

## ПУРИНЕРГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ОСНОВНЫХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Головкин А.С.<sup>1</sup>, Асадуллина И.А.<sup>2</sup>, Кудрявцев И.В.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** В последние годы ведется активное изучение значимости пуринергического сигналинга в патогенезе широкого спектра заболеваний и патологических состояний, к числу которых относятся регуляция инфекционного и неинфекционного воспаления, опухолевого роста и метастазирования, реакций отторжения трансплантата, аутоиммунных заболеваний, кальцификации элементов сердечно-сосудистой системы и т.д. Было показано, что пуринергическая система осуществляет тонкую регуляцию функций клеток иммунной системы аналогично цитокиновой и хемокиновой секреции, удалению внутриклеточных патогенов и механизмов клеточной гибели. Основываясь на понимании механизмов развития этих состояний, в том числе и участия пуринергической системы в их регуляции, разрабатываются новые подходы к терапии и профилактике. Анализ достижений последнего времени в участии пуринергической регуляции в основных патологических состояниях и заболеваниях, а также трендам в разработке терапевтических подходов на основании полученных знаний посвящен данный обзор.

**Ключевые слова:** пуринергическая регуляция, CD39, CD73, АТФ, аденозин

## PURINERGIC REGULATION OF BASIC PHYSIOLOGICAL AND PATHOLOGICAL PROCESSES

Golovkin A.S.<sup>a</sup>, Asadullina I.A.<sup>b</sup>, Kudryavtsev I.V.<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup> V.A. Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

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

<sup>c</sup> First St. Petersburg State I.P. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** Purinergic signaling has been actively studied over recent years. It happens, due to its involvement in pathogenesis of various diseases and pathologies such as infectious and non-infectious inflammation, tumor growth, graft-versus-host disease, autoimmune disorders, cardiovascular calcification etc. It has been shown that the purinergic system mediates fine tuning of the immune cell populations, like as cytokine and chemokine secretion, elimination of intracellular pathogens and mechanisms of programmed cell death. Novel approaches to therapy and disease prevention are based on studies of appropriate developmental mechanisms, including role of purinergic system in their regulation. This review contains analysis of recent achievements elucidating the role of purinergic regulation in pathogenesis of basic pathological conditions and diseases, as well as trends in development of new therapeutic approaches based on present knowledge.

**Keywords:** purinergic regulation, CD39, CD73, ATP, adenosine

### Адрес для переписки:

Головкин Алексей Сергеевич  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»  
197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2.  
Тел.: 8 (812) 702-37-77.  
E-mail: golovkin\_a@mail.ru

### Address for correspondence:

Golovkin Alexey S.  
V.A. Almazov National Medical Research Centre  
197341, Russian Federation, St. Petersburg, Akkuratova str., 2.  
Phone: 7 (812) 702-37-77.  
E-mail: golovkin\_a@mail.ru

### Образец цитирования:

А.С. Головкин, И.А. Асадуллина, И.В. Кудрявцев  
«Пуринергическая регуляция основных физиологических и патологических процессов» // Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 4. С. 463-476.  
doi: 10.15789/1563-0625-2018-4-463-476

© Головкин А.С. и соавт., 2018

### For citation:

A.S. Golovkin, I.A. Asadullina, I.V. Kudryavtsev "Purinergic regulation of basic physiological and pathological processes", *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2018, Vol. 20, no. 4, pp. 463-476.  
doi: 10.15789/1563-0625-2018-4-463-476

DOI: 10.15789/1563-0625-2018-4-463-476

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 16-34-60199).

## Введение

В 1972 году в ходе исследований Джеффри Бернстока впервые был описан пуриnergический тип передачи сигнала — один из ключевых механизмов межклеточной сигнализации, опосредованный пуриновыми нуклеотидами и нуклеозидами [14]. Причем одной из ключевых молекул, участвующих в этих процессах, являлся внеклеточный аденозинтрифосфат (АТФ). В ходе дальнейших исследований были описаны основные семейства рецепторов к АТФ и его производным на поверхности различных клеток, ферменты для утилизации АТФ (эктонуклеотидазы) и другие участники пуриnergической регуляции. Немаловажное значение имеют работы по анализу экспрессии этих рецепторов и их роли в процессах регуляции функциональной активности клеток различных органов и тканей. В последние годы ведется активное изучение значимости пуриnergического сигналинга в патогенезе широкого спектра заболеваний и патологических состояний, к числу которых относятся регуляция инфекционного и неинфекционного воспаления, опухолевого роста и метастазирования, реакций отторжения трансплантата, аутоиммунных заболеваний, кальцификации элементов сердечно-сосудистой системы и т.д. Было показано, что пуриnergическая система осуществляет тонкую регуляцию функций клеток иммунной системы аналогично цитокиновой и хемокиновой секреции, удалению внутриклеточных патогенов и механизмов клеточной гибели. Основываясь на понимании механизмов развития этих состояний, в том числе и участии пуриnergической системы в их регуляции, разрабатываются новые подходы к терапии и профилактике. Данный обзор посвящен анализу современных представлений о роли пуриnergической регуляции в развитии основных патологических состояний, а также перспективам применения полученных знаний в разработке принципиально новых терапевтических подходов.

### Внеклеточный АТФ и аденозин

АТФ высвобождается из активированных клеток во время воспаления, гипоксии или апоптоза, а также из некротических клеток при повреждении мембран [59]. Активный выход АТФ происходит в основном посредством двух механизмов: экзоцитоз внутриклеточных везикул либо транспорт через мембранные каналы или транспортеры, хотя эти два процесса могут идти одновременно в рамках одной и той же клетки.

АТФ обладает широким спектром провоспалительных эффектов на клетки и ткани, участвуя, таким образом, в тонкой настройке иммунного

ответа. Помимо этого, АТФ относится к DAMP (от англ. danger-associated-molecular-pattern) — эндогенным тканевым сигналам, которые, в кооперации с другими сигналами, запускают и регулируют иммунный ответ. В частности, АТФ вовлечен в хемотаксис, продукцию активных форм кислорода фагоцитами и синтез цитокинов воспалительными клетками [29].

Высвобождение АТФ из клетки тесно связано с работой двух типов каналов плазматической мембраны:  $Cl^-$  каналов и каналов, формирующих поры (коннексин, паннексин). Коннексины реагируют на деполяризацию мембраны или снижение концентрации внеклеточного  $Ca^{2+}$ . АТФ может высвобождаться через эти каналы в результате воздействия провоспалительных сигналов. Паннексисинные каналы обнаружены на многих типах клеток, в том числе и на различных иммунокомпетентных клетках. Активное высвобождение АТФ обычно наблюдается при гипоксии и апоптозе [29].

После выхода АТФ во внеклеточное пространство происходит дефосфорилирование данной молекулы различными ферментами. Основными нуклеотидазами, участвующими в этом процессе, являются CD39 (E-NTPDase1, от англ. ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 1) и CD73 (Ecto5'NTase, от англ. ecto-5'-nucleotidase). Первая метаболизирует АТФ до АДФ, пирофосфата и АМФ. Последний, в свою очередь, расщепляется до аденозина и фосфата с помощью поверхностного рецептора CD73 [5]. Эти рецепторы высоко экспрессируются в клетках многих тканей и органов: сердца, плаценты, легких, печени, кишечника, мозга, почек и др. Более того, данные рецепторы широко представлены на клетках иммунной системы: моноцитах, нейтрофилах, дендритных клетках, В-лимфоцитах, некоторых субпопуляциях Т-лимфоцитов [25], а также мультипотентных мезенхимальных стволовых клетках [89]. Помимо CD39 и CD73, в дефосфорилировании АТФ до АДФ и АМФ может принимать участие щелочная фосфатаза [107]. Биологическая доступность внеклеточного аденозина регулируется посредством аденозиндеаминазы — фермента, расщепляющего аденозин до инозина, либо за счет транспорта внутрь клетки нуклеозидными транспортерами [9, 29] (рис. 1).

### Рецепторы аденозина и АТФ

Во внеклеточном пространстве аденозин связывается с P1-рецепторами — представителями семейства рецепторов, ассоциированных с G-белками (от англ. G-protein-coupled receptors). Семейство состоит из 4 подтипов: A1, A2A, A2B и A3. При этом A1 и A2A являются высокоафинными, а A2B и A3 — низкоафинными рецепторами. Все они связаны с активностью аденилатциклазы и синтезом цАМФ. В частности, A2A и A2B стимулируют аденилатциклазу, а A1 и A3

ингибируют ее. Рецепторы широко представлены на многих клетках, в том числе на нейтрофилах, моноцитах, макрофагах, Т-клетках, эндотелиальных, гладкомышечных и т. д. [29].

Функциональная физиологическая роль P1-рецепторов изучалась на нокаутированных по гену этих рецепторов мышцах. В случае нокаута по A1, A2 и A3 все животные не демонстрировали значительных отклонений от нормы и были фертильны [24, 47, 86]. В то же время нокаутированные только по рецептору A1 мыши проявляли признаки ускоренного старения [29, 36].

Во внеклеточном пространстве АТФ связывается с P2-пуринергическими рецепторами (табл. 2), которые включают в себя 2 подкласса – P2X и P2Y [46]. P2X-рецепторы являются каналами в плазматической мембране, которые активируются исключительно под действием АТФ, что приводит к току различных катионов ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ ) в клетки и из них [29, 96].

P2Y-рецепторы относятся к рецепторам, сопряженным с G-белками, и модулируют такие процессы, как активность аденилатциклазы, фосфолипазы C и активность ионных каналов. Преимущественно P2Y-рецепторы активируются АТФ и АДФ, однако некоторые могут быть активированы и другими нуклеотидами, например уридинтрифосфатом [4]. Так же как и P1-рецепторы, P2X и P2Y представлены на многих

иммунокомпетентных клетках, в том числе и на эндотелиальных [29]. Физиологическую роль рецепторов *in vivo* также тестировали на нокаутированных мышцах. Все животные с выключенными P2X- и P2Y-рецепторами доживали до взрослого возраста [76]. Мыши без P2X2- и P2X3-рецепторов имели повышенное количество иммунных клеток и увеличенную селезенку [20].

