

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

Дьякова М. Е.¹,
Серебряная Н. Б.^{2, 3, 4},
Эсмедляева Д. С.¹,
Яблонский П. К.^{1, 2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург.

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский Государственный Университет», Санкт-Петербург.

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный Государственный Медицинский Университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург.

⁴ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург.

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

Dyakova M. Ye. ^a,
Serebryanaya N. B. ^{b, c, d},
Esmedlyayeva D. S. ^a,
Yablonskiy P. K. ^{a, b}

^a St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation.

^b St. Petersburg University, St. Petersburg, Russian Federation.

^c Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation.

^d Institute of Experimental medicine, St. Petersburg, Russian Federation.

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.

Материалы и методы. У 109 больных с ИТЛ, вызванного лекарственно-устойчивыми и лекарственно-чувствительными штаммами *Mtb*, достигших значительного или менее выраженного улучшения после проведения интенсивной фазы химиотерапии, до начала лечения оценивали активность аденозиндезаминазы в сыворотке крови (eADA-1, 2), моонуклеарах и нейтрофилах, концентрацию экто-5'-нуклеотидазы (eNT5E) в сыворотке крови, CD26 (DPPIV) в сыворотке (s, растворимая форма) и моонуклеарах (m, мембраносвязанная форма), субпопуляционный состав лимфоцитов.

Результаты. 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 лекарственно-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.

Заключение. 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. Учитывание 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.

Abstract

The purpose of study was to evaluate the state of the enzymes of the purinergic system and the subpopulation composition of lymphocytes in patients with newly diagnosed infiltrative pulmonary tuberculosis, depending on the drug resistance of *Mtb* to anti-tuberculosis drugs. In 109 patients with drug-resistant and drug-sensitive *Mtb* who achieved significant or less pronounced improvement after the intensive phase of chemotherapy, the activity of adenosine deaminase (eADA-1, 2), the concentration of ecto-5'-nucleotidase (eNT5E), CD26 (DPPIV), and the subpopulation composition of lymphocytes were evaluated before treatment. In patients isolating drug-sensitive *Mtb* strains who achieved a "less pronounced improvement", the concentration and activity of ectoenzymes responsible for the formation of extracellular adenosine (eNT5E) and its transformation (eADA-1 and eADA-2), the proportion of cytotoxic T cells was 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 increase in the proportion of cytotoxic T cells and increased eADA-2 activity, compared with individuals who achieved significant improvement. Thus, prior to the initiation of tuberculosis chemotherapy, the activity of purine metabolism enzymes and the subpopulation composition of lymphocytes were not associated with the characteristics of *Mtb* drug resistance. The relationship between the parameters of purinergic regulation enzymes and the number/ proportion of lymphocytes was revealed in patients who achieved significant improvement, with less pronounced improvement, regardless of the drug resistance of *Mtb*, no such relationships were found. This indicates an imbalance of inflammatory factors and the immune response to *Mtb* in individuals who showed the worst results from the intensive phase of chemotherapy. Taking into account the contribution of each component of protective reactions is necessary for the appointment of adequate chemotherapy, pathogenetic therapy and immunocorrection aimed at stopping the progression of the disease.

Keywords: purine metabolism enzymes, lymphocyte population, drug sensitivity, tuberculosis, inflammation, the outcomes of therapy.

1 Введение

Клиническое течение туберкулеза и в конечном итоге его клинический исход обусловлены сложным взаимодействием между *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) и иммунными клетками хозяина. *Mycobacterium tuberculosis* 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 концентрации 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(DPPIV) 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 в зависимости от лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам.

