

ФЕРМЕНТЫ ПУРИНОВОГО МЕТАБОЛИЗМА В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ ФИБРОЗНО- КАВЕРНОЗНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Дьякова М.Е., Журавлев В.Ю., Эсмедляева Д.С., Перова Т.Л.

*ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства
здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия*

Резюме. Возникновение и развитие туберкулеза легких практически всегда сопровождается явлениями дисфункции со стороны иммунной системы. Ключевые ферменты пуринового метаболизма – аденозиндезаминаза (АДА и ее изоферменты – АДА-1, АДА-1 в комплексе с протеином и АДА-2) и экто-5'-нуклеотидаза (5'-НК), контролирующие уровень аденозина, играют важную роль в регуляции клеточного иммунитета. Показатели пуринового метаболизма были нами сопоставлены с продукцией цитокинов у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (ФКТ) с выраженным специфическим процессом. В результате наших исследований выявлены ассоциации между продукцией цитокинов и показателями пуринового метаболизма, отражающие важную роль последних в иммунопатогенезе гиперхронического специфического процесса. Главным образом это относится к аденозиндезаминазе: АДА-1 и АДА-2 являются антагонистами в регулировании IL-17 и IL-18. Отмеченное значимое снижение активности внутриклеточной АДА-1, концентрации CD26 и отсутствие ассоциации между ними наряду с ростом активности экто-АДА-2 в целом характерно для больных ФКТ, как возможной модели неблагоприятного по прогнозу развития гиперхронического специфического процесса и согласуется с функциональным истощением иммунокомпетентных клеток. Отсутствие комплексов АДА с эктопептидазами приводит к дисбалансу между поступлением аденозина и его дезаминированием. Увеличение концентрации внеклеточного аденозина при выраженном специфическом процессе может нарушать метаболизм иммунокомпетентных клеток, усугублять течение патологического процесса, в том числе способствуя усилению и прогрессированию легочного фиброза.

Ключевые слова: туберкулез, аденозиндезаминаза, 5'-нуклеотидаза, CD26, цитокины, мононуклеары

Адрес для переписки:

*Дьякова Марина Евгеньевна
ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии» Министерства
здравоохранения РФ
194064, Россия, Санкт-Петербург,
ул. Политехническая, 32.
Тел.: 8 (812) 297-86-31.
Факс: 8 (812) 297-16-26.
E-mail: marinadyakova@yandex.ru*

Address for correspondence:

*Dyakova Marina Ye.
St. Petersburg Research Institute of Phthysiopulmonology
194064, Russian Federation, St. Petersburg,
Polytechnicheskaya str., 32.
Phone: 7 (812) 297-86-31.
Fax: 7 (812) 297-16-26.
E-mail: marinadyakova@yandex.ru*

Образец цитирования:

*М.Е. Дьякова, В.Ю. Журавлев, Д.С. Эсмедляева, Т.Л. Перова,
«Ферменты пуринового метаболизма в иммунопатогенезе
фиброзно-кавернозного туберкулеза легких» // Медицинская
иммунология, 2016. Т. 18, № 1. С. 85-90.
doi: 10.15789/1563-0625-2016-1-85-90*

© Дьякова М.Е. и соавт., 2016

For citation:

*M.Ye. Dyakova, V.Yu. Zhuravlev, D.S. Esmedyaeva, T.L. Perova,
“Role of purine metabolism enzymes in immune pathogenesis of
fibro-cavernous pulmonary tuberculosis”, Medical Immunology
(Russia)/Meditinskaya Immunologiya, 2016, Vol. 18, no. 1,
pp. 85-90. doi: 10.15789/1563-0625-2016-1-85-90*

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2016-1-85-90>

ROLE OF PURINE METABOLISM ENZYMES IN IMMUNE PATHOGENESIS OF FIBRO-CAVERNOUS PULMONARY TUBERCULOSIS

Dyakova M.Ye., Zhuravlev V.Yu., Esmedlyayeva D.S., Perova T.L.