#### Эффекты АТФ и аденозина

Считается, что P1-рецепторы обладают противовоспалительными свойствами, тогда как P2 участвуют в запуске воспалительных процессов [29]. В этой системе CD39 является ключевой молекулой, запускающей пуринергическую систему, конвертируя провоспалительные АТФ/АДФ в неактивный АМФ. Последний расщепляется с помощью CD73 до аденозина, обладающего выраженными противовоспалительными свойствами [18]. CD39 может подавлять воспалительную реакцию за счет локального снижения уровня АТФ/АДФ и повышения уровня аденозина. В дополнение к гемопоэтическим иммунным клеткам, таким как макрофаги и регуляторные Т-клетки, аналогичный механизм регуляции воспаления через CD39 имеет место в метаболизме эндотелиальных и эпителиальных клеток.

P2X7-рецептор экспрессируется преимущественно на иммунокомпетентных клетках, что указывает на его значимую роль в АТФ-

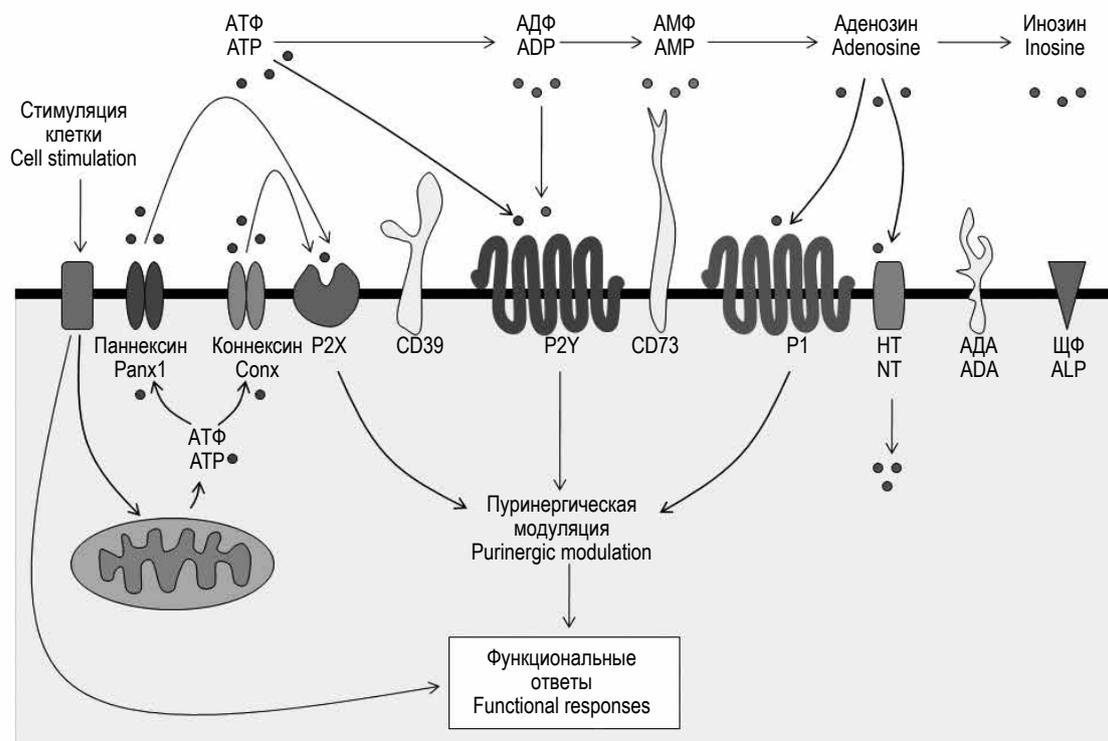


Рисунок 1. Элементы аутокринного пуринергического сигналинга (модифицировано из [60])

Примечание. Panx1 – паннексин 1, Connx – коннексин, NT – нуклеозидный транспортер, ADA – аденозин деаминаза, ALP – щелочная фосфатаза.

Figure 1. Autocrine purinergic signaling elements (modified from [60])

Note. Panx1, pannexin 1; Connx, connexin; NT, nucleoside transporter; ADA, adenosine deaminase; ALP, alkaline phosphatase.

индуцированном воспалении. Этот рецептор имеет относительно низкое сродство к АТФ. В то время как большинство P2-рецепторов отвечают на АТФ в концентрации  $10^{-6}$ - $10^{-5}$  М, для P2X7 требуется  $10^{-4}$ - $10^{-3}$  М [105]. Стимуляция P2X7-рецептора АТФ приводит к притоку ионов натрия и кальция внутрь клетки и выходу из нее калия, что, в свою очередь, может инициировать клеточную активацию и пролиферацию. Более того, отток  $K^+$  особенно важен для  $Ca^{2+}$ -опосредованной активации инфламмасом [106]. Вместе с тем P2X7-рецепторы также могут вызывать лизис и апоптоз Т-клеток [63]. Противоположные эффекты АТФ могут зависеть от его внеклеточной концентрации.

Одним из наиболее важных клеточных ответов на активацию P2X7 лигандами является сборка NLRP3 (от англ. nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor 3) инфламмасом [33]. NLRP3 инфламماسома является сложным белковым комплексом, запускающим активацию каспазы-1, инициирующую секрецию IL-1 и IL-18. Данные инфламмосомы относятся к семейству внутриклеточных NOD-подобных рецепторов и активируются многими DAMP и PAMP (от англ. pathogen associated molecular patterns), в том числе АТФ, повышенным уровнем цитозольной ДНК и высоким внеклеточным уровнем глюкозы. АТФ может опосредованно активировать инфламмосомы, связываясь с P2X7-рецепторами, что приводит к слиянию мембранных пор паннексина-1, которые позволяют агонистам NLRP3 проникать внутрь клетки и активировать инфламмасому [50]. Другой предполагаемый механизм этого процесса заключается в том, что PAMP и DAMP, включая АТФ, индуцируют образование активных форм кислорода, вызывая образование комплекса NLRP3 инфламмосомы [22, 99]. Другим важнейшим механизмом, за счет которого АТФ может участвовать в воспалении, является усиление ангиогенеза и заживление ран посредством активации синтеза и секреции VEGF (от англ. vascular endothelial growth factor) моноцитами [42].

Аденозин обладает противоположными эффектами и играет ведущую роль в ограничении иммунного ответа. Так, это вещество подавляет адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам микроциркуляторного русла, снижает продукцию активных форм кислорода нейтрофилами и угнетает синтез и секрецию провоспалительных цитокинов клетками различного происхождения [8, 54]. С другой стороны, аденозин способствует выходу противовоспалительного IL-10 из моноцитов [54], а также запускает продукцию VEGF – мощного индуктора ангиогенеза и сосудистой проницаемости. Большинство из этих эффектов реализуются через A2-рецепторы.

#### **Регуляция функциональной активности клеток приобретенного иммунитета**

В настоящее время показано, что пуринергическая регуляция контролирует активность

Т-клеток. Предполагается, что пуриновые нуклеотиды и нуклеозиды участвуют в проведении сигнала, необходимого для распознавания антигена Т-клетками при формировании иммунологического синапса [48]. В частности, P2X4- и P2X7-рецепторы вовлечены в активацию  $\gamma\delta$ Т-клеток [68]. Несколько компонентов, принимающих участие в пуринергических сигнальных путях – P2X1 каналы, рецепторы P2X1 и P2X4 – входят в состав иммунного синапса, формируя мощный сигнальный комплекс [104]. Важно отметить, что частью этого комплекса являются митохондрии клеток. Они перемещаются в иммунные синапсы, где высвобождают АТФ, который при помощи P2X1- и P2X4-рецепторов активирует аутокринные пуринергические сигнальные механизмы в синаптической щели [61]. Более того, именно эти рецепторы регулируют приток ионов кальция, так как способны функционировать в качестве кальциевых каналов [60, 108]. Также было показано, что АТФ ускоряет активацию Т-клеток путем усиления TCR-опосредованной (от англ. T-cell receptor) активации и повышения продукции IL-2 [90].

Другим механизмом участия АТФ в реакциях специфического иммунного ответа является регуляция дифференцировки и функциональной активности регуляторных Т-клеток. Так же как и в случае локального воспалительного ответа, эффект АТФ на иммунные клетки является дозозависимым: низкий уровень АТФ активирует Т-клетки, а высокие концентрации и продолжительная активация P2X7-рецепторов стимулируют образование пор и апоптоз Т-клеток [98].

Аналогично местным воспалительным реакциям, аденозин является антагонистом АТФ в отношении Т-клеток. Он подавляет активность некоторых популяций Т-клеток (например, проявление цитолитических свойств или синтез цитокинов), в частности Th17 [29], и активирует Т-регуляторные клетки. Кроме того, аденозин подавляет дифференцировку Th1 и Th2 за счет снижения уровня пролиферативной активности и продукции IL-2 [23]. Аденозин может проявлять свои эффекты, блокируя передачу сигналов с TCR после увеличения концентрации цАМФ, связанной со стимуляцией A2A-рецептора [93].

Рецепторы аденозина экспрессируются в различных клетках иммунной системы, включая лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки, гранулоциты. Таким образом, аденозин, продуцируемый регуляторными Т-клетками, оказывает воздействие на различных участников иммунного ответа [75], а аденозин-опосредованная супрессия эффекторных клеток играет центральную роль в ингибирующем действии регуляторных Т-клеток [5, 25]. В этом отношении супрессивный эффект аденозина в значительной степени опосредован через A2AAR и A2BAR сигналинг в иммунных клетках с последующей

сенсбилизацией рецепторов посредством связывания цАМФ. Действительно, Т-клетки высоко экспрессируют A2AAR, а использование антагониста этого рецептора блокирует иммуносупрессию, опосредованную регуляторными Т-клетками [57, 66]. Важно отметить, что накопление цАМФ в клетках-мишенях также может быть следствием продукции простагландина E2 регуляторными Т-клетками [67].

