



<https://doi.org/10.29326/2304-196X-2025-14-3-263-273>
УДК 619:576.54:616-002



Роль пуринергической сигнализации и цитокиновой сети в воспалительном процессе

В. В. Мосягин¹, Е. А. Исакова^{1, 2}, Г. Ф. Рыжкова², И. П. Мосягина²

¹ ФГБНУ «Курский федеральный аграрный научный центр» (ФГБНУ «Курский ФАНЦ»), ул. Карла Маркса, 70б, г. Курск, 305021, Россия

² ФГБОУ ВО «Курский государственный аграрный университет имени И. И. Иванова» (Курский ГАУ), ул. Карла Маркса, 70, г. Курск, 305021, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Воспаление представляет собой сложный биологический процесс, направленный на защиту организма от патогенов и восстановление поврежденных тканей. Этот процесс регулируется множеством сигнальных молекул, среди которых важное значение имеют пурины и цитокины. Пуринергическая сигнализация, опосредованная аденозинтрифосфатом, аденозинмонофосфатом и другими нуклеотидами, играет ключевую роль в регуляции иммунных реакций и воспалительных процессов. Цитокиновая сеть, включающая интерлейкины, фактор некроза опухоли α и другие молекулы, также является важным компонентом воспаления, обеспечивая коммуникацию между клетками иммунной системы и регулируя их активность. Понимание механизмов взаимодействия между пуринергической сигнализацией и цитокиновой сетью имеет важное значение для разработки новых стратегий лечения воспалительных заболеваний.

Цель исследования. Обобщение результатов исследований по значению роли пуринергической сигнализации и цитокиновой сети в воспалительном процессе у животных.

Материалы и методы. Проведен анализ 55 научных публикаций российских и иностранных авторов за период с 2000 по 2021 г., исследующих влияние нуклеотидов, нуклеозидов и пуринергических рецепторов на формирование иммунного ответа, а также механизмы активации макрофагов и выделения цитокинов. Для поиска источников использовались базы данных eLIBRARY.RU, CyberLeninka, PubMed, NCBI, ResearchGate, CABI и Google Scholar.

Результаты. Рассмотрены механизмы воспалительного ответа, включая роль различных клеток и молекул, таких как цитокины и рецепторы, в регуляции иммунной реакции. Последние имеют важное значение в активации клеток иммунной системы и регуляции воспалительных реакций. Обсуждается процесс дефосфорилирования аденозинтрифосфата с участием ферментов CD39 и CD73, что способствует образованию аденозина и активации противовоспалительных механизмов. Проанализированы функции провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1, фактор некроза опухоли α и интерлейкин-6, в контексте активации макрофагов и миграции нейтрофилов к месту воспаления. Подчеркивается важность регуляции этих процессов для предотвращения чрезмерного воспалительного ответа и обеспечения гомеостаза. Рассмотрены механизмы перехода между фазами воспаления, включающие роль противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-10 и трансформирующий фактор роста β , в контроле активности нейтрофилов и разрешении воспалительного процесса.

Заключение. Дальнейшее изучение данной темы способно углубить современные знания ученых о механизмах возникновения воспаления и создать основу для разработки инновационных терапевтических стратегий, направленных на лечение болезней, обусловленных нарушениями иммунной системы.

Ключевые слова: обзор, нуклеотиды, рецепторы, пуринергическая регуляция, CD39, CD73, АТФ, АДФ, АМФ, аденозин, макрофаги, цитокины, интерлейкины

Благодарности: Работа выполнена при поддержке Минобрнауки России в рамках государственного задания ФГБНУ «Курский ФАНЦ» (тема FGZU-2022-0004). Авторы благодарят рецензентов за их вклад в экспертную оценку работы.

Для цитирования: Мосягин В. В., Исакова Е. А., Рыжкова Г. Ф., Мосягина И. П. Роль пуринергической сигнализации и цитокиновой сети в воспалительном процессе. *Ветеринария сегодня*. 2025; 14 (3): 263–273. <https://doi.org/10.29326/2304-196X-2025-14-3-263-273>

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции: Мосягин Владимир Владимирович, д-р биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории ветеринарной медицины и биотехнологий ФГБНУ «Курский ФАНЦ», ул. Карла Маркса, 70б, г. Курск, 305021, ugnoe_nebo@list.ru

The role of purinergic signaling and cytokine network in the inflammatory process

Vladimir V. Mosyagin¹, Elizaveta A. Isakova^{1, 2}, Galina F. Ryzhkova², Irina P. Mosyagina²

¹ Federal Agricultural Kursk Research Center, 70b Karl Marx str., Kursk 305021, Russia

² Kursk State Agrarian University named after I. I. Ivanov, 70 Karl Marx str., Kursk 305021, Russia

ABSTRACT

Introduction. Inflammation is a complex biological process essential for host defense against pathogens and tissue repair. This process is regulated by a variety of signaling molecules, among which purines and cytokines play an important role. Purinergic signaling mediated by adenosine triphosphate, adenosine monophosphate, and other nucleotides plays a key role in regulating immune responses and inflammatory processes. The cytokine network, including interleukins, tumor necrosis factor α and other molecules, is also an important component of inflammation, providing communication between cells of the immune system and

regulating their activity. Understanding the purinergic signaling and the cytokine network interaction mechanisms is crucial for developing innovative treatments for inflammatory diseases.

Objective. To synthesize current research findings on the role of purinergic signaling and the cytokine network in inflammatory processes within animal models.

Materials and methods. 55 scientific publications by Russian and international authors (2000–2021) investigating the effects of nucleotides, nucleosides, and purinergic receptors on immune response development, macrophage activation, and cytokine release mechanisms were analyzed. Source databases included eLIBRARY.RU, CyberLeninka, PubMed, NCBI, ResearchGate, CABI, and Google Scholar.

Results. The analysis explored mechanisms of the inflammatory response, including the role of various cells and molecules – cytokines and receptors – in the regulation of the immune response. The latter plays an important role in activating immune system cells and regulating inflammatory reactions. The process of adenosine triphosphate dephosphorylation by CD39 and CD73 enzymes, which promotes the production of adenosine and the activation of anti-inflammatory mechanisms, is discussed. The functions of pro-inflammatory cytokines such as interleukin-1, tumor necrosis factor α and interleukin-6 are analyzed in the context of macrophage activation and neutrophil migration to the site of inflammation. The importance of regulating these processes is emphasized in order to prevent excessive inflammatory response and ensure homeostasis. The mechanisms of transition between the phases of inflammation are examined, including the role of anti-inflammatory cytokines such as interleukin-10 and transforming growth factor β in controlling neutrophil activity and resolving the inflammatory process.

Conclusion. Further study of this topic can deepen the modern knowledge of scientists about the mechanisms of inflammation and create the basis for the development of innovative therapeutic strategies aimed at treating diseases caused by disorders of the immune system.

Keywords: review, nucleotides, receptors, purinergic regulation, CD39, CD73, ATP, ADP, AMP, adenosine, macrophages, cytokines, interleukins

Acknowledgments: The work was carried out with the support of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation within the framework of the state assignment of the Federal Agricultural Kursk Research Center (topic FGZU-2022-0004). The authors thank the reviewers for their contribution to the peer review of the work.

For citation: Mosyagin V. V., Isakova E. A., Ryzhkova G. F., Mosyagina I. P. The role of purinergic signaling and cytokine network in the inflammatory process. *Veterinary Science Today*. 2025; 14 (3): 263–273. <https://doi.org/10.29326/2304-196X-2025-14-3-263-273>

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interests.

For correspondence: Vladimir V. Mosyagin, Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Veterinary Medicine and Biotechnology, Federal Agricultural Kursk Research Center, 70b Karl Marx str., Kursk 305021, Russia, ugnoe_nebo@list.ru

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в медицине и ветеринарии широко используются инновационные лекарственные средства. Внимание ученых во всем мире привлекает разработка препаратов на основе липосом для адресной доставки лекарственных веществ. Особое внимание при этом уделяется созданию иммуномодулирующих липосомальных препаратов, специфически воздействующих на макрофагальное звено иммунитета. В этой области работают ученые лаборатории ветеринарной медицины и биотехнологий ФГБНУ «Курский федеральный аграрный научный центр», которыми была предложена и апробирована в условиях НОПЦ «Учхоз «Знаменское» Курского государственного аграрного университета методика получения липосомальной иммуностимулирующей композиции для донозологической профилактики патологий у крупного рогатого скота разного возраста.

Иммунная система представляет собой сложный механизм защиты организма от патогенных микроорганизмов. Важную роль в регуляции функций иммунной системы играют нуклеиновые кислоты, пуринергические рецепторы и цитокины. Эти компоненты принимают участие в широком спектре процессов: от передачи сигналов между клетками до обеспечения энергией активных иммунных реакций. Нуклеотиды, такие как аденозинтрифосфат (АТФ), действуют как ключевые посредники в межклеточной коммуникации и внутриклеточном сигнализме. Пуринергические рецепторы, реагирующие на внеклеточные нуклеотиды, способствуют активации воспалительных процессов и регулируют поведение иммунных клеток. Нуклеозиды, необходимые для синтеза ДНК и РНК, поддерживают деление и рост иммунокомпетентных клеток, играя критически

важную роль в адаптивном иммунитете [1, 2]. Четкое понимание функционирования данных механизмов позволяет смоделировать возможные воспалительные процессы в организме животных, а также разработать пути профилактики патологий.

Воспаление играет ключевую роль в иммунном ответе у животных, обеспечивая защиту организма от инфекций, травм и других повреждающих факторов. Этот процесс представляет собой сложную и хорошо скоординированную реакцию, которая включает активацию различных клеток иммунной системы, выделение цитокинов и других медиаторов, а также изменения в кровообращении и проницаемости сосудов. Воспаление является первой линией защиты организма от инфекций. При попадании патогенов (бактерий, вирусов, грибов) в ткани происходит активация местных иммунных клеток, таких как макрофаги и дендритные клетки. Эти клетки распознают патогены и начинают выделять провоспалительные цитокины, что приводит к привлечению дополнительных лейкоцитов к месту инфекции. Воспалительный процесс способствует миграции нейтрофилов и моноцитов из кровотока в пораженные ткани. Нейтрофилы являются первыми клетками, которые реагируют на воспаление, обеспечивая фагоцитоз (поглощение) патогенов и выделение антимикробных веществ. Моноциты, попадая в ткани, дифференцируются в макрофаги, которые продолжают уничтожать патогены и способствуют восстановлению тканей. Воспаление направлено не только на борьбу с инфекцией, но и на устранение повреждений тканей [3, 4, 5].

