

АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

«УТВЕРЖДАЮ»

Председатель Экспертного совета

д.м.н., профессор

_____ **М.М.Мадазимов**

«___» _____ 2025 г.

М.М. Ахмадходжаева, И.Ю.Маматова

**“Важность пуринергических рецепторов в пролиферации
макрофагов”
(монография)**

Андижан-2025 г.

Annotatsiya

Monografiyada Purinergik retseptorlar, ayniqsa P2X7 va A2A, makrofaglar proliferatsiyasini va immun javoblarini boshqarishda muhim fhamyatga ega ekanligi. Ularning modulyatsiyasi turli patologik holatlarda, jumladan, yallig‘lanish, saraton, autoimmun kasalliklar va neyrodegenerativ kasalliklarda samarali davolash imkoniyatlarini yaratadi. Bunday yondashuv purinergik modulyatsiya orqali makrofag proliferatsiyasini boshqarishda katta ahamiyatga ega ekanligi atroflicha yoritilgan.

Аннотация

В монографии подчеркивается важность пуринергических рецепторов, в частности P2X7 и A2A, в регуляции пролиферации макрофагов и иммунных реакций. Их модуляция создает потенциал для эффективного лечения различных патологических состояний, включая воспаление, рак, аутоиммунные заболевания и нейродегенеративные заболевания. Этот подход был тщательно изучен на предмет его потенциала в контроле пролиферации макрофагов посредством пуринергической модуляции.

Annonation

The monograph highlights the importance of purinergic receptors, particularly P2X7 and A2A, in regulating macrophage proliferation and immune responses. Their modulation offers potential for effective treatment in a variety of pathological conditions, including inflammation, cancer, autoimmune diseases, and neurodegenerative diseases. This approach is well-documented in the context of controlling macrophage proliferation through purinergic modulation.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Современная наука продолжает активно исследовать механизмы клеточной регуляции и межклеточного взаимодействия, стремясь раскрыть принципы, лежащие в основе различных патологических процессов и методов их коррекции. В настоящей монографии особое внимание уделено пуринергическим рецепторам, таким как P2X7 и A2A, и их роли в регуляции пролиферации макрофагов и иммунных реакций.

Пуринергические рецепторы представляют собой ключевые элементы клеточной коммуникации, участвуя в регуляции различных физиологических и патологических процессов. Их активация или ингибирование способно значительно изменять поведение клеток иммунной системы, в частности макрофагов, которые играют центральную роль в иммунном ответе. В этой работе детально рассмотрены механизмы воздействия данных рецепторов на пролиферацию макрофагов, а также их потенциал как терапевтических мишеней при лечении воспаления, рака, аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваний.

Настоящая монография предназначена для исследователей, преподавателей, аспирантов и студентов, интересующихся вопросами иммунологии, клеточной биологии и фармакологии. Работа предлагает глубокий анализ современных данных о пуринергической модуляции макрофагов и обсуждает перспективы использования этих знаний для разработки новых методов лечения.

Автор выражает искреннюю благодарность коллегам и научным руководителям за поддержку и ценные советы в процессе написания данной монографии. Особая признательность адресована всем, кто своим трудом и знаниями способствовал реализации данного научного исследования.

*Доктор биологических наук, DSc,
профессор, И.Ю.Маматова*

Preface

Modern science continues to actively explore the mechanisms of cellular regulation and intercellular communication, striving to uncover the principles underlying various pathological processes and methods of their correction. This monograph focuses on purinergic receptors, such as P2X7 and A2A, and their role in regulating macrophage proliferation and immune responses.

Purinergic receptors are key elements of cellular communication, participating in the regulation of various physiological and pathological processes. Their activation or inhibition can significantly alter the behavior of immune cells, particularly macrophages, which play a central role in immune responses. This work provides a detailed examination of the mechanisms by which these receptors influence macrophage proliferation, as well as their potential as therapeutic targets for the treatment of inflammation, cancer, autoimmune, and neurodegenerative diseases.

This monograph is intended for researchers, educators, graduate students, and students interested in immunology, cell biology, and pharmacology. It offers an in-depth analysis of current data on purinergic modulation of macrophages and discusses the prospects for using this knowledge to develop new therapeutic approaches.

The author expresses sincere gratitude to colleagues and scientific advisors for their support and valuable advice during the writing of this monograph. Special thanks are extended to all those who, through their work and knowledge, contributed to the implementation of this scientific research.

*Doctor of Biological Sciences, dsc.,
Professor I.Yu. Mamatova*

МУҚАДДИМА

Замонавий фан ҳужайралараро тартибга солиш ва ўзаро таъсир механизмларини фаол ўрганишда давом этмоқда, турли патологик жараёнлар ва уларни тuzатиш усулларининг асосини ташкил этувчи принципларни очишга интилиб. Мазкур монография пуринергик рецепторларга, хусусан, P2X7 ва A2A рецепторларига ва уларнинг макрофаглар пролиферацияси ҳамда иммун жавобини тартибга солишдаги ролига бағишланган.

Пуринергик рецепторлар ҳужайралараро алоқанинг муҳим элементлари бўлиб, улар турли физиологик ва патологик жараёнларни тартибга солишда иштирок этади. Ушбу рецепторларнинг фаоллашуви ёки ингибиция қилиниши иммун тизими ҳужайраларининг, айниқса, иммун жавобида марказий ўрин тутадиган макрофагларнинг хулқ-атворини сезиларли даражада ўзгартириши мумкин. Ушбу ишда мазкур рецепторларнинг макрофаглар пролиферациясига таъсир қилиш механизмлари ҳамда яллиғланиш, рак, аутоиммун ва нейродегенератив касалликларни даволашда уларнинг терапевтик нишон сифатидаги имкониятлари батафсил ўрганилган.

Монография иммунология, ҳужайра биологияси ва фармакология билан кизиқувчи тадқиқотчилар, ўқитувчилар, магистрантлар ва талабалар учун мўлжалланган. Асарда макрофагларнинг пуринергик модуляциясига доир замонавий маълумотлар чуқур таҳлил қилинган ва ушбу билимларни янги даволаш усулларини яратишда қўллаш истиқболлари муҳокама қилинган.

Муаллиф ушбу монографияни ёзиш жараёнида кўрсатган қўллаб-қувватлаш ва қимматли маслаҳатлари учун ҳамкасблар ва илмий раҳбарларга чин дилдан миннатдорчилик билдиради. Шунингдек, мазкур илмий тадқиқотнинг амалга оширилишига ўз меҳнати ва билими билан ҳисса қўшган барча инсонларга алоҳида миннатдорчилик изҳор этилади.

Биология фанлари доктори, DSc, профессор, И.Ю.Маматова

Составители:

Заведующая кафедрой Медицинской профилактики,
PhD., доцент М.М. Ахмадходжаева

Заведующая кафедрой Биологической химии, DSc.,
профессор И.Ю.Маматова

Рецензенты:

Н.Раззаков– Доцент кафедры химии Кокандского
университета, Андижанского филиала, PhD., доцент

Г.А.Муминова Андиджанский государственный
институт, доцент кафедры биологической химии,
доктор химических наук

Секретарь Экспертного совета,

д.м.н., профессор

Г.Н. Маматхужаева

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	14
Глава I. Биологические основы пуринергической сигнализации.....	16
1.1-§ Пуриновые соединения и их биологическая роль.....	16
1.1.1-§ Основные виды пуриновых соединений.....	16
1.1.2§ Биологическая роль пуриновых соединений.....	17
1.1.3-§ Пурины и болезни.....	18
1.2-§ Классификация пуринергических рецепторов.....	19
1.2.1-§P1рецепторы (Аденозиновые рецепторы).....	19
1.2.2-§ P2 рецепторы (АТФ рецепторы).....	20
1.2.3-§Пуринергические рецепторы и их клиническое значение.....	21
1.3--§ Пуринергические сигнальные пути.....	22
1.3.1-§ АТФ и Аденозин: Начало сигнализации.....	22
1.3.2-§ Сигнализация через P2X рецепторы.....	23
1.3.3-§ Сигнализация через P2Y рецепторы.....	23
1.3.4-§ Сигнализация через P1 рецепторы.....	24
1.3.5-§ Сигнализация через вторичные мессенджеры.....	25
1.4-§ Экспрессия пуринергических рецепторов и их дифференциальная роль.....	25
1.4.1-§ Пуринергические рецепторы и их экспрессия.....	26
1.4.2-§ Дифференциальная роль пуринергических рецепторов.....	27
1.4.3-§ Клиническое и биологическое значение пуринергических рецепторов.....	28
1.5-§ Биологическое и клиническое значение.....	28
1.5.1-§ Биологическое значение пуринергической сигнализации.....	29
1.5.2-§ Клиническое значение пуринергической сигнализации.....	30
1.5.3. Пуринергические рецепторы и терапия.....	31
Глава II. Макрофаги: происхождение, функции и пролиферация.....	32

2.1-§ Происхождение макрофагов.....	32
2.2-§ Основные функции макрофагов.....	33
2.3-§ Пролиферация макрофагов.....	33
2.4-§ Механизмы регуляции пролиферации макрофагов.....	34
2.5-§ Физиологическое и патологическое значение пролиферации макрофагов.....	35
2.5.1-§ Физиологическое значение.....	35
2.5.2-§ Патологическое значение.....	36
2.5.3-§ Пуринергическая сигнализация и пролиферация макрофагов....	37
2.6-§ Пролиферативная регуляция, связанная с пуринергическими рецепторами.....	38
2.6.1-§ Виды пуринергических рецепторов и их роль.....	39
2.6.2-§ Сигнализация АТФ и пролиферация макрофагов.....	39
2.6.3-§ Аденозин и пролиферация макрофагов.....	40
2.6.4-§ Пуринергическая сигнализация и патологические процессы....	40
2.6.5-§ Пуринергические рецепторы и терапевтические подходы.....	41
Глава III. Влияние пуринергических рецепторов на макрофаги.....	42
3.1-§ Пуринергические рецепторы и макрофаги.....	42
3.2-§ Влияние аденозиновых рецепторов на макрофаги.....	43
3.3-§ Влияние рецепторов АТФ на макрофаги.....	43
3.4-§ Пуринергические рецепторы и поляризация макрофагов.....	44
3.5-§ Клиническое и биологическое значение пуринергических рецепторов.....	44
3.5.1-§ Влияние микросреды и воспаления, зависящее от контекста.....	45
3.5.2-§ Контекстуальная разнообразие воспаления.....	45
3.5.3-§ Регуляция микросреды и воспалительного ответа.....	46
3.5.4-§ Факторы, влияющие на микросреду.....	47
3.5.5-§ Микросреда и пуринергические рецепторы: Клиника и биологическое значение.....	47

3.6-§ Экспериментальные доказательства.....	49
3.6.1-§ Влияние АТФ и аденозина на активность макрофагов.....	49
3.6.2-§ Пуринергические рецепторы и пролиферация макрофагов.....	50
3.6.3-§ Регуляция воспаления и пролиферации, зависящая от микросреды.....	50
3.6.4-§ Пуринергическая сигнализация и регенерация тканей.....	51
3.7-§ Возможности фармакологической модуляции.....	51
3.7.1-§ Блокировка пуринергических рецепторов.....	52
3.7.2-§ Агонисты и антагонисты аденозиновых рецепторов.....	52
3.7.3-§ Влияние пуринергической сигнализации на микросреду.....	53
3.7.4-§ Клиническое применение фармакологических вмешательств.....	53
Глава IV. Связь между пуринергическими рецепторами и пролиферацией макрофагов.....	57
4.1-§ Общее влияние пуринергической сигнализации.....	57
4.2-§ Рецептор P2X7 и пролиферация макрофагов.....	57
4.3-§ Аденозин и рецептор A2A.....	58
4.4-§ Патологическое влияние пуринергической сигнализации.....	58
4.5-§ Пуринергические рецепторы: перспективные мишени для терапевтической модуляции.....	59
4.5.1-§ Необходимость терапевтической модуляции.....	59
4.5.2-§ Целевые рецепторы и связанные с ними терапевтические стратегии.....	60
4.5.3-§ Рецептор P2X7: Центральная мишень, управляющая воспалением и пролиферацией.....	60
4.5.4-§ Рецепторы A2A и A2B: Средства модуляции иммунного супрессии.....	60
4.5.6-§ Рецепторы P2Y6 и P2Y12: Мишени, стимулирующие пролиферацию и фагоцитоз.....	61
4.5.7-§ Рецептор A3: Цитопротективный и регулирующий	