При связывании рецептора A2AAR с аденозином снижается цитотоксическая активность НК-клетки [45]. Так же под регуляторным влиянием находятся и дендритные клетки, которые рекрутируются на ранних фазах иммунного ответа, но в конечном итоге имеют низкий уровень экспрессии костимуляторных молекул из-за сигналинга, опосредованного аденозином [26]. Также было показано воздействие продуцируемого регуляторными Т-клетками аденозина на дендритные клетки, усиливающего их миграционную активность, что способствует привлечению данных клеток к месту воспаления и реализации ими соответствующих функций [84].

Экспрессия CD39 и CD73 была показана как на человеческих, так и на мышинных регуляторных Т-клетках [25]. Эти клетки экспрессируют функционально активные ферменты, которые приводят к продукции аденозина [65], угнетению синтеза цитокинов и пролиферации Т-клеток. Было показано, что на регуляторных Т-клетках человека уровень экспрессии CD39 пропорционален уровню FoxP3 [11, 25]. В дальнейшем CD39 исследовался как маркер регуляторных Т-клеток, в результате чего было выявлено значительное перекрытие уровня экспрессии этого белка и FoxP3 [11, 27]. Изучение экспрессии этого рецептора позволяет выделить Т-клетки с высоким супрессивным профилем, а также позволяет эффективно отличать супрессивные Т-клетки от Т-клеток с Th17-фенотипом [27, 65].

#### **Регуляция функциональной активности клеток врожденного иммунитета**

Нейтрофилы играют ключевую роль в защите от внеклеточных инфекционных агентов различного происхождения. Известно, что АТФ и аденозин регулируют такие функции нейтрофилов, как продукция активных форм кислорода, фагоцитоз, адгезия и хемотаксис. Высвободившийся АТФ и аутокринная активация пуринергических рецепторов необходимы для распознавания градиента хематтрактантов, поляризации клеток и их направленной миграции в очаг воспаления. Вместе с тем повышенный уровень АТФ в плазме пациентов с сепсисом препятствует регуляции функций нейтрофилов посредством блокады каскада реакций пуринергической передачи сигнала. В результате клетки чрезмерно активируются, атакуют ткани организма и не могут обеспечить иммунный ответ для защиты организма хозяина [95].

Пуринергический сигналинг также регулирует хемотаксис макрофагов и дендритных клеток. В макрофагах данный ответ связан с P2Y2, P2Y12, а также A2A, A2B и A3 аденозиновыми рецепторами [56]. P2Y2 регулирует хемотаксис незрелых дендритных клеток. Так, высокие дозы АТФ выделяются из апоптотических клеток и играют роль привлекающего сигнала для макрофагов и инициирования процесса элиминации умирающих и мертвых клеток. Кроме того, ЛПС (липополисахарид) запускает высвобождение IL-1 $\beta$  моноцитами, макрофагами и дендритными клетками на фоне связывания P2X7-рецепторов со своим лигандом. Эти наблюдения подтверждают, что P2X7-рецепторы играют значительную роль в антибактериальном ответе макрофагов [46].

#### **Альтернативный путь пуринергической регуляции**

Помимо комплекса CD39/CD73, способного генерировать аденозин, можно рассмотреть другую группу рецепторов, обладающих способностью образовывать аденозин из НАД<sup>+</sup>. В этот «кластер» входят метаболизирующий нуклеотиды эктоэнзим CD38, эктонуклеотид пирофосфатаза/фосфодиэстераза 1 (NPP1, CD203a) и CD73 [43]. Данные эктоферменты могут функционировать в зависимости от их пространственного расположения как часть непрерывного (молекулы расположены на одной и той же клетке) или прерывающегося (молекулы расположены на разных клетках) пути. Особенностью комплекса CD38/CD203a/CD73 является то, что он может демонстрировать двойную активность.

Первым участником каскада реакций в данном комплексе является CD38, регулирующий уровень внеклеточного НАД<sup>+</sup>. Субстратами для второго участника – CD203a – являются НАД<sup>+</sup>, аденозиндифосфат рибоза (продукт активности CD38) и АТФ. Продуктами реакции оказываются АМФ, никотинамид мононуклеотид и пирофосфат (PPi) [43], образующиеся преимущественно внутри клеток.

#### **Пуринергическая регуляция при системном воспалении**

Системный воспалительный ответ является частым атрибутом критических состояний как инфекционного, так и неинфекционного генеза. Системное воспаление инициируется PAMP (активируются эндотоксином) и DAMP (активируются аларминами, выделяемыми из поврежденных клеток – мочевая кислота, хромосомная ДНК, HMGB1 и т.д.). Связывание рецепторов с их лигандами приводит к рекрутированию и активации фагоцитов (нейтрофилов и макрофагов) с последующей элиминацией инфекционного агента и репарацией тканей. При сепсисе чрезмерная активация этих путей приводит к массивному выходу провоспалительных цитокинов, запуску каскада свертывания крови, эндотелиальной дисфункции, гемодинамиче-

ским нарушениям и в конечном итоге к полиорганной дисфункции и смерти.

Как уже отмечалось выше, воспаление регулируется внеклеточным АТФ и аденозином. В начальной стадии воспаления из поврежденных и активированных клеток высвобождается большое количество АТФ, что приводит к запуску провоспалительных реакций, особенно со стороны врожденной иммунной системы, тем самым способствуя трансформации в системное воспаление и вторичному повреждению органов. В дальнейшем высокий уровень АТФ продолжает усиливать воспалительный ответ при помощи описанных выше механизмов [2, 3]. Для поддержания необходимого для элиминации патогена уровня воспалительной реакции процесс распада АТФ может быть задержан за счет подавления активности CD39 и CD73. На финальных стадиях воспаления отмечается повышение количества аденозина, образовавшегося за счет расщепления АТФ дефосфорилирующими ферментами CD39 и CD73, при этом уровень самого АТФ снижается, что подтверждает данные о противовоспалительной активности аденозина. Процесс разрешения воспаления может быть ускорен за счет тканевой гипоксии, вызванной воспалительным процессом [58, 60].

Как и АТФ, концентрация внеклеточного аденозина быстро повышается в ответ на системное воспаление и повреждение тканей [2, 81]. Так, было показано десятикратное увеличение уровня аденозина в плазме крови у пациентов с септическим шоком [69]. Считается, что этот процесс может быть связан со снижением активности аденозиндеаминазы и аденозинкиназы, а также повышением активности аденозинпродуцирующего CD73 в условиях гипоксии [52]. Аналогичные результаты были получены в условиях экспериментальной эндотоксемии у человека путем внутривенной инфузии 2 нг/кг ЛПС [82]. Иммуносупрессивное действие аденозина связано с активностью A2-рецепторов иммунных клеток. Медиаторы воспаления и эндотоксин быстро повышают уровень экспрессии A2A- и A2B-рецепторов [13]. В экспериментах на мышах, нокаутированных по A2A, было показано, что этот рецептор обеспечивает уменьшение повреждения тканей при системном воспалении [74]. С другой стороны, наряду с уменьшением чрезмерной активации иммунных клеток через A2A- или A2B-рецепторы, которая может оказаться значимой в начальной гипердинамической фазе сепсиса и эндотоксемии, те же рецепторы могут индуцировать иммуносупрессию [91, 94]. Подтверждением этого являются результаты исследования, в котором было показано, что ингибирование A2A-рецепторов повышает выживаемость в модельном эксперименте бактериального сепсиса за счет снижения продукции IL-10 и сохранения функции лимфоцитов [73]. Однако в дру-

гом исследовании было высказано мнение, что A1- и A2-рецепторы аденозина могут оказывать благотворное влияние при сепсисе [34, 62].

В ряде исследований было показано, что CD39 может защищать органы и ткани от неинфекционного воспаления, гипоксического и ишемического повреждения [28, 37, 39, 53], а также состояний, которые могут быть связаны с инфекционным агентом. Например, усиление ЛПС-индуцированного накопления нейтрофилов в легких в случае генетического дефекта или фармакологического ингибирования CD39 и снижение инфильтрации после назначения растворимого CD39 [83].

В противовес защитным функциям при неинфекционных повреждениях роль CD39 при инфекциях оказывается более комплексной. Действительно, многие патогены могут использовать CD39 для создания среды, богатой аденозином, что позволяет им избежать иммунного надзора и способствует их вторжению и распространению по организму хозяина [87, 88].

#### **Опухолевый рост и метастазирование**

Пуриnergическая система является одной из основных систем, оказывающих ингибирующее действие на уровне микроокружения опухоли. За ингибирующий эффект аденозина в данном случае отвечают 3 фактора: накопление экзогенного АТФ во внеклеточном пространстве; миграция в область микроокружения опухоли иммунных клеток создает условия, близкие к местному воспалению, что увеличивает экспрессию ферментов, дефосфорилирующих АТФ; и, наконец, гипоксия — основной фактор, индуцирующий продукцию аденозина в опухолевом микроокружении.

По мере увеличения количества аденозина в области опухоли последний начинает действовать как противовоспалительный медиатор, подавляющий функцию проникновения иммунных клеток, тем самым предотвращая разрушение тканей. Этот процесс является нормальным для здорового организма, однако в случае наличия опухоли он превращается в хроническое подавление противоопухолевых иммунных реакций, в конечном счете способствуя росту злокачественного новообразования. Опухоль перепрограммирует микроокружение так, что клетки воспаления приобретают возможности для создания нового цитокинового профиля, способствующего неоплазии и ингибированию противоопухолевой активности вновь поступающих клеток. Так как опухоль является богатым источником АТФ и аденозина, перепрограммирование опухолевого микроокружения в значительной степени обусловлено активностью именно клеток опухоли [102]. Большое количество аденозина ингибирует или поляризует функции эффекторных клеток иммунной системы, ответственных за противоопухолевую защиту (В-клетки, НК-клетки, эф-

факторные популяции Т-лимфоцитов, дендритные клетки, моноциты). Кроме того, аденозин усиливает пролиферацию и супрессорные функции регуляторных Т-клеток, которые ответственны за подавление противоопухолевых функций клеток-эффекторов [71]. В долгосрочной перспективе данные процессы приводят к усилению роста опухоли и ингибированию локального иммунного ответа. При этом эктонуклеотидазы CD39 и CD73 являются ключевыми ферментами, регулируемыми баланс АТФ/аденозин в опухолевом микроокружении [102].