St. Petersburg Research Institute of the Phthisiopulmonology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Emergence and development of pulmonary tuberculosis is often accompanied by the signs of immune system dysfunction. The key enzymes of purine metabolism, e.g., adenosine deaminase (ADA and its isoforms, i.e. ADA1, ADA1 protein complex, and ADA-2), ecto-5'-nucleotidase (5'-NC) controlling adenosine levels, may play an important role in regulation of cell-mediated immunity. We have correlated the parameters of purine metabolism with cytokine production in patients with fibro-cavernous pulmonary tuberculosis (FCT) with a severe specific process. Our studies have revealed an association between cytokine production and purine metabolism indexes, thus reflecting an important role of the latter in immunopathogenesis of the hyperchronic specific disorder. It is mainly referred to adenosine deaminase (ADA1 and ADA2) which are antagonistic in regulation of IL-17 and IL-18. A significantly decreased activity of intracellular ADA1, lowered CD26 concentrations, with lacking intercorrelation, along with increased activity of ecto-ADA-2 is, generally, typical to patients with fibrous-cavernous tuberculosis, thus being a possible marker for prediction of unfavorable hyperchronic specific process, being consistent with functional depletion of immunocompetent cells. Lack of the ADA/ecto-peptidase complexes leads to an imbalance between adenosine supply and its deamination. Increased extracellular adenosine concentrations in the patients with severe specific processes may cause metabolic alterations of immunocompetent cells, thus complicating clinical course of the disease, e.g., contributing to enhancement and progression of pulmonary fibrosis.

Keywords: tuberculosis, adenosine deaminase, ecto-5'-nucleotidase, CD26, cytokines, mononuclear cells

Введение

Возникновение и развитие туберкулеза легких практически всегда сопровождается явлениями дисфункции со стороны иммунной системы. Ключевые ферменты пуринового метаболизма – аденозиндеаминаза (АДА и ее изоферменты – АДА-1 и АДА-2) и экто-5'-нуклеотидаза (5'-НК), контролирующие уровень аденозина, играют важную роль в регуляции клеточного иммунитета [7]. АДА-1 увеличивает пролиферацию CD4⁺T-клеток, стимулирует пролиферацию антиген-активированных Т-клеток, продуцирующих IFN γ [15]. АДА-1 – в комплексе с протеином, идентифицированная как дипептидилпептидаза IV (DPPIV), присутствует в качестве эктоэнзима на различных клетках [6]. Установлено, что DPPIV – активационный антиген CD26, способствующий регуляции продукции цитокинов за счет активации Т-лимфоцитов [10, 14]. Образование комплекса CD26 с АДА-1 на мембране Т-лимфоцитов индуцирует костимуляторный эффект в активации Т-клеток, что приводит к усилению продукции Th1-клеток и провоспалительных цитокинов [14]. АДА-2 увеличивает пролиферацию CD4⁺T-клеток, индуцирует дифференциацию моноцитов в макрофаги с последующей пролиферацией макрофагов. Уровень секреции АДА-2 макрофагами ингибирует IFN γ [15].

Важным антигеном иммунокомпетентных клеток является экто-5'-нуклеотидаза, регулируя их созревание и адгезию к эндотелию [12].

Ранее нами было показано, что при туберкулезе легких повышение активности АДА в сыворотке крови отражает выраженность угнетения клеточного звена иммунитета и может использоваться в качестве ориентировочного теста функционального состояния иммунной системы [2, 4].

Цель исследования – изучить взаимосвязь ферментов пуринового метаболизма с продукцией цитокинов для понимания их роли в иммунопатогенезе специфического процесса у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, как возможной модели неблагоприятного по прогнозу развития гиперхронического специфического процесса.

Материалы и методы

Обследован 21 больной фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с выраженным специфическим процессом (ФКТ) (16 мужчин и 5 женщин) в возрасте 22,0-62,0 лет (М-38,0) на фоне подготовке к этапу хирургического лечения. В референсную (контрольную) группу были включены 30 практически здоровых доноров с сопоставимыми характеристиками по полу

и возрасту. Активность АДА, 2-деоксиАДА в сыворотке крови и в лизатах мононуклеаров (мн), получаемых путем повторного замораживания и оттаивания, регистрировали методом G. Giusti (1974). По результатам их одновременного исследования рассчитывали активность изоферментов АДА-1 и АДА-2. Уровень 5'-НК в сыворотке крови, CD26 в сыворотке, мононуклеарах крови определяли иммуноферментным набором Elisa (Ecto NT5E, «USCN», Китай и Human sCD26 Platinum ELISA, «eBioscience», Австрия).

