

Роль внеклеточной АТФ в регуляции функциональной активности клеток

В.П. Патракеева

Институт физиологии природных адаптаций

ФИЦ комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лаврова УроРАН

163065, г. Архангельск, пр. Никольский, 20

Резюме

Выполнены поиск и анализ научных статей, представленных в базах данных PubMed, ScienceDirect, Elsevier, eLibrary за 2000–2024 гг. Критерием отбора служило наличие в статьях информации о концентрации внеклеточной АТФ в нормальных и патологических тканях, механизмах пуринергической регуляции функционирования клеток, экспрессии на клетках эктонуклеотидаз CD73 и CD39, регулирующих катаболизм провоспалительной внеклеточной АТФ до иммуносупрессивного аденозина. Представлены современные данные о роли внеклеточной АТФ в регуляции функционирования клеток в норме и при патологии, при воспалении, формировании клеточного и гуморального иммунного ответа, а также об изучении механизмов пуринергической передачи сигналов от внеклеточной АТФ при разработке таргетных лекарственных препаратов при различных заболеваниях, включая новообразования, нейродегенеративные и аутоиммунные патологии.

Ключевые слова: внеклеточная АТФ, аденозин, воспаление, пуринорецепторы, эктонуклеотидазы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований по теме лаборатории экологической иммунологии Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦ комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лаврова УроРАН, № гос. регистрации 122011300377-5.

Автор для переписки: Патракеева В.П., e-mail: patrakeewa.veronika@yandex.ru

Для цитирования: Патракеева В.П. Роль внеклеточной АТФ в регуляции функциональной активности клеток. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(5):53–60. doi: 10.18699/SSMJ20240506

The role of extracellular ATP in regulating the functional activity of cells

V.P. Patrakeeva

Institute of Physiology of Natural Adaptations

of N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of UrB RAS

163065 Arkhangelsk, Nikolsky ave., 20

Abstract

A search and analysis of scientific articles presented in the databases PubMed, ScienceDirect, Elsevier, eLibrary for 2000–2024 was carried out. The selection criterion was the presence in the articles of information on the concentration of extracellular ATP in normal and pathological tissues, the mechanisms of purinergic regulation of cell functioning, and the expression of CD73 and CD39 ectonucleotidases on cells, which regulate proinflammatory extracellular ATP catabolism to immunosuppressive adenosine. Modern data are presented on the role of extracellular ATP in the regulation of cell functioning under normal and pathological conditions, during inflammation and the formation of cellular and humoral immune responses, as well as on the study of the mechanisms of purinergic signaling from extracellular ATP in the development of targeted drugs for various diseases, including neoplasms, neurodegenerative and autoimmune pathologies.

Key words: extracellular ATP, adenosine, inflammation, purinoreceptors, ectonucleotidases.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Financing. The study was performed within the Program of Fundamental Scientific Research on the topic of the environmental immunology laboratory, Institute of Physiology of Natural Adaptations of N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (project № 122011300377-5).

Correspondence author: Patrakeeva V.P., e-mail: patrakeeva.veronika@yandex.ru

Citation: Patrakeeva V.P. The role of extracellular ATP in regulating the functional activity of cells. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(5):53–60. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240506

Введение

Если вначале АТФ рассматривалась только в качестве источника энергии, то позднее стало известно, что АТФ может активно регулировать межклеточные взаимодействия через пуриnergические рецепторы трех семейств: рецепторы P1 (P1R), P2X (P2XR) и P2Y (P2YR). Участвуя в пуриnergической передаче сигналов, АТФ и ее метаболиты играют важную роль в регуляции воспаления, мышечного сокращения, нейротрансмиссии и ноцицепции. Внеклеточная АТФ (вАТФ) является маркером тканевого повреждения, хемоаттрактантом, влияет на функциональную активность клеток врожденного и адаптивного иммунитета. Имунокомпетентные клетки экспрессируют различные пуриnergические сигнальные компоненты, что необходимо для обеспечения регуляции паракринного и аутокринного сигналов после активации клеток. Однако повышенное поступление вАТФ в межклеточное пространство из умирающих или поврежденных тканей усиливает воспаление, подавляет реакции иммунных клеток за счет активации супрессивных рецепторов P2 либо за счет образования аденозина и активации рецепторов A_{2A} .

Выход АТФ во внеклеточное пространство может быть спонтанным и регулируемым. Спонтанный выброс АТФ происходит из поврежденных и гибнущих клеток при некрозе, лизисе и апоптозе [1, 2], в этом случае АТФ может служить сигналом опасности, который стимулирует образование инфламмосомы NLRP3, способствуя повышению секреции провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-18), каспазы-1, усилению хемотаксиса и активации иммунных клеток, которые рекрутируются в места воспаления и повреждения тканей. Регулируемый выход АТФ обеспечивается везикулярным экзоцитозом посредством везикулярного нуклеотидного транспортера VNUT, активацией анионных мембранных каналов $Maxi$ при гипоксии и в результате осмотического сморщивания клеток, а также поробразующими коннексиновыми, аннексиновыми и паннексиновыми каналами [3, 4]. Также

предполагается участие ваниллоидного канала TRPV4 в высвобождении АТФ через полуканалы паннексина $Panx1$. Стимулировать выход АТФ из клетки могут алдостерон, тромбин, ионы кальция, окисленные липопротеины низкой плотности и др. [5–7].