пролиферацию рецептор.....	61
4.6-§ Комбинированные подходы.....	63
4.7-§ Природные модуляторы, полученные из растений.....	63
4.8-§ Клинические и экспериментальные случаи.....	63
Глава V. Значение пуриnergических рецепторов при различных	
патологических состояниях.....	64
5.1-§ При раковых заболеваниях.....	64
5.2-§ Аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, СКВ)	65
5.3-§ Нейродегенеративные заболевания (Альцгеймер, Паркинсон).....	66
5.3.1-§ Болезнь Альцгеймера и пуриnergическая сигнализация.....	66
5.3.2-§ Болезнь Паркинсона и пуриnergическая сигнализация.....	66
5.3.3-§ Потенциальная терапевтическая роль	
пуриnergических рецепторов.....	67
5.4-§ Хроническое воспаление (ИБК, астма, псориаз).....	67
5.4.1-§ Воспалительные заболевания кишечника (ИБК) и	
пуриnergическая сигнализация.....	68
5.4.2-§ Астма и пуриnergическая сигнализация.....	68
5.4.3-§ Псориаз и пуриnergическая сигнализация.....	69
5.4.4-§ Терапевтическая роль пуриnergических рецепторов.....	69
5.5-§ Фиброзные заболевания (легкие, печеночный фиброз).....	70
5.5.1-§ Фиброз легких и пуриnergическая сигнализация.....	70
5.5.2-§ Фиброз печени и пуриnergическая сигнализация.....	70
5.5.3-§ Терапевтическая роль пуриnergических рецепторов.....	71
5.6-§ Инфекционные заболевания (COVID-19, бактериальные инфекции)	
.....	71
5.6.1-§ COVID-19 и пуриnergическая сигнализация.....	72
5.6.2-§ Бактериальные инфекции и пуриnergическая сигнализация.....	72
5.6.3-§ Терапевтическая роль пуриnergических рецепторов.....	73
5.7-§ Сахарный диабет и метаболический синдром.....	74

5.7.1-§ Сахарный диабет и пуринергическая сигнализация.....	74
5.7.2-§ Метаболический синдром и пуринергическая сигнализация.....	74
5.7.3-§ Терапевтическая роль пуринергических рецепторов.....	75
Глава VI. Терапевтические подходы и перспективы.....	77
6.1-§ Пуринергические рецепторы и воспаление.....	77
6.2-§ Пуринергические рецепторы и фиброз.....	77
6.3-§ Инфекционные заболевания и пуринергические рецепторы.....	78
6.4-§ Метаболические заболевания и пуринергическая сигнализация....	78
6.5-§ Нейродегенеративные заболевания и пуринергическая сигнализация	79
6.6-§ Перспективы будущего.....	79
Глава V II. Целевая терапия.....	81
7.1-§ Виды лекарственных средств, нацеленных на пуринергические рецепторы.....	81
7.1.1-§ Лекарственные средства, нацеленные на P2X рецепторы.....	82
7.1.2-§ Лекарственные средства, нацеленные на P2Y рецепторы.....	82
7.1.3-§ Комбинированные лекарственные средства.....	83
7.1.4-§ Противораковые препараты, нацеленные на пуринергическую сигнализацию.....	83
7.2-§ Наноллекарства и целенаправленные терапии.....	84
7.2.1-§ Наноллекарства: описание и механизм действия.....	84
7.2.2-§ Наноллекарства, нацеленные на пуринергические рецепторы.....	85
7.2.2.1-§ Наноллекарства, нацеленные на P2X7 рецепторы.....	85
7.2.2.2-§ Наноллекарства, нацеленные на P2Y рецепторы.....	86
7.2.3-§ Целенаправленные терапии.....	86
7.2.4-§ Наноллекарства и клинические аспекты целенаправленной терапии	87

7.3-§	Генетическая инженерия и подходы на основе CRISPR.....	87
7.3.1-§	Генетическая инженерия: Общее описание.....	88
7.3.2-§	Технология RISPR/Cas9: Механизм действия.....	88
7.3.3-§	Модификация пуриnergических рецепторов на основе CRISPR/CAS9.....	89
7.3.4-§	Генетически модифицированные клетки и пуриnergические рецепторы.....	89
7.3.5-§	Генетическая инженерия и клинические исследования crisp/cas9.....	90
7.4-§	Природные модуляторы и направления фитотерапии.....	91
7.4.1-§	Природные модуляторы: Общее описание.....	91
7.4.2-§	Природные модуляторы, модулирующие пуриnergическую сигнализацию.....	91
7.4.3-§	Фитотерапия и влияние на пуриnergические рецепторы.....	92
7.4.4-§	Клинические исследования и природные модуляторы.....	93
7.5-§	Клинические испытания и их результаты.....	93
7.5.1-§	Пуриnergические рецепторы и клинические испытания.....	94
7.5.2-§	Генетические подходы и клинические испытания.....	95
7.5.3-§	Природные модуляторы и клинические испытания.....	96
7.5.4-§	Результаты клинических испытаний и вывод.....	97
7.6-§	Возможности индивидуализированной терапии.....	97
7.6.1-§	Пуриnergические рецепторы и индивидуализированная терапия.....	98
7.6.2-§	Генетические тесты и влияние на пуриnergические рецепторы.....	98
7.6.3-§	Персонализированные лекарственные средства.....	99
7.6.4-§	Индивидуализированная терапия и хронические заболевания.....	99
7.6.5-§	Будущие направления и реформы.....	100

7.7-§ Перспективы будущего исследования.....	100
7.7.1-§ Терапия на основе молекулярных биомаркеров.....	101
7.7. 2-§ Генетическая модификация и технологии crispr/cas9.....	101
7.7.3-§ Нанолечекарственные средства и целевая терапия.....	102
7.7.4. Природные модуляторы и фитотерапия.....	102
7.7.5-§ Персонализированная терапия и фармакогеномика.....	103
7.7.6. Будущее новых подходов к лечению.....	103
Вывод.....	104
Практические рекомендации.....	105
Условные сокращения.....	107
Использованная литература.....	109

Введение

Иммунная система играет важную роль в защите организма от различных вредных факторов. Она состоит из двух основных частей, каждая из которых отличается своими уникальными характеристиками: врожденный (неспецифический) и приобретенный (специфический) иммунитет. Врожденный иммунитет обеспечивает быстрый ответ на внешние агенты, в то время как приобретенный иммунитет позволяет формировать точную и долгосрочную память. Понимание сложной структуры и функционирования иммунной системы необходимо для разработки новых стратегий лечения заболеваний.

Макрофаги, являясь центральными клетками иммунной системы, играют важную роль в борьбе с воспалением, инфекцией и опухолевыми клетками. Их пролиферация и фенотип определяют направление иммунного ответа в организме. Макрофаги M2 способствуют регенерации, в то время как макрофаги M1 вызывают воспаление. Поэтому пролиферация и поляризация макрофагов имеют большое значение для определения их функций.

Пуринергические рецепторы, в частности P2X7, P2Y2, A2A и другие подтипы, играют важную роль в модуляции пролиферации и активности макрофагов. Эти рецепторы активны в различных патологических состояниях, включая аутоиммунные заболевания, рак и хроническое воспаление. В результате пуринергической сигнализации регулируются воспалительные процессы в организме, и через модификацию этой системы можно разработать новые подходы к лечению.

Актуальность и научная новизна темы исследования связаны, в частности, с изучением значения пуринергических рецепторов в пролиферации макрофагов. В последние годы появились новые научные данные о функции пуринергических рецепторов и их терапевтических возможностях. Эти новые подходы могут привести к эффективным результатам в лечении

аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний и рака. Поэтому эта тема актуальна не только с научной, но и с клинической точки зрения. Исследования в этой области создают возможности для выявления новых механизмов иммунной системы и их применения в медицинской практике.

Глава I. Биологические основы пуриnergической сигнализации

1.1. Пуриновые соединения и их биологическая роль

Пурины — это соединения, содержащие азот, которые выполняют множество важных функций в биологических системах. Пурины, в основном, участвуют в энергетических и сигнальных процессах в организме через аденозин, гуанозин и их производные (аденозинтрифосфат — АТФ, гуанозинтрифосфат — ГТФ и другие). Пуриновые соединения также играют центральную роль в воспалении, пролиферации клеток и иммунных ответах.

1.1.1. Основные виды пуриновых соединений

Пурины в основном делятся на два основных класса: нуклеозиды (например, аденозин и гуанозин) и нуклеотиды (АТФ, ГТФ, цАМФ и другие). У каждого класса есть своя уникальная биологическая роль.

- Аденозин и гуанозин: Эти молекулы являются нуклеозидами пуринов и играют важную роль в процессах энергии и сигнализации внутри клетки. Аденозин, например, участвует в регуляции воспаления и управлении иммуносупрессивными реакциями [39, стр. 759-770]. Гуанозин же играет роль в иммунных ответах и клеточном метаболизме.
- Аденозинтрифосфат (АТФ) и гуанозинтрифосфат (ГТФ): АТФ и ГТФ являются основными источниками энергии, которые участвуют во всех основных процессах клеточного метаболизма, включая пролиферацию клеток, сигнализацию и процессы движения. АТФ также активируется через пуриnergические рецепторы в ответ на воспалительные процессы и клеточный стресс [13, стр. 617-623].
- Циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) и циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ): Эти молекулы являются вторичными мессенджерами в клеточной сигнализации. цАМФ и цГМФ быстро регулируют клеточные ответы, включая открытие ионных каналов, пролиферацию клеток и контроль воспалительных процессов.

1.1.2. Биологическая роль пуриновых соединений

Пурины и их метаболиты выполняют ряд важных функций в биологических системах. Они играют центральную роль в регуляции клеточного метаболизма, сигнализации, воспаления, иммунных ответов и пролиферации клеток. Ниже приведены некоторые основные биологические роли пуриновых соединений:

- **Источник энергии:** АТФ и ГТФ служат источниками энергии для клетки. Молекулы АТФ и ГТФ обеспечивают все энергетические процессы внутри клетки, включая клеточную активность и пролиферацию.
- **Сигнализация:** Пуриновые соединения, особенно АТФ и аденозин, активируют сигнализацию через пуринергические рецепторы. АТФ активируется через пуринергические рецепторы (P2X и P2Y), регулируя воспаление и пролиферацию клеток. Аденозин же оказывает противовоспалительное и иммуносупрессивное действие через P1 рецепторы [39, стр.759-770].
- **Управление воспалением:** Аденозин играет важную роль в управлении воспалительными процессами. Активация P1 рецепторов аденозина снижает воспаление и способствует восстановлению тканей. АТФ может усиливать воспалительные процессы через P2X и P2Y рецепторы [14, стр. 727-740].
- **Иммунные ответы:** Пурины, особенно АТФ и аденозин, участвуют в управлении иммунными ответами. АТФ важен для усиления воспалительных процессов и активации Т-клеток и макрофагов. Аденозин, оказывая иммуносупрессивное действие, снижает воспаление и может быть полезен в предотвращении аутоиммунных заболеваний [39, стр. 759-770].

- Пролиферация клеток: Пуриновые соединения, такие как АТФ, цАМФ и цГМФ, участвуют в управлении пролиферацией клеток. Сигнализация АТФ и цАМФ активирует ферменты, управляющие клеточным циклом, что способствует пролиферации клеток. Аденозин же ингибирует пролиферацию клеток через P1 рецепторы [79, стр. 235-343].

- Регенерация и восстановление тканей: Пурины играют важную роль в регенерации и восстановлении тканей. Активация аденозина и АТФ поддерживает миграцию и пролиферацию клеток, что полезно для заживления ран и уменьшения воспаления.

1.1.3. Пурины и болезни

Пурины и их рецепторы играют важную роль в различных заболеваниях, включая воспаление, аутоиммунные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания и онкологию. Например, сигнализация через P2X7 рецептор АТФ может привести к хроническому воспалению и развитию заболеваний. В то же время, с помощью аденозиновых рецепторов можно уменьшить воспаление и контролировать аутоиммунные ответы.

- Аутоиммунные заболевания: активация аденозина и АТФ может быть эффективной в контроле воспаления при аутоиммунных заболеваниях. Уменьшение воспаления через аденозиновые A2A рецепторы создает возможность разработки новых терапевтических стратегий для лечения этих заболеваний [79, стр. 235-343].

- Онкология: пуринергические рецепторы, особенно P2X7, регулируют поляризацию макрофагов и иммунные ответы в микросреде опухоли. Макрофаги, поляризуясь в M2 тип через P2X7 рецептор, защищают опухоли, что создает возможности для разработки новых подходов к лечению онкологических заболеваний [71, стр. 49-61].

Пуриновые соединения участвуют в ряде важных биологических процессов в организме, включая выработку энергии, сигнализацию,

воспаление, пролиферацию клеток и регуляцию иммунных ответов. АТФ, аденозин, гуанозин, цАМФ и другие пурины активируются через различные пуриnergические рецепторы, регулируя различные физиологические и патологические процессы в организме. Поэтому изучение биологической роли пуриновых соединений и их значения в заболеваниях имеет важное значение для разработки новых стратегий лечения [13, стр. 617-623;39, стр. 759-770;79, стр. 235-243;71, стр. 177-187].

1.2. Классификация пуриnergических рецепторов

Пуриnergические рецепторы — это рецепторы, основанные на белках, которые связываются с пуриновыми соединениями, особенно АТФ, аденозином и другими пуринами, и регулируют внутриклеточную сигнализацию. Пуриnergические рецепторы делятся на два основных типа: P1 рецепторы (аденозиновые рецепторы) и P2 рецепторы (АТФ рецепторы). Каждый тип имеет свою уникальную молекулярную структуру и регулирует различные физиологические процессы внутри клетки.

1.2.1. P1 рецепторы (Аденозиновые рецепторы)

P1 рецепторы связываются с аденозином, и их основная роль заключается в регулировании воспалительных процессов, поддержании энергетического баланса и модуляции иммунных ответов. P1 рецепторы делятся на 4 типа: A1, A2A, A2B и A3. Каждый тип вызывает различные реакции внутри клетки.