2 Материал и методы

Ретроспективное исследование включало 109 больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких (ИТЛ), находившихся на обследовании и лечении в ФГБУ «СПБНИИФ» Минздрава России. С учетом цели исследования в качестве группирующего фактора использовали лекарственную устойчивость *Mtb* к противотуберкулезным препаратам (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 BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, USA). Лекарственную устойчивость *Mtb* к противотуберкулезным препаратам 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 (DPPIV) в сыворотке (растворимая форма, s) и мононуклеарах (мембраносвязанная форма, m) определяли методом ELISA (Ecto NT5E, «USCN», Китай и Humans CD26 Platinum ELISA,

«eBioscience», Австрия), согласно протоколу производителя, на фотометре для микропланшетов автоматической серии ELx808 производства Bio Tek Instruments Inc. (США).

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

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

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10. Данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильных диапазонов [$Q1$; $Q3$]. Оценивали достоверность различий метрических величин (критерий Вилкоксона), их корреляционную зависимость между собой (критерий Спирмена) и с количественными признаками (критерий Крускала-Уоллеса). Для проверки гипотезы о сопряженности факторов, влияющих на результат, использовался критерий Хи-квадрат Пирсона.

3 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.

Проведенный анализ выявил в группе с ЛЧ ИТЛ отрицательную корреляцию между активностью ADA-1 мононуклеаров 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 значительно повышен иммунорегуляторный индекс (соотношение Th и Т-цитотоксических клеток (Tc).

Применённый 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-1mp 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 ($r=0,3$; $p=0,04$).

Оценка активности ферментов пуринергической системы и субпопуляционного состава лимфоцитов у больных с ЛЧ и ЛУ ИТЛ в зависимости от эффективности интенсивной фазы терапии (ИФТ)

В группах больных с ЛЧ и ЛУ ИТЛ после проведения ИФТ были выделены подгруппы больных, достигших после интенсивной фазы терапии значительного улучшения (ЗУ) или менее выраженного улучшения (МБУ). Так, в группе с ЛЧ ИТЛ значительное улучшение 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 МБУ 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 со ЗУ или МБУ статистически значимых различий не выявлено. При сравнении параметров больных со ЗУ в группе с ЛЧ и ЛУ ИТЛ, в группе ЛЧ ИТЛ отмечена существенно более низкая концентрация eNT5E.

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

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

У больных ЛУ ИТЛ со значительным улучшением выявлены отрицательные связи между уровнем растворимой формы CD26 и активностью ADA-1 nph ($r=-0,7$; $p=0,01$), а у больных с менее выраженным улучшением – 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 со ЗУ, как в группе с ЛЧ, так и ЛУ ИТЛ, по сравнению с данными референсной группы, отмечено повышенное соотношение ключевых субпопуляций Т-лимфоцитов ($CD4^+/CD8^+$) (табл. 5), а у больных с ЛУ ИТЛ и абсолютного числа Th. При МВУ, как в группе с ЛЧ, так и ЛУ ИТЛ, статистически значимо повышается доля Тс по сравнению как параметрами групп со значительным улучшением, так и с референсными значениями. У больных с ЛУ ИТЛ достигших МВУ регистрируется значимое снижение абсолютного количества Т-лимфоцитов и Т-хелперов по сравнению с больными со ЗУ, хотя эти параметры не выходят за границы референсного диапазона.

В группе со значительным улучшением при ЛЧ ИТЛ выявлены отрицательные корреляции между активностью eADA-1 и абсолютным числом Тс ($r=-0,5$; $p=0,01$), между уровнем sCD26(DPPIV) и относительным числом Т-лимфоцитов ($r=-0,6$; $p=0,02$) и Th ($r=-0,5$; $p=0,04$). У больных со значительным улучшением 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(DPPIV) 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, что у больных ИТЛ, как с ЛЧ, так и ЛУ ИТЛ, только в группах лиц со значительным улучшением 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.