Есть данные о том, что уровень вАТФ снижается с возрастом, а физические аэробные нагрузки повышают ее метаболизм, тем самым снижая выраженность воспаления и протромботических состояний [8, 9]. Метаболизм вАТФ осуществляется эктонуклеотидазами CD39 и CD73, которые регулируют дефосфорилирование провоспалительной вАТФ до иммуносупрессивного аденозина. Эктонуклеотидазы экспрессируются на различных клетках, включая эпителиальные клетки, нейтрофилы, моноциты, Т- и В-лимфоциты, НК-клетки. Экспрессия их регулируется провоспалительными цитокинами, такими как TGF- β , интерфероны, TNF α , IL-1 β и простагландин E2, окислительным стрессом и гипоксией [10, 11]. Цель обзора – обобщить результаты исследований о роли вАТФ в регуляции функциональной активности здоровых клеток и тканей, а также при патологических изменениях.

вАТФ в регуляции функциональной активности иммунокомпетентных клеток

Эффективность иммунной защиты во многом зависит от миграционной активности иммунокомпетентных клеток, возможности их поступления к месту повреждения и рециркуляции в соответствующие лимфатические органы и ткани. Миграционная активность лейкоцитов регулируется системой хемокинов, конститутивно экспрессируемых различными типами клеток или продуцируемых ими под действием соответствующих стимулов. Выделяемая во внеклеточное пространство АТФ посредством пуриnergических рецепторов аутокринно и паракринно влияет на функциональную и миграционную активность Т-клеток, нейтрофилов и макрофагов. Высвобождение АТФ возможно наивными лимфоцитами в лимфоидной ткани при стимуляции их антигеном,

а также АТФ может конститутивно продуцироваться наивными Т-клетками в ответ на лимфоидные хемокины в невоспаленных лимфатических узлах и участвовать в регуляции миграции иммунокомпетентных клеток [12]. Высвобождение АТФ лимфоцитами через Panx1 связано с влиянием хемоаттрактантов, например, CXCL12, конститутивно экспрессируемого в Т-клеточной зоне лимфоидных органов. В свою очередь АТФ аутокринно способствует миграции Т-клеток посредством P2XR4 и P2YR11, регулируя митохондриальную активность, иницируя поляризацию клетки, необходимую для выпячивания ложноножек и последующей миграции Т-клеток [13, 14].

При воспалении регуляция миграции Т-хелперов (Th1) обеспечивается за счет аутокринно/паракринной передачи сигнала АТФ через экспрессируемый Th1 P2YR10 [15]. Взаимодействуя с пуринергическими рецепторами, АТФ активирует нейтрофилы, регулирует гибель клеток, фагоцитоз, процессы воспаления, презентацию антигена, отторжение молекул клеточной поверхности, клеточное старение и миграцию клеток [16–18]. Стимулированное фактором активации тромбоцитов высвобождение митохондриального АТФ способствует образованию нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) через пуринергический рецептор P2X1, тем самым регулируя активность врожденного иммунитета и помогая в защите от патогенных микроорганизмов [19]. В то же время гиперстимуляция нейтрофилов приводит к сосудистой дисфункции, тромбозам, разрушению тканей и усилению воспалительной реакции [20]. Лимфоциты экспрессируют на своей поверхности эктонуклеотидазы CD39 и CD73, регулирующие гидролиз АТФ, причем количество и соотношение их меняется при различных патологиях [21, 22]. Показано, что число CD73-позитивных лимфоцитов снижается с возрастом [23], у детей же наблюдается увеличение относительного количества Th17-клеток, экспрессирующих CD73, и уменьшение относительного количества Th17 и Tact, экспрессирующих CD39 [24].

АТФ при патологических состояниях

Сигнальные пути, иницируемые посредством связывания АТФ с рецепторами P2 и аденозина с рецепторами P1, нарушаются при таких состояниях, как рак и аутоиммунные заболевания [25]. Особенностью микроокружения опухоли является повышенный уровень АТФ, что обусловлено апоптозом и некрозом раковых клеток, экзоцитозом и высвобождением ее через Panx1 [26, 27]. Активация пуринергических

рецепторов P2X7 внеклеточной АТФ усиливает рост опухолевых клеток, с увеличением числа воспалительных CD8+ Т-клеток и снижением количества Treg-клеток [28]. По данным [29, 30], ограничение калорийности питания и голодание сопровождаются повышением внеклеточной концентрации АТФ в микроокружении опухоли и уменьшением рекрутирования иммуносупрессивных Treg-клеток.

