реактанты острой фазы

## NITRIC OXIDE – BIOCHEMICAL MARKER OF TUBERCULOSIS PATHOGENESIS

M. E. DYAKOVA<sup>1</sup>, N. P. ALEKSEVA<sup>1</sup>, D. S. ESMEDLYAEVA<sup>1</sup>, T. L. PEROVA<sup>1</sup>, N. N. PETRISCHEV<sup>2</sup>, P. K. YABLONSKY<sup>1</sup>

<sup>1</sup>St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Role of nitric oxide in the pathogenesis of pulmonary tuberculosis has been studied in 77 patients with new infiltrate pulmonary tuberculosis and 34 patients with fibrous cavernous pulmonary tuberculosis. The level of cumulative and endogenous nitrite depended on the clinical form of tuberculosis: in infiltrate pulmonary tuberculosis patients it was within the limits of reference ranges, and in fibrous cavernous pulmonary tuberculosis patients it was significantly lower. Results of statistical analysis point out at the significant homogeneity (monofunctionality) of the set of rates, defining the level of NO metabolites in blood serum in infiltrate pulmonary tuberculosis, namely: impact of adenosine deaminase, levels of  $\alpha$ 1-protease inhibitor, ceruleoplasmin and age. On the contrary in case of fibrous cavernous pulmonary tuberculosis the diverse (multi-functional) complexes were detected including clinical blood rates providing influence on the reduction of NO level in blood. Nitric oxide in the patients with both clinical forms of tuberculosis correlated with classical markers of system inflammatory response, thus nitric oxide can be regarded as an integral component of inflammatory response with potential evaluation of prognosis of specific lesions during follow-up of changes.

*Key words:* tuberculosis, system inflammatory response, nitric oxide, general and endogenous nitrites, acute phase reactants

Оксид азота (NO) является универсальным участником регуляторных процессов в клетке. Роль NO очень разнообразна – от эндогенного модулятора функции дыхания до провоспалительного и иммуномодуляторного медиатора при различных физиологических состояниях. NO влияет на состояние центральной гемодинамики и микроциркуляцию, на состояние сосудистой проницаемости и в значительной мере предопределяет степень антиагрегатной защиты, обладает антимикробным и сосудорасширяющим действием [2, 8, 12].

Данные литературы о включении плазменной концентрации NO в ряд характерных проявлений системного воспалительного ответа при патологических состояниях инфекционного генеза, в частности туберкулеза легких, противоречивы [1, 5, 14]. Поскольку оксид азота прямо или косвенно модулирует воспалительный ответ, а также играет важную роль в восприятии боли, растет интерес к определению роли NO в патогенезе хронического воспаления [7]. Все это послужило основанием для настоящего исследования.

Цель исследования: изучить роль оксида азота в патогенезе туберкулеза легких.

### Материалы и методы

Обследовано 111 больных туберкулезом легких: 77 пациентов с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом (ИТЛ) – 33 мужчины и 44 женщины в возрасте 16-65 лет (M-29,0); 34 больных фиброзно-кавернозным туберкулезом (ФКТ) – 27 мужчин и 7 женщин в возрасте 22-65 лет (M-38,0). Выбор данных клинических форм туберкулеза легких обусловлен тем, что ИТЛ – острая форма туберкулеза, а ФКТ – хроническая, конечная стадия неблагоприятного исхода ИТЛ при его естественном развитии или в результате неэффективного лечения. Обследование пациентов с ИТЛ проводили до начала специфической противотуберкулезной химиотерапии. В референсную (контрольную) группу (РГ) были включены 30 практически здоровых доноров с сопоставимыми характеристиками по полу и возрасту. Как видно из табл. 1, больные значимо

**Таблица 1. Характеристика обследованных больных****Table 1. Characteristics of the examined patients**

Характеристика <i>Mtb</i>	ФКТ	ИТЛ
<i>Mtb</i> -	35,1%	19,5%
<i>Mtb</i> +	64,9%	80,5%
МБВ-1	25,0%	32,3%
МБВ-2	75,0%	67,7%
Чувствительность к противотуберкулезным препаратам	5,3%*	51,7%

Примечание: \* – значимые различия.

не различались по наличию (+) или отсутствию (-) *Mycobacterium tuberculosis (Mtb)* в мокроте, массивности бактериовыделения (МБВ; низкая – МБВ-1, высокая – МБВ-2), но у больных ФКТ в 9,8 раза реже ( $p = 0,0004$ ) регистрировали *Mtb*, чувствительные к противотуберкулезным препаратам.

