

ЭКСПРЕССИЯ ЭКТОНУКЛЕОТИДАЗ CD39 И CD73 В ПОПУЛЯЦИЯХ CD4⁺ ЛИМФОЦИТОВ У УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ

Радыгина Т.В.¹, Купцова Д.Г.¹, Петричук С.В.¹, Семикина Е.Л.^{1,2},
Фисенко А.П.¹

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Резюме. Пуриnergическая система играет важную роль в регуляции функционирования иммунной системы. Внеклеточный АТФ относится к неинфекционным сигналам опасности (DAMP), обладает провоспалительным эффектом и модулирует иммунный ответ. Конечный продукт расщепления АТФ – аденозин играет важную роль в ограничении воспалительного ответа. Активность экзонуклеотидаз CD39 и CD73 обеспечивает баланс АТФ и аденозина в очаге воспаления. Экспрессия CD39 и CD73 характеризуется большой вариабельностью. По данным литературы, исследования проводились либо на трансгенных мышах, либо с участием взрослых здоровых доноров. Количество клеток, экспрессирующих CD39 и CD73, в популяциях Т-лимфоцитов у здоровых детей не проводилось. Цель – изучить особенности экспрессии CD39 и CD73 в различных субпопуляциях CD4⁺ лимфоцитов у условно здоровых детей разного возраста.

Обследовано 45 условно здоровых детей в возрасте от 3,7 до 17,5 (Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}) – 12,4 (10-16,1)) лет. Оценку количества CD4⁺ клеток, количество регуляторных Т-лимфоцитов (Treg – CD4⁺CD25^{high}CD127^{low}), активированных Т-хелперов (Tact – CD4⁺CD25⁺CD127^{high}) и Th17-лимфоцитов (CD4⁺CD161⁺CD3⁺), экспрессирующих CD39 и CD73, проводили методом проточной цитометрии.

Количество клеток, экспрессирующих CD39 и CD73, зависит от конкретной субпопуляции. Наибольшее количество CD39⁺ клеток наблюдалось в Treg, а наибольшее количество CD73⁺ клеток – в Tact. В Th17-лимфоцитах достоверной разницы между количеством клеток, экспрессирующих CD39 и CD73, выявлено не было. Показано увеличение относительного количества Th17-клеток, экспрессирующих CD73, и снижение относительного количества Tact, экспрессирующих CD39 с возрастом. Отмечено, что относительное и абсолютное количество CD39⁺Th17-клеток, относящихся к супрессорной субпопуляции, с возрастом снижалось, так же как и общее количество Treg клеток. Для Treg,

Адрес для переписки:

Радыгина Татьяна Вячеславовна
ФГАУ «Национальный медицинский
исследовательский центр здоровья детей»
Министерства здравоохранения РФ
119991, Россия, Москва, Ломоносовский пр., 2, стр. 1
Тел: 8 (499) 134-13-98.
Факс: 8 (499) 134-70-01.
E-mail: radigina.tv@nczd.ru

Address for correspondence:

Radygina Tatyana V.
National Medical Research Center of Children's Health
119991, Russian Federation, Lomonosovskiy ave., 2, bldg 1.
Phone: 7 (499) 134-13-98.
Fax: 7 (499) 134-70-01.
E-mail: radigina.tv@nczd.ru

Образец цитирования:

Т.В. Радыгина, Д.Г. Купцова, С.В. Петричук,
Е.Л. Семикина, А.П. Фисенко «Экспрессия
эктонуклеотидаз CD39 и CD73 в популяциях
CD4⁺ лимфоцитов у условно здоровых детей»
// Российский иммунологический журнал, 2022. Т. 25,
№ 3. С. 283-290. doi: 10.46235/1028-7221-1155-EOC
© Радыгина Т.В. и соавт., 2022

For citation:

T.V. Radygina, D.G. Kuptsova, S.V. Petrichuk, E.L. Semikina,
A.P. Fisenko "Expression of CD39 and CD73 ectonucleotidases
in CD4⁺ lymphocyte populations in healthy children", Russian
Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii
Zhurnal, 2022, Vol. 25, no. 3, pp. 283-290.
doi: 10.46235/1028-7221-1155-EOC
DOI: 10.46235/1028-7221-1155-EOC

CD39⁺Treg, CD73⁺Treg, CD39⁺Th17 выявлено снижение абсолютных показателей с возрастом, что согласуется с возрастной динамикой снижения абсолютного количества лимфоцитов и CD4⁺ клеток.