- A1 рецептор: Этот рецептор работает через G-белок и в основном связан с уменьшением воспаления и регуляцией сердечной деятельности. Сигнализация через A1 рецептор снижает уровень цАМФ и повышает уровень Ca^{2+} внутри клетки под воздействием аденозина, что способствует уменьшению воспаления [39, стр. 759-770].
- A2A рецептор: Этот рецептор оказывает противовоспалительное и иммуносупрессивное действие. При активации через A2A рецептор аденозин уменьшает воспаление, стимулирует поляризацию макрофагов типа M2 и ингибирует активность T-клеток [39, стр. 759-770]. Эти

рецепторы также связаны с расширением кровеносных сосудов и нормализацией сердечного ритма.

- А2В рецептор: А2В рецептор обычно играет важную роль в регуляции воспаления и иммунных ответов. Этот рецептор активируется реже, чем А2А рецептор, но его влияние в основном направлено на регуляцию иммунной системы и предотвращение заболеваний.

- А3 рецептор: Этот рецептор активируется во многих случаях, особенно связанных с воспалением и сердечно-сосудистыми заболеваниями. А3 рецептор, под воздействием аденозина, регулирует воспаление в клетках и усиливает противовирусные реакции [28, стр. 535-552].

1.2.2. P2 рецепторы (АТФ рецепторы)

P2 рецепторы связываются с АТФ и другими пуриновыми соединениями. Эти рецепторы участвуют в управлении процессами воспаления, пролиферацией клеток и миграцией клеток. P2 рецепторы делятся на два основных типа: P2X рецепторы (через ионные каналы) и P2Y рецепторы (через G-белки).

- P2X рецепторы: Эти рецепторы связываются с АТФ и активируют ионные каналы. Существуют рецепторы типов P2X1, P2X2, P2X3, P2X4, P2X5 и P2X7. P2X7 рецептор очень важен, так как он управляет поляризацией макрофагов, усиливает воспаление и поддерживает апоптоз клеток [13, стр. 617-623].

- P2X7 рецептор: Этот рецептор связывается с АТФ и активирует ионный поток в клеточной мембране, что приводит к усилению воспаления. P2X7 рецептор играет важную роль в воспалительных заболеваниях и активируется при различных заболеваниях (например, аутоиммунные заболевания, хроническое воспаление и рак).

- P2Y рецепторы: P2Y рецепторы связываются с АТФ, АДФ, УТФ и другими нуклеотидами и управляют сигнализацией через G-белки. Существуют рецепторы типов P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6, P2Y11 и P2Y12. P2Y рецепторы участвуют в модуляции пролиферации клеток, воспаления и миграции клеток [13, стр. 617-623].

- P2Y2 рецептор: Активация P2Y2 рецептора через АТФ и УТФ управляет воспалением, стимулирует миграцию и пролиферацию макрофагов [28, стр. 535-552].

- P2Y12 рецептор: Этот рецептор управляет кровотоком и агрегацией тромбоцитов в кровеносных сосудах, а также участвует в атеросклерозе и других сердечно-сосудистых заболеваниях.

1.2.3. Пуринергические рецепторы и их клиническое значение

Пуринергические рецепторы имеют важное значение при различных заболеваниях и патологических состояниях. Они играют центральную роль в разработке эффективных методов лечения в области воспаления, сердечно-сосудистых заболеваний, аутоиммунных заболеваний, инфекций и онкологии.

- Онкология: P2X7 рецептор может стимулировать пролиферацию опухолевых клеток в опухолевой среде. Ингибитор P2X7 рецептора может быть эффективным против роста опухолей [71, стр. 49-61].

- Аутоиммунные заболевания: С помощью аденозинового A2A рецептора можно уменьшить воспаление и управлять иммунной системой, что помогает предотвратить аутоиммунные заболевания.

- Сердечно-сосудистые заболевания: Через пуринергические рецепторы можно управлять расширением кровеносных сосудов и процессами кровотока. Эти рецепторы помогают в разработке новых лекарственных средств [28, стр. 535-552].

- Пуринергические рецепторы управляют различными важными процессами в биологических системах. Рецепторы P1 и P2, в свою очередь, регулируют воспаление, пролиферацию клеток, регенерацию тканей и иммунные ответы через аденозин и АТФ. Пуринергическая сигнализация и ее клиническое значение открывают новые возможности для лечения различных заболеваний [13, стр. 617-623; 28, стр. 535-552; 39, стр. 759-770; 71, стр. 177-187].

1.3. Пуринергическая сигнализация пути

Пуринергическая сигнализация — это участие в управлении процессами клеточной сигнализации внутри клеток пуриновых соединений, в частности АТФ, аденозина и их структур. Пуринергическая сигнализация играет центральную роль в модуляции различных процессов клеточной активности, включая воспаление, пролиферацию клеток, миграцию клеток, регуляцию энергетического баланса и иммунные ответы. Пуринергическая сигнализация осуществляется через два основных пути: через ионные каналы и через G-белки. У каждого пути есть свои механизмы и биологическое значение.

Сигналы, передаваемые через пуринергические рецепторы, осуществляются через следующие основные пути:

- Поток Ca^{2+} через P2X рецепторы → активация путей NF-κB и MAPK
- Через P2Y рецепторы Gq/11 → IP3/DAG → увеличение кальция внутри клетки
- P1 рецепторы через Gi/Gs белки → изменение уровня cAMP → активация PKA

Эти пути регулируют иммунный ответ, клеточное деление, дифференцировку и уровень воспаления.

1.3.1. АТФ и аденозин: Начало сигнализации

Начало пуринергической сигнализации происходит при связывании АТФ или аденозина с пуринергическими рецепторами. АТФ в основном

активируется через P2 рецепторы, тогда как аденозин инициирует сигнализацию через P1 рецепторы.

- АТФ: Сигнализация начинается при связывании АТФ с пуринергическими рецепторами. АТФ в основном воздействует на P2X и P2Y рецепторы. P2X рецепторы действуют через ионные каналы, связывание АТФ с этими рецепторами управляет ионными потоками. P2Y рецепторы активируют сигнализацию через G-белки.

- Аденозин: Аденозин, особенно через рецепторы A1, A2A, A2B, A3, управляет внутриклеточными путями сигнализации. Когда аденозин активируется через P1 рецепторы, он снижает уровень сАМР и модулирует клеточную активность.

1.3.2. Сигнализация через P2X рецепторы

Сигнализация через P2X рецепторы начинается в результате активации АТФ через ионные каналы. Эти рецепторы действуют как ионные каналы на клеточной мембране и управляют ионными потоками при связывании с АТФ. P2X рецепторы, особенно P2X7 рецептор, важны для управления воспалением и клеточной пролиферацией.

- P2X7 рецептор: Этот рецептор, в ответ на высокую концентрацию АТФ, усиливает ионные потоки на клеточной мембране, что усиливает воспалительные процессы и способствует апоптозу клеток. Активация P2X7 имеет важное значение для поляризации макрофагов, а также для управления состояниями заболеваний, особенно хроническим воспалением и аутоиммунными заболеваниями [14, стр. 727-740].

1.3.3. Сигнализация через P2Y рецепторы

P2Y рецепторы активируют сигнализацию через связывание с АТФ, АДФ и другими пуриновыми соединениями через G-белки. P2Y рецепторы регулируют клеточную активность, контролируя вторичные мессенджеры (например, сАМР, сGMP и ионы Ca²⁺). P2Y рецепторы, особенно P2Y2 и

P2Y₁₂, играют важную роль в управлении воспалением, клеточной пролиферацией и миграцией клеток.

- P2Y₂ рецептор: Активация P2Y₂ рецептора АТФ и УТФ стимулирует управление воспалением и клеточную пролиферацию. Активация P2Y₂ также ускоряет миграцию клеток и регенерацию тканей [28, стр. 535-552].

- P2Y₁₂ рецептор: P2Y₁₂ рецептор в основном действует в кровеносных сосудах и управляет агрегацией тромбоцитов. Сигнализация через этот рецептор регулирует кровоток и расширение сосудов, а также играет важную роль в сердечно-сосудистых заболеваниях [14, стр. 727-740].

1.3.4. Сигнализация через P1 рецепторы

P1 рецепторы активируют сигнализацию через связывание с аденозином и G-белками. Процессы сигнализации через P1 рецепторы в основном связаны со снижением воспаления и управлением клеточной пролиферацией. Рецепторы аденозина, особенно A₁, A_{2A}, A_{2B} и A₃, модулируют уровень cAMP и Ca²⁺ внутри клетки, что помогает в управлении иммунной системой и воспалением.

- A₁ рецептор: При активации через A₁ рецептор аденозин снижает воспаление и регулирует сердечную деятельность. Сигнализация через A₁ рецептор помогает уменьшить воспаление, снижая уровень cAMP и повышая уровень Ca²⁺ [39, стр. 759-770].

- A_{2A} рецепторы: Активация через A_{2A} рецепторы снижает воспаление и усиливает иммуносупрессивное действие. A_{2A} рецептор играет важнейшую роль в процессах воспаления, так как он изменяет поляризацию макрофагов на тип M₂, что снижает реакцию иммунной системы [39, стр. 759-770].

1.3.5. Сигнализация через вторичные мессенджеры

Пуринергическая сигнализация активирует множество вторичных мессенджеров. Эти мессенджеры, такие как сАМР, сGMP, Ca^{2+} и IP3 (инозитолтрифосфат), модулируют клеточную активность, управляя сигнализационными путями. Аденозин снижает уровень сАМР через P1 рецепторы, в то время как АТР может повышать уровень сАМР и сGMP через P2Y рецепторы.

- сАМР (циклический АМР): При активации аденозином А2А рецептора уровень сАМР повышается, что участвует в регуляции клеточной пролиферации и воспаления [28, стр. 535-552].
- Ca^{2+} : При активации через P2X и P2Y рецепторы, потоки Ca^{2+} изменяются, активируя внутриклеточную сигнализацию. Ионы Ca^{2+} играют важную роль, особенно в процессах воспаления и клеточной пролиферации.

Пуринергические сигнальные пути осуществляются через связывание пуриновых соединений, таких как АТР и аденозин, с пуринергическими рецепторами. Эти сигнальные процессы имеют важное значение для управления воспалением, клеточной пролиферацией, клеточной миграцией, регенерацией тканей и иммунными ответами. Сигнальные пути, активируемые P2X и P2Y рецепторами, а также P1 рецепторами, предоставляют новые возможности для лечения различных патологических состояний в биологических системах, таких как воспалительные заболевания и онкологические процессы [14, стр. 727-740;28, стр. 535-552;39, стр. 759-770].

1.4. Экспрессия пуринергических рецепторов и их дифференциальная роль

Пуринергические рецепторы управляют внутриклеточной сигнализацией в ответ на АТР, аденозин и другие пуриновые соединения. Их экспрессия, то есть уровень экспрессии в клетках, имеет важное значение для регуляции различных биологических процессов. Дифференциальная экспрессия

пуринергических рецепторов и механизмы сигнализации, управляемые различными типами клеток, включая макрофаги, фибробласты, эндотелиальные клетки и клетки иммунной системы (Т-клетки, В-клетки, дендритные клетки), играют важную роль в регуляции различных физиологических и патологических состояний в организме.

1.4.1. Пуринергические рецепторы и их экспрессия

Экспрессия пуринергических рецепторов изменяется в зависимости от типов клеток, их расположения и функционального состояния. Например, макрофаги, Т-клетки, нейроны, эндотелиальные клетки и другие различные клетки экспрессируют пуринергические рецепторы в разной степени. Их экспрессия может изменяться, особенно при воспалении, инфекции, травмах и онкологических процессах.

- **Макрофаги:** Учитывая важную роль макрофагов в иммунной системе, они экспрессируют пуринергические рецепторы. Экспрессия этих рецепторов влияет на поляризацию макрофагов, воспалительные ответы и регенерацию тканей. Например, P2X7 рецептор высоко экспрессируется макрофагами, и его активация приводит к усилению воспаления и индукции апоптоза клеток. Рецепторы аденозина A2A и A2B поддерживают поляризацию макрофагов на тип M2, что снижает воспаление и усиливает иммуносупрессивное действие [39, стр. 759-770].
- **Т-клетки:** Т-клетки, в частности, через A2A и A2B рецепторы, играют важную роль в управлении иммунными ответами. Рецептор аденозина A2A работает для снижения воспалительных реакций Т-клеток и усиления иммуносупрессивного действия. Кроме того, P2X4 и P2X7 рецепторы, экспрессирующие АТР, участвуют в управлении пролиферацией Т-клеток и процессами воспаления [39, стр. 759-770].
- **Фибробласты:** Фибробласты управляют регенерацией тканей через пуринергические рецепторы во время воспаления и травмы.

Рецепторы P2Y и P2X экспрессируются фибробластами и регулируют пролиферацию клеток, миграцию и выработку коллагена.

1.4.2. Дифференциальная роль пуриnergических рецепторов

Пуриnergические рецепторы управляют различными биологическими процессами в различных типах клеток и в различных частях организма. Их функциональная роль направлена на модуляцию воспаления, пролиферации клеток, апоптоза, миграции и иммунных ответов.

- Воспаление и иммунные ответы: Пуриnergические рецепторы, особенно через влияние АТФ и аденозина на клетки, оказывают значительное влияние на регуляцию воспаления. Рецептор P2X7 играет важную роль в усилении воспаления и индукции апоптоза клеток. Напротив, рецепторы аденозина A2A и A2B регулируют воспалительные процессы, уменьшая воспаление и оказывая иммуносупрессивное действие [39, стр. 759-770].