NO является короткоживущей молекулой, поэтому его определяли непрямой метод по уровню стабильных метаболитов. Концентрацию общего ( $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ ) и эндогенного нитрита ( $\text{NO}_2^-$ ) в сыворотке, мононуклеарах и нейтрофилах определяли с помощью набора Total NO/Nitrite/Nitrate (R&D Systems, Канада).

Для оценки остроты и тяжести воспаления в сыворотке крови исследовали: уровень реактантов острой фазы (РОФ) – церулоплазмин (ЦП) определяли методом Равина, гаптоглобин (ГП),  $\alpha 1$ -кислый протеин (АГП) – с использованием наборов фирмы Termo Fisher Scientific,  $\alpha 1$ -протеазный ингибитор ( $\alpha 1$ -ПИ),  $\alpha 2$ -макроглобулин ( $\alpha 2$ -МГ) – с применением синтетического субстрата N- $\alpha$ -бензоил-L аргининпаранитроанилида; уровень неоптерина (Нп) – с помощью иммуоферментного набора «MP Biomedicals Germany GmbH», активность аденозиндезаминазы (АДА) – метода G. Giusti (1974).

Клинический анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе Cell-Dyn Emerald.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0. Метрические показатели представляли в виде среднего и ошибки среднего ( $X \pm m$ ), порядковые – в виде минимум-максимум. Оценку достоверности различия метрических показателей выполняли с использованием непараметрического U-критерия Вилкоксона – Манна – Уитни, проверку значимости результатов ранговых коэффициентов корреляции Спирмена – на основе статистики Стьюдента. Влияние показателей воспалительного ответа на продукцию оксида азота исследовали при помощи метода множественной регрессии.

### Результаты исследования

У пациентов с ФКТ и ИТЛ по сравнению с больными РГ выявлены однонаправленные изме-

нения следующих показателей: рост активности АДА,  $\alpha 1$ -ПИ и снижение уровня  $\alpha 2$ -МГ (табл. 2). При обеих клинических формах туберкулеза уровни АГП, ЦП, Нп значимо не отличались от рефе-

**Таблица 2. Характеристики системного воспаления сыворотки в анализируемых группах****Table 2. Characteristics of the system inflammation of serum in the analyzed groups**

Показатели	Референсная группа	ФКТ	ИТЛ
ГП, г/л	1,02 $\pm$ 0,06	2,08 $\pm$ 0,14*,**	1,30 $\pm$ 0,07
АГП, г/л	0,94 $\pm$ 0,07	1,25 $\pm$ 0,11	1,21 $\pm$ 0,07
ЦП, г/л	0,34 $\pm$ 0,01	0,34 $\pm$ 0,027	0,32 $\pm$ 0,01
АДА, ед/л	14,10 $\pm$ 0,24	19,96 $\pm$ 1,49*	18,7 $\pm$ 0,77*
Нп, нмоль/л	5,60 $\pm$ 0,42	10,16 $\pm$ 1,31	7,6 $\pm$ 0,46
$\alpha 1$ -ПИ, нмоль/мин	1,60 $\pm$ 0,13	2,12 $\pm$ 0,10*	2,10 $\pm$ 0,05*
$\alpha 2$ -МГ, нмоль/мин	2,55 $\pm$ 0,13	2,25 $\pm$ 0,06*	2,14 $\pm$ 0,05*

Примечание: здесь и в табл. 3 \* – различия значимы по сравнению с референсной группой,

\*\* – различия значимы между показателями исследуемых групп.

ренсных значений. Тем не менее при рассмотрении индивидуальных значений установлено, что показатели  $\alpha 1$ -кислого протеина выше пороговой величины ( $X + \sigma$ ) регистрировались у 40,0% ( $p = 0,02$ ) больных ИТЛ и у 34,5% ( $p = 0,04$ ) больных ФКТ. Уровень Нп выше  $X + \sigma$  у больных обеих групп определялся в 4,9 ( $p = 0,015$ ) и 5,3 ( $p = 0,012$ ) раза соответственно чаще, чем в РГ. Уровень ГП у больных ИТЛ был в пределах референсного диапазона, а у больных ФКТ превышал его и был выше, чем у больных ИТЛ ( $p = 0,000001$ ). Также при ФКТ в 1,7 раза чаще ( $p = 0,0004$ ), чем при ИТЛ, выявляли значения ГП выше  $X + \sigma$ , что может свидетельствовать о тяжести специфического процесса у больных этой категории. Представленные данные указывают, что для больных ИТЛ и ФКТ характерен выраженный системный воспалительный ответ. Показатели клинического анализа крови у больных исследуемых форм туберкулеза значимо не различались ни между собой, ни по сравнению с РГ.