Аденозин также может регулировать активность стромальных клеток, выполняющих каркасную функцию для опухолевых и иммунных клеток. Было показано, что стромальные клетки большинства солидных опухолей человека экспрессируют CD39 и CD73, таким образом, предположительно могут продуцировать аденозин [71].

Клетки непосредственно самих опухолей могут коэкспрессировать CD39 и CD73 и выступать в качестве мощного продуцента аденозина, что, помимо прочего, играет роль в ангиогенезе. Вместе с тем непосредственный эффект аденозина на опухолевые клетки еще недостаточно изучен. При различных типах опухолей имеются противоречивые результаты о про- и противоопухолевой активности аденозиновых рецепторов на поверхности опухолевых клеток [71].

#### Трансплантация

При трансплантации тканей и органов, а также при имплантации инородных материалов (протезов, графтов и т.д.) активно задействован Т-клеточный иммунитет [7]. При этом эффективность проводимых процедур, развитие реакций отторжения и т.д. в значительной степени зависят от активности пуринергической системы регуляции.

Было показано, что генерируемый CD73 аденозин — это фактор, с помощью которого можно влиять на тяжесть РТПХ и РТПО (реакция «трансплантат против опухоли») [78, 97]. РТПХ усиливается за счет АТФ, который выделяется из погибших клеток и является провоспалительным фактором, участвующим в активации антигенпрезентирующих клеток хозяина посредством P2X7-рецептора. Было показано, что генерируемый CD73, расположенным, в частности, на негемопоэтических клетках, аденозин ограничивает тяжесть РТПХ. Внеклеточный аденозин связывается с аденозиновым A2A-рецептором донорских аллореактивных Т-клеток и ингибирует их активацию антигенпрезентирующими клетками хозяина. Ограничение аллореактивной активации Т-клеток предотвращает развитие РТПХ, но ограничивает эффект РТПО [78, 97].

Предполагается, что продуцированный CD73 аденозин может ингибировать функцию противоопухолевых Т-клеток, что приводит к увели-

чению роста опухоли и быстрой смерти. Таким образом, исходя из имеющихся данных, представляются возможными разные стратегии терапии: использование агониста аденозиновых рецепторов, рекомбинантного CD73 или назначение препарата, являющегося субстратом для CD73 и который может конвертироваться в агонист аденозинового рецептора. С другой стороны, ингибирование CD73 имеет потенциал для усиления реакции «трансплантат против опухоли» у пациентов со злокачественными новообразованиями, которые получали терапию аллогенными стволовыми клетками [100, 101]. При отсутствии CD73 и аденозина аллореактивные Т-клетки демонстрируют более высокую пролиферацию с активной секрецией провоспалительных цитокинов и повышенную миграционную способность [97].

#### Кальцификация элементов сердечно-сосудистой системы

В последнее время накапливается все большее количество экспериментальных наблюдений, указывающих на роль поверхностных клеточных рецепторов для АТФ и его метаболитов [1], а также ферментов, регулирующих метаболизм АТФ, в процессах кальцификации элементов сердечно-сосудистой системы.

Так, на гладкомышечных клетках — основных участниках процесса образования кальциевых депозитов в стенках сосудов — в большом количестве присутствуют аденозиновые P1-рецепторы (A1, A2A, A2B, A3) и рецепторы, сопряженные с G-белком, а также рецепторы, связанные с АТФ (P2X1, P2X4, P2X7, P2Y2, P2Y4, P2Y6, P2Y12) [30].

Доступность внеклеточных нуклеотидов для активации пуринергических рецепторов P1 и P2 регулируется рядом ферментов, которые метаболизируют АТФ и родственные ему молекулы. CD39 расщепляют АТФ до 2 молекул АМФ и 2 фосфатов, которые, в свою очередь, являются промоторами отложения гидроксипапатита. Эктонуклеотид пиррофосфатазы/фосфодиэстеразы (ENPPs) генерируют АМФ и неорганический пиррофосфат (PPi). При этом PPi является потенциальным ингибитором образования гидроксипапатита, а значит, и кальцификации тканей. Однако пиррофосфат может быть конвертирован до фосфата за счет активности тканевой щелочной фосфатазы, которая, таким образом, является инициатором кальцификации. Внутриклеточный пиррофосфат также может секретироваться во внеклеточное пространство. Кроме того, за счет активности CD73 АМФ конвертируется до аденозина и одной молекулы фосфата [30].

Способность пиррофосфата ингибировать эктопическую кальцификацию была продемонстрирована более полувека назад в эксперименте с подкожной инъекцией крысам, подвергшимся воздействию высоких доз витамина D [32]. Ме-

ханизм, благодаря которому достигается этот эффект, представляет собой хемосорбцию PPI на поверхности гидроксиапатита.

В клинических наблюдениях было отмечено, что у людей с хроническими заболеваниями почек уровень PPI обратно коррелирует со степенью кальциноза артерий [72], а пониженный уровень наблюдается у пациентов, находящихся на диализе, вне зависимости от используемого режима лечения, выраженности воспаления, режима питания [64].

В настоящее время считается, что CD39 напрямую не связан с кальцификацией элементов сердечно-сосудистой системы, несмотря на его высокую экспрессию на гладкомышечных клетках сосудов [85]. Вместе с тем, благодаря тому, что данный фермент обладает высокой гидролазной активностью в отношении нуклеотидов, он связан с другими важными функциями сосудистой сети, такими как модуляция тромбоза и воспаления, регуляция сосудистого тонуса [51]. Кроме того, из всех нуклеотидаз CD39 имеет наибольшее количество доказательств его связи с регуляцией передачи сигналов через пуриновые рецепторы. Потенциально CD39 может лимитировать доступность АТФ для конверсии в пирофосфат посредством ENPP1 [30].

Косвенным подтверждением участия пуринергической сигнальной системы в активности клеток аортального клапана и процессах его кальцификации можно считать экспериментальные данные, полученные при морфологическом и биохимическом исследовании аортальных клапанов свиней. Было показано, что CD39 и CD73 значительно экспрессированы в клетках клапана двух основных типов – эндотелиальных и интерстициальных. При этом культивирование клеточных линий с добавлением внеклеточных нуклеотидов показало более быстрое образование продуктов активности CD73 на интерстициальных клетках, чем на эндотелиальных клетках, в то время как в отношении активности CD39 была обнаружена обратная закономерность [49].

В экспериментах *in vitro* с крысиными гладкомышечными клетками сосудов и клетками медиального слоя аорты грызунов при культивировании в среде, дополненной 10 мМ β-глицерофосфатом и уридин-аденозинтетрафосфатом (Ur4A), была продемонстрирована усиленная кальцификация. Известно, что Ur4A выделяется из эндотелиальных клеток в условиях гипоксии или механического воздействия и может активировать P2X- и P2Y-рецепторы. Таким образом, P2Y2- и P2Y6-рецепторы трактуются как потенциальные участники кальциноза сосудов [92].

Участие пуринергической регуляции в кальцификации сосудов также было показано в экспериментах с культивированием интерстициальных клеток аорты с добавлением 2-5 мМ фосфата

и антагониста пуринергических рецепторов сурамина, isoPPADS (антагониста P2X-рецептора) или CGS15943 (антагониста аденозиновых рецепторов). Показано, что только сурамин повышает минерализацию клеток сосудов. Предполагается, что этот эффект связан с ингибирующим действием P2Y-рецепторов на кальцификацию клапанов [19].

Поскольку в патогенезе кальцификации сосудов и образовании костей присутствует множество общих механизмов (например, апрегуляция таких транскрипционных факторов, как Runx2 и т.д.), закономерно провести параллели между пуринергической регуляцией этих процессов. В частности, так же как и в отношении сосудистой кальцификации, было показано ингибирующее влияние P2Y2-рецепторов на формирование костной ткани [77], а рецептор P2X7 может усиливать остеогенез [38].

Вместе с тем возможен и иной путь участия аденозиновой регуляции в патогенезе кальцификации магистральных сосудов. Речь идет о воспалении, в котором принимают участие клетки иммунной системы (лимфоциты, моноциты, макрофаги и т.д.). В последние годы появились данные, указывающие на значение уровня экспрессии CD39 и CD73 на субпопуляциях циркулирующих Т-лимфоцитов при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. В частности, было показано, что циркулирующие активированные Т-клетки эффекторной памяти ассоциированы с кальцификацией аортального клапана [103]. Однако участие Т-клеточного звена иммунитета, и в частности циркулирующих клеток, в патогенезе кальцификации элементов сердечно-сосудистой системы нуждается в дальнейшем изучении.

#### **Аутоиммунные заболевания**

Продукция аденозина из АМФ посредством CD73 и CD39 известна как противовоспалительная реакция, которая ингибирует провоспалительные каскады, следующие за накоплением АТФ. Таким образом, пуринергическая система, являясь элементом регуляции воспалительного процесса, может участвовать в развитии аутоиммунных заболеваний.

При ревматоидном артрите отсутствие CD73 провоцирует прогрессирование заболевания, в том числе дифференцировку Th1, продукцию цитокинов и повреждение суставов. При этом все эти эффекты имеют обратное развитие в случае назначения селективных агонистов A2A-аденозиновых рецепторов [17]. Иммуносупрессивная роль CD73 также подтверждается тем, что мыши, не имеющие этого рецептора, более восприимчивы к развитию аутоиммунного гломерулонефрита [10] и неспецифического язвенного колита [15]. Вместе с тем низкий уровень поверхностной экспрессии CD73 был выявлен на мононуклеарных клетках синовиальной жид-

кости у детей с ювенильным идиопатическим артритом [12].

Высокий уровень экспрессии CD39 был выявлен на регуляторных Т-клетках у пациентов с неспецифическим язвенным колитом в стадии клинической ремиссии [35].