4 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 интенсивной фазы терапии показала, что у больных ИТЛ, независимо от лекарственной устойчивости выделяемых *Mtb*, частота выявления как значительного, так и менее выраженного улучшения статистически значимо не отличалась. Аналогичные данные

получены Весерга М.С. с соавторами, 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, Т-хелперов и цитотоксических Т-клеток [3, 4], этого не наблюдалось в нашем исследовании. Интересно, что Lim Н.-J. и соавторы при исследовании численности субпопуляции CD4⁺FoxP3⁺ Т-клеток у больных с туберкулезом легких также не нашли зависимости от статуса лекарственной чувствительности *Mtb* [20].

Баланс между образованием аденозина и его дезаминированием является неременным 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 Т-хелперов. Снижение ферментативной активности eADA-1, вероятно, связано с образованием комплексов с sCD26 (DPPIV), которые обеспечивают лимфопротиферацию. Такие изменения свидетельствуют, что созданы условия для противодействия избыточному образованию аденозина, причем существенное 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 МБУ 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 «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 ЗУ. При этом у больных, выделяющих лекарственно-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. Отрицательные 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 моноклеарах, при этом концентрация sCD26(DPP4) снижается (что соответствует данным табл. 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 нейтрофилов sCD26(DPP4) обладает прямым хемореппеллентным эффектом [19]. Эта способность снижать приток нейтрофилов может определять выявленную отрицательную взаимосвязь между sCD26(DPP4) и активностью ADA-1 нейтрофилов у больных, достигших значительного улучшения, в группах и ЛЧ, и ЛУ ИТЛ. А отмеченные разнонаправленные корреляции между sCD26(DPP4) и относительным числом Т-хелперов – 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 нейтрофилов с относительным числом Т-лимфоцитов и Th, согласуются с тем, что ADA-1 при связывании с A_{2A} аденозиновыми рецепторами, экспрессирующимися и нейтрофилами, и Т-лимфоцитами, нарушает проведение иммуносупрессивного сигнала от аденозина и поддерживает лимфопролиферацию [21, 14, 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⁺ Т-клетках eADA-2 может увеличивать экспрессию Fas-лигандов и TNF-родственного апоптоз-индуцирующего лиганда, содержание гранзима В, перфорины, что повышает их цитотоксическую активность [20].

У больных, достигших значительного улучшения при ЛУ ИТЛ, по сравнению с таковыми при ЛЧ ИТЛ, были существенно повышены концентрация экто-5'-нуклеотидазы и снижена активность АДА-1 моноклеаров, т.е. имеются условия для повышения уровня аденозина внутри и вокруг моноклеаров. Известна способность аденозина подавлять функции Т-клеток через путь аденозинового рецептора A_{2B} [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 значительного улучшения в ходе ИФТ, отмечено умеренное повышение активности eADA-2, тогда как у лиц, достигших менее выраженного улучшения, активность eADA-2 превышала не только референсные значения, но и показатели больных со значительным улучшением, что, свидетельствует о более высоких концентрация 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⁺ Т-клеток, что позволило отнести его к аденозиндезаминазному семейству факторов роста (ADGF) [25].

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

5 Заключение

До начала противотуберкулезной химиотерапии активность ферментов пуринового метаболизма и субпопуляционный состав лимфоцитов не были связаны с характеристиками лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis*. Однако уровень eNT5E, активность eADA-2 и относительное число CD3⁺CD8⁺ Тс достоверно различались в группах лиц с различными исходами интенсивной фазы химиотерапии. 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 *Mycobacterium tuberculosis*, таких взаимосвязей не выявлено. Это свидетельствует о несбалансированности факторов воспаления (представленного ферментами пуринового метаболизма) и иммунного ответа на *Mycobacterium tuberculosis* у лиц, показавших худшие результаты ИФТ. 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.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика больных ИТЛ, абс. (%).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients IPT, abs. (%).