Уровни общего и эндогенного нитрита в сыворотке крови у больных ИТЛ определяли в пределах референсного диапазона (табл. 3). У больных ФКТ они были снижены по сравнению с референсными и с таковыми у больных ИТЛ ( $p < 0,01$ ). При ФКТ чаще, чем при ИТЛ, выявляли значения суммарного и эндогенного нитрита ниже  $X - \sigma$  ( $p = 0,000...$  и  $p = 0,02$  соответственно). У 15,6 и 20,8% больных ИТЛ уровни  $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$  и  $\text{NO}_2^-$  были выше  $X + \sigma$  ( $p < 0,01$ ).

У больных ФКТ и ИТЛ продукция суммарного и эндогенного нитрита мононуклеарами и нейтрофилами регистрировалась ниже референсных значений ( $p < 0,02$ ).

**Таблица 3. Показатели NO сыворотки и лейкоцитов в анализируемых группах****Table 3. Serum and leukocytes NO rates in the analyzed groups**

Показатели	Референсная группа	ФКТ	ИТЛ
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> /NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , мкмоль/л	90,8 ± 22,1	24,3 ± 1,3*,**	81,00 ± 8,73
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> , мкмоль/л	34,2 ± 6,4	10,10 ± 0,98*,**	44,3 ± 8,28
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> /NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> -мн, мкмоль/10 <sup>6</sup>	0,037 ± 0,004	0,013 ± 0,001*	0,016 ± 0,002*
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> -мн, мкмоль/10 <sup>6</sup>	0,017 ± 0,002	0,004 ± 0,0004*	0,0040 ± 0,0005*
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> /NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> -н, мкмоль/10 <sup>6</sup>	0,084 ± 0,012	0,019 ± 0,0027*	0,0310 ± 0,0048*
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> -н, мкмоль/10 <sup>6</sup>	0,051 ± 0,008	0,0085 ± 0,002*	0,014 ± 0,0026*

У больных ИТЛ с отсутствием *Mtb* в мокроте определялось снижение концентрации NO<sub>2</sub><sup>-</sup>/NO<sub>3</sub><sup>-</sup> и NO<sub>2</sub><sup>-</sup> по сравнению с РГ ( $p = 0,05$  и  $p = 0,01$  соответственно), но по частоте выявления этих показателей ниже X - σ группы значимо не отличались ( $p = 0,16$ ). У больных ФКТ уровень эндогенного нитрита зависел от степени МБВ ( $r = 0,49$ ;  $p = 0,017$ ), он был выше ( $p = 0,02$ ) при обильном бактериовыделении. При этом частота выявления концентрации NO<sub>2</sub><sup>-</sup> ниже/выше X-/±σ была идентична ( $p = 0,39$ ). В целом, концентрация суммарного и эндогенного нитрита при обеих клинических формах туберкулеза не зависела от наличия бактериовыделения, степени его выраженности и резистентности *Mtb* к противотуберкулезным препаратам.

При впервые выявленном ИТЛ уровень метаболитов NO в сыворотке крови определялся синтезом его фагоцитирующими клетками, что подтверждается полученными корреляциями: между показателями суммарных нитритов сыворотки и нейтрофилов ( $r = 0,34$ ;  $p = 0,006$ ), между эндогенными нитритами сыворотки и мононуклеаров, нейтрофилов ( $r = 0,36$ ;  $p = 0,004$ ;  $r = 0,56$ ;  $p = 0,000002$  соответственно). Отсутствие этих связей при ФКТ свидетельствует, что уровень метаболитов NO в сыворотке крови, возможно, главным образом зависел от интенсивности его синтеза в эндотелии. Снижение уровня оксида азота у больных ФКТ отражало метаболическую дисфункцию эндотелия [2, 5].

В обеих анализируемых группах выявлены взаимосвязи между РОФ, показателями тяжести процесса, что свидетельствовало о скоординированности изучаемых показателей системного воспалительного ответа при обеих клинических формах туберкулеза легких. При ИТЛ получены взаимосвязи между АГП и ЦП, ГП ( $r = 0,56$ ;  $0,47$ ;  $p < 0,0001$  соответственно), Нп и АДА ( $r = 0,33$ ;  $p = 0,006$ ). При ФКТ эти связи были более многочисленны и разнообразны – между ЦП и АГП, ГП, α1-ПИ ( $r = 0,64$ ;  $0,69$ ;  $0,56$  соответственно;  $p < 0,001$ ), между АГП и ГП, α1-ПИ, α2-МГ ( $r = 0,69$ ;  $0,44$ ;  $-0,40$  соответствен-

но,  $p < 0,04$ ), между АДА и ГП, Нп ( $r = 0,40$ ;  $0,48$  соответственно;  $p < 0,04$ ), что указывало на большую согласованность показателей воспалительного ответа при хронической форме туберкулеза.