В крови пациентов с рассеянным склерозом (РС) выявляется значительное снижение CD39<sup>+</sup> регуляторных Т-клеток, что может оказаться диагностически и прогностически значимым для данного заболевания [11]. РС является опосредованным Т-клетками аутоиммунным заболеванием; у пациентов с рецидивирующей формой отмечается повторяющаяся активация Т-клеток. У здоровых доноров CD39<sup>+</sup> регуляторные Т-клетки присутствуют в достаточных количествах, поэтому при возникновении инфекции или незначительном повреждении тканей избыточный внеклеточный АТФ легко гидролизуется, что предотвращает созревание дендритных клеток и пролиферацию аутореактивных Т-клеток и предупреждает нежелательный иммунный ответ. Существует предположение, что распространение CD39<sup>+</sup> регуляторных Т-клеток в тканях является генетически детерминированным, чем и объясняется снижение количества этих клеток у пациентов с РС [11].

#### Перспективы применения в терапии

Известно, что вовлечение аденозина в сигнальные пути является важным механизмом действия целого ряда лекарственных препаратов, обладающих важными эффектами, в том числе в отношении иммунной системы. К таким препаратам можно отнести метотрексат, ингибитор фосфодиэстеразы пентоксифиллин [55], сульфасалазин [21], кофеин [44].

Несмотря на явное свидетельство того, что рецепторы аденозина являются потенциально пригодными для модулирования их функции фармацевтическими препаратами, предстоит преодолеть важные препятствия, прежде чем новые лекарства, действующие через рецепторы аденозина, будут внедрены в клиническую практику. Например, серьезным препятствием к применению препарата ролофилин (антагонист A1AR) при лечении острой сердечной недостаточности оказалось отсутствие необходимой результативности и наличие тяжелых побочных эффектов, таких как судороги и инсульт [70]. Данный пример хорошо иллюстрирует одну из самых больших проблем в использовании пуринергического сигналинга как потенциальной терапевтической мишени — широкая распространенность этого пути в тканях и необходимость разработки агонистов рецепторов аденозина с высокой тканевой специфичностью [9, 75].

Chen J.F. и соавт. [16] указывали на два клинических исследования, в которых тестировались препараты при иммуноопосредованных заболеваниях (псориаз и ревматоидный артрит). В обо-

их исследованиях тестировали CF101 — агонист A3AR. Благодаря тому, что A3AR-рецептор высоко экспрессируется преимущественно в воспалительных клетках, он представляет собой перспективную терапевтическую мишень. Подтверждением этого являются обнадеживающие результаты многоцентрового исследования фазы II, направленного на лечение ревматоидного артрита [31]. Кроме того, CF101 способствовал прогрессивному стабильному улучшению состояния пациентов с псориазом [31]. Важно отметить, что специфичность препарата в отношении A2AR, не вызывающая связывания с другими аденозиновыми рецепторами, способствует снижению нежелательных побочных эффектов.

Многие препараты, в частности пентостатин, этанерцепт, микофенолат мофетил, денилейкин дифтитокс, метотрексат, CF101, алемтузумаб, сиролимус, циклофосфамид, такролимус, пентоксифиллин, денозин, метилпреднизолон, дипиридамол, в данный момент находятся на разных этапах исследований. Последние в большинстве своем оценивают эффективность препаратов при лечении и предупреждении РТПХ, а также эндотоксемии, псориаза, остеоартроза, воспаления, острого панкреатита, рака почки, серповидноклеточной анемии, В-талассемии, ревматоидного артрита [75].

Доступные стратегии терапии злокачественных новообразований через блокирование аденозиновых путей регуляции можно разделить на три категории: 1) блокада синтеза аденозина опухолью, тканями, иммунными клетками; 2) блокирование или предупреждение аденозинового сигналинга через аденозиновые рецепторы на поверхности клеток; 3) ингибирование эффектов аденозина внутри клеток-мишеней [6, 102].

Понимание глубоких механизмов влияния пуринергического сигналинга на функции иммунных клеток дает многообещающие возможности терапии сепсиса и системного воспаления. Стратегия фармакологической терапии, повышающей тканезащитные функции аденозина, может включать в себя препараты, повышающие ферментативное расщепление АТФ, либо ингибирующие ферментативную деградацию или поглощение аденозина. В настоящее время доступен целый ряд подтипов агонистов и антагонистов аденозиновых рецепторов [40]. Два клинических исследования IIa фазы продемонстрировали, что функция почек у пациентов с сепсис-ассоциированной острой почечной недостаточностью улучшалась в случае применения щелочной фосфатазы [41, 80]. Благоприятные эффекты были связаны с дефосфорилированием ЛПС и АТФ, выделяемым тканями при воспалении и гипоксии [79]. Эти результаты демонстрируют перспективный потенциал использования АТФ в качестве терапевтической мишени [60].

Однако, по причине высокого распространения и неселективности экспрессии пуриnergических рецепторов, возможно появление нежелательных побочных эффектов. Как правило, это супрессивные эффекты в отношении сердечно-сосудистой системы, в частности связанные с вовлечением А1- и А3-агонистов [94].

## Заключение

В настоящее время установлено, что многие физиологические и патологические процессы, такие, как воспаление, опухолевый рост, кальцификация, развитие реакций отторжения трансплантата, регулируются через пуриnergическую

систему. Последняя представляет собой систему взаимодействия АТФ и его метаболитов с соответствующими рецепторами — поверхностные рецепторные молекулы, участвующие в регулировании уровня внеклеточного АТФ. При этом пуриnergическая регуляция может оказаться перспективным объектом для фармакотерапии многих заболеваний человека. Однако, в связи с широким распространением данной системы регуляции в тканях и органах, высока вероятность развития осложнений применения таких терапевтических подходов, так как отсутствие избирательности действия может снижать их эффективность.

## Список литературы / References

1. Головкин А.С., Кудрявцев И.В., Серебрякова М.К., Малашичева А.Б., Шишкова А.А., Жидулева Е.В., Иртюга О.Б., Моисеева О.М. Кальциноз аортального клапана: субпопуляционный состав циркулирующих Т-клеток и пуриnergическая регуляция // Российский иммунологический журнал, 2016, Т. 10 (19), № 2 (1). С. 189-191. [Golovkin A.S., Kudryavtsev I.V., Serebryakova M.K., Malashicheva A.B., Shishkova A.A., Zhiduleva E.V., Irtuga O.B., Moiseeva O.B. Calcified aortic stenosis: peripheral T-cells subpopulations and purinergic regulation. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2016, Vol. 10 (19), no. 2 (1), pp. 189-191. (In Russ.)]
2. Матвеева В.Г., Головкин А.С., Чернова М.Н., Кудрявцев И.В., Иванов С.В., Григорьев Е.В. Влияние цитозольной фракции кардиомиоцитов и липополисахарида на функцию моноцитов // Медицинская иммунология, 2013. Т. 15, № 5. С. 439-448. [Matveeva V.G., Golovkin A.S., Chernova M.N., Kudryavtsev I.V., Ivanov S.V., Grigoriev E.V. Effects of myocardial cytosolic fraction and lipopolysaccharide upon monocytic functions. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2013, Vol. 15, no. 5, pp. 439-448. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2013-5-439-448.
3. Матвеева В.Г., Головкин А.С., Антонова Л.В., Кудрявцев И.В., Иванов С.В., Григорьев Е.В., Артымук Н.В., Тришкин А.Г. Влияние продуктов механического повреждения миокарда, Lps и их сочетания на эндотелиальные клетки из пупочной вены человека // Медицинская иммунология, 2014. Т. 16, № 4. С. 361-366. [Matveeva V.G., Golovkin A.S., Antonova L.V., Kudryavtsev I.V., Ivanov S.V., Grigoriev E.V., Artymuk N.V., Trishkin A.G., Bikmetova E.S. Impact of mechanical myocardial injury products, Lps and their combination on human umbilical vein endothelial cells. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2014, Vol. 16, no. 4, pp. 361-366. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2014-4-361-366.
4. Abbraccio M.P., Burnstock G., Boeynaems J.M., Barnard E.A., Boyer J.L., Kennedy C., Knight G.E., Fumagalli M., Gachet C., Jacobson K.A., Weisman G.A. International Union of Pharmacology LVIII: update on the P2Y G protein-coupled nucleotide receptors: from molecular mechanisms and pathophysiology to therapy. *Pharmacol. Rev.*, 2006, Vol. 58, no. 3, pp. 281-341.
5. Antonioli L., Pacher P., Vizi E.S., Haskó G. CD39 and CD73 in immunity and inflammation. *Trends Mol. Med.*, 2013, Vol. 19, no. 6, pp. 355-367.
6. Antonioli L., Yegutkin G.G., Pacher P., Blandizzi C., Haskó G. Anti-CD73 in cancer immunotherapy: Awakening new opportunities. *Trends in Cancer*, 2016, Vol. 2, no. 2, pp. 95-109.
7. Barbarash L., Kudryavtsev I., Rutkovskaya N., Golovkin A. T cell response in patients with implanted biological and mechanical prosthetic heart valves. *Mediat. Inflammation*, 2016, Vol. 2016, Article ID 1937564, 12 p. doi: 10.1155/2016/1937564.
8. Barletta K.E., Ley K., Mehrad B. Regulation of neutrophil function by adenosine. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2012, Vol. 32, no. 4, pp. 856-864.
9. Bhattarai S., Freundlieb M., Pippel J., Meyer A., Abdelrahman A., Lee S., Zimmermann H., Yegutkin G.G., Sträter N., El-Tayeb A., Müller C.E. Supporting Information  $\alpha$ ,  $\beta$ -Methylene-ADP (AOPCP) derivatives and analogs: development of potent and selective ecto-5'-nucleotidase (CD73) inhibitors. *J. Med. Chem.*, 2015, Vol. 58, no. 15, pp. 1-25.
10. Blume C., Felix A., Shushakova N., Gueller F., Falk C.S., Haller H., Schrader J. Autoimmunity in CD73/Ecto-5'-nucleotidase deficient mice induces renal injury. *Cámara NOS*, ed. *PLoS ONE*, 2012, Vol. 7, no. 5, e37100. doi:10.1371/journal.pone.0037100.
11. Borsellino G., Kleinewietfeld M., di Mitri D., Sternjak A., Diamantini A., Giometto R., Höpner S., Centonze D., Bernardi G., Dell'Acqua M.L., Rossini P.M., Battistini L., Röttschke O., Falk K. Expression of ectonucleotidase CD39 by Foxp3<sup>+</sup> Treg cells: Hydrolysis of extracellular ATP and immune suppression. *Blood*, 2007, Vol. 110, no. 4, pp. 1225-1232.
12. Botta Gordon-Smith S., Ursu S., Eaton S., Moncrieffe H., Wedderburn L.R. Correlation of low CD73 expression on synovial lymphocytes with reduced adenosine generation and higher disease severity in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol.*, 2015, Vol. 67, no. 2, pp. 545-554.