Концентрацию цитокинов (IL-10, IL-17, IL-18), IFN γ , TNF α в цельной крови, индуцированных туберкулином (PPD или туберкулин) и не стимулированных, определяли методом иммуноферментного анализа, используя тест-системы производства «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) в соответствии с инструкциями производителя. PPD является смесью более чем 200 белков *M. Tuberculosis* (Mtb) [1].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0. Метрические показатели представлялись в виде среднего и ошибки среднего ($X \pm m$), порядковые в виде минимум-максимум. Оценка достоверности различия метрических показателей проводилась с использованием непараметрического U-критерия Вилкоксона–Манна–Уитни, проверка значимости результатов ранговых коэффициентов корреляции Спирмена на основе статистики Стьюдента.

Результаты и обсуждение

У больных ФКТ, по сравнению с референсной группой, выявлены изменения показателей пуринового метаболизма. В сыворотке крови отмечен рост активности АДА ($20,6 \pm 2,28$ ед/л

против $14,1 \pm 0,24$ ед/л; $p = 0,0004$) за счет увеличения АДА-2 (экто-АДА-2; $17,5 \pm 1,99$ ед/л против $10,97 \pm 0,24$ ед/л; $p = 0,00005$) при снижении активности АДА-1 (экто-АДА-1; $3,09 \pm 0,63$ ед/л против $3,27 \pm 0,16$ ед/л; $p = 0,03$). И, как следствие этого, выявлено нарушение динамического равновесия изоферментного спектра АДА: снижение доли АДА-1 и рост АДА-2 ($15,28 \pm 2,94$ против $23,64 \pm 1,17$; $p = 0,00008$ и $84,72 \pm 2,94$ против $78,26 \pm 1,5$; $p = 0,002$ для АДА-1/АДА и АДА-2/АДА соответственно).

В мононуклеарах выявлено снижение активности АДА ($p = 0,002$) за счет уменьшения АДА-1мн ($p = 0,00004$) при сохранении в пределах референсного диапазона АДА-2мн (рис. 1.). Доля каждого изофермента в общей активности АДА в мононуклеарах не отличалась от референсных значений, что указывало на сохранение в них пуринового гомеостаза.

Уровень CD26 был снижен как в сыворотке ($467,4 \pm 88,0$ нг/мл против $710,0 \pm 59,6$ нг/мл; $p = 0,02$) (растворимая форма эктопептидазы), так и в мононуклеарах ($4,6 \pm 1,2$ нг/ 10^6 против $20,56 \pm 4,2$ нг/ 10^6 ; $p = 0,0004$). Напротив, уровень другой эктопептидазы – 5'-НК – превышал референсный диапазон в 4,1 раза ($0,91 \pm 0,20$ нг/мл против $0,23 \pm 0,09$ нг/мл; $p = 0,01$).

АДА-2 экспрессируется моноцитами/макрофагами в ответ на инвазию патогенов (Mtb) в места с высокой концентрацией аденозина и низким рН [15]. У больных ФКТ по отсутствию связей между показателями АДА сыворотки и мононуклеаров можно предположить, что рост активности внеклеточной АДА-2 происходит вследствие разрушения (лизиса) макрофагов.