Полученные данные об особенностях экспрессии эктонуклеотидаз в функционально различных популяциях CD4⁺ лимфоцитов важно учитывать при исследовании детей разных возрастных групп с иммуноопосредованными заболеваниями.

Ключевые слова: популяции лимфоцитов, CD4⁺ лимфоциты, Treg, Th17, Tact, CD39, CD73, дети

EXPRESSION OF CD39 AND CD73 ECTONUCLEOTIDASES IN CD4⁺ LYMPHOCYTE POPULATIONS IN HEALTHY CHILDREN

Radygina T.V.^a, Kuptsova D.G.^a, Petrichuk S.V.^a, Semikina E.L.^{a,b}, Fisenko A.P.^a

^a National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

^b I. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract. Purinergic system plays an important role in functional regulation of immune system. Extracellular ATP belongs to non-infectious danger signals (DAMP), has a pro-inflammatory effect and modulates the immune response. The end product of ATP breakdown, adenosine, plays an important role in limiting the inflammatory response. The activity of ectonucleotidase CD39 and CD73 supports the balance of ATP and adenosine at the site of inflammation. CD39 and CD73 expression is characterized by high variability. From the literature data, appropriate studies were carried out either in transgenic mice, or with adult healthy donors. The number of cells expressing CD39 and CD73 in T lymphocyte populations has not been evaluated in healthy children. Hence, our aim was to study the features of CD39 and CD73 expression in various subpopulations of CD4⁺ lymphocytes in apparently healthy children of different ages.

We examined 45 healthy children aged 3.7 to 17.5 years (Me (Q_{0.25}-Q_{0.75}) – 12.4 (10-16.1)). The numbers of CD4⁺ cells, regulatory T lymphocytes (Treg – CD4⁺CD25^{high}CD127^{low}), activated T helpers (Tact – CD4⁺CD25⁺CD127^{high}), and Th17 lymphocytes (CD4⁺CD161⁺CD3⁺) expressing CD39 and CD73 were evaluated by the flow cytometry.

The number of cells expressing CD39 and CD73 depends on specific cell subpopulation. The highest content of CD39⁺ cells was observed in Tregs, and maximal amounts of CD73⁺ cells were found among Tact subset. In the Th17 lymphocyte subpopulation, there was no significant difference between the number of cells expressing CD39 and CD73. E have also shown an increase in the relative number of Th17 cells expressing CD73, along with age-dependent decrease in the relative number of Tact cells expressing CD39. An age-dependent decrease in absolute values with age was revealed for Treg, CD39⁺Treg, CD73⁺Treg, CD39⁺Th17, thus being consistent with age-related decrease in absolute numbers of lymphocytes and CD4⁺ cells.

The obtained data concerning specific pattern of ectonucleotidases expression in functionally different populations of CD4⁺ lymphocytes should be taken into account when studying children with immune-mediated diseases from different age groups.

Keywords: lymphocyte subsets, CD4⁺, Treg, Th17, Tact, CD39, CD73, children

Введение

В последнее десятилетие интенсивно изучается пуриnergическая система регуляции иммунной системы. Пуриnergическая система оказывает существенное влияние на межклеточные взаимодействия, секрецию цитокинов и хемокинов, образование активных форм кислорода, шеддинг поверхностных антигенов, осуществляя таким образом точную «настройку» иммунной систе-

мы [4]. АТФ и аденозин являются пуриnergическими медиаторами, которые высвобождаются во внеклеточное пространство в ответ на разного рода нарушения, в том числе метаболические, и действуют как сенсорные и эфферентные сигналы для формирования иммунных ответов [13, 14, 15]. Молекула АТФ в зависимости от концентрации может действовать как иммуностимулятор и как иммунодепрессант, в то же время аденозин

выполняет только функцию иммуносупрессора. Практически все иммунные клетки экспрессируют рецепторы P2 и P1, с которыми взаимодействуют АТФ и аденозин соответственно. Таким образом, пуринергическая система участвует в регуляции всех звеньев иммунной системы [8].