13. Bours M.J.L., Swennen E.L.R., di Virgilio F., Cronstein B.N., Dagnelie P.C. Adenosine 5'-triphosphate and adenosine as endogenous signaling molecules in immunity and inflammation. *Pharmacol. Ther.*, 2006, Vol. 112, no. 2, pp. 358-404.
14. Burnstock G. Purinerbic nerves. *Pharmacol. Rev.*, 1972, Vol. 24, no. 3, pp. 509-581.
15. Bynoe M.S., Waickman A.T., Mahamed D.A., Mueller C., Mills J.H., Czopik A. CD73 is critical for the resolution of murine colonic inflammation. *J. Biomed. Biotechnol.*, 2012, Vol. 2012, pp. 1-13.
16. Chen J.F., Eltzschig H.K., Fredholm B.B. Adenosine receptors as drug targets – what are the challenges? *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 2013, Vol. 12, no. 4, pp. 265-286.
17. Chrobak P., Charlebois R., Rejtar P., El Bikai R., Allard B., Stagg J. CD73 plays a protective role in collagen-induced arthritis. *J. Immunol.*, 2015, Vol. 194, no. 6, pp. 2487-2492.
18. Colgan S.P., Colgan S.P., Eltzschig H.K., Eckle T., Thompson L.F. Physiological roles for ecto-5'-nucleotidase (CD73). *Purinerbic Signalling*, 2006, no. 2 (2), pp. 351-360.
19. Cote N., Husseini D.E., Pepin A., Guauque-Olarte S., Ducharme V., Bouchard-Cannon P., Audet A., Fournier D., Gaudreault N., Derbali H., McKee M.D., Simard C., Després J.P., Pibarot P., Bossé Y., Mathieu P. ATP acts as a survival signal and prevents the mineralization of aortic valve. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2012, Vol. 52, no. 5, pp. 1191-1202.
20. Coutinho-Silv R., Knight G.E., Burnstock G. Impairment of the splenic immune system in P2X(2)/P2X(3) knockout mice. *Immunobiology*, 2005, Vol. 209, no. 9, pp. 661-668.
21. Cronstein B.N., Montesinos M.C., Weissmann G. Salicylates and sulfasalazine, but not glucocorticoids, inhibit leukocyte accumulation by an adenosine-dependent mechanism that is independent of inhibition of prostaglandin synthesis and p105 of NFκB. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, Vol. 96, no. 11, pp. 6377-6381.
22. Cruz C.M., Rinna A., Forman H.J., Ventura A.L., Persechini P.M., Ojcius D.M. ATP activates a reactive oxygen species-dependent oxidative stress response and secretion of proinflammatory cytokines in macrophages. *J. Biol. Chem.*, 2007, Vol. 282, no. 5, pp. 2871-2879.
23. Csóka B., Himer L., Selmeczy Z., Vizi E.S., Pacher P., Ledent C., Deitch E.A., Spolarics Z., Németh Z.H., Haskó G. Adenosine A2A receptor activation inhibits T helper 1 and T helper 2 cell development and effector function. *FASEB J.*, 2008, Vol. 22, no. 10, pp. 3491-3499.
24. Day Y.-J., Huang L., McDuffie M.J., Rosin D.L., Ye H., Chen J.-F., Schwarzschild M.A., Fink J.S., Linden J., Okusa M.D. Renal protection from ischemia mediated by A2A adenosine receptors on bone marrow-derived cells. *J. Clin. Invest.*, 2003, Vol. 112, no. 6, pp. 883-891.
25. Deaglio S., Dwyer K.M., Gao W., Friedman D., Usheva A., Erat A., Chen J.-F., Enjyoji K., Linden J., Oukka M., Kuchroo V.K., Strom T.B., Robson S.C. Adenosine generation catalyzed by CD39 and CD73 expressed on regulatory T cells mediates immune suppression. *J. Exp. Med.*, 2007, Vol. 204, no. 6, pp. 1257-1265.
26. Dwyer K.M., Deaglio S., Gao W., Friedman D., Strom T.B., Robson S.C. CD39 and control of cellular immune responses. *Purinerbic Signal*, 2007, Vol. 3, no. 1-2, pp. 171-180.
27. Dwyer K.M., Hanidziar D., Putheti P., Hill P.A., Pommey S., McRae J.L., Winterhalter A., Doherty G., Deaglio S., Koulmanda M., Gao W., Robson S.C., Strom T.B. Expression of CD39 by human peripheral blood CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T cells denotes a regulatory memory phenotype. *Am. J. Transplant.*, 2010, Vol. 10, no. 11, pp. 2410-2420.
28. Eltzschig H.K., Thompson L.F., Karhausen J., Cotta R.J., Ibla J.C., Robson S.C., Colgan S.P. Endogenous adenosine produced during hypoxia attenuates neutrophil accumulation: coordination by extracellular nucleotide metabolism. *Blood*, 2004, Vol. 104, no. 13, pp. 3986-3992.
29. Faas M.M., Sáez T., de Vos P. Extracellular ATP and adenosine: the Yin and Yang in immune responses? *Mol. Aspects Med.*, 2017, Vol. 55, pp. 9-19.
30. Fish R.S., Klootwijk E., Tam F.W.K., Kleta R., Wheeler D.C., Unwin R.J., Norman J. ATP and arterial calcification. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2013, Vol. 43, pp. 405-412.
31. Fishman P., Bar-Yehuda S., Liang B.T., Jacobson K. Pharmacological and therapeutic effects of A3 adenosine receptor agonists. *Drug. Discov. Today*, 2012, Vol. 17, no. 7-8, pp. 359-366.
32. Fleisch H., Schibler D., Maerki J. E.I. Inhibition of aortic calcification by means of pyrophosphate and polyphosphates. *Nature*, 1965, Vol. 207, pp. 1300-1301.
33. Franceschini A., Capece M., Chiozzi P., Falzoni S., Sanz J.M., Sarti A.C., Bonora M., Pinton P., Di Virgilio F. The P2X7 receptor directly interacts with the NLRP3 inflammasome scaffold protein. *FASEB J.*, 2015, Vol. 29, no. 6, pp. 2450-2461.
34. Gallos G. A1 adenosine receptor knockout mice exhibit increased mortality, renal dysfunction, and hepatic injury in murine septic peritonitis. *AJP Ren. Physiol.*, 2005, Vol. 289, no. 2, pp. F369-F376.
35. Gibson D.J., Elliott L., McDermott E., Tosetto M., Keegan D., Byrne K., Martin S.T., Rispens T., Cullen G., Mulcahy H.E., Cheifetz A.S., Moss A.C., Robson S.C., Doherty G.A., Ryan E.J. Heightened expression of CD39 by regulatory T lymphocytes is associated with therapeutic remission in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2015, Vol. 21, no. 12, pp. 2806-2814.
36. Giménez-Llort L., Fernández-Teruel A., Escorihuela R.M., Fredholm B.B., Tobeña A., Pekny M., Johansson B. Mice lacking the adenosine A1 receptor are anxious and aggressive, but are normal learners with reduced muscle strength and survival rate. *Eur. J. Neurosci.*, 2002, Vol. 16, no. 3, pp. 547-550.
37. Grenz A., Zhang H., Hermes M., Eckle T., Klingel K., Huang D.Y., Muller C.E., Robson S.C., Osswald H., Eltzschig H.K. Contribution of E-NTPDase1 (CD39) to renal protection from ischemia-reperfusion injury. *FASEB J.*, 2007, Vol. 21, pp. 2863-2873.
38. Grol M.W., Panupinthu N., Korcok J., Sims S.M. Expression, signalling, and function of P2X7 receptors in bone. *Purinerbic Signal*, 2009, Vol. 5, pp. 205-221.
39. Hart M.L., Gorzolla I.C., Schittenhelm J., Robson S.C., Eltzschig H.K. SP1-dependent induction of CD39 facilitates hepatic ischemic preconditioning. *J. Immunol.*, 2010, Vol. 184, pp. 4017-4024.