Пуринергические рецепторы участвуют в патогенезе желудочно-кишечных заболеваний. Опосредованная АТФ P2X7-пуринорецепторная активация связана с моторной дисфункцией кишечника, стимулированием тучных клеток к секреции провоспалительных цитокинов, хемокинов и лейкотриенов, что усиливает рекрутирование нейтрофилов и усугубляет воспаление слизистой оболочки кишечника [31]. При остром панкреатите регистрируется повышение уровня АТФ. Длительное воздействие АТФ вызывает P2X7-зависимое высвобождение цитохрома с митохондриями и апоптоз, и если в нормальных условиях уровень АТФ регулируется CD39, экспрессируемым на эндотелиальных клетках, нейтрофилах, макрофагах и Treg, то при общем воспалении TNF α и окислительный стресс ингибируют активность АТФазы CD39. Особенностью поджелудочной железы является то, что CD39 присутствует на клетках протоков, но не на ацинарных клетках, что в случае гибели последних приводит к значительному увеличению концентрации АТФ [32].

Длительное воспаление с повышенным уровнем АТФ может привести к aberrантной аденозинергической передаче сигналов, которая поддерживает активацию воспалительных процессов и усугубляет профибротические процессы в почках. Изменения в экспрессии на регуляторных Т-клетках и макрофагах, а также на компонентах почечной сосудистой сети эктонуклеотидаз CD39 и CD73, гидролизующих АТФ с образованием иммуносупрессивного аденозина, контролируют опосредованные пуринергическими рецепторами эффекты на ткани-мишени в почках [33].

Установлена роль АТФ в патогенезе воспаления сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции. Под ее воздействием регистрируется снижение жесткости и потенциала поверхности гранулоцитов, увеличивается сила адгезии между эритроцитом и гранулоцитом, миграционная активность клеток [34]. АТФ участвует в сдвиг-индуцированной регуляции сосудистого тонуса, посредством связывания с эндотелиальными P2-рецепторами, запуская синтез оксида азота, действующего как мощный вазодилатор и ингибитор агрегации тромбоцитов [35]. Высказыва-

ется мнение о протективном характере повышения уровня белков теплового шока (HSP70) при стрессе, аллергии и воспалении посредством лимитирующей активации P2X7-рецепторов, снижения уровня активационного сигнала и, таким образом, регуляции содержания вАТФ [36].

вАТФ участвует в обновлении эпителиального слоя клеток и поддержании эпителиального гомеостаза, предотвращая патологические нарушения, действуя как сигнал «выдави меня» – положительно регулируя поляризованные движения окружающих клеток в направлении выдавливания их как при клеточной конкуренции, так и при апоптотической экстрюзии [37]. По данным A.S. MacLeod et al., при воздействии УФ-лучей на мышей высвобождающийся из кератиноцитов вАТФ активирует резидентные Т-клетки кожи у людей и дендритные эпидермальные Т-клетки $\gamma\delta$, регулирующие процессы репарации ДНК в эпидермальных клетках [38].

вАТФ может функционировать как нейротрансмиттер, действуя через P2-пуринорецепторы (P2x и P2y), и вносит значительный вклад в регуляцию двунаправленных связей глии и нейронов. Связь между астроцитами и нейронами неокортекса, опосредованная пуринорецепторами P2, претерпевает ремоделирование во время старения мозга, и снижение высвобождения АТФ может способствовать возрастному нарушению синаптической передачи [39]. При активации вАТФ P2X7, который широко экспрессируется в астроцитах, олигодендроцитах, микроглии и нейронах, запускаются внутриклеточные сигнальные пути, которые стимулируют выработку провоспалительных медиаторов, таких как свободные радикалы, хемокины и цитокины, включая активацию каспазы-1. Предполагается, что этот каскад событий лежит в основе заболеваний ЦНС, включая болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, ишемию, эпилепсию и рассеянный склероз [40, 41].

Предполагается роль вАТФ в патогенезе фульминантного гепатита, характеризующегося быстрым массивным некрозом паренхимы: она индуцирует отток K^+ , способствует выбросу активных форм кислорода, повреждению митохондрий, пироптозу и апоптозу, что приводит к острому повреждению клеток печени [42].