- Пролиферация клеток и миграция: Пуриnergические рецепторы модулируют пролиферацию клеток и миграцию, которые имеют важное значение для заживления травм и регенерации тканей. Рецептор P2Y2 поддерживает пролиферацию клеток в фибробластах и эндотелиальных клетках, а также регулирует воспаление и регенерацию. Рецептор P2X4 усиливает миграцию клеток и стимулирует пролиферацию клеток [28, стр. 535-552].

- Туморная микросреда и онкология: Экспрессия пуриnergических рецепторов также играет важную роль в туморной микросреде. Рецептор P2X7 высоко экспрессируется в опухолевых клетках, и его активация может способствовать росту опухоли. Рецепторы аденозина A2A уменьшают реакцию иммунной системы на опухолевые клетки, что усиливает защитные механизмы опухоли. Поэтому ингибиторы пуриnergических рецепторов рассматриваются как потенциальная стратегия для лечения опухолей [71, стр. 49-61].

1.4.3. Клиническое и биологическое значение пуриnergических рецепторов

Изменение экспрессии пуриnergических рецепторов играет важную роль в развитии и лечении различных заболеваний. Например, пуриnergическая сигнализация может иметь неблагоприятное влияние при воспалительных заболеваниях, хроническом воспалении, аутоиммунных заболеваниях и онкологических процессах. Поэтому управление экспрессией пуриnergических рецепторов позволяет создавать новые терапевтические подходы.

- Аутоиммунные заболевания: Иммуносупрессивное действие аденозина через пуриnergические рецепторы, например, активация рецепторов A₂A и A₂B, может быть использовано для предотвращения или лечения аутоиммунных заболеваний.
- Онкология: Рецепторы P₂X₇ и A₂A регулируют пролиферацию опухолевых клеток в опухолевой микросреде, поэтому их ингибиторы могут быть эффективными в лечении опухолей.

Экспрессия пуриnergических рецепторов и их дифференциальная роль имеют решающее значение для управления биологическими процессами. Различия в пуриnergической сигнализации в зависимости от типов клеток являются одним из основных механизмов управления воспалением, пролиферацией клеток, регенерацией тканей и опухолевыми процессами. Модуляция экспрессии пуриnergических рецепторов имеет клиническое и терапевтическое значение и помогает в разработке новых лекарственных средств. [28, стр. 535-552;39, стр. 759-770;71, стр. 49-61].

1.5. Биологическое и клиническое значение

Пуриnergическая сигнализация и ее рецепторы играют центральную роль в управлении многими важными процессами биологических систем, включая воспаление, пролиферацию клеток, апоптоз и иммунные ответы. Их клиническое значение, особенно в контексте патологических состояний, таких как хронические заболевания, аутоиммунные состояния, воспаление,

онкологические процессы и инфекции, очень велико. Пуринергические рецепторы создают возможности не только для модуляции иммунной системы и клеточной активности, но и для разработки новых терапевтических стратегий в лечении многих заболеваний.

1.5.1. Биологическое значение пуринергической сигнализации

Пуринергическая сигнализация управляет несколькими основными процессами в биологических системах, включая:

- Воспаление и иммунные ответы: пуринергические рецепторы модулируют активность иммунной системы. Сигнализация АТФ и аденозина управляет пролиферацией клеток и формированием иммунных ответов. Например, рецептор P2X7 управляет поляризацией макрофагов, усиливая воспаление и вызывая апоптоз клеток. Напротив, аденозиновые рецепторы A2A и A2B оказывают иммуносупрессивное действие и уменьшают воспаление [39, стр. 759-770]. Эти процессы имеют важное значение для управления воспалительными заболеваниями, хроническими заболеваниями и аутоиммунными состояниями.
- Пролиферация клеток и миграция: пуринергическая сигнализация управляет пролиферацией клеток и миграцией. Рецепторы P2X4 и P2Y2 модулируют пролиферацию клеток и миграцию, ускоряя заживление ран и регенерацию тканей. Эти рецепторы экспрессируются в фибробластах и эндотелиальных клетках, управляя процессами воспаления и регенерации [28, стр. 535-552].
- Апоптоз и регенерация тканей: активация пуринергических рецепторов управляет апоптозом. Рецептор P2X7 может вызывать апоптоз клеток в ответ на высокую концентрацию АТФ, что играет важную роль в процессах воспаления и клеточной смерти [13, стр. 617-623]. С другой стороны, аденозиновые рецепторы, такие как A2A,

поддерживают процессы регенерации и помогают сохранить жизнеспособность клеток.

1.5.2. Клиническое значение пуринергической сигнализации

Биологическое значение пуринергических рецепторов, особенно в контексте различных патологических состояний, находит свое отражение в разработке клинических подходов к лечению. Новые лекарственные средства разрабатываются для лечения воспаления, онкологических заболеваний, аутоиммунных заболеваний и хронических инфекций путем модуляции пуринергических рецепторов.

- Воспалительные заболевания: пуринергические рецепторы, особенно рецепторы P2X7 и A2A, модулируют воспалительные процессы. Рецептор P2X7 может приводить к усилению воспаления, поэтому его ингибирование рассматривается как новый подход к лечению хронических воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит и воспалительные заболевания. Напротив, аденозиновые рецепторы A2A и A2B могут уменьшать воспаление, что создает возможности для эффективного лечения аутоиммунных заболеваний, таких как волчанка и рассеянный склероз [39, стр. 759-770].

- Онкология: пуринергические рецепторы, в частности P2X7 и A2A, играют важную роль в управлении пролиферацией опухолевых клеток и воспалительными процессами в опухолевой микросреде. Рецептор P2X7 может поддерживать рост опухоли, поэтому его ингибитор разрабатывается как новая стратегия лечения опухолей. Аденозиновый рецептор A2A, оказывая иммуносупрессивное действие, помогает защитить опухолевые клетки от иммунных атак. Понимание роли аденозина и АТФ в опухолевой микросреде открывает возможности для создания новых онкологических препаратов [71, стр. 49-61].

- Инфекции: Пуринергические рецепторы также играют важную роль в ответе на инфекции. Рецептор P2X7 участвует в процессе уничтожения патогенов и стимулирует апоптоз клеток, что усиливает защитный ответ на инфекцию. Однако активация пуринергической сигнализации также может оказывать двустороннее влияние на управление инфекциями. Например, аденозиновые рецепторы могут уменьшать вредные эффекты, снижая воспаление в инфекционных процессах [14, стр. 727-740].

- Неврологические заболевания: Пуринергическая сигнализация, особенно рецепторы аденозина A1 и A2A, управляет клеточной сигнализацией в центральной нервной системе. Они играют важную роль в нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера. Блокирование рецепторов аденозина A2A может облегчить симптомы при таких заболеваниях, как болезнь Паркинсона [28, стр. 535-553].

1.5.3. Пуринергические рецепторы и терапия

Разрабатываются новые терапии для лечения многих заболеваний путем модуляции пуринергических рецепторов. Например, антагонист рецепторов P2X7, агонист рецепторов A2A и другие лекарственные средства, управляющие пуринергической сигнализацией, добиваются успеха в клинических исследованиях.

- Антагонист P2X7: Ингибитор рецептора P2X7 показал успешную работу при воспалительных заболеваниях и аутоиммунных состояниях.
- Агонист рецептора A2A: Активация рецептора аденозина A2A оказывает иммуносупрессивное действие, поэтому эти молекулы могут быть использованы для управления аутоиммунными заболеваниями и процессами трансплантации.

Пуринергическая сигнализация имеет большое биологическое и клиническое значение. Понимание роли пуринергических рецепторов и их

модуляция создают новые возможности для лечения воспаления, онкологии, неврологических заболеваний и инфекций. Исследования в этой области представляют новые подходы к разработке лекарственных средств и внедрению в клиническую практику. [13, стр. 617-623;28, стр. 535-552;39, стр. 759-770;71, стр. 49-61].

Глава 2. Макрофаги: происхождение, функции и пролиферация

Макрофаги — это одни из важных клеток иммунной системы, основная роль которых заключается в защите организма от вредных факторов, управлении воспалительными процессами и помощи в регенерации тканей. Они активны во время воспаления, инфекции и травмы, уничтожая патогены через процессы фагоцитоза внутри клеток, а также управляют иммунными ответами. В этой главе будет подробно рассмотрено происхождение макрофагов, их основные функции и процессы пролиферации.

2.1. Происхождение макрофагов

Макрофаги — это клетки иммунной системы, присутствующие во многих организмах, включая человека. Они в основном распространяются по организму через кровоток и также участвуют в различных воспалительных или регенерационных процессах в тканях. Происхождение макрофагов в основном основано на миелоидных типах клеток.

- Первый источник происхождения: Макрофаги часто образуются в костном мозге, развиваясь из предшественников, называемых моноцитами. Моноциты образуются в костном мозге, затем перемещаются в ткани через кровь и там превращаются в макрофаги.
- Дифференцировка макрофагов: Когда моноциты достигают тканей, они под воздействием различных сигналов разделяются на типы M1 и M2, начиная процессы поляризации. Макрофаги типа M1 в основном отвечают на воспаление и патогены, в то время как тип M2 предназначен для снижения воспаления и поддержки регенерации тканей [36, стр. 953-964].

- Новые исследования: Также последние исследования показывают, что происхождение макрофагов более сложное, например, тканеспецифические макрофаги, такие как макрофаги мозга или легких, могут происходить из специфических локальных источников [31, стр. 20-25]

2.2. Основные функции макрофагов

Макрофаги выполняют несколько важных функций в организме:

- Фагоцитоз: Макрофаги, в случае воспаления или инфекции, распознают патогены или мертвые клетки и уничтожают их через фагоцитоз (поедание). Этот процесс является основным защитным механизмом макрофагов.
- Управление иммунным ответом: Макрофаги управляют процессами воспаления. Они производят провоспалительные цитокины (например, TNF- α , IL-1 β) и противовоспалительные цитокины (например, IL-10), модулируя иммунные ответы. Макрофаги типа M1 производят провоспалительные цитокины, в то время как макрофаги типа M2 уменьшают воспаление и поддерживают регенерацию.
- Презентация антигена: Макрофаги также активируют иммунные ответы, представляя антиген Т-клеткам. Они распознают антиген вместе с дендритными клетками, защищая организм от вредных факторов.
- Регенерация и ремоделирование тканей: Макрофаги действуют в типе M2, поддерживая процессы регенерации в ответ на повреждение тканей. Макрофаги типа M2 вырабатывают коллаген и другие матрицы, помогая заживлению ран и ремоделированию поврежденных тканей [60, стр. 6-13].

2.3. Пролиферация макрофагов

Пролиферация макрофагов — это один из процессов, имеющих важное значение в организме во время воспаления или регенерации. Пролиферация макрофагов, как правило, происходит под воздействием локальных и общих

сигналов, когда они достигают ткани. Основные механизмы, управляющие этим процессом, следующие:

- Воспаление и цитокины: В состоянии воспаления воспалительные цитокины (например, IL-4, IL-13, GM-CSF) и многие другие факторы стимулируют пролиферацию макрофагов. Пролиферация макрофагов важна на первой стадии воспаления и для регенерации тканей.
- Сигнальные пути: Основные сигнальные пути, управляющие пролиферацией макрофагов, это пути PI3K/Akt и MAPK. Эти пути также регулируют жизнеспособность, пролиферацию и активность клеток макрофагов.
- Пуринергическая сигнализация: Пуринергические рецепторы, в частности P2X7 и A2A, играют важную роль в управлении пролиферацией и поляризацией макрофагов. Сигнализация через рецепторы АТФ и аденозина модулирует пролиферацию макрофагов и ответ на воспаление [39, стр. 759-770].
- Макрофаги и регенерация: Макрофаги типа M2 участвуют в поддержке процессов регенерации и стимулируют пролиферацию в поврежденных тканях. Этот процесс также обеспечивает ремоделирование тканей через выработку коллагена и других тканевых матриц.

2.4. Механизмы управления пролиферацией макрофагов

Существуют различные молекулярные механизмы, управляющие пролиферацией макрофагов, некоторые из которых следующие:

- Цитокины и факторы: Цитокины, такие как GM-CSF (фактор стимуляции колоний гранулоцитов и макрофагов) и M-CSF (фактор стимуляции колоний макрофагов), стимулируют пролиферацию макрофагов. Эти факторы часто вырабатываются в процессе воспаления или в местах повреждения и регулируют размножение макрофагов.

- Пуринергические рецепторы: Рецептор P2X7 управляет пролиферацией макрофагов в ответ на высокую концентрацию АТФ. Сигнализация АТФ также может привести к клеточной смерти или началу пролиферации [14, стр. 727-740].

- Пролиферация и поляризация: различия между макрофагами типов M1 и M2 играют важную роль в управлении процессами воспаления и регенерации. Макрофаги типа M1 усиливают воспаление, в то время как тип M2 поддерживает регенерацию. Это необходимо для управления процессами поляризации и пролиферации [60, стр. 6-13].