Ключевыми молекулами пуринергической системы регуляции являются эктонуклеотидазы CD39 и CD73 – ферменты, под действием которых АТФ в ходе последовательных реакций гидролизует до аденозина. После высвобождения АТФ во внеклеточное пространство CD39 (экто-нуклеозидтрифосфатдифосфогидролаза 1, E-NTPDase1) превращает АТФ в АМР, а затем CD73 (экто-5'-нуклеотидаза, Ecto5'NTase) дефосфорилирует АМР в аденозин. Экспрессия CD39 и CD73 на лимфоцитах претерпевает динамические изменения при различных патологических процессах: инфекции, СПИД, аутоиммунные заболевания, атеросклероз, ишемически-реперфузионное повреждение, онкологические заболевания [5, 6, 10, 12].

В последние годы большое внимание уделяется изучению экспрессии эктонуклеотидаз при патологических состояниях, но работ, посвященных изучению CD39 и CD73 у здоровых людей, крайне мало. Так было показано, что у взрослых доноров CD39 конститутивно экспрессируется на более чем 90% В-клеток, более 90% моноцитов, на 20-30% CD4⁺Т-клеток (включая Т-клетки памяти и Treg), менее 5% CD8⁺Т-клеток и на 2-5% NK-клеток. CD73 экспрессируется на 75% В-клеток, 50% CD8⁺Т-клеток, 10% CD4⁺Т-клеток и 2-5% NK-клеток [11]. Показано также, что В-клетки, Treg, Th17-клетки, NK-клетки и супрессорные клетки миелоидного происхождения могут коэкспрессировать CD39 и CD73 [3]. Описано, что экспрессия CD39 и CD73 у взрослых зависит от популяции Т-лимфоцитов и от возраста человека [1]. Например, количество клеток, экспрессирующих CD73 на лимфоцитах снижается с возрастом [9]. Исследования по изучению количества клеток, экспрессирующих CD39 и CD73 у здоровых детей, не проводились. В связи с этим **цель настоящего исследования** – изучить особенности экспрессии CD39 и CD73 в различных субпопуляциях CD4⁺ лимфоцитов у условно здоровых детей разного возраста.

Материалы и методы

Было обследовано 45 условно здоровых детей в возрасте 12,4 (10-16,1) лет. Критериями исключения являлись: наличие в стандартном клиническом и/или биохимическом лабораторном ис-

следовании результатов, выходящих за диапазон референсных значений; наличие каких-либо острых состояний или обострения хронических; наличие в анамнезе травм, аутоиммунных, онкологических и психических заболеваний.

Обследование пациентов проводилось согласно этическим нормам и регулирующим документам Российской Федерации. Исследование получило одобрение локального этического комитета. Перед исследованием было получено информированное согласие родителей в соответствии с Хельсинкской декларацией. Образцы венозной крови для иммунологических тестов получали путем забора из локтевой вены натошак в пробирки BD Vacutainer® с антикоагулянтом К₂ЭДТА.

Иммунофенотипирование лимфоцитов и оценка количества клеток, экспрессирующих рецепторы пуринергического сигналинга (CD39 и CD73), в популяциях Т-клеток проводили методом проточной лазерной цитофлуориметрии (Novocyte, ACEA Biosciences, США). Использовали панель моноклональных антител, конъюгированных с различными флуорохромами: CD4-FITC (cat. A07750, Beckman Coulter, США), CD127-PE (cat. IM 10980U, Beckman Coulter, США), CD25-PC7 (cat. A52882, Beckman Coulter, США), CD161-PE (cat. IM 3450, Beckman Coulter, США), CD3-PC5 (cat. A07749, Beckman Coulter, США), CD39-APC-Cy7 (Clone A1, cat. RT2241130 Sony Biotechnology, США), CD73-APC-Cy7 (Clone AD2, cat. RT2320110, Sony Biotechnology, США). Количество клеток с CD39⁺ и CD73⁺ в регуляторных Т-клетках (CD4⁺CD25^{high}CD127^{low}), активированных Т-хелперах (Tact – CD4⁺CD25⁺CD127^{high}), Th17-лимфоцитах (CD4⁺CD161⁺CD3⁺) оценивали с помощью пошагового гейтирования. Тактика гейтирования для выделения Treg и Tact, несущих CD39 и CD73, следующая: 1 – выделение «лимфоидного» региона по параметрам прямого (FSC) и бокового (SSC) светорассеяния; 2 – выделение CD4 позитивных лимфоцитов; 3 – выделение Treg по маркерам (CD4⁺CD25^{high}CD127^{low}); 4 – выделение Tact по маркерам (CD4⁺CD25^{high}CD127^{high}); 5 – далее в составе выделенных регионов оценивался процент клеток, экспрессирующих CD39 и CD73: субпопуляции CD39⁺Treg, CD73⁺Treg, CD39⁺Tact, CD73⁺Tact.