Макрофаги играют важную роль в процессе заживления, удаляя мертвые клетки и остатки поврежденных тканей. Они также выделяют факторы роста, участвующие в регенерации тканей [4, 6, 7, 8, 9]. Воспаление

способствует активации адаптивного иммунного ответа путем презентации антигенов Т-лимфоцитам. Дендритные клетки, захватывающие патогены во время воспаления, мигрируют в лимфатические узлы, где активируют Т-клетки. Это приводит к формированию специфического иммунного ответа против конкретных патогенов. Хотя воспаление является необходимым для защиты организма, его чрезмерная или длительная активность может привести к повреждению тканей и развитию хронических заболеваний. Поэтому важно наличие механизмов регуляции воспалительного ответа, таких как противовоспалительные цитокины (например, интерлейкин IL-10) и другие молекулы, которые помогают ограничить воспаление после устранения угрозы. Понимание механизмов воспаления имеет важное значение для ветеринарной медицины. Хроническое воспаление связано с рядом заболеваний у животных: аллергии, аутоиммунные расстройства и метаболические болезни [2, 10].

Связь пуринергических рецепторов с цитокиновой сетью является важным аспектом регуляции иммунного ответа и воспалительных процессов в организме. Пуринергические рецепторы, такие как P2X и P2Y, активируются нуклеотидами, такими как аденозин и АТФ, и играют важную роль в иммунном ответе у животных. Пуринергические рецепторы выполняют регуляторную функцию фагоцитарной активности макрофагов. Это приводит к выделению провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 β (IL-1 β) и фактор некроза опухоли α (TNF- α), которые играют важную роль в иницировании и поддержании воспалительного ответа. Аденозин, действуя через рецепторы P1 (например, A2A и A2B), может подавлять выработку провоспалительных цитокинов и способствовать секреции противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10. Это создает баланс между провоспалительными и противовоспалительными сигналами, что чрезвычайно важно для предотвращения избыточного воспаления и повреждения тканей. Пуринергические рецепторы участвуют в регуляции миграции лейкоцитов к месту воспаления. Активация этих рецепторов способствует выделению хемоаттрактантов, таких как IL-6 и IL-8, что усиливает приток иммунных клеток к пораженным участкам [11]. Пуринергическая сигнализация может взаимодействовать с другими клеточными сигнальными путями, включая пути, связанные с Toll-like-рецепторами (TLR). Это взаимодействие может усиливать или модулировать ответ на инфекцию или повреждение тканей. Пуринергические рецепторы играют важную роль в поддержании иммунного гомеостаза. Они помогают регулировать как активацию, так и подавление иммунного ответа, что важно для предотвращения возникновения аутоиммунных заболеваний и хронического воспаления [12, 13, 14, 15].

Таким образом, связь пуринергических рецепторов с цитокиновой сетью представляет собой сложную динамическую систему, которая играет ключевую роль в регуляции иммунного ответа и воспалительных процессов. Понимание этих взаимодействий может помочь в разработке новых терапевтических стратегий для лечения воспалительных и аутоиммунных заболеваний.

Цель исследования заключается в систематизации данных, отражающих значение пуринергической сигнализации и цитокиновой сети в развитии воспалительных процессов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами для обзора послужили 55 научных публикаций российских и зарубежных авторов, касающихся вопроса влияния пуринергического взаимодействия и цитокиновой сети на регулирование воспалительных реакций. Поиск необходимых материалов выполнялся в крупных цифровых библиотеках и с использованием ресурсов: eLIBRARY.RU, CyberLeninka, PubMed, NCBI, ResearchGate, CABi, Google Scholar. Используемые ключевые термины включали такие сочетания, как «пуринергическая регуляция», «цитокиновая сеть», «CD39», «CD73», «АТФ», «АДФ», «АМФ», «аденозин», «макрофаги», «цитокины», «интерлейкины», «фактор некроза опухоли».

Отбор ресурсов для обзора производился согласно следующим критериям: актуальность исследований, значимость материала, четкость изложения использованных методик, присутствие аналитического раздела, содержащего обсуждение полученных результатов и сопоставление их с работами других специалистов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пуринергическая сигнализация в организме животных включает в себя взаимодействие пуринов, таких как аденозин и АТФ, с пуриновыми рецепторами, которые находятся на поверхности клеток. Эти рецепторы делятся на две основные группы: P1 (аденозиновые) и P2 (АТФ-рецепторы) [2, 3, 4]. Аденозин играет противовоспалительную роль, активируя P1-рецепторы, что приводит к снижению продукции провоспалительных цитокинов и уменьшению активности иммунных клеток. Аденозин также способствует восстановлению тканей, что важно в процессе заживления. Напротив, АТФ, действующий через P2-рецепторы, может вызывать воспаление. Он активирует макрофаги и другие клетки иммунной системы, способствуя выделению провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β и TNF- α , что может привести к усилению воспалительного ответа и даже к повреждению тканей. Процесс высвобождения АТФ активируется под воздействием стресс-факторов: воспалительных процессов, гипоксии, апоптоза или некроза [3, 4, 5].

Воспалительные и гипоксические состояния приводят к повышенному высвобождению АТФ и АДФ (аденозиндифосфата), что обуславливает рост уровня аденозина во внеклеточной среде [1, 11]. Гипоксия и индуцируемые гипоксией факторы (HIF) дополнительно способствуют увеличению концентрации аденозина во внеклеточной среде посредством транскрипционной регуляции генов, отвечающих за рецепторы и метаболизм аденозина [12, 13, 14, 15, 16, 17]. Важность метаболизма внеклеточного аденозина очевидна у мышей с генетическим дефектом эктонуклеозидтрифосфатдифосфогидролазы-1 (CD39) и экто-5'-нуклеотидазы (CD73), что приводит к снижению концентрации аденозина и нарушению передачи сигналов, несмотря на повышенный или нормальный уровень АТФ. Передача сигналов аденозина играет ключевую роль в реакции легких на повреждение. Связываясь с аденозиновыми рецепторами на поверхности клеток, сопряженными с G-белком, аденозин оказывает различное воздействие на процессы воспаления, восстановления и ремоделирования [18, 19, 20], вызывая как защитные, так и разрушительные реакции. Аденозин играет противовоспалительную

и защитно-восстановительную роль, в частности за счет активации аденозиновых рецепторов A2A и A2B (A2AAR, A2BAR). Однако хронически повышенный уровень аденозина с активацией аденозиновых рецепторов A1 (A1AR), A2BAR и A3 (A3AR) способствует провоспалительному состоянию и чрезмерному нерегулируемому ремоделированию тканей, что приводит к развитию и прогрессированию хронических заболеваний легких [10, 21].

Роль пуриновых нуклеотидов, нуклеозидов и пуринергических сигналов в остром и хроническом воспалении была тщательно изучена, особенно в отношении АТФ, АДФ и аденозина. АТФ в норме обнаруживается в клетках млекопитающих. При таких патологических состояниях, как воспаление и ишемия, АТФ высвобождается из внутриклеточных запасов из-за клеточного некроза [19, 20, 22, 23]. Во время апоптоза полуканалы панексина контролируют высвобождение АТФ во внеклеточное пространство, где АТФ служит хемотаксическим сигналом для фагоцитов [24]. Воспалительные клетки (например, нейтрофилы) и эндотелиальные клетки могут высвобождать АТФ через полуканалы коннексина [25, 26, 27, 28]. АДФ может высвобождаться из внутриклеточных гранул тромбоцитов. АТФ-сигналы проходят через рецепторы, первоначально обозначенные как P2-рецепторы [25], а затем переклассифицированные в P2X-рецепторы (лиганд-зависимые ионные каналы) и P2Y-рецепторы (рецепторы, сопряженные с G-белком). Мыши с генетически удаленными P2-рецепторами жизнеспособны и защищены от воспалительных заболеваний, таких как астма, воспаление сосудов и реакция «трансплантат против хозяина» [18, 29, 30, 31, 32]. Фармакологический антагонизм рецепторов P2 приводил к подавлению воспаления при воспалительных заболеваниях кишечника, воспалении легких и ишемически-реперфузионном повреждении [26, 31, 33].

Взаимодействие аденозина с P1-рецепторами происходит во внеклеточной среде; данные рецепторы образуют группу G-белковых рецепторов, включающую четыре разновидности: A1, A2A, A2B и A3. Рецепторы A1 и A2A характеризуются высоким родством, тогда как у A2B и A3 оно значительно ниже. Все разновидности оказывают воздействие на функционирование аденилатциклазы и процесс образования циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Средства A2A и A2B активизируют данный процесс, тогда как компоненты A1 и A3 тормозят его [2, 10, 11, 12].

Молекула АТФ взаимодействует с P2-пуринергическими рецепторами на поверхности клеток. Эти рецепторы делятся на два основных типа: P2X и P2Y. Рецепторы P2X представляют собой ионные каналы. Это означает, что, когда АТФ связывается с P2X-рецептором, он открывает канал, позволяющий определенным ионам проникать внутрь клетки. Через эти каналы проходят ионы натрия (Na^+), кальция (Ca^{2+}) и калия (K^+). Таким образом, АТФ, связываясь с P2X-рецептором, запускает процесс перемещения этих ионов внутрь клетки (поток ионов зависит от градиента концентрации и электрического потенциала). Этот процесс играет важную роль в клеточной сигнализации и различных клеточных функциях [4, 5]. P2Y-рецепторы представляют собой специализированные белки, расположенные на внешней стороне клеточной мембраны и способные распознавать АТФ и АДФ, а также ряд сходных веществ.