Статистический анализ выявил корреляции между уровнем метаболитов NO и РОФ, что свидетельствует о вовлечении NO сыворотки крови в системный воспалительный ответ. При ФКТ получена взаимосвязь между продукцией эндогенного нитрита и уровнем АГП ( $r = -0,39$ ;  $p = 0,04$ ), у больных ИТЛ – между продукцией суммарного и эндогенного нитрита и уровнем α1-ПИ ( $r = 0,37$ ;  $0,31$  соответственно;  $p < 0,015$ ), между уровнями NO<sub>2</sub><sup>-</sup> и ЦП ( $r = 0,56$ ;  $p = 0,000002$ ). Эти корреляции еще более многочисленны и разнообразны с учетом наличия бактериовыделения (наличие/отсутствие *Mtb*, степень МБВ, резистентность *Mtb* к противотуберкулезным препаратам). Снижение продукции нитрита у больных ФКТ:

- с обильным бактериовыделением лекарственно-устойчивых *Mtb* сопровождалось значимым ростом уровня маркера системного воспалительного ответа – АГП ( $r = -0,52$ ;  $-0,66$ ;  $-0,70$  соответственно,  $p < 0,03$ ),

- с обильным бактериовыделением лекарственно-устойчивых *Mtb* ассоциировалось со значимым ростом другого РОФ – ГП ( $r = -0,45$ ;  $p = 0,04$ ) и показателя тяжести процесса – Нп ( $r = -0,56$ ;  $p = 0,009$ ).

У больных ИТЛ со скудным бактериовыделением выявлены ассоциации между уровнем метаболитов NO и РОФ – α1-кислого протеина ( $r = 0,59$ ;  $0,58$ ;  $p < 0,024$ ), ГП ( $r = 0,53$ ;  $0,59$  для NO<sub>2</sub><sup>-</sup>;  $p < 0,03$ ) и ЦП (для NO<sub>2</sub><sup>-</sup>  $r = 0,48$ ;  $p = 0,04$ ). При ИТЛ, независимо от характеристик *Mtb*, прослеживается взаимосвязь между α1-ПИ и концентрацией метаболитов NO ( $r > 0,33$ ;  $p < 0,05$ ), влияние которых на α1-ПИ неоднозначно. С одной стороны, α1-ПИ инактивируется окислительным (нитрозилирующим) метаболизмом и тем самым ослабляет противомикробные процессы [11], с другой – после нитрозилирования α1-ПИ не только сохраняет свои свойства, но и приобретает новые, в частности антибактериальные [15]. Mir M. M. et al. [12] показали в условиях эксперимента, что нитрит защищает α1-ПИ от оксидативной инактивации.

При проведении корреляционного анализа при ИТЛ выявлена негативная взаимосвязь уровней суммарного и эндогенного нитрита с возрастом ( $r = -0,37$ ;  $-0,34$ ;  $p < 0,004$  соответственно). Если за возрастной порог принять 30-летний возраст, то больные значимо различаются по уровню суммарного ( $p = 0,002$ ) и эндогенного нитрита ( $p = 0,0046$ ). Эти корреляции отсутствуют при ФКТ.

У больных ИТЛ с лекарственной устойчивостью возбудителя выявлена отрицательная корреляция между активностью АДА и общим нитритом ( $r = -0,4$ ;  $p = 0,03$ ). АДА регулирует уровень не только аденозина и дезоксиаденозина, но и их метаболитов, прежде всего дезоксиаденозинтрифос-

фата (dATP) и циклического аденозинмонофосфата (сAMP) [18]. Аденозин, действуя на A2-рецепторы (через сAMP-зависимый путь), может увеличивать продукцию NO [10]. В этой же группе больных получена отрицательная взаимосвязь между АДА и  $\alpha 1$ -ПИ ( $r = -0,47; p = 0,018$ ), а  $\alpha 1$ -ПИ оказывает влияние на уровень противовоспалительной активности, увеличивая концентрацию сAMP [4].