Тактика гейтирования для выделения Th17, несущих CD39 и CD73, следующая: 1 – выделение «лимфоидного» региона по параметрам прямого (FSC) и бокового (SSC) светорассеяния; 2 – выделение двойной позитивной популяции по маркерам CD3 и CD4; 3 – выделение Th17-популяции (CD3⁺CD4⁺CD161⁺); 4 – далее в со-

стае выделенных регионов оценивался процент клеток, экспрессирующих CD39 и CD73: субпопуляции CD39⁺Th17, CD73⁺Th17.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica 7.0 (StatSoft, США). Описательная статистика количественных признаков представлена в формате: медиана (нижние и верхние квартили) – Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}). Достоверность различий между группами оценивали с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Для выявления связи между исследованными показателями и возрастом использовали коэффициент корреляции Пирсона (r). Статистически значимыми считали различия при p < 0,05.

Результаты и обсуждение

Было проанализировано количество клеток, экспрессирующих CD39⁺ и CD73⁺ в популяциях Т-лимфоцитов у детей. Наибольшее количество CD39⁺ отмечалось в популяции Treg и колебалось от 19% до 49%. Зарубежными авторами было показано, что у взрослых здоровых доноров этот показатель варьировал от 10% до 60% [7]. Относительное количество клеток, несущих CD73, в популяции Tact у обследованных детей составляло от 7% до 35%. Сравнение популяций лимфоцитов, несущих CD39 и CD73, показало, что

наибольший процент CD39⁺ клеток наблюдался в Treg, а в Tact наоборот количество клеток с CD73⁺ достоверно превалировало над CD39⁺ (табл. 1, рис. 1). Что касается популяции Th17-лимфоцитов, то достоверной разницы между количеством клеток, экспрессирующих CD39 и CD73 выявлено не было.

Корреляционный анализ зависимости популяций Т-лимфоцитов от возраста показал, что относительное количество Treg не зависело от возраста (r = -0,15; p = 0,328), а абсолютное количество Treg снижалось с возрастом (r = -0,45; p = 0,002). Относительное количество Th17 с возрастом увеличивалось (r = 0,47; p = 0,002), при этом абсолютное количество от возраста не зависело (r = -0,06; p = 0,708). Что касается активированных Т-хелперов, то относительное (r = 0,86; p = 0,000) и абсолютное (r = 0,63; p = 0,000) их количество увеличивалось с возрастом. Представленные результаты согласуются с ранее полученными данными в более широком возрастном диапазоне [2].

Получены различия в возрастной динамике содержания малых популяций лимфоцитов (Treg, Th17, Tact) и клеток, экспрессирующих CD39 и CD73. Так, относительное количество CD39⁺Treg не изменялось с возрастом, так же как и общее количество Treg, при этом относительное коли-

ТАБЛИЦА 1. ОТНОСИТЕЛЬНОЕ И АБСОЛЮТНОЕ КОЛИЧЕСТВО КЛЕТОК, ЭКСПРЕССИРУЮЩИХ ЭКТОНУКЛЕОТИДАЗЫ CD39 И CD73 В ПОПУЛЯЦИЯХ Т-ЛИМФОЦИТОВ У УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. RELATIVE NUMBER AND ABSOLUTE COUNT OF CELLS EXPRESSING CD39 AND CD73 ECTONUCLEOTIDASES IN POPULATIONS OF T LYMPHOCYTES IN HEALTHY CHILDREN, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Популяции Populations	Ферменты Enzymes		p
	CD39	CD73	
% от Treg % from Treg	34,2 (27,2-39,1)	8,7 (6,9-12,5)	0,000
Treg, кл/мкл Treg cells/μl	26,5 (18,2-30,9)	7,3 (3,1-9,7)	0,000
% от Tact % from Tact	5 (4,4-7,6)	17,6 (11,9-21,5)	0,000
Tact, кл/мкл Tact cells/μl	6,8 (5,5-8,8)	23,5 (13,7-31,5)	0,000
% от Th17 % from Th17	9,7 (8,6-12,1)	10,2 (7,3-14,4)	1,000
Th17, кл/мкл Th17, cells/μL	12,2 (11,4-14,4)	12,7 (8,6-17,6)	0,900