Связываясь с этими веществами, рецепторы запускают внутриклеточные каскады реакций, задействуя G-белки, что влияет на активность важных ферментов аденилатциклазы и фосфолипазы C, а также регулирует функционирование ионных каналов, определяя степень проникновения ионов внутрь клетки. Данные рецепторы присутствуют на поверхностях клеток иммунной системы и эндотелия – слоя клеток, выстилающего стенки кровеносных сосудов изнутри [14, 15, 16].

Эксперименты на генетически модифицированных мышцах, лишенных рецепторов P2X и P2Y, показали, что отсутствие этих рецепторов не препятствует нормальному развитию и достижению животными взрослого возраста. Более того, исследования, сфокусированные на мышцах с отсутствием именно рецепторов P2X2 и P2X3 (подтип P2X-рецепторов), выявили интересный эффект: у таких животных наблюдали рост количества иммунных клеток и увеличение размеров селезенки – важного органа иммунной системы. Это указывает на то, что рецепторы P2X2 и P2X3 играют определенную роль в регуляции иммунной системы, и их отсутствие приводит к гипертрофии иммунного ответа. В своих публикациях A. Surprenant et al. [6] и E. Kaniewska et al. [7] ссылаются на источники, подтверждающие эти данные.

Результаты исследований показывают сложность функций P2Y-рецепторов и их участие в регуляции клеточной активности и иммунном ответе организма. Отсутствие рецепторов P2X/P2Y не является летальным фактором, но специфическое отсутствие подтипов P2X2 и P2X3 приводит к заметным изменениям в иммунной системе [6, 15].

Установлено, что АТФ может активно высвобождаться из неповрежденных клеток в ответ на механическую деформацию, гипоксию или ацетилхолин, которые не повреждают клетку [7, 11, 12]. Например, впервые о высвобождении АТФ из неповрежденных клеток было сообщено в отношении нейронов, которые выделяют АТФ в цель химических синапсов [13]. Однако было показано, что лежащий в основе механизм очень сложен и включает в себя активируемые растяжением каналы, потенциал-зависимые анионные каналы, рецепторы P2X7, а также коннексиновые и паннексиновые полуканалы [14].

В отличие от внутриклеточного АТФ, который в основном используется в качестве источника энергии, внеклеточный АТФ считается мощной сигнальной молекулой, воздействующей на нуклеотид-селективные рецепторы P2. Внеклеточный АТФ быстро метаболизируется до аденозина с помощью эктонуклеотидазы [25]. Эктонуклеотидазы состоят из четырех типов семейств, включающих семейство эктонуклеотидпирофосфатаз/фосфодиэстераз (ENPP), семейство эктонуклеотидтрифосфатдифосфогидролаз (ENTPDase), щелочные фосфатазы (AP) и CD73 [15, 16]. Внеклеточный аденозин, промежуточный метаболит нуклеотидов, может подвергаться трем процессам: превращению в инозин под действием аденозиндезаминазы, обратному превращению в аденозинмонофосфат (АМФ) под действием аденозинкиназы и клеточной реутилизации с помощью концентрирующих переносчиков нуклеозидов (CNT) или уравнивающих переносчиков нуклеозидов (ENT) [15, 17, 18].

Широко изучены пуринергические рецепторы в сигнальных системах, реагирующих на внеклеточный АТФ и родственные ему нуклеотиды. Пуринергические

рецепторы делятся на три основных семейства в зависимости от их структурных и биологических свойств [19]. Рецепторы P2Y, связанные с G-белком, распознают АТФ и несколько других нуклеотидов, включая АДФ, уридинтрифосфат (УТФ), уридиндифосфат (УДФ) и УДФ-глюкозу [20]. Рецепторы P2X функционируют как АТФ-зависимые ионные каналы, которые способствуют притоку и оттоку внеклеточных катионов, в том числе ионов кальция, реагирующих только на АТФ [20, 22]. На сегодняшний день P2Y-рецепторы состоят из восьми подтипов: P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6, P2Y11, P2Y12, P2Y13 и P2Y14. Рецепторы P2X имеют семь субъединиц, которые могут образовывать шесть гомомерных (P2X1–P2X5 и P2X7) и по меньшей мере семь гетеромерных (P2X1/2, P2X1/4, P2X1/5, P2X2/3, P2X2/5, P2X2/6 и P2X4/6) рецепторов [21, 22, 23]. Преобразование АТФ/АДФ в аденозин с помощью эктонуклеотидаз прерывает передачу сигналов P2R во внеклеточном пространстве. Аденозин может передавать сигналы через четыре различных аденозиновых рецептора, связанных с G-белком (рецепторы P1): A1, A2A, A2B и A3 [24, 25, 26]. Подтипы пуринергических рецепторов широко распространены в иммунных клетках и центральной нервной системе (ЦНС) [25, 27, 28].

Внеклеточные АТФ и АДФ быстро превращаются в АМФ, который затем метаболизируется до аденозина [30].

Внеклеточный аденозин воздействует на один из четырех G-белков, связанных с семью мембранно-связанными рецепторами на поверхности клетки: A1AR, A2AAR, A2BAR и A3AR [1, 34]. Подтипы аденозиновых рецепторов по-разному экспрессируются в каждой клетке-мишени. A2AAR в значительной степени экспрессируется в иммунных клетках, таких как нейтрофилы [35, 36] и лимфоциты, а A2BAR в значительной степени экспрессируется в эндотелиальных клетках сосудов [37, 38]. Мыши с нокаутированными аденозиновыми рецепторами жизнеспособны, и не существует известных заболеваний человека, связанных с мутациями и дефектами аденозиновых рецепторов. Однако функции аденозиновых рецепторов были изучены при многих патологических состояниях. Например, хронотропное действие аденозина через A1AR играет важную роль в лечении наджелудочковой тахикардии. A2AAR выполняет противовоспалительные функции в нейтрофилах, снижая активацию воспалительных клеток в различных местах [19, 39, 40, 41]. Антагонисты A2AAR оказывают положительное влияние при болезни Паркинсона. A2BAR способствуют адаптации тканей в ответ на воспаление, ишемию и гипоксию [42, 43, 44]. A3AR участвует в выработке внутриглазной жидкости [45], а агонисты A3AR доказали свою эффективность при лечении синдрома сухого глаза [46].

Внеклеточный аденозин может проникать в клетку с помощью концентрационных или равновесных переносчиков нуклеозидов, известных как CNT и ENT. Эти каналы, ограниченные диффузией, позволяют аденозину свободно проникать через клеточную мембрану по градиенту концентрации [21]. Попадание аденозина во внутриклеточное пространство снижает передачу сигналов аденозина [45]. Передача сигналов аденозина также может быть прекращена путем дезаминирования внеклеточного аденозина до инозина с помощью аденозиндезаминазы (ADA), сопряженной с CD26 на поверхности клетки, или путем фосфорилирования

обратно до АМФ с помощью аденозинкиназы [22]. Генетический дефицит ENTs не является смертельным. У мышей с дефицитом ENTs наблюдается повышенный уровень аденозина, который обеспечивает защиту во время таких заболеваний, как ишемия органов [41]. Фармакологическая блокада ENT дипиридамолом, приводящая к накоплению внеклеточного аденозина, вызывающего расширение коронарных артерий, используется в стресс-эхокардиографии для выявления коронарных атеросклеротических поражений. Антагонизм ENT также используется для ингибирования агрегации тромбоцитов и предотвращения повторения инсульта, а также для сохранения проходимости гемодиализных трансплантатов. У мышей с дефицитом ADA наблюдается повышенный уровень аденозина во внеклеточной жидкости, что приводит к тяжелому воспалению легких и фиброзу. У людей дефект в гене ADA вызывает тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД), вызванный метаболитами аденозина, оказывающими цитотоксическое воздействие на лимфоциты. ТКИД, связанный с дефицитом ADA, успешно лечится с помощью генной терапии ADA [39]. Противовоспалительное действие циклоспорина может быть частично обусловлено ингибированием аденозинкиназы, что приводит к повышению уровня аденозина [40].

Доступность внеклеточных нуклеотидов для активации пуринергических рецепторов регулируется ферментами, такими как CD39 и ENPP. CD39 расщепляет АТФ до АМФ и фосфатов, способствуя отложению гидроксиапатита, тогда как неорганический пирофосфат (PPi), образуемый ENPP, может ингибировать кальцификацию. Однако активность тканевой щелочной фосфатазы может преобразовывать PPi в фосфат, что инициирует кальцификацию [44, 47].

Эксперименты показывают, что пуринергическая сигнальная система, включая CD39 и CD73, активно участвует в кальцификации аортальных клапанов. В частности, исследования на свинных аортальных клапанах показали высокую экспрессию CD39 и CD73 как в эндотелиальных, так и в интерстициальных клетках. Культивирование клеток с добавлением внеклеточных нуклеотидов приводит к различной активности CD73 и CD39, что указывает на их разные роли в кальцификации.

В экспериментах *in vitro* с гладкомышечными клетками сосудов было установлено, что добавление β -глицерофосфата и уридинаденозинтетрафосфата (Up4A) усиливает кальцификацию, активируя рецепторы P2X и P2Y. Кроме того, ингибирование пуринергических рецепторов, таких как P2Y, может снижать кальцификацию клапанов.

Было показано, что P2Y2-рецептор активируется в различных тканях в ответ на стресс или повреждение и способствует регенерации тканей благодаря своей способности активировать множественные сигнальные пути. Многие исследования показывают, что опосредованная АТФ и P2Y2-рецептором передача сигналов, по-видимому, влияет на различные биологические процессы, такие как выработка хемотаксических сигналов и/или активация различных иммунных клеток, заставляя воспалительные клетки мигрировать, размножаться, дифференцироваться или высвобождать различные медиаторы воспаления [48].

Аденозинтрифосфат также вызывает хемотаксис нейтрофилов посредством полимеризации актина

и прямой ориентации клеток с помощью обратной связи, включающей P2Y₂-рецептор [49]. Последующая активация P2Y₂-рецептора усиливает восприятие хемотаксических сигналов (например, N-формилпептидов и IL-8) за счет стимуляции F-актина на переднем крае. Хемотаксис нейтрофилов к очагам инфекции имеет решающее значение для иммунной защиты и физиологического подавления воспаления, вызванного нейтрофилами [50].