Таким образом, можно предположить, что при ИТЛ уровень NO ассоциирован с активностью АДА,  $\alpha 1$ -ПИ и возрастом, а при ФКТ – с уровнем АГП и ГП. Для проверки этого предположения был применен канонический анализ, являющийся обобщением регрессионного анализа и применяющийся для исследования зависимости между двумя совокупностями признаков. В частности, он позволяет выявить зависимость между метаболитами NO (суммарным и эндогенным нитритом) и набором признаков (изучавшихся показателей воспалительного ответа). Факторные нагрузки канонической величины представлены в табл. 4. Вклад суммарного и эндогенного нитрита при ИТЛ составил 0,98 и 0,67, а при ФКТ – 0,19 и 0,74 соответственно. Чем больше уровень суммарного NO и эндогенного нитрита в сыворотке при ИТЛ, тем меньше возраст, уровень ГП,  $\alpha 2$ -МГ, активность АДА и больше уровень АГП, ЦП и  $\alpha 1$ -ПИ. При ФКТ – чем больше уровень суммарного и эндогенного нитрита, тем выше ГП,  $\alpha 1$ -ПИ и  $\alpha 2$ -МГ, ниже Нп и меньше возраст.

**Таблица 4. Факторные нагрузки канонической величины у больных анализируемых групп**

**Table 4. Factorial loads of canonical variate in the patients from the analyzed groups**

Показатели	Возраст	ГП	АГП	ЦП	АДА	Нп	$\alpha 1$ -ПИ	$\alpha 2$ -МГ
ИТЛ	-0,53	-0,40	0,41	0,47	-0,16	-0,06	0,39	-0,28
ФКТ	-0,15	0,38	0,03	-0,04	0,09	-0,15	0,68	0,40

Метод множественной регрессии позволяет исследовать по отдельности влияние на показатели суммарного и эндогенного нитрита («зависимые» переменные) изучаемых показателей воспалительного ответа («независимые» переменные). Если это влияние значимо, то можно спрогнозировать поведение «зависимой» переменной при известных значениях «независимых» переменных. Линейные

аппроксимации множественной регрессии имеют следующий вид (в скобках указаны частные коэффициенты регрессии):

- для больных ИТЛ:

$$\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^- = \alpha 1\text{-ПИ} (0,72) + \text{возраст} (-0,02) + \text{ЦП} (2,53) + 2,63;$$

$$\text{NO}_2^- = \alpha 1\text{-ПИ} (1,22) + \text{возраст} (-0,04) + \text{ЦП} (3,72) + 0,63;$$

- для больных ФКТ:

$$\text{NO}_2^- = \% \text{ моноцитов} (-0,08) + \alpha 2\text{-МГ} (0,73) + 1,16.$$

Применение пошагового регрессионного анализа, позволяющего упорядочить изучавшиеся показатели воспалительного ответа по важности их для предсказания уровней NO, позволило выбрать наиболее информативные комбинации признаков (табл. 5). При ИТЛ эти комбинации совпали для общего и эндогенного нитрита – возраст, АДА,  $\alpha 1$ -ПИ и ЦП, но с разными коэффициентами регрессии и идентичными коэффициентами детерминации. При ФКТ совпали только два показателя – гемоглобин и лейкоциты, а два других отличались.

Отмеченное при ФКТ наличие в комбинации гемоглобина иллюстрирует возможность оксида азота играть роль аллостерического эффектора, увеличивая или уменьшая его сродство к кислороду [17]. Приведенный статистический анализ указывает на большую однородность (монофункциональность) комплекса показателей, определяющих уровень NO сыворотки крови при ИТЛ, а именно: влияние активности АДА, уровней  $\alpha 1$ -ПИ, ЦП и возраста. Напротив, при ФКТ выявлены разнообразные (многофункциональные) комплексы, включающие и клинические показатели крови, влияющие на снижение уровня NO в крови.

Снижение генерации оксида азота при ФКТ может способствовать размножению возбудителей как в тканях, так и внутриклеточно, амплификации лекарственной устойчивости, что сопровождается утяжелением инфекционного процесса и может способствовать его хронизации, так как, по данным Краснова В. А. и др. [6], внутриклеточный рост микобактерий в культурах альвеолярных макрофагов с низкой продукцией NO был достоверно выше по сравнению с клетками, продуцирующими высокие концентрации нитрита.

Снижение уровня метаболитов оксида азота у больных ФКТ может быть обусловлено рядом причин.