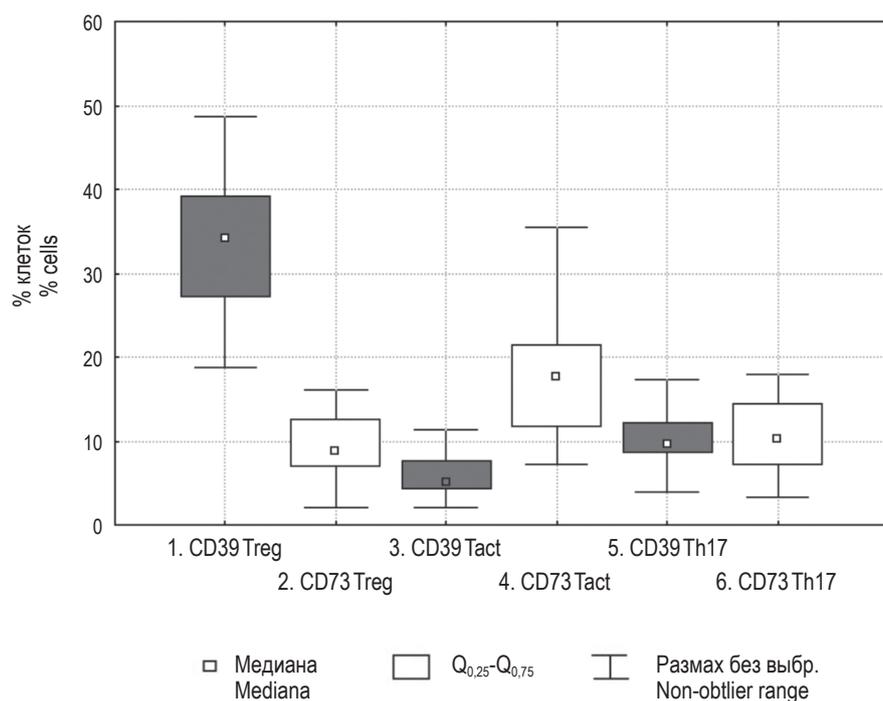


Рисунок 1. Относительное количество клеток, экспрессирующих CD39 и CD73, в популяциях Treg, Tact, Th17
 Figure 1. Relative number of cells expressing CD39 and CD73 in Treg, Tact, Th17 populations

ТАБЛИЦА 2. ЗАВИСИМОСТЬ ЭКСПРЕССИИ CD39 И CD73 ОТ ВОЗРАСТА В ПОПУЛЯЦИЯХ Т-КЛЕТОК У УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ (ПО ПРОЦЕНТАМ И АБСОЛЮТНЫМ ПОКАЗАТЕЛЯМ)

TABLE 2. DEPENDENCE OF CD39 AND CD73 EXPRESSION FROM AGE IN T CELL POPULATIONS IN HEALTHY CHILDREN (BY PERCENTAGE AND ABSOLUTE COUNT)

Популяции Populations	Возраст Age	Фермент Enzymes	
		CD39	CD73
Относительное количество, % Relative numbers, %			
Treg	$r = -0,15; p = 0,328$	$r = 0,16; p = 0,290$	$r = -0,51; p = 0,000$
Th17	$r = 0,47; p = 0,002$	$r = -0,40; p = 0,006$	$r = 0,42; p = 0,004$
Tact	$r = 0,86; p = 0,000$	$r = -0,49; p = 0,000$	$r = 0,16; p = 0,294$
Абсолютное количество, кл/мкл Abs, cells/μL			
Treg	$r = -0,45; p = 0,002$	$r = -0,44; p = 0,002$	$r = -0,67; p = 0,000$
Th17	$r = -0,06; p = 0,708$	$r = -0,44; p = 0,003$	$r = 0,35; p = 0,190$
Tact	$r = 0,63; p = 0,000$	$r = -0,13; p = 0,391$	$r = 0,47; p = 0,001$

чество CD73⁺Treg достоверно снижалось с возрастом (табл. 2).