Следовательно, сигнальная система, основанная на взаимодействии АТФ и рецептора P2Y₂, обладает двояким действием. Она способна обеспечивать защиту организма от инфекций, ускорять регенерацию поврежденных и усиливать очистительную функцию дыхательных путей. Однако одновременно эта же сигнализация может вызывать неконтролируемое воспаление, приводящее к хронизации воспалительных процессов и формированию фибротических изменений ткани [19, 34].

Рецептор P2Y₆ аналогично проявляет себя в виде двунаправленного фактора влияния на воспалительные реакции. Данный рецептор критичен для формирования врожденного иммунного ответа на бактериальные патогены. Многочисленные эксперименты демонстрируют, что активация P2Y₆-рецептора стимулирует выброс хемокинов из клеток иммунной системы, таких как моноциты, дендритные клетки и эозинофилы, и способствует привлечению моноцитов/макрофагов в очаг воспаления или инфицированной зоны [48].

При нейродегенеративных заболеваниях микроглия участвует в удалении мертвых клеток, что крайне важно для поддержания функций мозга. Внеклеточный АТФ регулирует динамику подвижности микроглии в неповрежденном мозге, а его высвобождение из поврежденных тканей обеспечивает быструю реакцию микроглии на повреждение [43]. Более того, было показано, что УТФ и УДФ, высвобождаемые из поврежденных нейронов, усиливают фагоцитарную способность микроглии по отношению к умирающим клеткам посредством активации P2Y₆-рецептора, выступая в качестве сигнала «съешь меня» для микроглии. Считается, что этот сигнал является важным инициатором удаления умирающих клеток или их фрагментов из ЦНС [48].

При воспалении эндотелия или эпителия сигнальный путь, опосредованный рецептором P2Y₆, оказывает негативное воздействие. К идиопатическим воспалительным заболеваниям кишечника относятся, в частности, болезнь Крона и язвенный колит – хронические заболевания, возникающие из-за неадекватной воспалительной реакции на кишечную микрофлору у людей с генетической предрасположенностью. Экспериментальные исследования колитного процесса показали увеличение экспрессии как P2Y₂, так и P2Y₆-рецепторов в клетках эпителия кишечника [41, 45, 46].

Также P2Y₆-рецептор оказывает существенное воздействие на возникновение и прогрессирование как острой, так и хронической аллергии дыхательных путей. Ингибирование рецептора P2Y₆ либо его недостаточность в структурных клетках дыхательной системы приводят к уменьшению проявлений бронхиальной астмы в экспериментах. Последние исследования продемонстрировали, что рецепторы P2Y₆ не только активируются в составе атеросклеротических бляшек у лабораторных животных, но и играют существенную роль в патогенезе воспалительных процессов.

Активация P2Y₆-рецептора важна для запуска врожденного иммунного ответа на инфекционное поражение, однако избыточная стимуляция данного рецептора может спровоцировать нежелательные последствия, например, формирование хронических воспалительных состояний [48].

Рецептор P2X₇ преимущественно представлен в клетках иммунной системы, среди которых выделяют мастоциты, макрофаги, микроглии и дендритные клетки. Большое количество экспериментов подтверждает участие данного рецептора в защитной функции организма против бактерий и паразитов в условиях воспаления и иммунного ответа. Сигнал, исходящий от P2X₇-рецептора, оказывается центральным звеном в организации иммунного ответа на бактериальные и паразитические инфекции. Установлено, что он участвует в уничтожении внутриклеточных патогенов, таких как *Mycobacterium tuberculosis*, *Chlamydia trachomatis* и *Leishmania amazonensis*, либо путем непосредственного уничтожения микроорганизма, либо посредством стимуляции апоптоза инфицированных макрофагов [19]. Кроме того, данный рецептор участвует в развитии лихорадки, стимулируя выработку простагландина E₂ (PGE₂) и IL-1 β [20].

Широко известно, что P2X₇-рецептор опосредует провоспалительные эффекты, вызванные внеклеточным АТФ. Однако, как показало недавнее исследование, этот рецептор также функционирует как один из «мусорщиков», участвующих в распознавании и удалении апоптотических клеток даже в отсутствие внеклеточного АТФ, и рецептор P2X₇ представляет собой перспективную мишень для разработки новых лекарственных средств [30, 44].

В ЦНС активация P2X₇-рецептора способствует нейровоспалению, приводя к высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β и TNF- α . Она также активирует MAP-киназы (митоген-активируемые протеинкиназы) и транскрипционный фактор NF- κ B, что приводит к усилению экспрессии провоспалительных генов, включая циклооксигеназу-2 (COX-2) и рецептор P2Y₂. У мышей с нокаутом P2X₇-рецептора β -амилоидный пептид (A β) вызывал повышение внутриклеточного уровня Ca²⁺, высвобождение АТФ, секрецию IL-1 β и увеличение проницаемости плазматической мембраны в микроглии [25]. В частности, ингибирование P2X₇-рецептора у мышей, трансгенных по мутантному человеческому белку-предшественнику амилоида (APP), приводило к значительному уменьшению количества амилоидных бляшек в гиппокампе [48]. Таким образом, идентификация внеклеточного АТФ и P2X₇-рецептора как ключевых факторов, участвующих в A β -зависимой активации микроглии, раскрывает ранее неизвестный механизм нейровоспаления и открывает перспективы для разработки новых фармакологических подходов.

Внеклеточная передача сигналов АТФ и P2X₇-рецептора также способствует развитию воспаления легких и эмфиземы, вызванных курением. У мышей с дефицитом P2X₇-рецептора наблюдается снижение воспалительных реакций, в том числе уменьшение фиброза легких на мышинной модели воспаления легких. Ингибирование этого рецептора может стать новой возможной терапевтической мишенью для лечения хронической обструктивной болезни легких [29, 30].

Пуринергический рецептор P2X₇ вовлечен в активацию и освобождение важнейших интерлейкинов IL-1

и IL-18, активно участвующих в различных воспалительных реакциях, имеющих отношение к патогенезу ревматоидного артрита. Установлено, что P2X7-рецептор присутствует на синовиоцитах суставов при ревматоидном артрите и способствует регулировке продукции IL-6. Более того, активация рецептора P2X7 непосредственно связана с тканевым повреждением вследствие освобождения катепсинов при суставных болезнях. Несмотря на успешность препарата-антагониста P2X7-рецепторов AZD9056 в снижении воспаления суставов и предотвращении дальнейшего разрушения костной ткани в исследованиях на животных [38], последующие его клинические испытания у больных ревматоидным артритом не привели к замедлению течения заболевания [19, 39]. Также продолжаются аналогичные клинические испытания эффективности и безопасности AZD9056 при болезни Крона.

Итак, сигналы, поступающие через P2X7-рецептор, не только важны для адекватного протекания воспалительных и иммунных реакций в ответ на внедрение патогенов, но и способствуют развитию множества хронических воспалительных заболеваний при нарушении нормального функционирования.

Исследования также показали, что нарушения в пуринергическом пути могут приводить к развитию различных заболеваний, таких как аутоиммунные, сердечно-сосудистые патологии и онкологические процессы [51]. Понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе этих нарушений, позволит разработать новые подходы к диагностике и лечению этих состояний, дальнейшее исследование пуринергической регуляции воспаления имеет огромное значение для развития медицинской науки и практики. Оно открывает перспективы для создания инновационных методов лечения, направленных на улучшение качества жизни пациентов и снижение заболеваемости населения.

Кроме того, обнаружено, что аденозин, образующийся в результате метаболизма АТФ, обладает противовоспалительным действием, подавляя активность иммунных клеток и снижая выраженность воспалительного процесса. Это делает аденозин потенциальной мишенью для разработки новых лекарственных препаратов.

Таким образом, изучение механизмов пуринергической регуляции воспаления представляет собой важный аспект современной медицины и биологии. Установлено, что АТФ и АДФ играют ключевую роль в активации иммунных клеток и запуске воспалительных реакций. Эти нуклеотиды действуют через специфические рецепторы P2X и P2Y, вызывая каскад реакций сигнальных путей, приводящих к высвобождению цитокинов и хемокинов.

Цитокины представляют собой группу белков, вырабатываемых различными клетками организма, включая иммунные клетки, эндотелиальные клетки и фибробласты. Они выполняют разнообразные функции: привлечение и активацию иммунных клеток, стимуляцию пролиферации и дифференцировки клеток, а также индукцию синтеза других медиаторов воспаления.

Важно отметить, что пуринергическая система тесно взаимодействует с цитокиновой сетью. Например, АТФ и АДФ могут стимулировать выработку цитокинов, таких как IL-1 β , TNF- α и интерферон- γ , через активацию соответствующих рецепторов. В свою очередь, цитокины могут модулировать экспрессию пуринергических

рецепторов и влиять на метаболизм АТФ и аденозина. Таким образом, взаимодействие между этими двумя системами является ключевым фактором в определении характера и интенсивности воспалительного ответа. Цитокины играют ведущую роль в организации взаимодействия между клетками во время воспалительного ответа, обеспечивая как содействие, так и подавление клеточной кооперации [4]. АТФ при помощи хемотаксиса стимулирует фагоциты к выработке активных форм кислорода, а макрофаги – к синтезу провоспалительных цитокинов [1, 2, 3, 4].

Провоспалительные цитокины – это небольшие белковые молекулы, вырабатываемые клетками иммунной системы организма, главным образом макрофагами, Т-клетками и дендритными клетками. Они играют ключевую роль в запуске и поддержании воспалительного процесса, обеспечивая взаимодействие между различными компонентами иммунной системы и стимулируя защитные реакции против инфекций и повреждений тканей. Эти цитокины действуют совместно, формируя каскад реакций, направленных на устранение патогенных агентов и восстановление поврежденных тканей. Однако избыточная продукция провоспалительных цитокинов может привести к развитию хронических воспалительных заболеваний, аутоиммунных расстройств и даже сепсису.