**Таблица 5. Информативные комбинации признаков для больных ФКТ и ИТЛ**

**Table 5. Informative combinations of signs for those suffering from fibrous cavernous and infiltrate pulmonary tuberculosis**

Диагноз	NO	Показатели				Коэффициенты				
						регрессии				детерминации
ИТЛ	$\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$	возраст	АДА	$\alpha 1$ -ПИ	ЦП	-0,03	0,01	0,71	2,58	0,32
	$\text{NO}_2^-$					-0,04	0,01	1,21	3,79	0,32
ФКТ	$\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$	ГП	АГП	Нб	L	-0,08	0,4	0,01	-0,05	0,26
	$\text{NO}_2^-$	АДА	ЦП	Нб	L	0,01	-0,84	0,02	-0,07	0,48

• Продукция оксида азота изменяется параллельно уровню TNF- $\alpha$  [13, 16]. Для больных данной категории характерно снижение уровня TNF- $\alpha$  [3].

• Выявленные у больных ФКТ отрицательные связи уровней метаболитов NO с уровнем АГП иллюстрируют возможность этого РОФ индуцировать как провоспалительный, так и противовоспалительный эффекты в зависимости от фазы заболевания. Противовоспалительные цитокины могут подавлять продукцию TNF- $\alpha$  и, следовательно, синтез NO [13].

• Снижение продукции NO может быть следствием уменьшения доступности тетрагидробиоптерина – ключевого кофактора для iNOS, что подтверждается и полученной негативной взаимосвязью NO<sub>2</sub>- и Ип. Однако данные литературы,

касающиеся этого вопроса, противоречивы. По данным одних авторов, концентрация NO не зависит от тетрагидробиоптерина [7] и, наоборот, по данным других, зависит [9].

### Заключение

Оксид азота у больных обеих клинических форм туберкулеза коррелировал с классическими маркерами системного воспалительного ответа, что позволяет рассматривать оксид азота как неотъемлемую часть воспалительного ответа с возможной оценкой прогноза течения специфического поражения при динамическом наблюдении.

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

### ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев Р. Ю., Каминская Г. О., Комиссарова О. Г. Сдвиги в системе гемостаза – компонент синдрома системного воспалительного ответа при туберкулезе легких // *Врач.* – 2012. – № 2. – С. 24-28.
2. Афанасьева А. Н., Одинцова И. Н., Удут В. В. Синдромы эндогенной интоксикации и системного воспалительного ответа: общность и различия // *Анестезиол. и реаниматол.* – 2007. – № 4. – С. 67-71.
3. Дьякова М. Е., Журавлев В. Ю., Эсмедьяева Д. С., Перова Т. Л. Ферменты пуринового метаболизма в иммунопатогенезе фиброзно-кавернозного туберкулеза легких // *Мед. иммунология.* – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 85-90.
4. Жигальцова О. А. Физиологическая роль  $\alpha$ 1-антитрипсина и эффекты его недостаточности // *Мед. панорама.* – 2009. – Т. 102, № 6. – С. 82-84.
5. Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г. Оценка функционального состояния сосудистого эндотелия у больных туберкулезом легких по результатам биохимического исследования // *Туб. и болезни легких.* – 2013. – № 2. – С. 42-47.
6. Краснов В. А., Зенков Н. К., Колпаков А. Р., Меньщикова Е. Б. Активированные кислородные метаболиты при туберкулезе // *Пробл. туб.* – 2005. – № 9. – С. 9-17.
7. Bryan N.S., Bian K., Murad F. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development // *Frontiers in Bioscience.* – 2009. – Vol. 14, № 1. – P. 1-18.
8. Butov D. O., Kuzhko M. M., Kalmykova I. M. et al. Changes in nitric oxide synthase and nitrite and nitrate serum levels in patients with or without MDR-TB undergoing the intensive phase of anti-tuberculosis therapy // *Int. J. Mycobacteriol.* – 2014. – № 3. – P. 139-143.
9. Guzik T. J., Mussa S., Gastaldi D. et al. Mechanisms of increased vascular superoxide production in human diabetes mellitus: role of NAD(P)H oxidase and endothelial nitric oxide synthase // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 1656-1662.
10. Ikeda U., Kurosaki K., Ohya K., Shimada K. Adenosine stimulates nitric oxide synthesis in vascular smooth muscle cells // *Cardiovasc. Research.* – 1997. – Vol. 35. – P. 168-174.
11. Maeda H., Wu J., Okamoto T. et al. Kallikrein-kinin in infection and cancer // *Immunopharmacology.* – 1999. – Vol. 43, № 2-3. – P. 115-128.
12. Mir M.M., Khan A.R., Dar N.A., Salahuddin M. Polymorphonuclear leukocyte mediated oxidative inactivation of alpha-1-proteinase inhibitor: modulation by nitric oxide // *Indian J. Clin. Biochem.* – 2005. – Vol. 20, № 1. – P. 184-192.
13. Miranda M.S., Wek Rodrigues K., Cordero E.M., Rojas-Espinosa O. Expression of cyclooxygenase-2, alpha 1-acid-glycoprotein and inducible nitric oxide synthase in the developing lesions of murine leprosy // *Int. J. Exp. Path.* – 2006. – Vol. 87. – P. 485-494. doi: 10.1111/i.1365-2613.2006.00504.x
14. Mitaka C., Hirata Y., Yokoyama K. et al. Relationships of circulating nitrite/nitrate levels to severity and multiple organ dysfunction syndrome in systemic inflammatory response syndrome // *Shock.* – 2003. – Vol. 19, № 4. – P. 305-309.