Абсолютное количество клеток CD39⁺Treg и CD73⁺Treg достоверно снижалось с возрастом, так же как и абсолютное количество Treg. Для популяции Th17 получено, что относительное количество CD73⁺Th17 с возрастом увеличивалось, повторяя возрастную динамику общей популяции Th17, а относительное количество CD39⁺Th17 с возрастом снижалось. Интересно отметить, что популяция Th17, экспрессирующая эктонуклеотидазу CD39, относится к супрессорной субпопуляции – supTh17; снижение с возрастом уровня клеток этой субпопуляции согласуется с возрастной динамикой снижения уровня Treg. Для большинства исследованных субпопуляций (Treg, CD39⁺Treg, CD73⁺Treg, CD39⁺Th17) выявлена динамика умеренного снижения абсолютных чисел с возрастом, что согласуется с известной возрастной динамикой снижения абсолютного уровня всех лимфоцитов и CD4⁺ в том числе. В связи с этим мы предполагаем, что анализ абсолютных чисел имеет меньшее значение по сравнению с относительными показателями, которые позволяют оценивать равновесие субпопуляций. Возрастная динамика повышения абсолютных чисел CD73⁺Tact и всей популяции Tact

отличалась от других субпопуляций лимфоцитов, что вызывает определенный интерес для дальнейшего изучения.

Заключение

Оценка количества клеток малых популяций CD4⁺ лимфоцитов, экспрессирующих эктонуклеотидазы CD39 и CD73, показала, что уровень экспрессии зависит от конкретной субпопуляции клеток. Наибольшее количество клеток, несущих CD39, наблюдалось в популяции Treg, а наибольшее количество клеток, несущих CD73 – в популяции Tact, что отражает особенности пуринергической регуляции данных популяций. У детей, так же как и у взрослых, наблюдается большая вариабельность показателей, однако для ряда поверхностных маркеров показана существенная возрастная динамика. Наиболее выраженными изменениями с возрастом являются увеличение относительного количества Th17-клеток, экспрессирующих CD73, и снижение относительного количества Th17 и Tact, экспрессирующих CD39. Описанные особенности эктонуклеотидаз на малых популяциях CD4⁺ лимфоцитов должны учитываться при проведении исследований у детей разных возрастных групп с иммуноопосредованными заболеваниями.

Список литературы / References

1. Головкин А.С., Серебрякова М.К., Жидулева Е.В., Муртазалиева П.М., Титов В.А., Иртюга О.Б., Моисеева О.М., Кробинец И.И., Кудрявцев И.В. Экспрессия рецепторов пуринергического сигналинга на Т-лимфоцитах периферической крови здоровых доноров // Трансляционная медицина, 2017. № 4. С. 46-60. [Golovkin A.S., Serebryakova M.K., Zhiduleva E.V., Murtazaliev P.M., Titov V.A., Irtuga O.B., Moiseeva O.M., Krobinec I.I., Kudryavtsev I.V. Purinergic signaling receptors expression on peripheral T-lymphocytes of healthy donors. *Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine*, 2017, Vol. 4, no. 5, pp. 46-60. (In Russ.)]
2. Топтыгина А.П., Семикина Е.Л., Петричук С.В., Закиров Р.Ш., Курбатова О.В., Копыльцова Е.А., Комах Ю.А. Изменение уровня субпопуляций Т-регуляторных клеток и Т-хелперов 17 в периферической крови здоровых людей в зависимости от возраста // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 4. С. 409-420. [Toptygina A.P., Semikina E.L., Petrichuk S.V., Zakirov R.S., Kurbatova O.V., Kopyltsova E.A., Komakh Yu.A. Age-dependent changes of T-regulatory and Th17 subset levels in peripheral blood from healthy humans. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2017, Vol. 19, no. 4, pp. 409-421. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2017-4-409-421.
3. Allard B., Longhi M., Robson S., Stagg J. The ectonucleotidases CD39 and CD73: Novel checkpoint inhibitor targets. *Immunol. Rev.*, 2017, Vol. 276, pp. 121-144.
4. Antonioli L., Pacher P., Vizi E., Haskó G. CD39 and CD73 in immunity and inflammation. *Trends Mol. Med.*, 2013, Vol. 19, no. 6, pp. 355-367.
5. Bastid J., Cottalorda-Regairaz A., Alberici G., Bonnefoy N., Eliaou J.-F., Bensussan A. ENTPD1/CD39 is a promising therapeutic target in oncology. *Oncogene*, 2013, Vol. 32, no. 14, pp. 1743-1751.
6. Bönner F., Borg N., Burghoff S., Schrader J. Resident cardiac immune cells and expression of the ectonucleotidase enzymes CD39 and CD73 after ischemic injury. *PLoS One*, 2012, Vol. 7, no. 4, e34730.
7. Borsellino G., Kleinewietfeld M., di Mitri D., Sternjak A., Diamantini A., Giometto R., Höpner S., Centonze D., Bernardi G., Dell'Acqua M., Rossini P., Battistini L., Röttschke O., Falk K. Expression of ectonucleotidase CD39 by Foxp3⁺ Treg cells: Hydrolysis of extracellular ATP and immune suppression. *Blood*, 2007, Vol. 110, no. 4, pp. 1225-1232.