Признаки Sings	ЛЧ ИТЛ DS IPT	ЛУ ИТЛ DR IPT
Возраст Age Me [Q1;Q3]	28 [24; 34]	29 [24; 38]
Пол: Sex: мужчины men женщины women	 24 (40,0) 36 (60,0)	 25 (51,0) 24 (49,0)
Распространенность процесса в легком: Magnitude of pulmonary process ограниченный limited распространенный extended	 23 (38,3) 37 (61,7)	 21 (43,0) 28 (57,0)
Наличие полости: Presence of a cavity: нет no есть yes	 14 (23,3) 46 (76,7)	 9 (18,4) 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).

Таблица 2. Показатели пуринового метаболизма у больных ИТЛ в исследуемых группах, Ме [Q1; Q3].

Table 2. Baseline values of purine metabolism in IPT patients in the analyzed groups, Me [Q1; Q3].

Показатели Indicators	Группы Groups		
	Референсная Reference	ЛЧ ИТЛ DS IPT	ЛУ ИТЛ DR IPT
eNT5E, ng/ml	0,06 [0,01; 0,6]	0,7*(p=0,008) [0,4; 1,4]	1,2*(p=0,004) [0,5; 1,5]
eADA-1, Е./л	3,3 [2,2; 4,2]	2,7*(p=0,008) [1,8; 3,1]	2,6*(p=0,02) [1,9; 3,7]
eADA-2, Е./л	11,2 [9,6; 12,1]	14,2*(p=0,000...) [12,2; 16,1]	14,8*(p=0,000...) [12,2; 18,4]
sCD26 (DPPIV), ng/ml	692,5 [625,0; 875,0]	552,5 [386,0; 739,0]	452,9*(p=0,05) [360,0; 625,0]
ADA-1mn, E /10 ⁶ cells	2,0 [1,1; 3,0]	0,9*(p=0,000...) [0,5; 1,3]	1,1*(p=0,00004) [0,6; 1,6]
mCD26 (DPPIV), ng/10 ⁶ cells	19,2 [12,8; 25,0]	34,0 [3,8; 102,7]	27,6 [4,0; 64,0]
ADA-1nph, E /10 ⁶ cells	1,5 [0,8; 1,8]	0,6*(p=0,00003) [0,3; 1,0]	0,7*(p=0,006) [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 [Q1; Q3].

Table 3. Indicators of the peripheral blood lymphocytes subpopulation composition in IPT patients, Me [Q1; Q3].

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

	[1,3; 1,8]	[1,5; 2,3]	[1,5; 2,0]
--	------------	------------	------------

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 4. Исходные показатели пуринового метаболизма у больных ИТЛ в исследуемых группах в зависимости от эффективности интенсивной фазы терапии, Ме [Q1; Q3].

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 [Q1; Q3].

Показатель и Indicators	Группы Groups				
	Референс- я Reference	ЛЧ ИТЛ DS IPT		ЛУ ИТЛ DR IPT	
		ЗУ SI	МВУ LPI	ЗУ SI	МВУ LPI
eNT5E, ng/ml	0,06 [0,01; 0,6]	0,4 [0,2; 0,6]	1,4 ^{*(p=0,003);} **($p=0,03$) [0,7; 1,6]	1,1 ^{*(p=0,01);} ***($p=0,04$) [0,7; 1,8]	1,3 ^{*(p=0,01)} [0,7; 1,5]
eADA-1, Е/л	3,3 [2,2; 4,2]	2,6 ^{*(p=0,001)} [1,6; 3,0]	3,1 ^{**($p=0,03$)} [2,4; 3,9]	2,6 ^{*(p=0,03)} [1,6; 3,2]	2,4 [2,0; 3,7]
eADA-2, Е/л	11,2 [9,6; 12,1]	13,5 ^{*(p=0,00001)} [11,7; 15,2]	15,7 ^{*(p=0,000)} **($p=0,03$) [13,6; 16,9]	13,1 ^{*(p=0,00006)} [11,5; 16,0]	15,6 ^{*(p=0,000)} [13,5; 18,8]