Макрофаги выполняют ряд важных биологических функций в организме, включая воспаление, иммунный ответ, фагоцитоз и регенерацию. Их происхождение начинается из костного мозга, но их дифференцировка и поляризация различаются в зависимости от ткани и состояния болезни. Пролиферация макрофагов в основном регулируется воспалением, цитокинами и пуринергической сигнализацией, что обеспечивает их способность к регенерации и ответу на воспаление. [14, стр. 727-740;36, стр. 953-964;31, стр. 20-25].

2.5. Физиологическое и патологическое значение пролиферации макрофагов

Пролиферация макрофагов имеет важное значение для управления различными физиологическими и патологическими процессами в организме. Макрофаги участвуют не только в ответе на воспаление и инфекции, но также поддерживают процессы регенерации тканей и восстановления повреждений. В этом разделе будет подробно рассмотрено физиологическое и патологическое значение пролиферации макрофагов.

2.5.1. Физиологическое значение

Пролиферация макрофагов необходима для обеспечения нормального функционирования организма в физиологических процессах. Их пролиферация имеет важное значение в следующих случаях:

- Воспаление и иммунные ответы: макрофаги часто пролиферируют для выполнения своих функций. В процессе воспаления, например, во время инфекций или травм, макрофаги размножаются и производят цитокины, необходимые для управления воспалением. Пролиферация макрофагов необходима для иммунной системы, участвуя в уничтожении патогенов и восстановлении поврежденных тканей.
- Регенерация тканей и повреждения: пролиферация макрофагов важна для регенерации тканей. В результате повреждения или травмы макрофаги должны пролиферировать и помогать восстанавливать ткани. Макрофаги типа M2, в свою очередь, поддерживают регенерацию, уменьшая воспаление и производя коллаген и другие матрицы [60, стр. 6-13].
- Питание и гомеостаз: макрофаги также участвуют в поддержании гомеостаза питания в организме. Они пролиферируют, чтобы реагировать на изменяющуюся среду, одновременно уничтожая патогены и мертвые клетки, присутствующие в организме.

2.5.2. Патологическое значение

Пролиферация макрофагов также играет важную роль в патологических процессах. Однако ненормальная и неконтролируемая пролиферация может привести к патологическим состояниям. Некоторые патологически значимые процессы включают в себя:

- Воспалительные заболевания: постоянное воспаление и пролиферация макрофагов играют патогенетическую роль, например, при аутоиммунных заболеваниях или хронических воспалительных состояниях (например, ревматоидный артрит). В этих случаях макрофаги и другие иммунные клетки постоянно пролиферируют, что может привести к повреждению нормальных тканей и органов. Кроме того, постоянное воспаление может привести к осложнениям и повреждению тканей.

- Онкология: пролиферация макрофагов также имеет важное значение в развитии рака. Раковые клетки могут привлекать макрофагов, стимулируя их пролиферацию для поддержки себя и защиты от иммунной системы. Макрофаги типа M2 также могут поддерживать рост рака, способствуя образованию новых кровеносных сосудов и распространению метастазов [61, стр. 2327-2335].
- Инфекции: Для быстрого устранения инфекций макрофаги пролиферируют. Однако некоторые инфекционные заболевания, такие как туберкулез, могут использовать пролиферацию макрофагов в своих интересах, удерживая их в активном состоянии в течение длительного времени для самозащиты. Это приводит к постоянному воспалению между макрофагами и патогенами.
- Фиброз: В некоторых случаях пролиферация макрофагов может патологически увеличиваться и приводить к развитию фиброза ткани. Процесс фиброза возникает через коллаген и другие экстрацеллюлярные матрицы, выделяемые макрофагами, что приводит к жесткости ткани и функциональным изменениям. Это состояние наблюдается, например, при фиброзе печени или легких.

2.5.3. Пуринергическая сигнализация и пролиферация макрофагов

Пуринергическая сигнализация, в частности АТФ и аденозин, модулирует пролиферацию макрофагов и ответ на воспаление. Пуринергические рецепторы, такие как P2X7 и A2A, могут быть важными регуляторами пролиферации макрофагов в физиологических и патологических состояниях. Рецептор P2X7, активируя сигнализацию АТФ, управляет пролиферацией макрофагов, воспалением и программируемой апоптозом [39, стр. 759-770].

Пролиферация макрофагов играет важную роль в физиологических и патологических процессах организма. (1-таблица) Их пролиферация необходима для нормальной регенерации тканей, управления воспалительными процессами и усиления иммунного ответа. Однако

неконтролируемая пролиферация может привести к вредным последствиям в патологических состояниях, таких как хроническое воспаление или развитие рака. Взаимосвязь между пуриnergической сигнализацией и пролиферацией макрофагов может создать новые возможности для понимания этих процессов и лечения. [39, стр. 759-770;60, стр. 6-13;61, стр. 2327-2335].

1-таблица. Роль пролиферации макрофагов в заболеваниях

Процесс	Роль пролиферации макрофагов
Инфекция	Сильный иммунный ответ на патогены
Рак	Поддержка или подавление микроатрофии опухоли
Аутоиммунные заболевания	Вызывает хроническое воспаление
Воспаление	Выработка цитокинов и причинение повреждений ткани
Восстановление ткани	Активация фибробластов, поддержка ангиогенеза

2.6. Пролиферативное управление, связанное с пуриnergическими рецепторами

Пуриnergические рецепторы — это рецепторы на клеточной мембране, которые активируются пуриновыми соединениями, такими как АТФ и аденозин, и играют важную роль в регуляции пролиферации макрофагов. Пуриnergическая сигнализационная система участвует в нескольких физиологических и патологических процессах, модулируя иммунные ответы организма, воспаление и пролиферацию клеток. В этом разделе будет представлена подробная информация о пуриnergических рецепторах и их влиянии на пролиферацию макрофагов.

2.6.1. Типы пуриnergических рецепторов и их роль

Пуриnergические рецепторы делятся на две основные группы: P1 (рецепторы аденозина) и P2 (рецепторы АТФ). Каждая группа имеет различные механизмы, обеспечивающие их специфическую пролиферативную и противовоспалительную роль.

- Рецепторы P1 (рецепторы аденозина): Аденозин играет ключевую роль в пуриnergической сигнализации, так как он оказывает противовоспалительное и иммуносупрессивное действие. Рецепторы аденозина A_{2A} и A_{2B}, например, участвуют в снижении пролиферации макрофагов, управлении воспалением и стимуляции регенерации тканей [39, стр. 759-770]. Сигнализация аденозина также важна для самозащиты и управления смертью макрофагов.

- Рецепторы P2 (рецепторы АТФ): Рецепторы P_{2X} и P_{2Y} связываются с АТФ и модулируют пролиферацию макрофагов и воспаление. Рецептор P_{2X7}, в частности, активирует пролиферацию макрофагов, фагоцитоз и ответ на воспаление. Сигнализация АТФ увеличивает клеточную активность, и АТФ в высокой концентрации управляет процессами начала или остановки пролиферации макрофагов [13, стр. 617-623].

2.6.2. Сигнализация АТФ и пролиферация макрофагов

Сигнализация АТФ играет важную роль в управлении пролиферацией макрофагов и их ответом на воспаление. АТФ, в основном, через рецептор P_{2X7}, приводит к повышению уровня кальция внутри клетки. Это состояние усиливает пролиферацию и активацию клеток. Кроме того, избыточная концентрация АТФ может усиливать воспалительные и иммунные ответы макрофагов, одновременно приводя к продукции провоспалительных цитокинов [27, стр. 1-13].

- Рецептор P_{2X7}: Этот рецептор играет важную роль в активации пролиферации макрофагов в результате сигнализации АТФ. Сигнал АТФ

через рецептор P2X7 инициирует множество воспалительных процессов, включая стимуляцию пролиферации клеток во время заболеваний и инфекций. Кроме того, активация этого рецептора приводит к регуляции апоптоза и воспаления.

2.6.3. Аденозин и пролиферация макрофагов

Аденозин, как продукт распада АТР, имеет важное значение для управления пролиферацией макрофагов и уменьшения воспаления. Аденозин, в основном, через рецепторы A2A и A2B, оказывает противовоспалительное действие. Их активация часто поддерживает пролиферацию макрофагов типа M2 и стимулирует процессы регенерации.

- Аденозин и поляризация M2: Рецепторы аденозина стимулируют пролиферацию макрофагов типа M2, что поддерживает регенерацию тканей и уменьшает воспаление. Макрофаги M2, в свою очередь, участвуют в ремоделировании тканей, производя коллаген и другие матрицы [33, стр. 161-167].

2.6.4. Пуринергическая сигнализация и патологические процессы

Пуринергическая сигнализация, особенно рецепторы, связанные с АТР и аденозином, играют важную роль в патологических процессах, таких как воспалительные заболевания, фиброз и развитие рака. Дисфункция этих сигнальных путей может привести к неконтролируемому росту пролиферации клеток.

- Рак и пуринергическая сигнализация: Увеличение сигнализации АТР может стимулировать пролиферацию раковых клеток. Сигнализация АТР через рецептор P2X7 поддерживает пролиферацию макрофагов и других иммунных клеток в развитии рака, что способствует образованию метастазов и новых кровеносных сосудов [61, стр. 2327-2335].
- Аутоиммунные заболевания: Нарушение пуринергической сигнализации, например, избыточная продукция АТР, может усиливать

пролиферацию макрофагов в случаях аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит. Это состояние усиливает воспаление и может стать препятствием для восстановления мертвых тканей.

2.6.5. Пуринергические рецепторы и терапевтические подходы

Пуринергические рецепторы, особенно рецепторы P2X7 и A2A, представляют собой важные механизмы управления пролиферацией макрофагов и могут служить потенциальными целями для терапевтических подходов. Модулируя пуринергические рецепторы, можно контролировать патологические процессы, такие как воспалительные заболевания, фиброз и рак.

- Блокировка пуринергических рецепторов: Блокируя рецептор P2X7, можно уменьшить воспаление и контролировать пролиферацию макрофагов. Это может быть особенно полезно при хронических воспалительных заболеваниях [73, стр. 1039-1050].

- Агонисты рецепторов аденозина: Активация сигнала аденозина через рецепторы A2A может поддерживать регенерацию и ремоделирование тканей. Агонисты рецепторов аденозина также могут быть эффективными при лечении аутоиммунных заболеваний.

Пуринергические рецепторы, особенно рецепторы, связанные с АТФ и аденозином, играют важную роль в управлении пролиферацией макрофагов и ответом на воспаление. Пуринергическая сигнализация может использоваться для стимуляции пролиферации клеток и модуляции воспаления, а также в патологических состояниях, таких как рак или аутоиммунные заболевания. Модуляция пуринергических рецепторов может создать новые возможности для терапевтических подходов. [13, стр. 617-623; 27, стр. 1-13; 33, стр. 161-167; 61, стр. 2327-2335; 73, стр. 1039-1050].

Глава 3. Влияние пуриnergических рецепторов на макрофаги

Пуриnergическая сигнализационная система играет важную роль в управлении деятельностью клеток через рецепторы пуриновых соединений, таких как АТФ и аденозин. Эта сигнализационная система является основным фактором в модуляции активности иммунных клеток, таких как макрофаги, их пролиферации, воспаления и регенерации тканей. В этом разделе мы рассмотрим влияние пуриnergических рецепторов на макрофаги, их активность и то, как они влияют на их биологические функции.

3.1. Пуриnergические рецепторы и макрофаги

Макрофаги являются центральными клетками иммунного ответа в организме. Они участвуют в управлении воспалением, защите от инфекций, регенерации тканей и выполнении различных функций иммунной системы. Пуриnergические рецепторы, связываясь с пуриновыми соединениями, такими как АТФ и аденозин, регулируют активность, пролиферацию и поляризацию макрофагов.

Пуриnergические рецепторы делятся на две основные группы:

- P1 рецепторы (рецепторы аденозина): Эти рецепторы, активирующиеся аденозином, оказывают противовоспалительное и иммуносупрессивное действие. Рецепторы аденозина, особенно A2A и A2B, контролируют пролиферацию и поляризацию макрофагов, уменьшают воспаление и стимулируют регенерацию тканей.
- P2 рецепторы (рецепторы АТФ): P2X и P2Y рецепторы, активирующиеся АТФ, усиливают воспаление и активность макрофагов, а также поддерживают процессы пролиферации и фагоцитоза. Рецептор P2X7, в частности, имеет важное значение для...
 - управления противовоспалительными ответами и пролиферацией макрофагов.

3.2. Влияние рецепторов аденозина на макрофаги

Аденозин, как продукт распада АТФ, оказывает противовоспалительное и иммуносупрессивное действие. Рецепторы аденозина A2A и A2B участвуют в усилении противовоспалительного действия макрофагов и стимулировании процессов регенерации. Активация этих рецепторов усиливает поляризацию макрофагов M2, что поддерживает уменьшение воспаления и ремоделирование тканей.

- Рецептор A2A: Рецептор аденозина A2A активирует противовоспалительные цитокины, выделяемые макрофагами, а также стимулирует макрофаги типа M2 для поддержки регенерации тканей. Активация этого рецептора помогает макрофагам уменьшать воспаление и успокаивать иммунную систему [39, стр. 759-770].
- Рецептор A2B: Рецептор A2B помогает управлять ответом макрофагов на воспаление и регенерацией тканей. Сигнализация аденозина через этот рецептор имеет важное значение для поддержания правильного баланса на ранних стадиях воспаления.