вАТФ при разработке терапевтических препаратов

вАТФ является одним из основных компонентов микроокружения опухоли, через гены рецептора P2 участвует в пролиферации и выживании клеток миелоидного лейкоза человека, клеток HL-60 и F-36P путем индукции апоптоза и кон-

троля клеточного цикла и рассматривается как потенциальная мишень для терапии рака [43–45]. F. Mimoto et al. разработаны специфические антитела для связывания с антигеном при повышенной концентрации вАТФ, характерной для микроокружения опухоли, но не для здоровых тканей, что значительно снижает проблему внеопухолевой токсичности таргетных терапевтических антител [46]. В работе [47] представлены данные о разработке стратегии, направленной против способности опухолевых клеток усиливать метаболизм АТФ, таким образом стимулируя образование иммуносупрессивного аденозина. Авторы показали, что фотостимуляция с введением ингибитора CD39 способствует высвобождению вАТФ, которая поддерживает иммунный контроль опухолей посредством рекрутирования клеток, экспрессирующих CD39. Эффективность ингибирования роста опухоли при такой терапии для меланомы составила 96,5 %, для колоректальной аденокарциномы – 93,5 %. В обзоре [48] представлены результаты исследований взаимосвязи уровня вАТФ с развитием глаукомы и нейропатических болей. Показано, что дефицит везикулярного высвобождения АТФ может иметь положительные эффекты при данных патологических состояниях и способствует нарушению пуринергической передачи сигналов путем ингибирования активности везикулярного транспортера VNUT или подавления экспрессии его гена, что также рассматривается как многообещающая стратегия при лечении различных патологий. SARS-CoV-2 способствует высвобождению АТФ, которая посредством пуринергических рецепторов активирует иммунные клетки, инициируя физиологический провоспалительный иммунный ответ. Прогрессирование заболевания способствует длительной активации P2X7R, вызывающей гибель клеток и неконтролируемое высвобождение АТФ, что приводит к цитокиновому шторму и десенсibilизации всех других пуринергических рецепторов иммунных клеток. Исследуется избирательное ингибирование P2X7R иммунокомпетентных клеток с последующей клональной экспансией Treg в местных лимфатических узлах для подавления системного и локального гипервоспаления при COVID-19 [49, 50].

Учитывая широкую функциональную значимость АТФ в организме, предприняты попытки разработки пероральных добавок АТФ для здоровья. Однако данные исследований весьма неоднозначны. Показано, что внутривенное введение АТФ или его метаболитов повышает выживаемость пациентов с претерминальным раком, увеличивает массу тела и мышечную силу у лиц с мелкоклеточным раком легкого [51, 52]. По

данным E. Raraport et al., внутривенное введение АТФ увеличивает пул АТФ в эритроцитах, но без значимого повышения и длительного поддержания уровня вАТФ [53]. Однако в исследованиях других ученых показано, что даже длительный ежедневный прием высоких доз АТФ (до 5 г) в виде гранул, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, не приводит к росту концентрации АТФ в плазме или крови, а также не регистрируется никаких признаков метаболической адаптации в поглощении или метаболизме АТФ [54–56].

Заключение

В настоящее время значение АТФ в организме не ограничивается только выработкой энергии, ее функции стали гораздо шире: вАТФ является важной молекулой межклеточного взаимодействия, сигнализируя о повреждении, работая как хемоаттрактант и активатор иммунокомпетентных клеток. Влияние вАТФ на микроокружение во много зависит от интенсивности ее высвобождения, а также скорости катаболизма до аденозина. Учитывая широкую распространенность пуринергических рецепторов, можно говорить о том, что вАТФ не ограничена в своем влиянии какими-то отдельными системами или популяциями клеток. Необходимо дальнейшее детальное изучение механизмов, стимулирующих выход АТФ во внеклеточное пространство, а также роли высвобождаемого АТФ в передаче сигнала в норме и при нарушениях функционирования клеток и тканей. Значимую роль играет соотношение вАТФ и аденозина при формировании про- и противовоспалительного микроокружения. При различных патологиях положительный эффект достигается регуляцией концентрации вАТФ, что можно учитывать при разработке таргетных лекарственных препаратов.