sCD26 (DPPIV), ng/ml	692,5 [625,0; 875,0]	555,0 [390,0; 798,0]	550,0 [312,5; 596,0]	452,9 [380,0; 1025,0]	444,0 ^{*(p=0,02)} [351,5; 585,0]
ADA-1mn, E/10 ⁶ sells	2,0 [1,1; 3,0]	0,8 ^{*(p=0,00001)} [0,5; 1,3]	0,6 ^{*(p=0,0001)} [0,3; 0,9]	1,1 ^{*(p=0,006)} [0,7; 2,0]	0,9 ^{*(p=0,00003)} [0,5; 1,4]
mCD26 (DPPIV), ng/10 ⁶ cells	19,2 [12,8; 25,0]	49,6 [18,5; 124,2]	4,5 [1,7; 41,1]	53,3 [6,5; 72,3]	26,8 [2,7; 54,4]
ADA-1nph, E/10 ⁶ cells	1,5 [0,8; 1,8]	0,6 ^{*(p=0,0005)} [0,3; 1,0]	0,6 ^{*(p=0,0007)} [0,3; 0,9]	0,5 ^{*(p=0,01)} [0,3; 1,4]	0,9 ^{*(p=0,04)} [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

Таблица 5. Исходные показатели субпопуляционного состава лимфоцитов крови у больных ИТЛ в исследуемых группах в зависимости от эффективности интенсивной фазы терапии, Ме [Q1; Q3].

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 [Q1; Q3].

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

CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,4	2,0 ^{*(p=0,006)}	1,5	1,8 ^{*(p=0,04)}	1,6
	[1,3; 1,8]	[1,6; 2,4]	[1,3; 1,8]	[1,5; 2,3]	[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

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Дьякова Марина Евгеньевна¹ - доктор биологических наук, старший научный сотрудник отдела фундаментальной медицины ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации;

телефон: [8\(921\)375-54-32](tel:8(921)375-54-32);

[ORCID: 0000-0002-7810-880X](https://orcid.org/0000-0002-7810-880X);

e-mail: marinadyakova@yandex.ru

Dyakova Marina Yevgienevna^a - doctor of biological sciences, senior research department of fundamental medicine of St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of Ministry of Health of the Russian Federation;

telephone: [8\(921\)375-54-32](tel:8(921)375-54-32);

[ORCID: 0000-0002-7810-880X](https://orcid.org/0000-0002-7810-880X);

e-mail: marinadyakova@yandex.ru

Блок 2. Информация об авторах

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; заведующая лабораторией общей иммунологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»;

[ORCID: 0000-0002-2418-9368](https://orcid.org/0000-0002-2418-9368);

e-mail: nbvma@mail.ru

Serebryanaya Natalia Borisovna — Doctor of medical science, Professor of the Department of Cytology and histology of the faculty of biology St. Petersburg State University; Professor of the Department of clinical Mycology, Allergology and immunology of I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; Head of the Laboratory of General Immunology of the Department of General pathology and pathophysiology of Institute of Experimental Medicine;

[ORCID: 0000-0002-2418-9368](https://orcid.org/0000-0002-2418-9368);

e-mail: nbvma@mail.ru

Эсмедляева Диляра Салиевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации;

[ORCID: 0000-0002-9841-0061;](https://orcid.org/0000-0002-9841-0061)

e-mail: diljara-e@yandex.ru

Esmedlyaeva Dilyara Salievna - Candidate of biological sciences, Senior researcher department of fundamental medicine of St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of Ministry of Health of the Russian Federation;

[ORCID: 0000-0002-9841-0061;](https://orcid.org/0000-0002-9841-0061)

e-mail: diljara-e@yandex.ru

Яблонский Петр Казимирович —доктор медицинских наук, профессор, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации; проректор по медицинской деятельности Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский Государственный Университет»;

[ORCID: 0000-0003-4385-9643;](https://orcid.org/0000-0003-4385-9643)

e-mail: piotr_yablonskii@mail.ru

Yablonskiy Petr Kazimirovich — Doctor of medical science, professor, Director of St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Vice-Rector for medical activities of St. Petersburg State University;