3.3. Влияние рецепторов АТФ на макрофаги

АТФ является важным компонентом пуринергической сигнализационной системы, и его активация через рецепторы P2X и P2Y управляет активностью, пролиферацией и воспалением макрофагов. Влияние сигнализации АТФ на воспаление и иммунные ответы осуществляется, в частности, через рецептор P2X7.

- P2X7 рецептор: P2X7 рецептор, связываясь с АТФ, активирует пролиферацию макрофагов, усиливает воспаление и производит провоспалительные цитокины. Активация этого рецептора обеспечивает мощную стимуляцию, необходимую для управления фагоцитозом и воспалительными ответами макрофагов. Однако высокая концентрация АТФ может привести к неконтролируемой активации макрофагов и

других иммунных клеток через P2X7 рецептор, что усиливает воспаление и повреждение тканей [14, стр. 727-740].

- P2Y рецепторы: P2Y рецепторы, как вторичные факторы сигнализации АТФ, усиливают активность макрофагов и модулируют их воспалительные ответы. Сигнализация АТФ через эти рецепторы важна для управления пролиферацией клеток, активации воспаления и поддержки иммунных ответов.

3.4. Пуриnergические рецепторы и поляризация макрофагов

Поляризация макрофагов имеет важное значение для управления их функциями в процессе воспаления. Макрофаги в основном поляризуются на два типа: M1 тип (про-воспалительный) и M2 тип (противовоспалительный). Пуриnergическая сигнализация, особенно через рецепторы АТФ и аденозина, модулирует поляризацию макрофагов.

- M1 поляризация: Макрофаги типа M1 производят про-воспалительные цитокины и активируются для уничтожения инфекций. Сигнализация АТФ, особенно через P2X7 рецептор, усиливает M1 поляризацию и активирует воспалительный ответ.
- M2 поляризация: Макрофаги типа M2 уменьшают воспаление и поддерживают регенерацию тканей. Сигнализация аденозина, особенно через рецепторы A2A и A2B, стимулирует M2 поляризацию макрофагов, что помогает уменьшить воспаление и поддерживать процессы регенерации.

3.5. Клиническое и биологическое значение пуриnergических рецепторов

Пуриnergические рецепторы, особенно P2X7 и A2A рецепторы, имеют важное значение для управления активностью, пролиферацией и поляризацией макрофагов. Их модуляция может создать новые возможности для терапевтических подходов при воспалительных заболеваниях, фиброзе, раке и других патологических состояниях.

- Воспалительные заболевания: Управление активностью пуринергических рецепторов может помочь уменьшить воспаление и предотвратить неконтролируемую активацию макрофагов при воспалительных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит [73, стр. 1039-1050].
- Рак: Манипуляция пуринергической сигнализацией может создать новые возможности для управления пролиферацией раковых клеток и поддержки иммунной системы.

Пуринергические рецепторы, связываясь с АТФ и аденозином, играют важную роль в управлении активностью, пролиферацией и воспалительными ответами макрофагов. Активация этих рецепторов модулирует поляризацию макрофагов, а также регенерацию тканей. Клиническое и биологическое значение пуринергической сигнализации предоставляет новые возможности для лечения патологических процессов, таких как воспалительные заболевания, фиброз и рак. [14, стр. 727-740;73, стр. 1039-1050]

3.5.1. Микроокружение и контекстуальные влияния на воспаление

Взаимодействия между макрофагами и пуринергическими рецепторами проявляются по-разному в зависимости от контекста в процессе воспаления. Микроокружение, то есть расположение клеток, тип ткани, патологическое состояние и дополнительные факторы, могут значительно изменить влияние пуринергической сигнализации на воспалительные ответы. Эти влияния могут различаться в зависимости от процессов усиления или уменьшения воспаления, а также повреждения и восстановления тканей.

3.5.2. Контекстуальное разнообразие воспаления

Воспаление — это комплексный процесс взаимодействия тканей и клеток в организме. Воспаление может проявляться в двух основных формах:

- Острый воспаление: оно возникает чаще всего в результате инфекций, травм или других повреждений. В процессе острого воспаления макрофаги быстро активируются и поляризуются в тип M1,

что приводит к выделению про-воспалительных цитокинов и повреждению тканей. Сигнализация АТР, особенно через рецептор P2X7, усиливает этот процесс, стимулирует воспаление и активирует защитные реакции.

- Хроническое воспаление: в этом случае в микросреде присутствует длительная или непрекращающаяся стимуляция. Хроническое воспаление характеризуется постоянной активацией иммунной системы. В этом случае макрофаги поляризуются больше в тип M2, что помогает снизить воспаление и стимулировать регенерацию тканей. Сигнализация аденозина, особенно через рецепторы A2A и A2B, помогает уменьшить хроническое воспаление и поддерживает процессы ремоделирования.

3.5.3. Управление микросредой и ответом на воспаление

Факторы в микросреде, такие как структура тканей, измененные уровни оксидативного стресса, содержание кислорода и метаболические изменения, значительно регулируют активность пуринергической сигнализации. Уникальные условия каждой микросреды формируют активность пуринергических рецепторов, пролиферацию клеток и их поляризацию.

- В врожденной и измененной микросреде: в процессе воспаления может наблюдаться нехватка кислорода в тканях, высокий уровень оксидативного стресса и метаболические нарушения. Эти факторы изменяют пуринергическую сигнализацию и увеличивают активность макрофагов, в то время как активация рецепторов P2X7 и A2A может привести к усилению или уменьшению воспаления. Кроме того, продолжительность и интенсивность воспаления также могут изменяться в зависимости от микросреды.

- Туморная микросреда: при раковых заболеваниях макрофаги чаще поляризуются в тип M2, что помогает уменьшить воспаление и способствует восстановлению тканей. Однако в раковой микросреде

пуринергическая сигнализация также может демонстрировать активность, поддерживающую опухоли. Высокая концентрация аденозина через рецепторы A_{2A} и A_{2B} подавляет антитуморный иммунный ответ и снижает воспаление. Управление пуринергической сигнализацией в этой микросреде для терапевтических целей может открыть новые возможности для лечения раковых заболеваний.

3.5.4. Факторы, влияющие на микросреду

Влияние микросреды на процессы воспаления зависит от множества биологических факторов. Рассмотрим факторы, необходимые для управления активностью пуринергических рецепторов и макрофагов:

- Содержание кислорода: нехватка кислорода в анаэробных условиях изменяет пуринергическую сигнализацию. Это состояние может увеличить поляризацию макрофагов, особенно преимуществ типа M₂. В бескислородной среде соединения АТР и аденозина модулируют клеточную активность, что помогает управлять воспалением и стимулировать регенерацию тканей.
- Метаболические изменения: метаболический стресс, например, при гипергликемии или диабете, может изменять пуринергическую сигнализацию. Эти факторы могут изменять продолжительность и интенсивность воспаления, а также управлять поляризацией макрофагов.
- Оксидативный стресс: высокий уровень оксидативного стресса усиливает процессы воспаления и активирует про-воспалительные ответы макрофагов. Взаимодействие сигнализации АТР и оксидативного стресса играет важную роль в управлении воспалительными ответами макрофагов.

3.5.5. Микросреда и пуринергические рецепторы: клиническое и биологическое значение

Влияние микросреды на процессы воспаления имеет клиническое и биологическое значение. Управление воспалением в зависимости от различных контекстов создает новые возможности для лечения заболеваний. Например, в случаях хронического воспаления могут быть разработаны терапевтические методы для снижения воспаления через пуриnergические рецепторы или для ускорения воспаления.

- Воспалительные заболевания: различные факторы микросреды, такие как оксидативный стресс и уровень кислорода, помогают управлять пуриnergической сигнализацией и играют важную роль в лечении воспалительных заболеваний, таких как артрит, астма и другие хронические воспалительные заболевания.

- Рак: манипуляция пуриnergической сигнализацией в опухолевой микросреде создает новые возможности для профилактики и лечения раковых заболеваний. Управление пуриnergическими рецепторами в микросреде может привести к необходимым методам управления иммунным ответом опухоли и развитием рака.

Влияние микросреды и воспаления, зависящее от контекста, играет важную роль в управлении активностью пуриnergической сигнализации и контроле воспалительных процессов. (Таблица 2) Изменения в микросреде, такие как оксидативный стресс, метаболические изменения и уровень кислорода, являются основным фактором в управлении воспалением, изменяя активность пуриnergических рецепторов. Эти состояния создают новые возможности для лечения воспалительных заболеваний и рака в клинической практике. [26, стр. 409-423;85, стр.579-591].

Таблица 2. Влияние пуриnergических рецепторов зависит от контекста, в котором расположены макрофаги.

Тип окружающей среды	Активируемые рецепторы	Последствия
Острая инфекция	P2X7, P2Y2	Пролиферация + воспаление

Тип окружающей среды	Активируемые рецепторы	Последствия
Рак	A2A, P2Y6	Иммunosupрессия + доминирование M2
Хроническое воспаление	P2X7, P2Y6	Фиброз, избыточная пролиферация
Гипотоксичность	A2A	Регенерация ткани

3.6. Экспериментальные доказательства

Многочисленные эксперименты, проведенные по роли пуриnergических рецепторов и макрофагов в процессах воспаления и пролиферации, предоставляют важную информацию о том, как эти рецепторы влияют на микросреду и условия ткани. В этом разделе будут представлены некоторые экспериментальные исследования, проведенные для изучения того, как пуриnergические рецепторы управляют поляризацией, пролиферацией и воспалительными процессами макрофагов.

3.6.1. Влияние АТФ и аденозина на активность макрофагов

Сигнализация АТФ и аденозина играет важную роль в управлении поляризацией макрофагов и воспалительными процессами. Высокая концентрация АТФ через рецепторы P2X7 побуждает макрофаги проявлять про-воспалительную активность, что усиливает воспаление и апоптоз клеток. В то же время активация аденозином рецепторов A2A и A2B помогает снизить воспаление и стимулировать восстановление ткани.

Несколько экспериментов показали, как сигнализация АТФ и аденозина модулирует поляризацию макрофагов. Например, блокатор рецептора P2X7 выявил замедление воспалительного процесса и снижение поляризации макрофагов M1 [82, стр. 51-59]. В то же время активность рецепторов A2A и A2B помогает снизить воспаление и поддерживает ремоделирование ткани [41, стр. 198-206].

3.6.2. Пролиферация пуринергических рецепторов и макрофагов

Пролиферация макрофагов имеет важное значение в их иммунных ответах, восстановлении тканей и процессах ремоделирования в поврежденных областях. Активность пуринергических рецепторов, особенно A2A и P2X7, может изменять интенсивность воспаления, управляя пролиферацией макрофагов.

В одном эксперименте было установлено, что активность рецептора P2X7 увеличивает пролиферацию макрофагов и усиливает острые воспалительные процессы. Эти результаты показали роль рецепторов P2X7 в стимулировании пролиферации клеток и воспаления [54, стр. 2424-2433].

Напротив, активность рецепторов A2A снижает пролиферацию макрофагов и приводит к уменьшению воспаления. В одном исследовании было отмечено, что пролиферация макрофагов замедляется и воспаление уменьшается через агонист рецептора A2A [41, стр. 298-206].

3.6.3. Управление воспалением и пролиферацией в зависимости от микросреды

Пуринергическая сигнализация управляет процессами воспаления и пролиферации в соответствии с условиями микросреды. Изменение микросреды, например, увеличение оксидативного стресса или снижение уровня кислорода, значительно изменяет активность пуринергических рецепторов.

В одном эксперименте в условиях нехватки кислорода было установлено, что сигнализация АТР приводит к усилению поляризации макрофагов M1 и увеличению воспаления. В этом случае активация рецептора P2X7 АТР стимулировала воспаление и апоптоз клеток [67, стр. 275-286].

Также в микросреде хронического воспаления и рака наблюдается переход макрофагов к поляризации M2 через сигнализацию аденозина и снижение пролиферации. Активность рецепторов A2A и A2B способствует снижению воспаления и поддерживает регенерацию тканей [64, стр. 94-105].

3.6.4. Пуринергическая сигнализация и регенерация тканей

Экспериментальные исследования показывают роль пуринергической сигнализации в регенерации тканей и пролиферации макрофагов. Активность пуринергических рецепторов, особенно A2A и P2X7, имеет важное значение для управления воспалением и ремоделированием тканей.

Например, активность рецептора P2X7 может привести к усилению воспаления и стимулированию апоптоза клеток. Это может привести к изменениям в регенерации тканей. С другой стороны, активность рецепторов A2A способствует поддержанию ремоделирования тканей и стимулированию регенерации [13, стр. 627-623].

Пуринергические рецепторы и активность макрофагов играют значительную роль в управлении процессами воспаления и пролиферации. Экспериментальные данные показывают, как сигнализация АТР и аденозина управляет поляризацией и пролиферацией макрофагов. Изменения в микросреде, такие как оксидативный стресс, уровень кислорода и метаболические состояния, модулируют активность пуринергической сигнализации и управляют процессами воспаления. Эти эксперименты создают возможности для разработки новых терапевтических подходов к управлению воспалением и пролиферацией через пуринергические рецепторы. [82, стр. 51-59;54, стр. 2424-2433;41, стр. 198-206;67, стр. 275-286; 64, стр. 94-105;13, стр. 617-623].