40. Haskó G., Linden J., Cronstein B., Pacher P. Adenosine receptors: therapeutic aspects for inflammatory and immune diseases. *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 2008, Vol. 7, no. 9, pp. 759-770.
41. Heemskerck S., Masereeuw R., Moesker O., Bouw M.P.W.J.M., van der Hoeven J.G., Peters W.H.M., Russel F.G.M., Pickkers P. Alkaline phosphatase treatment improves renal function in severe sepsis or septic shock patients. *Crit. Care Med.*, 2009, Vol. 37, no. 2, pp. 417-423.
42. Hill L.M., Gavala M.L., Lenertz L.Y., Bertics P.J. Extracellular ATP may contribute to tissue repair by rapidly stimulating purinergic receptor X7-dependent vascular endothelial growth factor release from primary human monocytes. *J. Immunol.*, 2010, Vol. 185, no. 5, pp. 3028-3034.
43. Horenstein A.L., Chillemi A., Zaccarello G., Bruzzone S., Quarona V., Zito A., Serra S., Malavasi F. CD38/CD203a/CD73 ectoenzymatic pathway independent of CD39 drives a novel adenosinergic loop in human T lymphocytes. *Oncotarget*, 2013, Vol. 2, no. 9, e26246. doi:10.4161/onci.26246.
44. Horrigan L.A., Kelly J.P., Connor T.J. Immunomodulatory effects of caffeine: Friend or foe? *Pharmacol. Ther.*, 2006, Vol. 111, no. 3, pp. 877-892.
45. Hoskin D.W., Mader J.S., Furlong S.J., Conrad D.M., Blay J. Inhibition of T cell and natural killer cell function by adenosine and its contribution to immune evasion by tumor cells (review). *Int. J. Oncol.*, 2008, Vol. 32, pp. 527-535.
46. Idzko M., Ferrari D., Eltzschig H.K. Nucleotide signalling during inflammation. *Nature*, 2014, Vol. 509, no. 7500, pp. 310-317.
47. Johansson B., Halldner L., Dunwiddie T.V., Masino S.A., Poelchen W., Giménez-Llort L., Escorihuela R.M., Fernández-Teruel A., Wiesenfeld-Hallin Z., Xu X.J., Hårdemark A., Betsholtz C., Herlenius E., Fredholm B.B. Hyperalgesia, anxiety, and decreased hypoxic neuroprotection in mice lacking the adenosine A1 receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, Vol. 98, no. 16, pp. 9407-9412.
48. Junger W.G. Immune cell regulation by autocrine purinergic signalling. *Nat. Rev. Immunol.*, 2011, Vol. 11, no. 3, pp. 201-212.
49. Kaniewska E., Sielicka A., Sarathchandra P., Pelikant-Matecka I., Olkiewicz M., Słomińska E.M., Chester A.H., Yacoub M.H., Smoleński R.T. Immunohistochemical and functional analysis of ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 1 (CD39) and ecto-5'-nucleotidase (CD73) in pig aortic valves. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, 2014, Vol. 33, no. 4-6, pp. 305-312.
50. Kanneganti T.D., Lamkanfi M., Nunez G. Intracellular NOD-like receptors in host defense and disease. *Immunity*, 2007, Vol. 27, no. 4, pp. 549-559.
51. Kauffenstein G., Fürstenau C.R., D'Orleans-Juste P., Sevigny J. The ecto-nucleotidase NTPDase1 differentially regulates P2Y1 and P2Y2 receptor-dependent vasorelaxation. *Br. J. Pharmacol.*, 2010, Vol. 159, pp. 576-585.
52. Kobayashi S., Zimmermann H., Millhorn D.E. Chronic hypoxia enhances adenosine release in rat PC12 cells by altering adenosine metabolism and membrane transport. *J. Neurochem.*, 2001, Vol. 74, no. 2, pp. 621-632.
53. Kohler D., Eckle T., Faigle M., Grenz A., Mittelbronn M., Laucher S., Hart M.L., Robson S.C., Müller C.E., Eltzschig H.K. CD39/ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 1 provides myocardial protection during cardiac ischemia/reperfusion injury. *Circulation*, 2007, Vol. 116, no. 19, pp. 1784-1794.
54. Koscsó B., Csóka B., Selmeczy Z., Himer L., Pacher P., Virág L., Haskó G. Adenosine augments IL-10 production by microglial cells through an A2B adenosine receptor-mediated process. *J. Immunol.*, 2012, Vol. 188, no. 1, pp. 445-453.
55. Kreth S., Ledderose C., Luchting B., Weis F., Thiel M. Immunomodulatory properties of pentoxifylline are mediated via adenosine-dependent pathways. *Shock*, 2010, Vol. 34, no. 1, pp. 10-16.
56. Kronlage M., Song J., Sorokin L., Isfort K., Schwerdtle T., Leipziger J., Robaye B., Conley P.B., Kim H.-C., Sargin S., Schon P., Schwab A., Hanley P.J. Autocrine purinergic receptor signaling is essential for macrophage chemotaxis. *Sci Signal*, 2010, Vol. 3, no. 132, ra55. doi: 10.1126/scisignal.2000588.
57. Whiteside T.L., Mandapathil M., Schuler P. The role of the adenosinergic pathway in immunosuppression mediated by human regulatory T cells (Treg). *Curr. Med. Chem.*, 2011, Vol. 18, no. 34, pp. 5217-5223.
58. Lazar Z., Mullner N., Lucattelli M., Ayata C., Korcan Cicko S., Yegutkin G.G., Cunto G.D., Muller T., Meyer A., Hossfeld M., Sorichter S., Horvath I., Virchow C.J., Robson S.C., Lungarella G., Idzko M. NTPDase1/CD39 and aberrant purinergic signalling in the pathogenesis of COPD. *Eur. Respir. J.*, 2016, Vol. 47, no. 1, pp. 254-263.
59. Lazarowski E.R. Vesicular and conductive mechanisms of nucleotide release. *Purinergic Signal*, 2012, Vol. 8, no. 3, pp. 359-373.
60. Ledderose C., Bao Y., Kondo Y., Fakhari M., Slubowski C., Zhang J., Junger W.G. Purinergic signaling and the immune response in sepsis: a review. *Clin. Ther.*, 2016, Vol. 38, no. 5, pp. 1054-1065.
61. Ledderose C., Bao Y., Ledderose S., Woehrle T., Heinisch M., Yip L., Zhang J., Robson S.C., Shapiro N.I. Mitochondrial dysfunction, depleted purinergic signaling, and defective T cell vigilance and immune defense. *J. Infect. Dis.*, 2016, Vol. 213, no. 3, pp. 456-464.
62. Lee H.T., Kim M., Joo J.D., Gallos G., Chen J.-F., Emala C.W. A3 adenosine receptor activation decreases mortality and renal and hepatic injury in murine septic peritonitis. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2006, Vol. 291, no. 4, pp. R959-R969.
63. Lépine S., Le Stunff H., Lakatos B., Sulpice J.C., Giraud F. ATP-induced apoptosis of thymocytes is mediated by activation of P2X7 receptor and involves de novo ceramide synthesis and mitochondria. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell. Biol. Lipids*, 2006, Vol. 1761, no. 1, pp. 73-82.
64. Lomashvili K.A. Reduced plasma pyrophosphate levels in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2005, Vol. 16, pp. 2495-2500.
65. Mandapathil M., Lang S., Gorelik E., Whiteside T.L. Isolation of functional human regulatory T cells (Treg) from the peripheral blood based on the CD39 expression. *J. Immunol. Methods*, 2009, Vol. 346, pp. 55-63.

66. Mandapathil M., Hilldorfer B., Szczepanski M.J., Czystowska M., Szajnik M., Ren J., Lang S., Jackson E.K., Gorelik E., Whiteside T.L. Generation and accumulation of immunosuppressive adenosine by human CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cells. *J. Biol. Chem.*, 2010, Vol. 285, no. 10, pp. 7176-7186.
67. Mandapathil M., Szczepanski M.J., Szajnik M., Ren J., Jackson E.K., Johnson J.T., Gorelik E., Lang S., Whiteside T.L. Adenosine and prostaglandin E2 cooperate in the suppression of immune responses mediated by adaptive regulatory T cells. *J. Biol. Chem.*, 2010, Vol. 285, no. 36, pp. 27571-27580.
68. Manohar M., Hirsh M.I., Chen Y., Woehrle T., Karande A.A., Junger W.G. ATP release and autocrine signaling through P2X4 receptors regulate  $\gamma\delta$  T cell activation. *J. Leukoc. Biol.*, 2012, Vol. 92, no. 4, pp. 787-794.
69. Martin C., Leone M., Viviani X., Ayem M.-L., Guieu R. High adenosine plasma concentration as a prognostic index for outcome in patients with septic shock. *Crit. Care Med.*, 2000, Vol. 28, no. 9, pp. 3198-3202.
70. Massie B.M., O'Connor C.M., Metra M., Ponikowski P., Teerlink J.R., Cotter G., Weatherley B.D., Cleland J.G.F., Givertz M.M., Voors A., DeLuca P., Mansoor G.A., Salerno C.M., Bloomfield D.M., Dittrich H.C. Rolofylline, an adenosine A1-receptor antagonist, in acute heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 2010, Vol. 363, no. 15, pp. 1419-1428.
71. Muller-Haegle S., Muller L., Whiteside T.L. Immunoregulatory activity of adenosine and its role in human cancer progression. *Expert. Rev. Clin. Immunol.*, 2014, Vol. 10, no. 7, pp. 897-914.
72. O'Neill W.C., Sigris M.K., McIntyre C.W. Plasma pyrophosphate and vascular calcification in chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transpl.*, 2010, Vol. 25, pp. 187-191.
73. Németh Z.H., Csóka B., Wilmanski J., Xu D.Z., Lu Q., Ledent C., Deitch E.A. Adenosine A2A receptor inactivation increases survival in polymicrobial sepsis. *J. Immunol.*, 2006, Vol. 176, no. 9, pp. 5616-5626.
74. Ohta A., Sitkovsky M. Role of G-protein-coupled adenosine receptors in downregulation of inflammation and protection from tissue damage. *Nature*, 2001, Vol. 414, no. 6866, pp. 916-920.
75. de Oliveira B.M., Carvalho J.L., Saldanha-Araujo F. Adenosine production: a common path for mesenchymal stem-cell and regulatory T-cell-mediated immunosuppression. *Purinergic Signal*, 2016, Vol. 12, no. 4, pp. 595-609.
76. Orriss I., Syberg S., Wang N., Robaye B., Gartland A., Jorgensen N., Arnett T., Boeynaems J.M. Bone phenotypes of P2 receptor knockout mice. *Front. Biosci. Sch.*, 2011, Vol. 3, pp. 1038-1046.
77. Orriss I.R., Burnstock G., Arnett T.R. Purinergic signalling and bone remodelling. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2010, Vol. 3, pp. 322-330.
78. del Papa B., Pierini A., Sportoletti P., Baldoni S., Cecchini D., Rosati E., Dorillo E., Aureli P., Zei T., Iacucci Ostini R., Ruggeri L., Carotti A., Velardi A., Negrin R., Martelli M.F., Falzetti F., di Ianni M. The NOTCH1/CD39 axis: a Treg trip-switch for GvHD. *Leukemia*, 2016, Vol. 30, no. 9, pp. 1931-1934.
79. Peters E., Heemskerk S., Masereeuw R., Pickkers P. Alkaline phosphatase: a possible treatment for sepsis-associated acute kidney injury in critically ill patients. *Am. J. Kidney Dis.*, 2014, Vol. 63, no. 6, pp. 1038-1048.
80. Pickkers P., Heemskerk S., Schouten J., Laterre P.-F., Vincent J.-L., Beishuizen A., Jorens P.G., Spapen H., Bulitta M., Peters W.H.M., van der Hoeven J.G., Derzko A., Romaschin A. Alkaline phosphatase for treatment of sepsis-induced acute kidney injury: a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial. *Crit. Care*, 2012, Vol. 41, Suppl. 7, pp. 849-855.
81. Ramakers B.P., Riksen N.P., van den Broek P., Franke B., Peters W.H.M., van der Hoeven J.G., Smits P., Pickkers P. Circulating adenosine increases during human experimental endotoxemia but blockade of its receptor does not influence the immune response and subsequent organ injury. *Crit. Care*, 2011, Vol. 15, no. 1, R3. doi: 10.1186/cc9400.
82. Ramakers B.P., Wever K.E., Kox M., van den Broek P.H., Mbuyi F., Rongen G., Masereeuw R., van der Hoeven J.G., Smits P., Riksen N.P., Pickkers P. How systemic inflammation modulates adenosine metabolism and adenosine receptor expression in humans *in vivo*. *Crit. Care Med.*, 2012, Vol. 40, no. 9, pp. 2609-2616.
83. Reutershan J., Vollmer I., Stark S., Wagner R., Ngamsri K.C., Eltzschig H.K. Adenosine and inflammation: CD39 and CD73 are critical mediators in LPS-induced PMN trafficking into the lungs. *FASEB J.*, 2009, Vol. 23, pp. 473-482.
84. Ring S., Pushkarevskaya A., Schild H., Probst H.C., Jendrossek V., Wirsdörfer F., Ledent C., Robson S.C., Enk A.H., Mahnke K. Regulatory T cell-derived adenosine induces dendritic cell migration through the Epac-Rap1 pathway. *J. Immunol.*, 2015, Vol. 194, no. 8, pp. 3735-3744.
85. Robson S.C., Seigny J., Zimmermann H. The E-NTPDase family of ectonucleotidases: structure function relationships and pathophysiological significance. *Purinergic Signal*, 2006, Vol. 2, pp. 409-430.
86. Salvatore C.A., Tilley S.L., Latour A.M., Fletcher D.S., Koller B.H., Jacobson M.A. Disruption of the A(3) adenosine receptor gene in mice and its effect on stimulated inflammatory cells. *J. Biol. Chem.*, 2000, Vol. 275, no. 6, pp. 4429-4434.
87. Sansom F.M., Newton H.J., Crikis S., Cianciotto N.P., Cowan P.J., d'Apice A.J., Hartland E.L. A bacterial ecto-triphosphate diphosphohydrolase similar to human CD39 is essential for intracellular multiplication of *Legionella pneumophila*. *Cell Microbiol.*, 2007, Vol. 9, pp. 1922-1935.
88. Santos R.F., Possa M.A., Bastos M.S., Guedes P.M., Almeida M.R., M.R., Demarco R., Verjovski-Almeida S., Bahia M.T., Fietto J.L. Influence of Ecto-nucleoside triphosphate diphosphohydrolase activity on *Trypanosoma cruzi* infectivity and virulence. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2009, Vol. 3, e387. doi: 10.1371/journal.pntd.0000387.
89. Sattler C., Steinsdoerfer M., Offers M., Fischer E., Schierl R., Heseler K., Däubener W., Seissler J. Inhibition of T-cell proliferation by murine multipotent mesenchymal stromal cells is mediated by CD39 expression and adenosine generation. *Cell Transplant.*, 2011, Vol. 20, no. 8, pp. 1221-1230.
90. Schenk U., Frascoli M., Proietti M., Geffers R., Traggiai E., Buer J., Ricordi C., Westendorf A.M., Grassi F. ATP inhibits the generation and function of regulatory T cells through the activation of purinergic P2X receptors. *Sci Signal*, 2011, Vol. 4, no. 162, ra12. doi: 10.1126/scisignal.2001270.