[ORCID: 0000-0003-4385-9643;](https://orcid.org/0000-0003-4385-9643)

e-mail: piotr_yablonskii@mail.ru

Блок 3. Метаданные статьи

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

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

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ФЕРМЕНТЫ ПУРИНОВОГО МЕТАБОЛИЗМА

PURINE METABOLISM ENZYMES

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

Keywords: purine metabolism enzymes, lymphocyte population, drug sensitivity, tuberculosis, inflammation, the outcomes of therapy.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 8,

Количество таблиц – 5,

Количество рисунков – 0.

20.02.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1	Вишневский Б.И., Яблонский П.К. Персистенция <i>Mycobacterium tuberculosis</i> — основа латентного туберкулеза (обзор литературы) // Медицинский Альянс, 2020. Т. 8, № 2. С. 14-20	Vishnevskiy B., Yablonskiy P. The persistence of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> as the basis of latent tuberculosis (review). <i>Meditinskii Al'yans</i> = <i>Medical Alliance</i> , 2020, Vol.8, no.2, pp.14-20	doi: 10.36422/23076348-2020-8-2-14-20
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., T. Vinogradova T., Dogonadze M., Vitovskaya M., Ariel B., Vasilyev K., Shurygina A.-P., Buzitskaya Zh., Stukova M. Vector vaccine Flu/ESAT-6 application in the regimen of complex therapy of drug-sensitive and drug-resistant experimental tuberculosis estimation of the efficiency. <i>Meditinskii Al'yans</i> = <i>Medical Alliance</i> , 2020, Vol.8, no.4, pp.6-15	doi: 10.36422/23076348-2020-8-4-6-15
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	Novicky V.V., Strelis A.K., Urazova O.I., Voronkova O.V., Sinitsina V.A., Tkachenko S.B., Filiniuk O.V., Zemlianaya N.A.,	

	поверхностного фенотипа лимфоцитов крови у больных туберкулезом//Медицинская иммунология, 2005. Т.7, № 5-6. С.587-592.	Shil'ko T.A., Esimova I.Ye. The features of surface phenotype of blood lymphocytes in the patients with tuberculosis. <i>Meditinskaya Immunologiya = Medical Immunology</i> , 2005, Vol.7, no.5-6, pp.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 <i>M. tuberculosis</i> // Туберкулёз 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 <i>M. tuberculosis</i> are detected. <i>Tuberkulezi Bolezni Legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases</i> , 2019, Vol. 97, no. 6, pp. 44-49	doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-44-49
5	Andersson J., Samarina A., Fink J., Rahman S., Grundström S. Impaired expression of perforin in CD8 ⁺ T cells at the site of infection in human chronic pulmonary tuberculosis. <i>Infection and immunity</i> , 2007, vol.75, no.11, pp. 5210-5222.		doi:10.1128/IAI.00624-07
6	Antonioli L., Blandizzi C., Pacher P., Hasko G. Immunity, inflammation and cancer: a leading		doi: 10.1038/nrc3613

	role for adenosine. <i>Nat. Rev. Cancer.</i> , 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? <i>Drug Discov. Today</i> , 2014, vol.19, no.8, pp. 1051-1068		doi: 10.1016/j.drudis.2014.02.010
8	Antonioli L., Formai M., Blandizzi C., Pacher P., Hasko G. Adenosine signaling and the immune system: when a lot could be too much. <i>Immunol. Lett</i> , 2019, Vol.205, pp.9-15		doi: 10.1016/j.imlet.2018.04.006. Epub 2018 Apr 24
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. <i>Nat Immunol</i> , 2015, Vol. 16, no. 8, pp. 850-8		doi: 10.1038/ni.3201
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		doi: 10.1136/bmj.l5894