3.7. Возможности фармакологической модуляции

Роль пуринергической сигнализации в поляризации макрофагов, пролиферации и процессах воспаления имеет большое значение для создания терапевтических возможностей через фармакологическую модуляцию. Пуринергические рецепторы, такие как P2X7, A2A и A2B, играют ключевую роль в управлении воспалением и иммунными ответами. В этом разделе речь пойдет о том, как пуринергические рецепторы и их фармакологическая

модуляция создают терапевтические возможности при воспалительных заболеваниях, хроническом воспалении и раке.

3.7.1. Блокировка пуринергических рецепторов

Рецептор P2X7 имеет важное значение в процессах воспаления. Его активность усиливает проинфламаторные ответы макрофагов и стимулирует воспаление. Ряд препаратов, действующих как антагонисты рецептора P2X7, могут быть эффективными в снижении воспаления. Например, молекулы A438079 и Brilliant Blue G, блокируя рецептор P2X7, уменьшают поляризацию макрофагов M1 и снижают воспаление [19, стр. 249-259].

Кроме того, блокировка рецептора P2X7 может создать возможности для эффективного лечения аутоиммунных заболеваний и хронических воспалительных состояний, останавливая усиление воспаления и контролируя апоптоз клеток. Эта стратегия может принести потенциальные преимущества при лечении таких заболеваний, как васкулит, ревматоидный артрит и воспалительные заболевания.

3.7.2. Агонисты и антагонисты аденозиновых рецепторов

Рецепторы A2A и A2B играют важную роль в снижении воспаления, стимуляции регенерации тканей и контроле иммунного ответа. Аденозин, являясь основным лигандом, активирующим эти рецепторы, способствует снижению воспаления, усилению поляризации макрофагов M2 и поддерживает восстановление тканей.

Агонисты рецепторов A2A, такие как CGS 21680, могут использоваться как эффективные средства для снижения воспаления и стимуляции регенерации тканей. Эти агонисты помогают предотвратить хроническое воспаление и аутоиммунные заболевания, усиливая противовоспалительное действие аденозина [41, стр. 198-206].

Кроме того, антагонист рецептора A2B, такой как MRS 1754, блокирует усиливающее воспаление действие и создает эффективную стратегию лечения воспалительных заболеваний. Антагонисты рецепторов A2B могут усиливать

противовоспалительную активность макрофагов при хроническом воспалении и раковых заболеваниях [42, стр. 1697-1702].

3.7.3. Влияние пуриnergической сигнализации на микросреду

Условия микросреды, такие как уровень кислорода, оксидативный стресс и метаболические состояния, играют важную роль в регуляции пуриnergической сигнализации. Модуляция микросреды помогает управлять интенсивностью воспаления, изменяя активность пуриnergических рецепторов.

В условиях гипоксии нехватка кислорода приводит к усилению воспаления, что вызывает активацию рецептора P2X7. Однако увеличение кислорода в микросреде может снизить сигнализацию АТР и усилить поляризацию макрофагов M2. Таким образом, управление кислородом и метаболическими изменениями может снизить воспаление и стимулировать регенерацию тканей, модулируя активность пуриnergических рецепторов.

3.7.4. Клиническое применение фармакологических вмешательств

Управление процессами воспаления и пролиферации через пуриnergические рецепторы может быть использовано как терапевтический метод в ряде клинических случаев. Их модуляция создает возможности для эффективного лечения, например, при ревматоидном артрите, астме, хронических воспалительных заболеваниях и раковых заболеваниях. (Таблица 3)

- Ревматоидный артрит и хронические воспалительные заболевания: Управление воспалением через пуриnergические рецепторы создает новые возможности для лечения хронических воспалительных заболеваний, снижая интенсивность воспаления и стимулируя восстановление тканей.
- Рак: Манипуляция пуриnergической сигнализацией в опухолевой микросреде создает новые терапевтические подходы к лечению рака. Антагонист аденозиновых рецепторов, например, блокировка рецептора

A2A, может усилить иммунный ответ на рак и повысить противоопухолевую активность.

Таблица 3. Возможности фармакологической модуляции

Фармакологическое вмешательство	Влияние	Клиническое применение	Примеры
Блокировка рецептора P2X7	Снижение воспаления, уменьшение поляризации M1 и снижение воспаления.	Ревматоидный артрит, васкулит, хронические воспалительные заболевания.	A438079, Бриллиантовый синий G
Агонисты рецептора аденозина A2A	Снижение воспаления, усиление поляризации M2 и регенерация ткани.	Хроническое воспаление, аутоиммунные заболевания, восстановление ткани.	CGS 21680, NECA
Антагонисты рецептора аденозина A2B	Блокировка усиливающего воспаления эффекта, снижение воспаления.	Хроническое воспаление, рак.	MRS 1754
Модуляция микросреды	Управление пуринергической сигнализацией через условия микросреды (кислород,	Рак, хроническое воспаление, регенерация ткани.	Управление сигнализацией АТФ в условиях кислорода и окислительного стресса.

Фармакологическое вмешательство	Влияние	Клиническое применение	Примеры
	окислительный стресс).		
Манипуляция пуриnergической сигнализацией	Управление воспалительными процессами и модуляция пролиферации.	Воспалительные заболевания, рак.	АТФ, Аденозин

В таблице представлены методы фармакологической модуляции и их влияние, клиническое применение и примеры. Каждый тип модуляции показывает, как он работает в управлении воспалением и контроле пролиферации.

Фармакологическая модуляция пуриnergических рецепторов, представленных в таблице 4, создает важные возможности для управления воспалением и процессами пролиферации. Агонисты и антагонисты рецепторов P2X7, A2A и A2B могут быть эффективными при лечении воспалительных заболеваний, хронического воспаления и рака. Модулируя микросреду, управление активностью пуриnergических рецепторов создает новые возможности для терапевтических подходов.[42, стр. 1697-1702;43, стр. 549-558; 19, стр. 249-259].

Таблица 4. Потенциальные результаты агонистов и антагонистов рецепторов P2X7, A2A и A2B

Рецептор	Антагонист/агнист	Потенциальный результат
P2X7	Антагонист	Подавление умеренной пролиферации
P2Y2	Агнист	Стимуляция регенерации ткани
A2A	Агнист	Снижение воспаления

Рецептор	Антагонист/агнист	Потенциальный результат
A3	Антагонист	Увеличение иммунной активности при раке

Глава 4. Связь между пуринергическими рецепторами и пролиферацией макрофагов

Пуринергические рецепторы играют важную роль в управлении пролиферацией макрофагов. Эти рецепторы участвуют в системах передачи сигналов между клетками и необходимы для управления воспалением и иммунными ответами. Влияние пуринергической сигнализации на пролиферацию макрофагов связано со многими биологическими процессами, такими как воспаление, регенерация тканей и иммунные ответы на инфекции.

4.1. Общие эффекты пуринергической сигнализации

Пуринергическая сигнализация осуществляется в основном с помощью пуриновых соединений, таких как аденозин и АТФ. АТФ и аденозин связываются с пуринергическими рецепторами, управляя активностью и пролиферацией макрофагов. Пуринергические рецепторы типа P2X и P2Y отвечают на сигнализацию АТФ, в то время как аденозин связывается с рецепторами A2A, A2B, A3 и A1, модулируя иммунные ответы [24, стр. 1017-1027].

Пуринергическая сигнализация управляет пролиферацией макрофагов напрямую или косвенно. Пуринергические рецепторы, активируемые АТФ и аденозином, изменяют уровень пролиферации макрофагов, влияя на процессы воспаления и заживления повреждений [32, стр. 5-17].

4.2. Рецептор P2X7 и пролиферация макрофагов

Рецептор P2X7, являясь одним из основных компонентов пуринергической сигнализации, значительно влияет на пролиферацию макрофагов. Рецептор P2X7, связываясь с молекулой АТФ, стимулирует поляризацию макрофагов M1, что усиливает воспалительные процессы. Активация рецептора P2X7 усиливает выработку провоспалительных цитокинов и химических веществ через пути NF- κ B [19, стр. 249-259].

Однако чрезмерная активация рецептора P2X7 может также привести к апоптотической гибели макрофагов. Эта активность является важным фактором в управлении уровнем пролиферации и связана с ролью макрофагов в воспалительных процессах. Лекарства, действующие как антагонисты рецептора P2X7, такие как A438079, могут снижать пролиферацию макрофагов и уменьшать воспаление [19, стр. 249-259].

4.3. Аденозин и рецептор A2A

Аденозин и рецептор A2A являются другими важными компонентами, управляющими пролиферацией макрофагов. Рецептор A2A, связываясь с аденозином, усиливает поляризацию макрофагов M2. Этот тип поляризации поддерживает противовоспалительные и регенеративные процессы. Лекарства, действующие как агонисты рецептора A2A, могут быть эффективными средствами для уменьшения воспаления и стимуляции регенерации [41, стр. 198-206].

Аденозин также оказывает эффективное влияние на управление пролиферацией макрофагов через рецепторы A2A и A2B. Рецептор A2B управляет пролиферацией макрофагов, уменьшая усиление воспаления и регулируя иммунный ответ. Таким образом, аденозин и его рецепторы играют важную роль в контроле пролиферации и поляризации макрофагов [43, стр. 545-558].

4.4. Патологические эффекты пуринергической сигнализации

Пуринергическая сигнализация также влияет на пролиферацию макрофагов в патологических состояниях. Например, активация рецептора P2X7 играет важную роль в регуляции пролиферации макрофагов при хроническом воспалении, аутоиммунных заболеваниях и раке. Рецепторы аденозина могут быть эффективными средствами против развития воспалительных заболеваний и рака, снижая усиление воспаления [33, стр. 161-176; 24, стр. 1017-1027; 19, стр. 249-259; 42, стр. 1697-1702; 43, стр. 545-558].

4.5. Пуринергические рецепторы: перспективные мишени для терапевтической модуляции

Пуринергические рецепторы, в частности группы P1 (A1, A2A, A2B, A3) и P2 (P2X1–7 и P2Y1–14), регулируют многие аспекты активности макрофагов, включая их пролиферацию. При повышении уровней сигнальных молекул, таких как АТФ и аденозин, пуринергические рецепторы активируются и могут быть использованы в терапевтических целях в следующих направлениях:

- Рецептор P2X7 усиливает про-воспалительный и пролиферативный ответ при активации; его блокирование может быть полезным при аутоиммунных и фиброзных заболеваниях.
- Рецепторы A2A и A2B чувствительны к аденозину и усиливают иммунное подавление; их модуляция может усилить иммунный ответ при раке или хронических инфекциях.
- P2Y6 и P2Y12 влияют на фагоцитоз и пролиферацию; они изучаются как терапевтические мишени при сердечно-сосудистых, воспалительных и инфекционных заболеваниях.

4.5.1. Необходимость терапевтической модуляции

Роль пролиферации макрофагов в заболеваниях и возможность их регуляции через пуринергические рецепторы делают эти рецепторы:

- разработкой селективных активирующих или блокирующих препаратов,
- совместным применением комбинированных методов иммунотерапии,
- и демонстрируют важную терапевтическую мишень для применения в персонализированных стратегиях лечения. Конец формы

4.5.2. Целевые рецепторы и связанные с ними терапевтические стратегии

Пуринергические рецепторы являются основными молекулярными «датчиками», регулирующими активность иммунных клеток, особенно макрофагов. Терапевтические стратегии, нацеленные на них, направлены на управление пролиферацией макрофагов, фенотипической поляризацией и иммунными воспалительными ответами. В последние годы разрабатываются перспективные методы лечения аутоиммунных заболеваний, опухолей, фиброза и хронических инфекций через модуляцию этих рецепторов.

4.5.3. Рецептор P2X7: Центральная мишень, управляющая воспалением и пролиферацией

Функция: Рецептор P2X7 активируется в присутствии экстрацеллюлярного АТФ, запускает инфламмасому (NLRP3), выделяет IL-1 β и IL-18, а также индуцирует клеточную смерть (пироптоз). Он стимулирует пролиферацию при кратковременной активации, но постоянная активация вызывает клеточный стресс.

Терапевтические стратегии:

- Антагонисты:
 - AZD9056, A-438079, GSK1482160 – проходят испытания на моделях ревматоидного артрита, болезни Крона и опухолей.
- Цель:
 - Снижение воспаления при аутоиммунных и фибrotических состояниях.
 - Ограничение иммуносупрессивных макрофагов вокруг опухоли.

4.5.4. Рецепторы A2A и A2B: Средства модуляции иммунного подавления

Функция: Рецепторы A2A и A2B активируются под воздействием аденозина. Это состояние часто наблюдается в микроокружении опухоли, так

как гипоксия и клеточный стресс повышают уровень аденозина. Эти рецепторы активируют противовоспалительные пути через cAMP.

Терапевтические стратегии:

- Антагонисты A2A:
 - CPI-444 (цифорденант), AZD4635 – находятся на испытаниях в комбинации с ингибиторами PD-1 в иммунотерапии рака.
- Антагонисты A2B:
 - Изучаются на моделях фиброза и опухолей; отмечены антифибротические и противоопухолевые эффекты.
- Агонисты:
 - Используются для снижения воспаления при аутоиммунных заболеваниях (например, рассеянном склерозе).

4.5.6. Рецепторы P2Y6 и P2Y12: Мишени, стимулирующие пролиферацию и фагоцитоз

Функция:

- P2Y6: Активируется UDP, стимулирует фагоцитоз и пролиферацию.
- P2Y12: В основном активен в тромбоцитах, но также регулирует пролиферацию и миграцию в макрофагах.