К провоспалительным цитокинам относятся IL-1, TNF- α и IL-6. Эти вещества вызывают местные и системные изменения, характерные для развития острой воспалительной реакции [9, 10]. IL-1 играет ключевую роль, активируя широкий спектр защитных механизмов, привлекая клетки-эффекторы, которые уничтожают патогены и принимают участие в восстановлении тканей [2]. По истечении 2 ч после воздействия антигена начинается выход зрелых форм интерлейкинов во внешнюю среду, достигая максимального уровня секреции через 24–48 ч. Далее происходит быстрое снижение их активности [9, 11].

Цепь воспалительных процессов запускается активацией эндотелиальных клеток [11, 12, 13, 14, 15]. Выделяемые в месте воспаления цитокины воздействуют на эндотелий, что приводит к формированию клеточного инфильтрата, специфичного для каждого типа воспаления. Появление и накопление разных форм лейкоцитов в процессе формирования очага воспаления связан с изменениями в активности адгезивных молекул, расположенных на поверхности эндотелия и лейкоцитов, а также с трансформацией состава воспалительных веществ, производимых этими клетками [16, 17]. Повреждение тканей запускает каскад реакций, в результате которых происходит миграция нейтрофилов из кровеносных сосудов и формируется острое воспаление [17, 18, 19]. Под влиянием IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 на эндотелии повышается продукция адгезионных молекул, таких как E- и P-селектины, ICAM1 и VCAM1, которые регулируют перемещение функциональных клеток и их проникновение в ткани через стенки сосудов [11, 18, 19, 20]. Этот процесс усиливается за счет сокращения эндотелиальных клеток и увеличения размера межклеточных пространств. В области воспаления активированный эндотелий выделяет хемокины (MCP1, IL-8) и цитокины (IL-1, IL-6, GM-CSF) для привлечения и активации нейтрофилов и моноцитов [18]. Кроме того, стимуляция эндотелиальных клеток приводит к образованию фосфолипидов на их поверхности [11, 12, 13].

Цитокины IL-1, IL-6, GM-KCF, TNF- α стимулируют образование нейтрофильных колоний в культурах костного мозга, активируют высвобождение нейтрофилов из костного мозга и поддерживают их жизнеспособность, что приводит к увеличению количества нейтрофилов в кровотоке [21, 22, 23].

Вначале к очагу повреждения перемещаются нейтрофилы, а на последующем этапе воспалительного ответа они замещаются моноцитами благодаря секреции нейтрофилами хемокинов, которые воздействуют на моноциты/макрофаги [21, 23]. Роль нейтрофилов в воспалительном процессе включает в себя мобилизацию клеток из костного мозга в кровь, их скопление по краям сосудов и выход из них, миграцию к месту повреждения, формирование лейкоцитарного вала, фагоцитоз, выделение лизосомальных ферментов и самоликвидацию [23]. Хемокины, выделяемые нейтрофилами, выступают в качестве первых сигнальных молекул, запускающих выход нейтрофилов из кровотока и их направленное перемещение к месту проникновения инфекции. Важную роль в привлечении лейкоцитов играет IL-8 [21, 24, 25].

Первое воздействие IL-8 на нейтрофилы запускает процесс активации их сократительного цитоскелета и формирования широких цитоплазматических выростов. Эти изменения заметны уже через 20–30 с и достигают наивысшей интенсивности примерно через 1,52 мин [26]. Нейтрофилы постоянно имеют на своей клеточной мембране молекулы L-селектина, что позволяет им запускать роллинг и замедлять ход в капиллярах. Высвобождаемый в этом участке IL-8 связывается с особыми рецепторами на поверхности нейтрофилов, заставляя перераспределяться молекулам L-селектина для более плотного прилегания к эндотелию, а также активируя экспрессию интегринов LFA-1 и Integrin-1 на поверхности макрофагов (Mac1). За счет взаимодействия этих адгезивных молекул роллинг между нейтрофилами и эндотелиоцитами прекращается, после чего нейтрофилы проникают в ткани и двигаются к источнику хемоаттрактанта [27]. IL-8 стимулирует выход нейтрофилов из посткапиллярных венул [2], что вызывает их массовое проникновение в область острого воспаления [28]. Также он увеличивает уровень внутриклеточного кальция в нейтрофилах, обеспечивая их миграцию и активируя пентозофосфатный путь, что ведет к усилению продукции активных форм кислорода. Помимо этого, воздействие IL-8 вызывает выброс ферментов из нейтрофилов посредством дегрануляции. Производство IL-8 возрастает благодаря паракринному действию TNF- α и IL-1 на близлежащие макрофаги [2, 9, 10].

Противовоспалительные цитокины представляют собой группу небольших сигнальных молекул, выделяемых иммунокомпетентными клетками организма, таких как регуляторные Т-клетки, макрофаги и другие типы клеток. Их главная задача заключается в ограничении воспаления и предотвращении чрезмерной активности иммунной системы, способствуя восстановлению баланса и снижению риска повреждения здоровых тканей [49, 50, 52].

Противовоспалительные цитокины участвуют в сложном механизме контроля иммунной системы, защищая организм от гиперреакций и последствий хронического воспаления. Например, трансформирующий фактор роста β (TGF- β) и IL-10 активно используются ор-

ганизмом для защиты слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта от агрессивных воздействий микрофлоры кишечника [40, 53].

Кроме того, дисбаланс между уровнем провоспалительных и противовоспалительных цитокинов может приводить к различным патологиям, таким как хроническое воспаление, аутоиммунные заболевания и аллергия.

Некоторые противовоспалительные цитокины оказывают угнетающее воздействие на нейтрофилы, практически полностью подавляя выработку провоспалительных цитокинов [54]. TGF- β , в свою очередь, препятствует прилипанию лейкоцитов к эндотелию и снижает секрецию супероксидных радикалов, а также монокинов (IL-1, IL-6, TNF- α) [2, 4, 18, 21, 29]. IL-10 и TGF- β подавляют не только продукцию провоспалительных монокинов, но и нейтрофилокинов, блокируя транскрипцию генов, отвечающих за выработку цитокинов воспаления, в нейтрофилах [18]. IL-6, ингибируя синтез IL-1 и TNF- α [2, 4, 18, 21], стимулирует выработку рецепторного антагониста IL-1 и способствует апоптозу нейтрофилов. Таким образом, IL-6 выступает в роли негативного регулятора в цитокиновой сети, контролирующей активность нейтрофилов, и формирует их функциональный фенотип в угасающем очаге воспаления [4, 30]. Кроме того, нейтрофилы сами способны модулировать свою восприимчивость к монокинам, сбрасывая рецепторы к ним в состоянии повышенной активности. Отделившись от поверхности нейтрофилов рецепторы действуют как своеобразные ловушки для цитокинов, уменьшая их воздействие на другие клетки.

Контроль миграции нейтрофилов в область инфицирования критически важен для перехода воспалительного процесса к фазе, доминируемой моноцитами и макрофагами. Это также необходимо для того, чтобы избежать чрезмерной активности нейтрофилов, которая может привести к потере их функциональности и возникновению нежелательных иммунных реакций [4]. Лейкоцитарная стадия воспаления, то есть период от начала воздействия повреждающего фактора до начала массового отмирания нейтрофилов в очаге, длится у млекопитающих примерно 12–24 ч [23]. Следовательно, цитокины играют ключевую роль в формировании эффективной и сбалансированной воспалительной реакции, регулируя ее как в сторону усиления, так и в сторону подавления и определяя последовательность фаз воспалительного процесса.

Взаимодействие между пуриnergической сигнализацией и цитокиновой сетью является важным аспектом регуляции воспалительного ответа. Например, активация P2-рецепторов АТФ может привести к высвобождению провоспалительных цитокинов, что, в свою очередь, увеличивает уровень АТФ и активирует пуриnergическую сигнализацию. Это создает порочный круг, который может усугубить воспаление.

С другой стороны, аденозин, активируя P1-рецепторы, может подавлять выработку провоспалительных цитокинов и способствовать выработке противовоспалительных цитокинов, что способствует завершению воспалительного процесса [43, 55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование роли пуриnergической сигнализации и цитокиновой сети в воспалительном процессе представляет собой перспективное направление

современной медицины и биологии. Проведенный анализ обширной отечественной и международной научной литературы показал значительное разнообразие молекулярных механизмов, участвующих в регулировании воспаления, и выявил ключевое значение пуринергических рецепторов и медиаторов воспаления, таких как цитокины, в поддержании гомеостаза и развитии патологии.

Основопологающим аспектом является взаимодействие пуринергических сигналов и цитокиновой сети, обеспечивающее тонкую настройку активности макрофагов и Т-клеток, способствующих развитию как защитных, так и повреждающих эффектов при инфекционных заболеваниях, аутоиммунных нарушениях и онкологических процессах. Важно отметить, что нарушение баланса между провоспалительным и противовоспалительным сигналами ведет к возникновению хронического воспаления, которое лежит в основе многих тяжелых заболеваний, в частности сердечно-сосудистых болезней, сахарного диабета, артритов, рака.

Полученные данные свидетельствуют о том, что применение препаратов, модулирующих активность пуринергических рецепторов и уровень цитокинов, может стать эффективным инструментом терапии воспалительных заболеваний различного происхождения. Например, вещества, стимулирующие синтез противовоспалительных метаболитов, таких как аденозин, способны подавлять чрезмерную активацию иммунной системы и уменьшать повреждение тканей при аутоиммунных патологиях. Напротив, блокаторы рецепторов, чувствительных к провоспалительным агентам, помогают предотвратить развитие острых и хронических форм воспаления.