Список литературы / References

1. Eltzschig H.K., Sitkovsky M.V., Robson S.C. Purinergic signaling during inflammation. *N. Engl. J. Med.* 2012;367(24):2322–2333. doi: 10.1056/NEJMr1205750
2. Jiang L., Chen H.Y., He C.H., Xu H.B., Zhou Z.R., Wu M.S., Fodjo E.K., He Y., Hafez M.E., Qian R.C., Li D.W. Dual-modal apoptosis assay enabling dynamic visualization of ATP and reactive oxygen species in living cells. *Anal. Chem.* 2023;95(6):3507–3515. doi: 10.1021/acs.analchem.2c05671
3. Hasuzawa N., Moriyama S., Moriyama Y., Nomura M. Physiopathological roles of vesicular nucleotide transporter (VNUT), an essential component for vesicular ATP release. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* 2020;1862(12):183408. doi: 10.1016/j.bbamem.2020.183408
4. Moriyama Y., Hiasa M., Sakamoto S., Omote H., Nomura M. Vesicular nucleotide transporter (VNUT): appearance of an actress on the stage of purinergic signaling. *Purinergic. Signalling.* 2017;13(3):387–404. doi: 10.1007/s11302-017-9568-1
5. Gorelik J., Zhang Y., Sanchez D., Shevchuk A., Frolenkov G., Lab M., Klenerman D., Edwards C., Korchev Y. Aldosterone acts via an ATP autocrine/paracrine system: the Edelman ATP hypothesis revisited. *Proc Natl. Acad. Sci. USA.* 2005;102(42):15000–15005. doi: 10.1073/pnas.0507008102
6. Ismaeel S., Qadri A. ATP release drives inflammation with lysophosphatidylcholine. *Immunohorizons.* 2021;5(4):219–233. doi: 10.4049/immunohorizons.2100023
7. Seminario-Vidal L., Kreda S., Jones L., O’Neal W., Trejo J., Boucher R.C., Lazarowski E.R. Thrombin promotes release of ATP from lung epithelial cells through coordinated activation of Rho and Ca²⁺-dependent signaling pathways. *J. Biol. Chem.* 2009;284(31):20638–20648. doi: 10.1074/jbc.M109.004762
8. Moritz C.E., Teixeira B.C., Rockenbach L., Reischak-Oliveira A., Casali E.A., Battastini A.M. Altered extracellular ATP, ADP, and AMP hydrolysis in blood serum of sedentary individuals after an acute, aerobic, moderate exercise session. *Mol. Cell. Biochem.* 2017;426(1-2):55–63. doi: 10.1007/s11010-016-2880-1
9. Сладкова Е.А. Влияние пуринергической сигнальной системы на свойства клеток крови человека при старении организма. *Ж. мед.-биол. исслед.* 2021;9(1):51–57. doi: 10.37482/2687-1491-Z043
10. Sladkova E.A. Influence of the purinergic signaling system on the properties of human blood cells at ageing. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy = Journal of Medical and Biological Research.* 2021;9(1):51–57. [In Russian]. doi: 10.37482/2687-1491-Z043
11. Antonioli L., Pacher P., Vizi E.S., Hasko G. CD39 and CD73 in immunity and inflammation. *Trends Mol. Med.* 2013;19(6):355–367. doi: 10.1016/j.molmed.2013.03.005
12. Sperber H.S., Raymond K.A., Bouzidi M.S., Ma T., Valdebenito S., Eugenin E.A., Roan N.R., Deeks S.G., Winning S., Fandrey J., Schwarzer R., Pillai S. The hypoxia-regulated ectonucleotidase CD73 is a host determinant of HIV latency. *Cell Rep.* 2023;42(11):113285. doi: 10.1016/j.celrep.2023.113285
13. Kobayashi D., Umemoto E., Miyasaka M. The role of extracellular ATP in homeostatic immune cell migration. *Curr. Opin Pharmacol.* 2023;68:102331. doi: 10.1016/j.coph.2022.102331
14. Ledderose C., Bromberger S., Slubowski C.J., Sueyoshi K., Aytan D., Shen Y., Junger W.G. The purinergic receptor P2Y₁₁ choreographs the polarization of macrophages. *PLoS One.* 2017;12(12):e0187408. doi: 10.1371/journal.pone.0187408

tion, mitochondrial metabolism, and migration of T lymphocytes. *Sci. Signal.* 2020;13(651):eaba3300. doi: 10.1126/scisignal.aba3300

14. Ledderose C., Liu K., Kondo Y., Slubowski C.J., Dertnig T., Denicoló S., Arbab M., Hubner J., Konrad K., Fakhari M., ... Junger W.G. Purinergic P2X4 receptors and mitochondrial ATP production regulate T cell migration. *J. Clin. Invest.* 2018;128(8): 3583–3594. doi: 10.1172/JCI120972

15. Gurusamy M., Tischner D., Shao J., Klatt S., Zukunft S., Bonnavion R., Günther S., Siebenbrodt K., Kestner R.I., Kuhlmann T., ... Wettschureck N. G-protein-coupled receptor P2Y10 facilitates chemokine-induced CD4 T cell migration through autocrine/paracrine mediators. *Nat. Commun.* 2021;12(1):6798–6814. doi: 10.1038/s41467-021-26882-9

16. Burnstock G., Boeynaems J.M. Purinergic signalling and immune cells. *Purinergic Signal.* 2014;10(4):5229–5564. doi: 10.1007/s11302-014-9427-2

17. Junger W.G. Immune cell regulation by autocrine purinergic signaling. *Nat. Rev. Immunol.* 2011;11(3):201–212. doi: 10.1038/nri2938

18. Ledderose C., Junger W.G. Mitochondria synergize with P2 receptors to regulate human T cell function. *Front. Immunol.* 2020;11:549889. doi: 10.3389/fimmu.2020.549889