Установленная у больных ФКТ отрицательная взаимосвязь между CD26 сыворотки и мо-

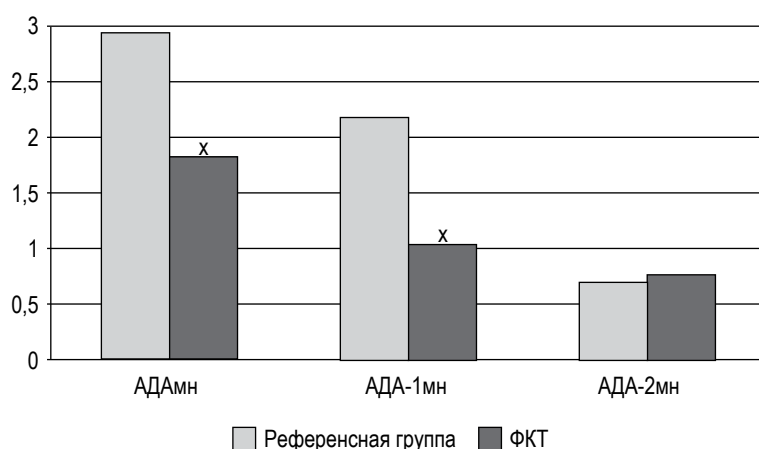


Рисунок 1. Показатели внутриклеточной активности аденозиндеаминазы у больных ФКТ

Примечание. x – значимое отличие от референсной группы.

нонуклеаров ($r = -0,48$, $p = 0,04$) может свидетельствовать о возможности происхождения растворимой формы эктопептидазы вследствие секреции из мононуклеаров, так как появление растворимой формы CD26 может быть частично связано с протеолитическим расщеплением и/или секрецией клеточной CD26 [8].

Проведенный корреляционный анализ не выявил ассоциаций между активностью АДА и уровнем эктопептидаз, но у больных ФКТ зарегистрировано снижение активности АДА-1 сыворотки (экто-АДА-1). CD26 – сенсор экто-АДА, экспрессируемой из клетки или освобождаемой после гибели клетки. Возможно, при ФКТ именно после гибели (лизиса) клеток появилась экто-АДА-1, которая могла образовать комплекс с CD26, образование которого может индуцировать костимуляторный ответ в активации Т-клеток, независимо от энзиматической активности [13, 14].

Показатели пуринового метаболизма были сопоставлены с продукцией цитокинов. Полученные результаты свидетельствуют о разнонаправленной спонтанной продукции цитокинов, участвующих в запуске и контроле воспалительных и клеточно-опосредованных иммунных реакций: повышение секреции IL-18 ($90,0 \pm 7,1$ пг/мл против $56,9 \pm 13,7$ пг/мл; $p = 0,0015$) наряду со снижением уровня TNF α ($2,66 \pm 1,41$ пг/мл против $11,24 \pm 2,5$ пг/мл; $p = 0,04$) и сохранением в пределах референсного диапазона продукции IL-17 и IFN γ . Уровень базальной продукции иммуносупрессорного цитокина IL-10 был аналогичен таковому в референсной группе. Интенсивность секреции провоспалительных цитокинов (рис. 2), индуцированных специфическим антигеном PPD, также была разнонаправленной: отмечен рост IFN γ ($p = 0,001$) и IL-18 ($p = 0,0001$) наряду со снижением уровня TNF α ($p = 0,048$)

и сохранением продукции IL-17 в пределах референсных величин из-за большой вариабельности индивидуальных значений. А уровень секреции противовоспалительного и иммуносупрессорного цитокина IL-10 был снижен ($p = 0,0028$).

Выявленная нами у больных ФКТ усиленная секреция IFN γ , индуцированная PPD может свидетельствовать о сохранении при наличии гиперхронического течения специфического процесса выраженного клеточного специфического ответа. При проведении корреляционного анализа выявлена положительная связь между разнонаправленными уровнями IFN γ и TNF α , стимулированными туберкулином ($r = 0,67$; $p = 0,05$), иллюстрирующая синергичную продукцию данных цитокинов, необходимую для контроля Mtb [9]. При этом не выявлена взаимосвязь между повышенной продукцией IFN γ и IL-18, плейотропным провоспалительным цитокином, стимулирующим продукцию IFN γ [5]. Способность IL-17 индуцировать секрецию IFN γ подтверждает корреляция между данными цитокинами при индукции PPD ($r = 0,7$; $p = 0,05$). Выявленные ассоциации между индуцированной PPD продукцией иммуносупрессорного цитокина IL-10 и провоспалительных, иммунорегуляторных цитокинов IL-18, TNF α ($r = 0,68$; $p = 0,04$ и $r = 0,74$; $p = 0,037$ соответственно) можно охарактеризовать как баланс про- и противовоспалительных цитокинов. При этом IL-18 обладает как про-, так и противовоспалительной активностью [5]. IL-10 ингибирует экспрессию провоспалительных цитокинов, в частности TNF α [9]. Дефицит продукции TNF α может обуславливать функциональную инертность иммуноцитов и, как следствие, хронизацию, прогрессирование и неблагоприятное течение туберкулезного процесса [3].