	resistant <i>Mycobacterium tuberculosis</i> : prospective cohort study		
11	Casrouge A., Sauer A.V., R. 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. <i>Clin Exp Immunol</i> , 2018, Vol. 194, no. 2, pp. 166-179		doi: 10.1111/cei.13163
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. <i>Braz. J. Med. Biol. Res.</i> , 2021, Vol.54, no.8, pp.10850		doi: 10.1590/1414-431X2020e10850
13	Cox J.R., Jennings M., Lenahan C., Manion M., Courville S., Blazeck J. Rational engineering of an improved adenosine deaminase 2 enzyme for weaponizing T-cell therapies. <i>Immunooncol. Technol.</i> , 2023, Vol. 19, pp. 100394		doi: 10.1016/j.iotech.2023.100394.
14	Chen L., Alabdullah M., Mahnke K. Adenosine, bridging chronic inflammation and		doi: 10.3389/fimmu.2023.1258637

	tumor growth. <i>Front. Immunol.</i> , 2023, Vol.14, pp.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., Udwadia Z.F., Horsburgh C.R., Churchyard G.J., Menzies D., Hesselning A.C., Nuermberger 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. <i>Lancet Respir. Med.</i> , 2017, Vol. 5, pp. 291-360		doi:10.1016/s2213-2600(17)30079-6
16	Franco R, Pacheco R, Gatell JM, Gallart T, Lluís C. Enzymatic and extraenzymatic role of adenosine deaminase 1 in T-cell-dendritic cell contacts and in alterations of the immune		doi: 10.1615/critrevimmunol.v27.i6.10.

	function. <i>Crit Rev Immunol.</i> , 2007, Vol.27, no.6, pp. 495-509.		
17	Hasko G., Cronstein B.N. Adenosine: an endogenous regulator of innate immunity. <i>Trends Immunol</i> , 2004, Vol.25, no. 1, pp.33-39.		doi: 10.1016/j.it.2003.11.003
18	Kaufmann S.H.E., Dorhoi A. Inflammation in tuberculosis: interactions, imbalances and interventions. <i>Current Opinion in Immunology</i> , 2013, Vol.25, no. 4, pp. 441-449.		doi: 10.1016/j.coi.2013.05.005
19	Kotruliev M., Gomez-Tourino I., Cordero O.J. Soluble CD26: From Suggested Biomarker for Cancer Diagnosis to Plausible Marker for Dynamic Monitoring of Immunotherapy. <i>Cancers</i> , 2024, Vol.16, no.13, pp. 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 ⁺ FoxP3 ⁺ T regulatory cells in drug-susceptible and multidrug-resistant tuberculosis. <i>Tuberculosis</i> , 2013, Vol.93, no. 5, pp.523-8		doi: 10.1016/j.tube.2013.06.001
21	Ohta A. A metabolic immune checkpoint: adenosine in tumor microenvironment. <i>Front. Immunol</i> , 2016, Vol.29, no 7, pp. 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., Bethunaickan R. Cytokine upsurge among drug-resistant tuberculosis endorse the signatures of hyper inflammation and disease severity. <i>Scientific Reports</i> , 2023, Vol.13, pp.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. <i>PLoS ONE</i> , 2020, Vol. 15, no. 4, pp. e0231430		doi.org/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. <i>J. of Leukocyte Biology</i> , 2010, vol. 88, no. 2, pp. 279-290		doi: 10.1189/jlb.1109764
25	Zavialov A.V., Yu X., Spillmann D., Lauvau G., Zavialov A.V. Structural basis for the		doi: 10.1074/jbc.M109.083527

	growth factor activity of human adenosine deaminase ADA2. <i>J Biol Chem</i> ,. 2010, Vol.285, no. 16, pp. 12367-77		
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. <i>Front. Pharmacol.</i> , 2021, Vol. 12, pp. 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. <i>Biomolecules</i> , 2022, Vol.12, no.3, pp. 418		doi.org/10.3390/biom12030418