### REFERENCES

1. Abdullaev R.Yu., Kaminskaya G.O., Komissarova O.G. Changes in hemostasis system - components of system inflammatory response syndrome in pulmonary tuberculosis. *Vrach*, 2012, no. 2, pp. 24-28. (In Russ.)
2. Afanasieva A.N., Odintsova I.N., Udut V.V. Syndrome of endogenous intoxication and systemic inflammatory response: similarity and differences. *Anesteziol. i Reanimatol.*, 2007, no. 4, pp. 67-71. (In Russ.)
3. Dyakova M.E., Zhuravlev V.Yu., Esmedlyeva D.S., Perova T.L. Enzymes of purine metabolism in immunopathogenesis of fibrous cavernous pulmonary tuberculosis. *Med. Immunologiya*, 2016, vol. 18, no. 1, pp. 85-90. (In Russ.)
4. Zhigaltsova O.A. Physiological role of  $\alpha$ 1-antitrypsin and effects of its deficiency. *Med. Panorama*, 2009, vol. 102, no. 6, pp. 82-84. (In Russ.)
5. 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. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2013, no. 2, pp. 42-47. (In Russ.)
6. Krasnov V.A., Zenkov N.K., Kolpakov A.R., Menshikova E.B. Activated oxygen metabolites in case of tuberculosis. *Probl. Tub.*, 2005, no. 9, pp. 9-17. (In Russ.)
7. Bryan N.S., Bian K., Murad F. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development. *Frontiers in Bioscience*, 2009, vol. 14, no. 1, pp. 1-18.
8. Butov D.O., Kuzhko M.M., Kalmykova I.M. et al. Changes in nitric oxide synthase and nitrite and nitrate serum levels in patients with or without MDR-TB undergoing the intensive phase of anti-tuberculosis therapy. *Int. J. Mycobacteriol.*, 2014, no. 3, pp. 139-143.
9. Guzik T.J., Mussa S., Gastaldi D. et al. Mechanisms of increased vascular superoxide production in human diabetes mellitus: role of NAD(P)H oxidase and endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*, 2002, vol. 105, pp. 1656-1662.
10. Ikeda U., Kurosaki K., Ohya K., Shimada K. Adenosine stimulates nitric oxide synthesis in vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc. Research*, 1997, vol. 35, pp. 168-174.
11. Maeda H., Wu J., Okamoto T. et al. Kallikrein-kinin in infection and cancer. *Immunopharmacology*, 1999, vol. 43, no. 2-3, pp. 115-128.
12. Mir M.M., Khan A.R., Dar N.A., Salahuddin M. Polymorphonuclear leukocyte mediated oxidative inactivation of alpha-1-proteinase inhibitor: modulation by nitric oxide. *Indian J. Clin. Biochem.*, 2005, vol. 20, no. 1, pp. 184-192.
13. Miranda M.S., Wek Rodrigues K., Cordero E.M., Rojas-Espinosa O. Expression of cyclooxygenase-2, alpha 1-acid-glycoprotein and inducible nitric oxide synthase in the developing lesions of murine leprosy. *Int. J. Exp. Path.*, 2006, vol. 87, pp. 485-494. doi: 10.1111/i.1365-2613.2006.00504.x
14. Mitaka C., Hirata Y., Yokoyama K. et al. Relationships of circulating nitrite/nitrate levels to severity and multiple organ dysfunction syndrome in systemic inflammatory response syndrome. *Shock*, 2003, vol. 19, no. 4, pp. 305-309.