19. Quiroga J., Alarcón P., Manosalva C., Taubert A., Hermosilla C., Hidalgo M.A., Carretta M.D., Burgos R.A. Mitochondria-derived ATP participates in the formation of neutrophil extracellular traps induced by platelet-activating factor through purinergic signaling in cows. *Dev. Comp. Immunol.* 2020;113:103768. doi: 10.1016/j.dci.2020.103768

20. Adrover J.M., McDowell S.A.C., He X.Y., Quail D.F., Egeblad M. NETworking with cancer: The bidirectional interplay between cancer and neutrophil extracellular traps. *Cancer Cell.* 2023;41(3):505–526. doi: 10.1016/j.ccell.2023.02.001

21. Bastid J., Cottalorda-Regairaz A., Alberici G., Bonnefoy N., Eliaou J.F., Bensussan A. ENTPD1/CD39 is a promising therapeutic target in oncology. *Oncogene.* 2013;32(14):1743–1751. doi: 10.1038/onc.2012.269

22. Nikolova M., Carriere M., Jenabian M.A., Limou S., Younas M., Kök A., Huë S., Seddiki N., Hulin A., Delaneau O., ... Lévy Y. CD39/adenosine pathway is involved in AIDS progression. *PLoS Pathog.* 2011;7(7):e1002110. doi: 10.1371/journal.ppat.1002110

23. Guzman-Flores J.M., Cortez-Espinoza N., Cortés-García J.D., Vargas-Morales J.M., Cataño-Cañizalez Y.G., Rodríguez-Rivera J.G., Portales-Perez D.P. Expression of CD73 and A2A receptors in cells from subjects with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Immunobiology.* 2015;220(8):976–984. doi: 10.1016/j.imbio.2015.02.007

24. Радыгина Т.В., Купцова Д.Г., Петричук С.В., Семикина Е.Л., Фисенко А.П. Экспрессия

эктонклеотидаз CD39 и CD73 в популяциях CD4+ лимфоцитов у условно здоровых детей. *Рос. иммунол. ж.* 2022; 25(3):283–290. doi: 10.46235/1028-7221-1155-EOC

Radygina T.V., Kuptsova D.G., Petrichuk S.V., Semikina E.L., Fisenko A.P. Expression of CD39 and CD73 ectonucleotidases in CD4+ lymphocyte populations in healthy children. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology.* 2022;25(3):283–290. [In Russian]. doi: 10.46235/1028-7221-1155-EOC

25. Chiarella A.M., Ryu Y.K., Manji G.A., Rustgi A.K. Extracellular ATP and adenosine in cancer pathogenesis and treatment. *Trends Cancer.* 2021;7(8):731–750. doi: 10.1016/j.trecan.2021.04.008

26. Hu L.P., Zhang X.X., Jiang S.H., Tao L.Y., Li Q., Zhu L.L., Yang M.W., Huo Y.M., Jiang Y.S., Tian G.A., ... Zhang Z.G. Targeting purinergic receptor P2Y2 prevents the growth of pancreatic ductal adenocarcinoma by inhibiting cancer cell glycolysis. *Clin. Cancer Res.* 2019;25(4):1318–1330. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2297

27. Virgilio F. Di, Adinolfi E. Extracellular purines, purinergic receptors and tumor growth. *Oncogene.* 2017;36(3):293–303. doi: 10.1038/onc.2016.206

28. de Marchi E., Orioli E., Pegoraro A., Sangalietti S., Portararo P., Curti A., Colombo M.P., di Virgilio F., Adinolfi E. The P2X7 receptor modulates immune cells infiltration, ectonucleotidases expression and extracellular ATP levels in the tumor microenvironment. *Oncogene.* 2019;38(19):3636–3650. doi: 10.1038/s41388-019-0684-y

29. Kepp O., Bezu L., Yamazaki T., di Virgilio F., Smyth M.J., Kroemer G., Galluzzi L. ATP and cancer immunosurveillance. *EMBO J.* 2021;40(13):e108130. doi: 10.15252/embj.2021108130

30. Pietrocola F., Pol J., Vacchelli E., Rao S., Enot D.P., Baracco E.E., Levesque S., Castoldi F., Jacquelot N., Yamazaki T., ... Kroemer G. Caloric restriction mimetics enhance anticancer immunosurveillance. *Cancer Cell.* 2016;30(1):147–160. doi: 10.1016/j.ccell.2016.05.016

31. Jiang Z.F., Wu W., Hu H.B., Li Z.Y., Zhong M., Zhang L. P2X7 receptor as the regulator of T-cell function in intestinal barrier disruption. *World J. Gastroenterol.* 2022;28(36):5265–5279. doi: 10.3748/wjg.v28.i36.5265

32. Dixit A., Cheema H., George J., Iyer S., Dudeja V., Dawra R., Saluja A.K. Extracellular release of ATP promotes systemic inflammation during acute pancreatitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2019;317(4):G463–G475. doi: 10.1152/ajpgi.00395.2018