При проведении корреляционного анализа выявлена ассоциированность показателей пу-

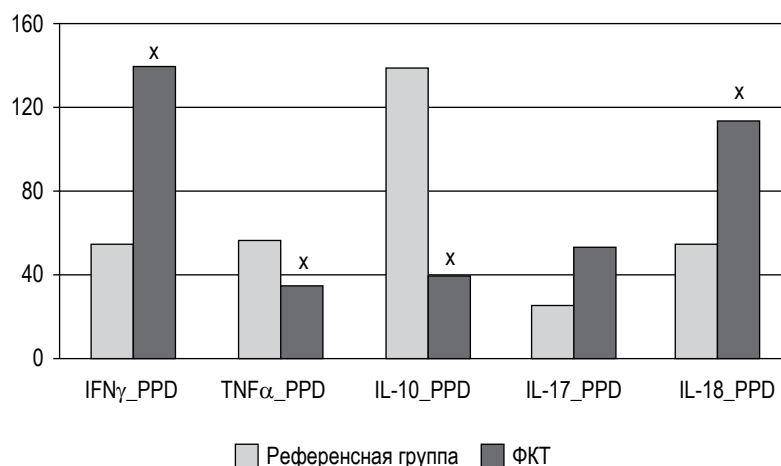


Рисунок 2. Концентрация цитокинов, индуцированных PPD у больных ФКТ

Примечание. x – значимое отличие от референсной группы.

ТАБЛИЦА 1. РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА МЕЖДУ ФЕРМЕНТАМИ ПУРИНОВОГО МЕТАБОЛИЗМА И ПРОДУКЦИЕЙ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ ФКТ

Пары признаков		Коэффициент, значимость корреляций
АДА-1	TNF α _PPD	r = 0,62; p = 0,04
	IL-18	r = -0,77; p = 0,027
АДА-2	IL-10	r = -0,78; p = 0,008
АДА-2/АДА	IL-18	r = 0,90; p = 0,002
АДА-2мн	IL-17_PPD	r = -0,82; p = 0,007
АДА-1мн/ АДАмн	IL-17_PPD	r = 0,86; p = 0,0027
CD26	IFN γ _PPD	r = -0,61; p = 0,048
5'-НК	IL-10	r = -0,68; p = 0,03

ринового метаболизма с продукцией цитокинов (табл. 1). АДА обладает костимуляторным эффектом благодаря способности позитивно регулировать продукцию Th1-цитокинов, в частности TNF α [14]. Снижение активности АДА-1 приводит к росту аденозина, который ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов (TNF α), но индуцирует секрецию IL-10 [11]. АДА-2 экспрессируется моноцитами в сторону повышения аденозина и у больных ФКТ отмечен рост активности АДА-2, которая дезаминирует внеклеточный аденозин, что, вероятно, и объясняет обратную связь АДА-2 и IL-10. Интересно отметить разнонаправленность корреляций между провоспалительными цитокинами (IL-17 и IL-18) и АДА-1 и АДА-2, т.е. лимфоцитарного и моноцитарного звена иммунитета. АДА-1 позитивно регулирует IL-17 (Th17), а АДА-2 – IL-18 (Th1-путь иммунного ответа). Значительный рост АДА-2 согласуется с активностью процесса, а IL-18 может выступать в качестве патогенети-

ческого фактора в формировании заболеваний, сопровождающихся острым и хроническим воспалением [5]. Выявленная обратная корреляция между индуцированной PPD продукцией IFN γ и уровнем CD26 иллюстрирует способность IFN γ регулировать экспрессию CD26 и функцию DPPIV [6]. Принимая во внимание полученную обратную связь между уровнем 5'-НК и продукцией IL-10, можно предположить недостаточность концентрации аденозина для усиления продукции данного иммуносупрессорного цитокина.