91. Schingnitz U, Hartmann K, Macmanus C.F, Eckle T, Zug S, Colgan S.P, Eltzschig H.K. Signaling through the A2B Adenosine receptor dampens endotoxin-induced acute lung injury. *J. Immunol.*, 2010, Vol. 184, no. 9, pp. 5271-5279.
92. Schuchardt M, Tolle M, Prufer J, Prufer N, Huang T, Jankowski V, Jankowski J, Zidek W, van der Giet M. Uridine adenosine tetraphosphate activation of the purinergic receptor P2Y enhances *in vitro* vascular calcification. *Kidney Int.*, 2012, Vol. 81, pp. 256-265.
93. Stagg J, Smyth M.J. Extracellular adenosine triphosphate and adenosine in cancer. *Oncogene*, 2010, Vol. 29, no. 39, pp. 5346-5358.
94. Sullivan G.W, Fang G, Linden J, Scheld W.M. A2A adenosine receptor activation improves survival in mouse models of endotoxemia and sepsis. *J. Infect. Dis.*, 2004, Vol. 189, no. 10, pp. 1897-1904.
95. Sumi Y, Woehrle T, Chen Y, Bao Y, Li X, Yao Y, Inoue Y, Tanaka H, Junger W.G. Plasma ATP is required for neutrophil activation in a mouse sepsis model. *Shock*, 2014, Vol. 42, no. 2, pp. 142-147.
96. Surprenant A, North R.A. Signaling at purinergic P2X receptors. *Annu Rev. Physiol.*, 2009, Vol. 71, no. 1, pp. 333-359.
97. Thompson L.F, Tsukamoto H, Chernogorova P, Zeiser R. A delicate balance: CD73-generated adenosine limits the severity of graft vs. host disease but also constrains the allogeneic graft vs tumor. *Oncoimmunology*, 2013, Vol. 2, no. 1, e22107. doi:10.4161/onci.22107.
98. Trabanelli S, Očadlíková D, Gulinelli S, Curti A, Salvestrini V, de Paula Vieira R, Idzko M, Di Virgilio F, Ferrari D, Lemoli R.M. Extracellular ATP exerts opposite effects on activated and regulatory CD4<sup>+</sup> T cells via purinergic P2 receptor activation. *J. Immunol.*, 2012, Vol. 189, no. 3, pp. 1303-1310.
99. Tschopp J, Schroder K. NLRP3 inflammasome activation: the convergence of multiple signalling pathways on ROS production? *Nat. Rev. Immunol.*, 2010, Vol. 10, no. 3, pp. 210-215.
100. Tsukamoto H, Chernogorova P, Ayata K, Gerlach U.V, Rughani A, Ritchey J.W, Ganesan J, Follo M, Zeiser R, Thompson L.F, Idzko M. Deficiency of CD73/ecto-5'-nucleotidase in mice enhances acute graft-versus-host disease. *Blood*, 2012, Vol. 119, no. 19, pp. 4554-4564.
101. Wang L, Fan J, Chen S, Zhang Y, Curiel T.J, Zhang B. Graft-versus-host disease is enhanced by selective CD73 blockade in mice. Eckle T, ed. *PLoS ONE*, 2013, Vol. 8, no. 3, e58397. doi:10.1371/journal.pone.0058397.
102. Whiteside T.L. Targeting adenosine in cancer immunotherapy: a review of recent progress. *Expert. Rev. Anticancer. Ther.*, 2017, Vol. 17, no. 6, pp. 527-535.
103. Winchester R, Wiesendanger M, O'Brien W, Zhang H.-Z, Maurer M.S, Gillam L.D, Schwartz A, Marboe C, Stewart A.S. Circulating Activated and effector memory T cells are associated with calcification and clonal expansions in bicuspid and tricuspid valves of calcific aortic stenosis. *J. Immunol.*, 2011, Vol. 187, no. 2, pp. 1006-1014.
104. Woehrle T, Yip L, Elkhali A, Sumi Y, Chen Y, Yao Y, Insel P.A, Junger W.G. Pannexin-1 hemichannel-mediated ATP release together with P2X1 and P2X4 receptors regulate T-cell activation at the immune synapse. *Blood*, 2010, Vol. 116, pp. 3475-3484.
105. Xing S, Grol M.W, Grutter P.H, Dixon S.J, Komarova S.V. Modeling interactions among individual P2 receptors to explain complex response patterns over a wide range of ATP concentrations. *Front. Physiol.*, 2016, Vol. 7, 294. doi: 10.3389/fphys.2016.00294.
106. Yaron J.R, Gangaraju S, Rao M.Y, Kong X, Zhang L, Su F, Tian Y, Glenn H.L, Meldrum D.R. K<sup>+</sup> regulates Ca<sup>2+</sup> to drive inflammasome signaling: dynamic visualization of ion flux in live cells. *Cell Death Dis.*, 2015, Vol. 6, e1954. doi: 10.1038/cddis.2015.277.
107. Yegutkin G.G. Nucleotide- and nucleoside-converting ectoenzymes: important modulators of purinergic signalling cascade. *Biochim. Biophys. Acta*, 2008, Vol. 1783, no. 5, pp. 673-694.
108. Yip L, Woehrle T, Corriden R, Hirsh M, Chen Y, Inoue Y, Ferrari V, Insel P.A, Junger W.G. Autocrine regulation of T-cell activation by ATP release and P2X7 receptors. *FASEB J.*, 2009, Vol. 23, no. 6, pp. 1685-1693.

**Авторы:**

**Головкин А.С.** — д.м.н., руководитель группы, Институт молекулярной биологии и генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия

**Асадуллина И.А.** — младший научный сотрудник отдела иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

**Кудрявцев И.В.** — к.б.н., старший научный сотрудник отдела иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; доцент кафедры иммунологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Authors:**

**Golovkin A.S.**, PhD, MD (Medicine), Head of a Research Group, Institute of Molecular Biology and Genetics, V.A. Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

**Asadullina I.A.**, Junior Research Associate, Department of Immunology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

**Kudryavtsev I.V.**, PhD (Biology), Senior Research Associate, Department of Immunology, Institute of Experimental Medicine, Assistant Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg State I.P. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 01.10.2017

Отправлена на доработку 10.10.2017

Принята к печати 16.10.2017

Received 01.10.2017

Revision received 10.10.2017

Accepted 16.10.2017