Таким образом, глубокое понимание взаимосвязей между пуринергическими системами и цитокиновыми сетями создает предпосылки для разработки принципиально новых лекарственных препаратов, нацеленных на коррекцию нарушений иммунной регуляции и профилактику опасных осложнений, связанных с патологически усиленным воспалением. Будущие исследования в данном направлении обещают внести значительный вклад в улучшение качества жизни пациентов и снижение социальной нагрузки от распространенных заболеваний, характеризующихся выраженными воспалительными процессами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Головкин А. С., Асадуллина И. А., Кудрявцев И. В. Пуринергическая регуляция основных физиологических и патологических процессов. *Медицинская иммунология*. 2018; 20 (4): 463–476. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-4-463-476>
- Coutinho-Silva R., Knight G. E., Burnstock G. Impairment of the splenic immune system in P2X₂/P2X₇ knockout mice. *Immunobiology*. 2005; 209 (9): 661–668. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2004.09.007>
- Eltzschig H. K., Sitkovsky M. V., Robson S. C. Purinergic signaling during inflammation. *New England Journal of Medicine*. 2012; 367 (24): 2322–2333. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1205750>
- Lazarowski E. R. Vesicular and conductive mechanisms of nucleotide release. *Purinergic Signalling*. 2012; 8 (3): 359–373. <https://doi.org/10.1007/s11302-012-9304-9>
- Faas M. M., Sáez T., de Vos P. Extracellular ATP and adenosine: The Yin and Yang in immune responses? *Molecular Aspects of Medicine*. 2017; 55: 9–19. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2017.01.002>
- Surprenant A., North R. A. Signaling at purinergic P2X receptors. *Annual Review of Physiology*. 2009; 71: 333–359. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.70.113006.100630>
- Kaniewska E., Sielicka A., Sarathchandra P., Pelikant-Malecka I., Olkiewicz M., Słomińska E. M., et al. Immunohistochemical and functional analysis of ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 1 (CD39) and ecto-5'-nucleotidase (CD73) in pig aortic valves. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*. 2014; 33 (4–6): 305–312. <https://doi.org/10.1080/15257770.2014.885985>
- Orriss I., Syberg S., Wang N., Robaye B., Gartland A., Jorgensen N., Arnett T., Boeynaems J. M. Bone phenotypes of P2 receptor knockout mice. *Frontiers in Bioscience-Scholar*. 2011; 3 (3): 1038–1046. <https://doi.org/10.2741/208>
- 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. *Clinical Therapeutics*. 2016; 38 (5): 1054–1065. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.04.002>
- Ledderose C., Bao Y., Ledderose S., Woehrle T., Heinisch M., Yip L., et al. Mitochondrial dysfunction, depleted purinergic signaling, and defective T cell vigilance and immune defense. *The Journal of Infectious Diseases*. 2016; 213 (3): 456–464. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv373>
- Colgan S. P., Eltzschig H. K., Eckle T., Thompson L. F. Physiological roles for ecto-5'-nucleotidase (CD73). *Purinergic Signalling*. 2006; 2: 351–360. <https://doi.org/10.1007/s11302-005-5302-5>
- Bynoe M. S., Waickman A. T., Mahamed D. A., Mueller C., Mills J. H., Czaplik A. CD73 is critical for the resolution of murine colonic inflammation. *BioMed Research International*. 2012; 2012:260983. <https://doi.org/10.1155/2012/260983>
- Muller-Haegeler S., Muller L., Whiteside T. L. Immunoregulatory activity of adenosine and its role in human cancer progression. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2014; 10 (7): 897–914. <https://doi.org/10.1586/1744666x.2014.915739>
- Chen J.-F., Eltzschig H. K., Fredholm B. B. Adenosine receptors as drug targets – what are the challenges? *Nature Reviews. Drug Discovery*. 2013; 12 (4): 265–286. <https://doi.org/10.1038/nrd3955>
- Chrobak P., Charlebois R., Rejtar P., El Bikai R., Allard B., Stagg J. CD73 plays a protective role in collagen-induced arthritis. *The Journal of Immunology*. 2015; 194 (6): 2487–2492. <https://doi.org/10.1049/jimmunol.1401416>
- Deaglio S., Dwyer K. M., Gao W., Friedman D., Usheva A., Erat A., et al. Adenosine generation catalyzed by CD39 and CD73 expressed on regulatory T cells mediates immune suppression. *Journal of Experimental Medicine*. 2007; 204 (6): 1257–1265. <https://doi.org/10.1084/jem.20062512>
- Dwyer K. M., Deaglio S., Gao W., Friedman D., Strom T. B., Robson S. C. CD39 and control of cellular immune responses. *Purinergic Signalling*. 2007; 3: 171–180. <https://doi.org/10.1007/s11302-006-9050-y>
- Титов В. Н. Роль макрофагов в становлении воспаления, действие интерлейкина-1, интерлейкина-6 и активность гипоталамо-гипофизарной системы (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2003; (12): 3–10. <https://elibrary.ru/ojctb>
- Choy E. H. S., Panayi G. S. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2001; 344 (12): 907–916. <https://doi.org/10.1056/nejm20010323441207>
- Данилов Л. Н., Лебедева Е. С., Двораковская И. В., Симбирцев А. С., Илькович М. М. Влияние рецепторного антагониста IL-1 на развитие оксидативного стресса в легких. *Цитокины и воспаление*. 2003; 2 (4): 14–20. <https://elibrary.ru/gxsgmp>
- Старикова Э. А., Амчиславский Е. И., Соколов Д. И., Фрейдлин И. С., Полоухина Е. Р., Барышников А. Ю. Изменения поверхностного фенотипа эндотелиальных клеток под влиянием провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. *Медицинская иммунология*. 2003; 5 (1–2): 39–48. <https://elibrary.ru/jtymrn>
- Серебренникова С. Н., Семинский И. Ж. Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение 1). *Сибирский медицинский журнал*. 2008; (6): 5–8. <https://elibrary.ru/jwbssl>
- Лысикова М., Вальд М., Масиновски З. Механизмы воспалительной реакции и воздействие на них с помощью протеолитических энзимов. *Цитокины и воспаление*. 2004; 3 (3): 48–53. <https://elibrary.ru/hrrkot>
- Тотоян А. А. Роль хемокинов и их рецепторов в иммунорегуляции. *Иммунология*. 2001; 22 (5): 7–15.
- Шаимова В. А. Роль провоспалительных цитокинов при заболеваниях глаз. *Цитокины и воспаление*. 2005; 4 (2): 13–15. <https://elibrary.ru/hrlred>
- Jersmann H. P. A., Hii C. S. T., Ferrante J. V., Ferrante A. Bacterial lipopolysaccharide and tumor necrosis factor alpha synergistically increase expression of human endothelial adhesion molecules through activation of NF-κB and p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathways. *Infection and Immunity*. 2001; 69 (3): 1273–1279. <https://doi.org/10.1128/iai.69.3.1273-1279.2001>
- Lum H., Roebuck K. A. Oxidant stress and endothelial cell dysfunction. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*. 2001; 280 (4): C719–C741. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.2001.280.4.c719>
- Старикова Э. А., Фрейдлин И. С., Соколов Д. И., Сельков С. А. Изменения свойств эндотелиальных клеток линии EA.hy 926 под влиянием фактора некроза опухоли α, интерферона и интерлейкина-4. *Иммунология*. 2005; 26 (2): 83–87. <https://elibrary.ru/hrwxyb>
- Белова О. В., Арион В. Я., Сергиенко В. И. Роль цитокинов в иммунологической функции кожи. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2008; (1): 41–55. <https://elibrary.ru/jvvrvv>
- Sarlos P., Kovacsdi E., Magyari L., Banfai Z., Szabo A., Javorhazy A., Meleghe B. Genetic update on inflammatory factors in ulcerative colitis: Review of the current literature. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*. 2014; 5 (3): 304–321. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v5.i3.304>
- Васильева Г. И., Иванова И. А., Тюкавкина С. Ю. Кооперативное взаимодействие моно- и полинуклеарных фагоцитов, опосредованное моно- и нейтрофилокинами. *Иммунология*. 2000; 21 (5): 11–17.
- Heydtmann M., Adams D. H. Chemokines in the immunopathogenesis of hepatitis C infection. *Hepatology*. 2009; 49 (2): 676–688. <https://doi.org/10.1002/hep.22763>
- Сысоев К. А., Чухловин А. Б., Тотоян А. А. Диагностическая роль определения хемокинов и их рецепторов при хроническом гепатите С. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013; (2): 23–29. <https://elibrary.ru/pysuoj>
- Симбирцев А. С. Цитокины: классификация и биологические функции. *Цитокины и воспаление*. 2004; 3 (2): 16–22. <https://elibrary.ru/hrrmzv>

35. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. Цитокины: монография. СПб.: Фолиант; 2008. 552 с.
36. Иммунология: практикум. Под редакцией Л. В. Ковальчука, Г. А. Игнатьевой, Л. В. Ганковской. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 174 с.
37. Tengvall S., Che K. F., Lindén A. Interleukin-26: an emerging player in host defense and inflammation. *Journal of Innate Immunity*. 2016; 8 (1): 15–22. <https://doi.org/10.1159/000434646>
38. Глотов А. В., Потуданская М. Г. Основы иммунологии, иммуногенетики и иммунобиотехнологии: Ч. 1. Общая иммунология: учебное пособие. Омск: ОмГУ; 2009. 119 с.
39. Рябов В. В., Гомбожапова А. Э., Роговская Ю. В., Иванюк Е. Э., Кжышкова Ю. Г., Карпов Р. С. Функциональная пластичность моноцитов/макрофагов в процессах восстановительной регенерации и постинфарктного ремоделирования сердца. *Иммунология*. 2016; 37 (6): 305–311. <https://elibrary.ru/xipgjd>
40. Потапнев М. П. Иммунные механизмы стерильного воспаления. *Иммунология*. 2015; 36 (5): 312–318. <https://elibrary.ru/umtev>
41. Нестерова И. В., Балмасова И. П., Козлов В. А., Малова Е. С., Сепиашвили Р. И. Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции у лиц с рецидивирующими вирусными инфекциями: клинико-иммунологические черты и особенности серотонинергической регуляции. *Цитокины и воспаление*. 2006; 5 (2): 3–14. <https://elibrary.ru/tfvqyx>
42. Юркова К. А., Хазиахматова О. Г., Малащенко В. В., Норкин И. К., Иванов П. А., Хлусов И. А. и др. Клеточно-молекулярные аспекты воспаления, ангиогенеза и остеогенеза. Краткий обзор. *Цитология*. 2020; 62 (5): 305–315. <https://doi.org/10.31857/S0041377120050090>
43. Зубова С. Г., Быкова Т. В. Регуляция mTOR-сигнального пути в макрофагах при различных патологиях. *Цитология*. 2015; 57 (11): 755–760. <https://elibrary.ru/uteazl>
44. Чеснокова Н. П., Моррисон В. В., Бизенкова М. Н., Полутова Н. В. Лекция 9. Воспаление – как типовой патологический процесс, лежащий в основе развития различных нозологических форм патологии. *Научное обозрение. Реферативный журнал*. 2018; (1): 124–128. <https://abstract.science-review.ru/article/view?id=1877>
45. Ярилин Д. А. Роль фактора некроза опухолей в регуляции воспалительного ответа моноцитов и макрофагов. *Иммунология*. 2014; 36 (4): 195–201. <https://elibrary.ru/sjzplv>
46. Доница Ж. А., Баранова Е. В., Александрова Н. П. Сравнительная оценка влияния основных медиаторов острофазового ответа (ИЛ-1, ФНО- α и ИЛ-6) на паттерн дыхания и выживаемость крыс при острой нарастающей гипоксии. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*. 2021; 107 (8): 996–1006. <https://doi.org/10.31857/S0869813921080045>
47. Литвицкий П. Ф. Воспаление. *Вопросы современной педиатрии*. 2006; 5 (4): 75–81. <https://elibrary.ru/hyvrn>
48. Chen J., Zhao Y., Liu Y. The role of nucleotides and purinergic signaling in apoptotic cell clearance – implications for chronic inflammatory diseases. *Frontiers in Immunology*. 2014; 5:656. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00656>
49. Ешумов С. Н., Ситников И. Г., Мельникова И. М. Цитокины ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 и их роль в иммунном ответе при инфекционном поражении ЦНС у детей. *Детские инфекции*. 2018; 17 (1): 17–22. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-1-17-22>
50. Кренев И. А., Берлов М. Н., Умякова Е. С. Антимикробные белки и пептиды нейтрофильных гранулоцитов как модуляторы системы комплемента. *Иммунология*. 2021; 42 (4): 426–433. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-4-426-433>
51. Белокрыницкая Т. Е., Витковский Ю. А., Пономарева Ю. Н., Мочалова М. Н., Ломнева Г. М. Фактор некроза опухоли α и трансформирующий фактор роста β в регуляции апоптоза и пролиферации клеток при дисплазии и раке шейки матки. *Цитокины и воспаление*. 2006; 5 (1): 31–33. <https://elibrary.ru/tfvglh>
52. Железникова Г. Ф. Роль цитокинов в патогенезе и диагностике инфекционных заболеваний. *Инфекционные болезни*. 2008; 6 (3): 70–76. <https://elibrary.ru/juigfv>
53. Сибиряк С. В. Цитокины как регуляторы цитохром P450-зависимых монооксигеназ. Теоретические и прикладные аспекты. *Цитокины и воспаление*. 2003; 2 (2): 12–22. <https://elibrary.ru/hrrjut>
54. Бережная Н. М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы. *Цитокины и воспаление*. 2007; 6 (2): 26–34. <https://elibrary.ru/rzmyrj>
55. Васильева Г. И., Иванова И. А., Тюкавкина С. Ю. Цитокины – общая система гомеостатической регуляции клеточных функций. *Цитология*. 2001; 43 (12): 1101–1111. <https://elibrary.ru/cvdbkn>
6. Surprenant A., North R. A. Signaling at purinergic P2X receptors. *Annual Review of Physiology*. 2009; 71: 333–359. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.70.113006.100630>
7. Kaniowska E., Sielicka A., Sarathchandra P., Pelikant-Malecka I., Olkiewicz M., Słomińska E. M., et al. Immunohistochemical and functional analysis of ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 1 (CD39) and ecto-5'-nucleotidase (CD73) in pig aortic valves. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*. 2014; 33 (4–6): 305–312. <https://doi.org/10.1080/15257770.2014.885985>
8. Orriss I., Syberg S., Wang N., Robaye B., Gartland A., Jorgensen N., Arnett T., Boeynaems J. M. Bone phenotypes of P2 receptor knockout mice. *Frontiers in Bioscience-Scholar*. 2011; 3 (3): 1038–1046. <https://doi.org/10.2741/208>
9. 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. *Clinical Therapeutics*. 2016; 38 (5): 1054–1065. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.04.002>
10. Ledderose C., Bao Y., Ledderose S., Woehrl T., Heinisch M., Yip L., et al. Mitochondrial dysfunction, depleted purinergic signaling, and defective T cell vigilance and immune defense. *The Journal of Infectious Diseases*. 2016; 213 (3): 456–464. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv373>
11. Colgan S. P., Eltzschig H. K., Eckle T., Thompson L. F. Physiological roles for ecto-5'-nucleotidase (CD73). *Purinergic Signalling*. 2006; 2: 351–360. <https://doi.org/10.1007/s11302-005-5302-5>
12. 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. *BioMed Research International*. 2012; 2012:260983. <https://doi.org/10.1155/2012/260983>
13. Muller-Haegeler S., Muller L., Whiteside T. L. Immunoregulatory activity of adenosine and its role in human cancer progression. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2014; 10 (7): 897–914. <https://doi.org/10.1586/1744666x.2014.915739>
14. Chen J.-F., Eltzschig H. K., Fredholm B. B. Adenosine receptors as drug targets – what are the challenges? *Nature Reviews. Drug Discovery*. 2013; 12 (4): 265–286. <https://doi.org/10.1038/nrd3955>
15. Chrobak P., Charlebois R., Rejtar P., El Bikai R., Allard B., Stagg J. CD73 plays a protective role in collagen-induced arthritis. *The Journal of Immunology*. 2015; 194 (6): 2487–2492. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1401416>
16. Deaglio S., Dwyer K. M., Gao W., Friedman D., Usheva A., Erat A., et al. Adenosine generation catalyzed by CD39 and CD73 expressed on regulatory T cells mediates immune suppression. *Journal of Experimental Medicine*. 2007; 204 (6): 1257–1265. <https://doi.org/10.1084/jem.20062512>
17. Dwyer K. M., Deaglio S., Gao W., Friedman D., Strom T. B., Robson S. C. CD39 and control of cellular immune responses. *Purinergic Signalling*. 2007; 3: 171–180. <https://doi.org/10.1007/s11302-006-9050-y>
18. Titov V. N. The significance of macrophages in the onset of inflammation; the effects of interleukin-1, interleukin-6 and the activity of hypothalamic-hypophysis system (a survey). *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2003; (12): 3–10. <https://elibrary.ru/ojctb> (in Russ.)
19. Choy E. H. S., Panayi G. S. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2001; 344 (12): 907–916. <https://doi.org/10.1056/nejm200103223441207>
20. Danilov L. N., Lebedeva E. S., Dvorakovskaya I. V., Simbirtsev A. S., Ilcovich M. M. Effect of interleukin 1 receptor antagonist on the development of oxidative stress in lungs. *Cytokines and Inflammation*. 2003; 2 (4): 14–20. <https://elibrary.ru/gxsgmp> (in Russ.)
21. Starikova E. A., Amtchislavsky E. I., Sokolov D. I., Freidlin I. S., Polosukhina E. R., Baryshnikov A. Yu. Deviations of endothelial cells surface phenotype under the influence of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. *Medical Immunology (Russia)*. 2003; 5 (1–2): 39–48. <https://elibrary.ru/jtymn> (in Russ.)
22. Serebrennikova S. N., Seminsky I. Zh. The role of cytokines in the inflammatory process (part 1). *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2008; (6): 5–8. <https://elibrary.ru/jwbssl> (in Russ.)
23. Lysikova M., Wald M., Masinovsky Z. Mechanisms of inflammatory reaction and proteolytic enzymes influence upon them. *Cytokines and Inflammation*. 2004; 3 (3): 48–53. <https://elibrary.ru/hrrkot> (in Russ.)
24. Totolyan A. A. Rol' khemokinov i ikh retseptorov v immunoregulyatsii = The role of chemokines and their receptors in immunoregulation. *Immunologiya*. 2001; 22 (5): 7–15. (in Russ.)
25. Shaimova V. A. The role of inflammatory cytokines in eye diseases. *Cytokines and Inflammation*. 2005; 4 (2): 13–15. <https://elibrary.ru/hrrled> (in Russ.)
26. Jersmann H. P. A., Hii C. S. T., Ferrante J. V., Ferrante A. Bacterial lipopolysaccharide and tumor necrosis factor alpha synergistically increase expression of human endothelial adhesion molecules through activation of NF- κ B and p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathways. *Infection and Immunity*. 2001; 69 (3): 1273–1279. <https://doi.org/10.1128/iai.69.3.1273-1279.2001>
27. Lum H., Roebuck K. A. Oxidant stress and endothelial cell dysfunction. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*. 2001; 280 (4): C719–C741. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.2001.280.4.c719>
28. Starikova E. A., Freidlin I. S., Sokolov D. I., Selkov S. A. Changes of properties of endothelial cells, line EA.hy 926, caused by TNF α , IFN γ and IL-4. *Immunologiya*. 2005; 26 (2): 83–87. <https://elibrary.ru/hrwxyb> (in Russ.)
29. Belova O. V., Arion V. Y., Sergienko V. I. Role of cytokines in immunological function of the skin. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2008; (1): 41–55. <https://elibrary.ru/jvvrav> (in Russ.)
30. Sarlos P., Kovendi E., Magyar L., Banfai Z., Szabo A., Javorhazy A., Melegh B. Genetic update on inflammatory factors in ulcerative colitis: Review of the current literature. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*. 2014; 5 (3): 304–321. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v5.i3.304>
31. Vasilieva G. I., Ivanova I. A., Tyukavkina S. Yu. Kooperativnoe vzaimodeistvie mono- i polinuklearnikh fagotsitov, oposredovannoe mono- i neutrofiloklinami = Cooperative interaction of mono- and polynuclear phagocytes mediated by mono- and neutrophilokines. *Immunologiya*. 2000; 21 (5): 11–17. (in Russ.)