Выявленные корреляционные связи между продукцией цитокинов и показателями пуринового метаболизма отражают важную роль последних в иммунопатогенезе гиперхронического специфического процесса. Главным образом это относится к аденозиндезаминазе: АДА-1 и АДА-2 являются антагонистами в регулировании IL-17 и IL-18; АДА-1 регулирует Th1- и Th17-, а АДА-2 – Th1- и Th2-пути иммунного ответа.

Отмеченное значимое снижение активности внутриклеточной АДА-1, концентрации CD26 и отсутствие ассоциации между ними, наряду с ростом активности экто-АДА-2, в целом характерно для больных ФКТ, как возможной модели неблагоприятного по прогнозу развития гиперхронического специфического процесса и согласуется с функциональным истощением иммунокомпетентных клеток. Отсутствие комплексов АДА с эктопептидазами (CD26 и 5'-НК) приводит к дисбалансу между поступлением аденозина и его дезаминированием. Увеличение концентрации внеклеточного аденозина при выраженном специфическом процессе может нарушать метаболизм иммунокомпетентных клеток, усугублять течение патологического процесса, в том числе способствуя усилению и прогрессированию легочного фиброза.

Список литературы / References

1. Кисина Т.Е., Фрейдлин И.С., Кноринг Б.Е., Басек Т.С., Елькин А.В. Особенности специфического иммунного ответа у отдельных больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // Медицинская иммунология, 2006. Т. 8, № 4. С. 501-510. [Kissina T.E., Freidlin I.S., Knoring B.E., Basek T.S., Elkin A.B. Features of specific immune response in the patients with fibrous/cavernous tuberculosis of lungs. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2006, Vol. 8, no. 4, pp. 501-510. doi: 10.15789/1563-0625-2006-4-501-510 (In Russ.)]
2. Кноринг Б.Е., Титаренко О.Т., Сахарова И.Я., Дьякова М.Е., Логинова Г.П. Взаимосвязь продукции цитокинов и активности аденозиндезаминазы при туберкулезе легких // Проблемы туберкулеза и болезни легких, 2000. № 3. С. 38-41. [Knoring B.E., Titarenko O.T., Sakharova I.Ya., Dyakova M.Ye., Loginova G.P. Correlation of cytokine production and activity of adenosine deaminase in pulmonary tuberculosis. *Problemy tuberkuleza i bolezni legkikh = Problems of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, no. 3, pp. 38-41. (In Russ.)]
3. Новицкий В.В., Уразова О.И., Стрелис А.К., Воронкова О.В., Сеницына В.А., Пирогова Н.П., Филинчук О.В., Земляная Н.А., Перевозчикова Т.В., Шилько Т.А., Есимова И.Е., Рябова Е.А. Мононуклеарные клетки периферической крови у больных лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым туберкулезом легких // Вестник Российской АМН, 2006. № 2. С. 30-35. [Novitsky V.V., Urazova O.I., Strelis A.K., Voronkova O.V., Sinitsina V.A., Pirogova N.P., Filinyuk O.V., Zemlyanaya N.A., Perevozchikova T.V., Shilko T.A., Yesimova I.Ye., Ryabova Ye.A. Peripheral blood mononuclear leucocytes in patients with drug-sensitive and drug-

resistant pulmonary tuberculosis. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh Nauk = Bulletin of the Russian Academy of Sciences*, 2006, no. 2, pp. 30-35. (In Russ.)]

4. Титаренко О.Т., Дьякова М.Е., Перова Т.Л., Ряснянская Т.Б. Активность аденозиндеаминазы и ее изоферментов у больных с различными формами туберкулеза // Проблемы туберкулеза и болезни легких, 2002. № 3. С. 43-45. [Titarenko O.T., Dyakova M.E., Perova T.L., Rysnyanskaya T.B. Activity of adenosine deaminase and its isoenzymes in patients with different forms of tuberculosis. *Problemy tuberkuleza i bolezni legkikh = Problems of Tuberculosis and Lung Disease*, 2002, no. 3, pp. 43-45. (In Russ.)]