8. di Virgilio F., Vuerich M. Purinergic signaling in the immune system. *Auton. Neurosci.*, 2015, Vol. 191, pp. 117-123.
9. Guzman-Flores J.M., Cortez-Espinosa N., Cortés-García J.D., Vargas-Morales J.M., Cataño-Cañizalez Y.G., Rodríguez-Rivera J.G., Portales-Perez D.P. Expression of CD73 and A2A receptors in cells from subjects with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Immunobiology*, 2015, Vol. 220, no. 8, pp. 976-984.
10. Nikolova M., Carriere M., Jenabian M.-A., Limou S., Younas M., Kök A., Huë S., Seddiki N., Hulin A., Delaneau O., Schuitemaker H., Herbeck J., Mullins J., Muhtarova M., Bensussan A., Zagury J.-F., Lelievre J.-D., Lévy Y. CD39/adenosine pathway is involved in AIDS progression. *PLoS Pathog.*, 2011, Vol.7, no. 7, e1002110. doi: 10.1371/journal.ppat.1002110.
11. Resta R., Yamashita Y., Thompson L.F. Ecto-enzyme and signaling functions of lymphocyte CD73. *Immunol Rev.*, 1998, Vol. 161, pp. 95-109.
12. Schetinger M.R., Morsch V.M., Bonan C.D., Wyse A. NTPDase and 5'-nucleotidase activities in physiological and disease conditions: new perspectives for human health. *Biofactors*, 2007, Vol. 31, no. 2, pp. 77-98.
13. Sperlagh B., Baranyi M., Haskó G., Vizi E.S. Potent effect of interleukin-1 beta to evoke ATP and adenosine release from rat hippocampal slices. *J. Neuroimmunol.*, 2004, Vol. 151, no. 1-2, pp. 33-39.
14. Sperlagh B., Haskó G., Németh Z., Vizi E.S. ATP released by LPS increases nitric oxide production in raw 264.7 macrophage cell line via P2Z/P2X7 receptors. *Neurochem. Int.*, 1998, Vol. 33, no. 3, pp. 209-215.
15. Sperlagh B., Vizi E.S. The role of extracellular adenosine in chemical neurotransmission in the hippocampus and Basal Ganglia: pharmacological and clinical aspects. *Curr. Top. Med. Chem.*, 2011, Vol. 11, no. 8, pp. 1034-1046.

Авторы:

Радыгина Т.В. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Купцова Д.Г. — младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Петричук С.В. — д.б.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии лабораторного отдела НИИ педиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Authors:

Radygina T.V., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Kuptsova D.G., Junior Research Associate, Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Petrichek S.V., PhD, MD (Biology), Professor, Main Research Associate, Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Семикина Е.Л. — д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии, заведующий лабораторным отделом ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Фисенко А.П. — д.м.н., профессор, директор ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Semikina E.L., PhD, MD (Medicine), Chief Research Associate, Laboratory of Experimental Immunology and Virology, Head, Laboratory Department, National Medical Research Center of Children's Health; Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, I. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Fisenko A.P., PhD, MD (Medicine), Professor, Director, National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Поступила 15.05.2022

Отправлена на доработку 29.05.2022

Принята к печати 16.06.2022

Received 15.05.2022

Revision received 29.05.2022

Accepted 16.06.2022