33. Dwyer K.M., Kishore B.K., Robson S.C. Conversion of extracellular ATP into adenosine: a master switch in renal health and disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2020;16(9):509–524. doi: 10.1038/s41581-020-0304-7

34. Скоркина М.Ю., Шевченко Т.С., Феттер В.В., Черкашина О.В., Пальчиков М.Ю. Влияние внеклеточной молекулы АТФ на функциональные свойства плазмалеммы гранулоцитов. *Гены и клетки*. 2020;15(3):63–67. doi: 10.23868/202011010
- Skorkina M.Yu., Shevchenko T.S., Fetter V.V., Cherkashina O.V., Palchikov M.Yu. Extracellular ATP molecules effects the functional properties of granulocyte plasma membrane. *Geny i kletki = Genes and Cells*. 2020;15(3):63–67. [In Russian]. doi: 10.23868/202011010
35. Орлов С.Н., Смаглий Л.В., Гусакова С.В., Рыдченко В.С., Бирулина Ю.Г., Байков А.Н., Васильев В.Н., Суханова Г.А., Федорова Т.С., Ласукова Т.В. Роль калиевой проводимости мембраны в механизмах действия внеклеточного АТФ на сократительную активность сосудистых гладкомышечных клеток. *Бюл. сиб. мед.* 2016;15(5):105–112. doi: 10.20538/1682-0363-2016-5-105-112.
- Orlov S.N., Smaglyi L.V., Gusakova S.V., Rydchenko V.S., Birulina Iu.G., Baikov A.N., Vasilev V.N., Sukhanova G.A., Fedorova T.S., Lasukova T.V. Role of potassium conductance in mechanisms of extracellular ATP impact on the contractive activity of vascular smooth muscle cells. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2016;15(5):105–112. [In Russian]. doi: 10.20538/1682-0363-2016-5-105-112
36. Сервули Е.А., Постовская А.М., Сапожников А.М., Шевченко М.А. Динамика изменения концентраций внеклеточных форм АТФ и белка теплового шока 70 кДа (БТШ70) при индуцированном аллергическом воспалении дыхательных путей. *Рос. иммун. ж.* 2014;8(3):398–401.
- Servuli E.A., Postovskaya A.M., Sapozhnikov A.M., Shevchenko M.A. Time-dependent variation of concentrations of extracellular ATP and heat shock protein 70 kda (HSP70) in induced allergic airway inflammation. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*. 2014;8(3):398–401. [In Russian].
37. Mori Y., Shiratsuchi N., Sato N., Chaya A., Tanimura N., Ishikawa S., Kato M., Kameda I., Kon S., Haraoka Y., Ishitani T., Fujita Y. Extracellular ATP facilitates cell extrusion from epithelial layers mediated by cell competition or apoptosis. *Curr. Biol.* 2022;32(10):2144–2159.e5. doi: 10.1016/j.cub.2022.03.057
38. MacLeod A.S., Rudolph R., Corriden R., Ye I., Garijo O., Havran W.L. Skin-resident T cells sense ultraviolet radiation-induced injury and contribute to DNA repair. *J. Immunol.* 2014;192(12):5695–702. doi: 10.4049/jimmunol.1303297
39. Lalo U., Bogdanov A., Pankratov Y. Age- and experience-related plasticity of ATP-mediated signaling in the neocortex. *Front. Cell. Neurosci.* 2019;13:242. doi: 10.3389/fncel.2019.00242
40. Gaff J., Estiasari R., Diafiri D., Halstrom S., Kamerman P., Price P. Neurocognitive outcomes in Indonesians living with HIV are influenced by polymorphisms in the gene encoding purinergic P2X receptor 7. *Brain Behav. Immun. Health.* 2021;13:100220. doi: 10.1016/j.bbih.2021.100220
41. Soare A.Y., Freeman T.L., Min A.K., Malik H.S., Osota E.O., Swartz T.H. P2RX7 at the host-pathogen interface of infectious diseases. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2021;85(1):e00055-20. doi: 10.1128/MMBR.00055-20
42. Xu R., Yuan L.S., Gan Y.Q., Lu N., Li Y.P., Zhou Z.Y., Hu B., Wong T.S., He X.H., Zha Q.B., Ouyang D.Y. Extracellular ATP contributes to the reactive oxygen species burst and exaggerated mitochondrial damage in D-galactosamine and lipopolysaccharide-induced fulminant hepatitis. *Int. Immunopharmacol.* 2024;130:111680. doi: 10.1016/j.intimp.2024.111680
43. Douguet L., Janho Dit Hreich S., Benzaquen J., Seguin L., Juhel T., Dezitter X. Duranton C., Ryffel B., Kanellopoulos J., Delarasse C., ... Vouret-Craviari V. A small-molecule P2RX7 activator promotes anti-tumor immune responses and sensitizes lung tumor to immunotherapy. *Nat. Commun.* 2021;12(1):653. doi: 10.1038/s41467-021-20912-2
44. Kamata-Sakurai M., Narita Y., Hori Y., Nemoto T., Uchikawa R., Honda M., Hironiwa N., Taniguchi K., Shida-Kawazoe M., Metsugi S., ... Igawa T. Antibody to CD137 activated by extracellular adenosine triphosphate is tumor selective and broadly effective *in vivo* without systemic immune activation. *Cancer Discov.* 2021;11(1):158–175. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0328
45. Yoon M.J., Lee H.J., Kim J.H., Kim D.K. Extracellular ATP induces apoptotic signaling in human monocyte leukemic cells, HL-60 and F-36P. *Arch. Pharm. Res.* 2006;29(11):1032–1041. doi: 10.1007/BF02969288
46. Mimoto F., Tatsumi K., Shimizu S., Kadono S., Haraya K., Nagayasu M., Suzuki Y., Fujii E., Kamimura M., Hayasaka A., ... Igawa T. Exploitation of elevated extracellular ATP to specifically direct antibody to tumor microenvironment. *Cell Rep.* 2020;33(12):108542. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108542
47. Shi C., Chen M., Li X., Fu Y., Yang D., Wen T., Zhao W., Sun Y., Wang W., Lu C., ... Quan G. ATP-adenosine axis regulation combined with microneedle assisted photoimmunotherapy to boost the immunotherapy efficiency. *J. Control. Release.* 2024; 367:1–12. doi: 10.1016/j.jconrel.2024.01.035
48. Miras-Portugal M.T., Menéndez-Méndez A., Gómez-Villafuertes R., Ortega F., Delicado E.G., Pérez-Sen R., Gualix J. Physiopathological role of the vesicular nucleotide transporter (VNUT) in the central nervous system: relevance of the vesicular nucleotide release as a potential therapeutic target. *Front. Cell. Neurosci.* 2019;13:224. doi: 10.3389/fncel.2019.00224