5. Якушенко Е.В., Лопатникова Ю.А., Сенников С.В. Интерлейкин-18 и его роль в иммунном ответе // Медицинская иммунология, 2005. Т. 7, № 4. С. 355-364. [Yakushenko E.V., Lopatnikova Yu.A., Sennikov S.V. IL-18 and immunity. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2005, Vol. 17, no. 4, pp. 355-364. doi: 10.15789/1563-0625-2005-4-355-364 (In Russ.)]

6. Cordero O.J., Salgado F.J., Fernández-Alonso C.M., Herrera C., Lluís C., Franco R., Nogueira M. Cytokines regulate membrane adenosine deaminase on human activated lymphocytes. *J. of Leuk. Biol.*, 2001, Vol. 70, pp. 920-930.

7. Eckle T., Koeppen M., Eltzsching H.K. Role of extracellular adenosine in acute lung injury. *Physiology*, 2009, Vol. 24, no. 5, pp. 298-306.

8. Erić-Nikolić A.I., Matić I.Z., Dorđević M., Milovanović Z., Marković I., Džodić R., Inić M., Srdić-Rajić T., Jevrić M., Gavrilović D., Cordero O.J., Juranić Z.D. Serum DPPIV activity and CD26 expression on lymphocytes in patients with benign or malignant breast tumors. *Immunobiology*, 2011, Vol. 216, pp. 942-946.

9. Etna M.P., Giacomini E., Severa M., Coccia E.M. Pro- and anti-inflammatory cytokines in tuberculosis: a two-edged sword in TB pathogenesis. *Seminars in Immunology*, 2014, Vol. 26, pp. 543-551.

10. Gorrell M.D., Gysbers V., McCaughan W. CD 26: a multifunctional integral membrane and secreted protein of activated lymphocytes. *Scand. J. Immunol.*, 2001, Vol. 54, pp. 249-264.

11. Hasko G., Cronstein B.N. Adenosine: an endogenous regulator of innate immunity. *Trends Immunol.*, 2004, Vol. 25, pp. 33-39.

12. Hunsucker S.A., Mitchell B.S., Sychala J. The 50-nucleotidases as regulators of nucleotide and drug metabolism. *Pharmacol. Ther.*, 2005, Vol. 107, pp. 1-30.

13. Martin M., Huguet J., Centelles J., Franco R.: Expression of ecto-adenosine deaminase and CD26 in human T cells triggered by the TCR-CD3 complex. Possible role of adenosine deaminase as costimulatory molecule. *J. Immunol.*, 1995, Vol. 155, pp. 4630-4643.

14. Pacheco R., Martinez-Navio J.M., Lejeune M., Climent N., Oliva H., Gatell J.M., Gallart T., Mallol J., Lluís C., Franco R. CD26, adenosine deaminase, and adenosine receptors mediate costimulatory signals in the immunological synapse. *PNAS*, 2005, Vol. 102, no. 27, pp. 9583-9588.

15. Zavialov A.V., Gracia E., Gleichenhäus 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. of Leukocyte Biology*, 2010, Vol. 88, no. 2, pp. 279-290.

Авторы:

Дьякова М.Е. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории патогенетической диагностики ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Журавлев В.Ю. — к.м.н., руководитель отдела лабораторной диагностики ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Эсмедляева Д.С. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории патогенетической диагностики ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Перова Т.Л. — научный сотрудник лаборатории патогенетической диагностики ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Dyakova M.Ye., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Pathogenetic Diagnostics, St. Petersburg Research Institute of Phthysiopulmonology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

Zhuravlev V.Yu., PhD (Medicine), Head, Department of Laboratory Diagnostics, St. Petersburg Research Institute of Phthysiopulmonology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

Esmedlyeva D.S., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Pathogenetic Diagnostics, St. Petersburg Research Institute of Phthysiopulmonology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

Perova T.L., Research Associate, Laboratory of Pathogenetic Diagnostics, St. Petersburg Research Institute of Phthysiopulmonology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 10.08.2015

Отправлена на доработку 07.09.2015

Принята к печати 21.09.2015

Received 10.08.2015

Revision received 07.09.2015

Accepted 21.09.2015