15. Miyamoto Y., Akaike T., Maeda H. S-nitrosylated human alpha(1)-protease inhibitor // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2000. – Vol. 1477. – P. 90-97.
16. Nathan C. F., Hibbs Jr. J. B. Role of Nitric Oxide synthesis in macrophage antimicrobial activity // *Curr. Opin. Immunol.* – 1991. – Vol. 3. – P. 65-70.
17. Stepuro T. L., Zinchuk V. V. Nitric oxide effect on the hemoglobin-oxygen affinity // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 57, № 1. – P. 29-38.
18. Zanini D., Schmatz R., Pimentel V. C. et al. Lung cancer alters the hydrolysis of nucleotides and nucleosides in platelets // *Biomed. Pharmacother.* – 2012. – Vol. 66, № 1. – P. 40-45.
15. Miyamoto Y., Akaike T., Maeda H. S-nitrosylated human alpha(1)-protease inhibitor. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2000, vol. 1477, pp. 90-97.
16. Nathan C.F., Hibbs Jr. J.B. Role of Nitric Oxide synthesis in macrophage antimicrobial activity. *Curr. Opin. Immunol.*, 1991, vol. 3, pp. 65-70.
17. Stepuro T.L., Zinchuk V.V. Nitric oxide effect on the hemoglobin-oxygen affinity. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2006, vol. 57, no. 1, pp. 29-38.
18. Zanini D., Schmatz R., Pimentel V.C. et al. Lung cancer alters the hydrolysis of nucleotides and nucleosides in platelets. *Biomed. Pharmacother.*, 2012, vol. 66, no. 1, pp. 40-45.

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ  
фтизиопульмонологии» МЗ РФ,  
194064, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 32.

**Дьякова Марина Евгеньевна**

кандидат биологических наук, старший научный  
сотрудник.

Тел.: 8 (812) 297-86-03.

E-mail: [marinadyakova@yandex.ru](mailto:marinadyakova@yandex.ru)

**Алексеева Нина Петровна**

кандидат математических наук, научный сотрудник.

Тел.: 8 (812) 297-86-03.

E-mail: [ninaalexejeva@mail.ru](mailto:ninaalexejeva@mail.ru)

**Эсмедляева Диляра Салиевна**

кандидат биологических наук, старший научный  
сотрудник.

Тел.: 8 (812) 297-86-03.

E-mail: [diljara-e@yandex.ru](mailto:diljara-e@yandex.ru)

**Перова Татьяна Леонидовна**

научный сотрудник.

Тел.: 8 (812) 297-86-03.

E-mail: [tanyaphome@yandex.ru](mailto:tanyaphome@yandex.ru)

**Яблонский Петр Казимирович**

доктор медицинских наук, профессор, директор.  
191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4.

Тел.: 8 (812) 579-25-54.

E-mail: [piotr\\_yablonskii@mail.ru](mailto:piotr_yablonskii@mail.ru),

**Петрищев Николай Николаевич**

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский университет  
им. акад. И. П. Павлова»,

доктор медицинских наук, профессор, руководитель  
центра лазерной медицины.

197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

Тел.: 8 (812) 499-70-69.

E-mail: [lasmed@yandex.ru](mailto:lasmed@yandex.ru)

## FOR CORRESPONDENCE:

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology,  
32, Polytechnicheskaya St.,  
St. Petersburg, 194064.

**Marina E. Dyakova**

Candidate of Biological Sciences,  
Senior Researcher.

Phone: +7 (812) 297-86-03.

E-mail: [marinadyakova@yandex.ru](mailto:marinadyakova@yandex.ru)

**Nina P. Alekseeva**

Candidate of Mathematical Sciences, Researcher.

Phone: +7 (812) 297-86-03.

E-mail: [ninaalexejeva@mail.ru](mailto:ninaalexejeva@mail.ru)

**Dilyara S. Esmedlyaeva**

Candidate of Biological Sciences,  
Senior Researcher.

Phone: +7 (812) 297-86-03.

E-mail: [diljara-e@yandex.ru](mailto:diljara-e@yandex.ru)

**Tatiana L. Perova**

Researcher.

Phone: +7 (812) 297-86-03.

E-mail: [tanyaphome@yandex.ru](mailto:tanyaphome@yandex.ru)

**Petr K. Yablonsky**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.  
2-4, Ligovsky Ave., St. Petersburg, 191036

Phone: +7 (812) 579-25-54.

E-mail: [piotr\\_yablonskii@mail.ru](mailto:piotr_yablonskii@mail.ru),

**Nikolay N. Petrishev**

Pavlov First Saint Petersburg State  
Medical University,

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Laser Medicine Center.

6-8, Lva Tolstogo St.,

St. Petersburg, 197022

Phone: +7(812) 499-70-69.

E-mail: [lasmed@yandex.ru](mailto:lasmed@yandex.ru)

Поступила 11.10.2016

Submitted as of 11.10.2016