REFERENCES

1. Golovkin A. S., Asadullina I. A., Kudryavtsev I. V. Purinergic regulation of basic physiological and pathological processes. *Medical Immunology (Russia)*. 2018; 20 (4): 463–476. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-4-463-476> (in Russ.)
2. Coutinho-Silva R., Knight G. E., Burnstock G. Impairment of the splenic immune system in P2X $_2$ knockout mice. *Immunobiology*. 2005; 209 (9): 661–668. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2004.09.007>
3. Eltzschig H. K., Sitkovsky M. V., Robson S. C. Purinergic signaling during inflammation. *New England Journal of Medicine*. 2012; 367 (24): 2322–2333. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1205750>
4. Lazarowski E. R. Vesicular and conductive mechanisms of nucleotide release. *Purinergic Signalling*. 2012; 8 (3): 359–373. <https://doi.org/10.1007/s11302-012-9304-9>
5. Faas M. M., Sáez T., de Vos P. Extracellular ATP and adenosine: The Yin and Yang in immune responses? *Molecular Aspects of Medicine*. 2017; 55: 9–19. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2017.01.002>

32. Heydtmann M., Adams D. H. Chemokines in the immunopathogenesis of hepatitis C infection. *Hepatology*. 2009; 49 (2): 676–688. <https://doi.org/10.1002/hep.22763>
33. Sysoyev K. A., Tchkulov A. B., Totolyan A. A. The diagnostic role of chemokines and their receptors under chronic hepatitis C. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2013; (2): 23–29. <https://elibrary.ru/pycuoj> (in Russ.)
34. Simbirtsev A. S. Cytokines – classification and biologic functions. *Cytokines and Inflammation*. 2004; 3 (2): 16–22. <https://www.elibrary.ru/hrmzv> (in Russ.)
35. Ketlinskiy S. A., Simbirtsev A. S. Cytokines: monograph. Saint Petersburg: Foliant; 2008. 552 p. (in Russ.)
36. Immunology: practicum. Ed. by L. V. Kovalchuk, G. A. Ignatieva, L. V. Gankovskaya. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 174 p. (in Russ.)
37. Tengvall S., Che K. F., Lindén A. Interleukin-26: an emerging player in host defense and inflammation. *Journal of Innate Immunity*. 2016; 8 (1): 15–22. <https://doi.org/10.1159/000434646>
38. Glotov A. V., Potudanskaya M. G. Fundamentals of immunology, immunogenetics and immunobiotechnology: Part 1. General immunology: a textbook. Omsk: Omsk State University; 2009. 119 p. (in Russ.)
39. Ryabov V. V., Gomboshapova A. E., Rogovskaya Yu. V., Ivanyuk E. E., Kzhyskowska J. G., Karpov R. S. Functional plasticity of monocytes/macrophages in post-infarction cardiac regeneration and remodeling. *Immunologiya*. 2016; 37 (6): 305–311. <https://elibrary.ru/xipgid> (in Russ.)
40. Potapnev M. P. Immune mechanisms of sterile inflammation. *Immunologiya*. 2015; 36 (5): 312–318. <https://elibrary.ru/umtevn> (in Russ.)
41. Nesterova I. V., Balmasova I. P., Kozlov V. A., Malova E. S., Sepiashevili R. I. Chronic fatigue syndrome and immune dysfunction in patients with recurrent viral infections: clinical immunologic characteristic and features of serotonin regulation. *Cytokines and Inflammation*. 2006; 5 (2): 3–14. <https://elibrary.ru/tfvugx> (in Russ.)
42. Yurova K. A., Khaziakhmatova O. G., Malashchenko V. V., Norkin I. K., Ivanov P. A., Khlusov I. A., et al. Cellular-molecular aspects of inflammation, angiogenesis and osteogenesis. A short review. *Tsitologiya*. 2020; 62 (5): 305–315. <https://doi.org/10.31857/S0041377120050090> (in Russ.)
43. Zubova S. G., Bykova T. V. Regulation of the mTOR signaling pathway in macrophages in various pathologies. *Tsitologiya*. 2015; 57 (11): 755–760. <https://elibrary.ru/uteazl> (in Russ.)
44. Chesnokova N. P., Morrison V. V., Bizenkova M. N., Polutova N. V., Lektsiya 9. Vospalenie – kak tipovoy patologicheskii protsess, lezhashchii v osnove razvitiya razlichnykh nozologicheskikh form patologii = Lecture 9. Inflammation is a typical pathological process underlying the development of various nosological forms of pathology. *Scientific Review. Abstract Journal*. 2018; (1): 124–128. <https://abstract.science-review.ru/article/view?id=1877> (in Russ.)
45. Yarin D. A. Role of tumor necrosis factor in the regulation of the inflammatory response of monocytes and macrophages. *Immunologiya*. 2014; 36 (4): 195–201. <https://elibrary.ru/sjzplv> (in Russ.)
46. Donina Zh. A., Baranova E. V., Aleksandrova N. P. A comparative assessment of effects of major mediators of acute phase response (IL-1, TNF- α , IL-6) on breathing pattern and survival rate in rats with acute progressive hypoxia. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2021; 57 (4): 936–944. <https://doi.org/10.1134/S0022093021040177>
47. Litvitsky P. F. Inflammation. *Current Pediatrics*. 2006; 5 (4): 75–81. <https://elibrary.ru/hyvrn> (in Russ.)
48. Chen J., Zhao Y., Liu Y. The role of nucleotides and purinergic signaling in apoptotic cell clearance – implications for chronic inflammatory diseases. *Frontiers in Immunology*. 2014; 5:656. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00656>
49. Eshmolov S. N., Sitnikov I. G., Melnikova I. M. The role of cytokines TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-4, IL-8 in the immune response in infectious lesions of CNS in children. *Children Infectious*. 2018; 17 (1): 17–22. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-1-17-22> (in Russ.)
50. Krenev I. A., Berlov M. N., Umnyakova E. S. Antimicrobial proteins and peptides of neutrophilic granulocytes as modulators of complement system. *Immunologiya*. 2021; 42 (4): 426–433. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-4-426-433> (in Russ.)
51. Belokrinitskaya T. Ye., Vitkovsky Yu. A., Ponomaryova Yu. N., Mochalova M. N., Lomneva G. M. TNF α and TGF β in regulation of apoptosis and cell proliferation in cervical intra-epithelial neoplasia and carcinoma of uterine cervix. *Cytokines and Inflammation*. 2006; 5 (1): 31–33. <https://elibrary.ru/tfvglh> (in Russ.)
52. Zhelezniukova G. F. The role of cytokines in pathogenesis and diagnosing of infectious diseases. *Infektsionnye Bolezni (Infectious Diseases)*. 2008; 6 (3): 70–76. <https://elibrary.ru/juigfv> (in Russ.)
53. Sibiryak S. V. Cytokines as cytochrome P450-dependent monooxygenases regulators. Theoretical and applied aspects. *Cytokines and Inflammation*. 2003; 2 (2): 12–22. <https://elibrary.ru/hrrjut> (in Russ.)
54. Berezhnaya N. M. Cytokine network regulation in pathology: rapid progress in knowledge and inevitable questions. *Cytokines and Inflammation*. 2007; 6 (2): 26–34. <https://elibrary.ru/rzmyrj> (in Russ.)
55. Vasileva G. I., Ivanova I. A., Tyukavkina S. Yu. Tsitokiny – obshchaya sistema gomeostatsicheskoi regulatsii kletochnykh funktsii = Cytokines – a general system of homeostatic regulation of cell functions. *Tsitologiya*. 2001; 43 (12): 1101–1111. <https://elibrary.ru/cvdbkn> (in Russ.)

Поступила в редакцию / Received 30.04.2025

Поступила после рецензирования / Revised 27.05.2025

Принята к публикации / Accepted 01.07.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Мосягин Владимир Владимирович, д-р биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории ветеринарной медицины и биотехнологий ФГБНУ «Курский ФАНЦ», г. Курск, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-6970-395X>, ugnoe_nebo@list.ru

Исакова Елизавета Андреевна, аспирант, инженер-исследователь лаборатории ветеринарной медицины и биотехнологий ФГБНУ «Курский ФАНЦ»; преподаватель Курского ГАУ, г. Курск, Россия; <https://orcid.org/0009-0001-2605-5283>, fominaelizabetha.fomina2016@yandex.ru

Рыжкова Галина Федоровна, д-р биол. наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии и химии имени профессора А. А. Сысоева, Курский ГАУ, г. Курск, Россия; <https://orcid.org/0009-0008-3087-5525>, rigkova_galina49@mail.ru

Мосягина Ирина Павловна, аспирант, преподаватель Курского ГАУ, г. Курск, Россия; <https://orcid.org/0009-0007-5925-0767>, ip_mosyagina@mail.ru

Vladimir V. Mosyagin, Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Veterinary Medicine and Biotechnology, Federal Agricultural Kursk Research Center, Kursk, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6970-395X>, ugnoe_nebo@list.ru

Elizaveta A. Isakova, Postgraduate Student, Research Engineer, Laboratory of Veterinary Medicine and Biotechnology, Federal Agricultural Kursk Research Center; Lecturer, Kursk State Agrarian University named after I. I. Ivanov, Kursk, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-2605-5283>, fominaelizabetha.fomina2016@yandex.ru

Galina F. Ryzhkova, Dr. Sci. (Biology), Professor, Head of Department of Physiology and Chemistry named after Professor A. A. Sysoev, Kursk State Agrarian University named after I. I. Ivanov, Kursk, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-3087-5525>, rigkova_galina49@mail.ru

Irina P. Mosyagina, Postgraduate Student, Lecturer, Kursk State Agrarian University named after I. I. Ivanov, Kursk, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-5925-0767>, ip_mosyagina@mail.ru

Вклад авторов: Мосягин В. В. – разработка концепции, проведение исследования, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи; Исакова Е. А. – разработка концепции, проведение исследования, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи; Рыжкова Г. Ф. – разработка концепции, проведение исследования, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи; Мосягина И. П. – разработка концепции, проведение исследования, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Contribution of the authors: Mosyagin V. V. – conceptualization, conducting a research, text preparation and editing, approval of the final version of the article; Isakova E. A. – conceptualization, conducting a research, text preparation and editing, approval of the final version of the article; Ryzhkova G. F. – conceptualization, conducting a research, text preparation and editing, approval of the final version of the article; Mosyagina I. P. – conceptualization, research conducting, text preparation and editing, approval of the final version of the article.