49. Hasan D., Shono A., van Kalken C.K., van der Spek P.J., Krenning E.P., Kotani T. A novel definition and treatment of hyperinflammation in COVID-19 based on purinergic signaling. *Purinergic Signal.* 2022;18(1):13–59. doi: 10.1007/s11302-021-09814-6
50. Pacheco P.A.F., Faria R.X. The potential involvement of P2X7 receptor in COVID-19 pathogenesis: A new therapeutic target? *Scand. J. Immunol.* 2021;93(2):e12960. doi: 10.1111/sji.12960
51. Agteresch H.J., Dagnelie P.C., van der Gaast A., Stijnen T., Wilson J.H. Randomized clinical trial of adenosine 5'-triphosphate in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000;92(4):321–328. doi: 10.1093/jnci/92.4.321
52. Beijer S., Hupperets P.S., van den Borne B.E., Eussen S.R., van Henten A.M., van den Beuken-van Everdingen M., de Graeff A., Ambergen T.A., van den Brandt P.A., Dagnelie P.C. Effect of adenosine 5'-triphosphate infusions on the nutritional status and survival of preterminal cancer patients. *Anticancer Drugs.* 2009;20(7):625–633. doi: 10.1097/CAD.0b013e32832d4f22
53. Rapaport E., Salikhova A., Abraham E.H. Continuous intravenous infusion of ATP in humans yields large expansions of erythrocyte ATP pools but extracellular ATP pools are elevated only at the start followed by rapid declines. *Purinergic Signal.* 2015;11(2):251–262. doi: 10.1007/s11302-015-9450-y
54. Coolen E.J., Arts I.C., Bekers O., Vervaeke C., Bast A., Dagnelie P.C. Oral bioavailability of ATP after prolonged administration. *Br. J. Nutr.* 2011;105(3):357–366. doi: 10.1017/S0007114510003570
55. Kichenin K., Seman M. Chronic oral administration of ATP modulates nucleoside transport and purine metabolism in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000;294(1):126–133.
56. Kichenin K., Decollogne S., Angignard J., Seman M. Cardiovascular and pulmonary response to oral administration of ATP in rabbits. *J. Appl. Physiol.* 2000;88(6):1962–1968. doi: 10.1152/jap-2000.88.6.1962

Сведения об авторе:

Патракеева Вероника Павловна, к.б.н., ORCID: 0000-0001-6219-5964, e-mail: patrakeewa.veronika@yandex.ru

Information about the author:

Veronika P. Patrakeeva, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-6219-5964, e-mail: patrakeewa.veronika@yandex.ru

Поступила в редакцию 19.04.2024

После доработки 02.07.2024

Принята к публикации 10.09.2024

Received 19.04.2024

Revision received 02.07.2024

Accepted 10.09.2024