Терапевтические стратегии:

- Антагонисты P2Y12 (например, Клопидогрел, Тикагрелор) модулируют макрофаги как вторичное действие при хроническом воспалении и атеросклерозе.
- Блокаторы P2Y6 могут быть использованы в контексте хронических инфекций и опухолей.

4.5.7. Рецептор A3: Цитопротективный и регулирующий пролиферацию рецептор

Функция: Рецептор A3 активирует более цитопротективные, противовоспалительные и антифибротические пути. Он влияет на пролиферацию фибробластов и макрофагов в тканях сердца, печени и легких.

Терапевтические стратегии:

- Агонисты A3:
 - CF101 (Пиклиденафон) – в клинических испытаниях при ревматоидном артрите и псориазе.
 - Обнаружен эффект ускорения восстановления тканей в модели фиброза.

Подходы и перспективы комбинированной терапии

- Комбинированная иммунотерапия: Применение антагонистов/агонистов пуринергических рецепторов вместе с ингибиторами PD-1/PD-L1 или классическими противовоспалительными препаратами.
- Технологии местной доставки: Подход местной доставки модуляторов рецепторов на основе нанокапсул, гелей или гидрогелей к опухолевым или воспаленным тканям.
- Терапевтический выбор на основе биомаркеров: Персонализированная терапия на основе экспрессии рецепторов (например, ткани с высоким уровнем P2X7) в зависимости от контекста заболевания.

Пуринергические рецепторы являются центральными регуляторами иммунного контроля, регулируя пролиферацию макрофагов, их фенотипическое состояние и функции. У каждого рецептора есть свой уникальный механизм активации и влияние на клетку, что открывает новые стратегии лечения различных заболеваний, включая аутоиммунные состояния, рак, фиброз и хронические инфекции.

4.6. Комбинированные подходы

- Пуринергическая + цитокиновая терапия: Агонисты А2А вместе с IL-4 → Увеличивают пролиферацию М2.
- Пуринергическая + химиотерапия: Антагонисты P2X7 + доксорубицин → Увеличивают иммунную активность в микроатрофии опухоли.
- Пуринергическая + терапия CAR-макрофагами: Увеличение пролиферации и инфильтрации CAR-макрофагов через агонисты P2Y2.

4.7. Природные модуляторы из растений

- Ресвератрол – ингибитор P2X7; противовоспалительный.
- Апигенин, кверцетин – усиливают сигнализацию А2А.
- Берберин – снижает экспрессию P2Y6.

Большинство из этих веществ балансируют пролиферацию макрофагов, предлагая естественные терапевтические стратегии.

4.8. Клинические и экспериментальные случаи (Таблица 5)

Таблица 5. Клинические и экспериментальные случаи

Тип заболевания	Терапевтическая мишень	Ожидаемый эффект
Болезнь Крона	P2X7	Снижение активации макрофагов
Фиброз легких	A2A	Восстановление ткани через пролиферацию М2
Глиома, глиобластома	P2Y2, A2A	Изменение микроатрофии опухоли
Аутоиммунные заболевания	A2A, P2X7	Контроль воспаления

Ограничения в терапевтическом управлении

- Контекстуальная зависимость функций рецепторов (например, А2А вреден при раке, полезен при инфекции)

- Тонкость дозирования: особенно в сигнализации АТР
- Сложность контроля внешнего уровня АТР
- Недостаточность клинических испытаний

Будущие направления

- Новые препараты, повышающие селективность рецепторов
- Умные терапии на основе комбинации агонистов-антагонистов пуринергических рецепторов
- Системы доставки на основе наночастиц
- Модуляция экспрессии пуринергических рецепторов с помощью генотерапии

Роль рецептора P2X7 в пролиферации

- Влияние P2Y2 и P2Y6 на клеточный цикл
- Антипролиферативные свойства рецептора A2A
- Сигнальные пути: NF-κB, MAPK, PI3K/AKT

Глава 5. Значение пуринергических рецепторов при различных патологических состояниях

5.1. При раковых заболеваниях

Макрофаги играют важную роль в развитии рака и метастазах, так как они взаимодействуют с раковыми клетками и регулируют воспалительные процессы. Пуринергическая сигнализация играет в этом процессе очень важную роль. TLR (рецепторы, подобные Toll) и P2 пуринергические рецепторы, такие как P2X7, регулируют поляризацию макрофагов и могут вызывать или подавлять воспаление в опухолевой микросреде [12, стр. 2000-2012]. Взаимодействия между TLR и P2 рецепторами также связаны с цитокинами и хемокинами, выделяемыми макрофагами. В контексте рака активация рецептора P2X7 может усиливать миграцию макрофагов и воспаление через микротрубочки, что способствует метастазированию рака [30, стр. 891-899].

- Роль макрофагов: в опухолевой микросреде увеличивается количество TAM (макрофагов, ассоциированных с опухолью) с фенотипом M2, что усиливает иммунную супрессию.
- Участие пуриnergических рецепторов:
 - A2A: Увеличение уровня аденозина усиливает пролиферацию M2 через A2A.
 - P2X7: Высокая концентрация АТФ в опухолевой области усиливает воспаление или активирует апоптотические пути.
 - Стратегия терапии: Антагонисты A2A (например, CPI-444) восстанавливают иммунную активность, тогда как агонисты P2X7 стимулируют воспаление и подавляют опухоль.

5.2. Аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, СЛЕ)

Аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный артрит (РА) и волчанка (СЛЕ), могут быть связаны с нарушением пуриnergической сигнализации. В ревматоидном артрите чрезмерная активация рецепторов P2X7 усиливает воспаление и повышает активность макрофагов и других иммунных клеток в синовиальной мембране. Это состояние усиливает разрушительные процессы при РА и повреждает сустав [10, В. 872]. В случае волчанки дисбаланс рецепторов P2Y может усиливать образование аутоантител и иммунные реакции. Дисбаланс пуриnergической сигнализации, связанный с этими заболеваниями, может ускорять тяжесть и развитие болезни [20, стр. 933-941].

- Активность макрофагов: Чрезмерная пролиферация и смещение к фенотипу M1 усиливают воспаление.
- Пуриnergические рецепторы:
 - P2X7: Усиливает выделение IL-1 β , IL-6 через активацию NF- κ B.
 - A2A: Уменьшает воспаление, направляя к M2 через cAMP.

- Клинический пример: Антагонисты P2X7 (AZD9056) уменьшают симптомы при ревматоидном артрите.

5.3. Нейродегенеративные заболевания (Альцгеймер, Паркинсон)

Нейродегенеративные заболевания, включая болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, характеризуются прогрессирующим повреждением нервной системы. В развитии этих заболеваний пуринергическая сигнализация, особенно пуринергические рецепторы типов P2X и P2Y, играет важную роль. Активность пуринергических рецепторов при болезнях Альцгеймера и Паркинсона влияет на управление нейровоспалением, предотвращение или стимуляцию клеточной смерти и производство дофамина.

5.3.1. Болезнь Альцгеймера и пуринергическая сигнализация

Болезнь Альцгеймера (БА) - это заболевание, связанное с дегенерацией нейронов в мозге и потерей когнитивных функций. Нарушение пуринергической сигнализации при Альцгеймере было подтверждено во многих научных исследованиях. Рецептор P2X7, например, играет ключевую роль в развитии БА. Рецептор P2X7 в основном присутствует в клетках микроглии, и его чрезмерная активация может усиливать нейровоспаление и приводить к гибели нейронов. Кроме того, активность микроглии через рецептор P2X7 способствует накоплению амилоидных бета-бляшек, что является основным патологическим признаком болезни Альцгеймера (Di Virgilio et al., 2015). Рецепторы P2Y, в частности P2Y2 и P2Y12, также регулируют нейровоспалительный ответ микроглии и могут усиливать негативные аспекты развития болезни Альцгеймера.

5.3.2. Болезнь Паркинсона и пуринергическая сигнализация

Болезнь Паркинсона (БП) — это дегенерация нейронов, вырабатывающих дофамин, и нарушение контроля движений. В БП пуринергическая сигнализация также играет важную роль, так как она управляет сигнализацией дофамина, а также нейровоспалением. Активация рецептора P2X7 усиливает

активацию микроглии и развивает воспалительные процессы, что становится основным механизмом гибели нейронов при БП [94, стр. 142-147]. Рецепторы P2Y, особенно P2Y1 и P2Y2, играют роль в регуляции синтеза дофамина и сохранении nigральных нейронов при БП. Кроме того, модификация пуринергической сигнализации способствует развитию болезни, изменяя взаимодействия микроглии и астроцитов.

5.3.3. Потенциальная терапевтическая роль пуринергических рецепторов

Восстановление баланса пуринергической сигнализации при болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона создает новые терапевтические возможности для этих заболеваний. Лекарства, действующие как антагонисты или модуляторы рецептора P2X7, имеют потенциал для снижения нейровоспаления и контроля чрезмерной активности микроглии. Кроме того, селективные модуляторы рецепторов P2Y могут помочь нормализовать синтез дофамина при болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера. Такие вмешательства могут быть особенно эффективными на ранних стадиях заболеваний [24, стр. 1017-1027;94, стр. 142-147].

- Микроглии — это макрофаги в ЦНС: их пролиферация и активность приводят к дегенерации нейронов.
- Пуринергические рецепторы:
 - P2X7: Участвует в активации микроглии и секреции IL-1 β .
 - A2A: Может оказывать нейропротекторное действие через аденозин.
- Стратегия лечения: Ингибиторы P2X7 ограничивают чрезмерную активность микроглии, а агонисты A2A защищают нейроны.

5.4. Хроническое воспаление (ИБК, астма, псориаз)

Хроническое воспаление (ХВ) — это состояние, возникающее в результате длительной чрезмерной активности иммунной системы в организме, приводящее к развитию различных заболеваний. Пуринергическая сигнализация играет важную роль в этом процессе, так как пуринергические

рецепторы (в частности, рецепторы P2X и P2Y) модулируют воспалительные процессы, регулируют уровень воспаления и миграцию клеток. Хронические воспалительные состояния, такие как диабет и атеросклероз, связаны с нарушением пуриnergической сигнализации. Рецепторы P2X7 и P2Y регулируют процессы воспаления и регенерации клеток. Активация рецептора P2X7 увеличивает активность макрофагов и других иммунных клеток в воспалительной среде, что приводит к хроническому воспалению и повреждению тканей [75, стр. 192-201]. В регенеративных процессах, особенно при травмах, пуриnergическая сигнализация играет важную роль, так как она стимулирует пролиферацию и дифференциацию клеток. Рецепторы P2Y, в том числе, управляют сигнализационными системами, необходимыми для миграции клеток и формирования новой ткани [1, стр. 459-470].

5.4.1. Воспалительные заболевания кишечника (ИБК) и пуриnergическая сигнализация

Воспалительные заболевания кишечника (IBD) характеризуются длительным воспалением кишечника и обычно включают два основных типа: болезнь Крона и воспалительный колит. Пуриnergическая сигнализация играет важную роль в IBD, поскольку рецепторы P2X7 и P2Y регулируют воспаление в кишечнике и баланс защитной системы слизистой оболочки. Рецептор P2X7, в частности, может вызывать избыточную активацию микроглиальных клеток и иммунных клеток, усиливая воспалительные процессы. Это состояние приводит к повреждению кишечника при IBD и усиливает симптомы заболевания [7, стр. 10-16].

5.4.2. Астма и пуриnergическая сигнализация

Астма – это заболевание, характеризующееся хроническим воспалением и сужением дыхательных путей. В развитии астмы пуриnergическая сигнализация, особенно рецепторы P2X3 и P2Y2, играет очень важную роль. Рецепторы P2X3 участвуют в нейротрансмиссии и усиливают сужение

бронхов, что ухудшает симптомы астмы. Рецептор P2Y2 регулирует миграцию воспалительных клеток и занимает центральное место в развитии астмы. Активация рецепторов P2Y усиливает воспалительные процессы в дыхательных путях и продукцию слизи, что приводит к ухудшению астмы [15, стр. 131-138].

5.4.3. Псориаз и пуриnergическая сигнализация

Псориаз – это хроническое заболевание, проявляющееся воспалением и красными высыпаниями на коже. В псориазе активация рецептора P2X7 регулирует пролиферацию и дифференциацию клеток кожи. Избыточная активация рецепторов P2X7 усиливает воспалительные процессы в клетках кожи, что приводит к развитию псориаза. В псориазе микроглии и астроциты также играют роль в усилении воспаления, а модуляция рецепторов P2Y может способствовать уменьшению воспаления и устранению повреждений кожи [92, стр. 1156-1164].

5.4.4. Терапевтическая роль пуриnergических рецепторов

В случаях хронического воспаления модуляция пуриnergических рецепторов создает новые возможности для терапевтических вмешательств. Лекарства, действующие как антагонисты рецептора P2X7, могут уменьшать воспаление при IBD и псориазе. В случае астмы антагонисты рецептора P2X3 могут снижать воспаление в дыхательных путях и устранять сужение бронхов. Кроме того, модуляторы рецептора P2Y2 предлагают новые терапевтические подходы для улучшения иммунного ответа при астме и IBD [68, стр. 198;15, стр. 131-138].

- Макрофаги: Активная пролиферация, производство медиаторов хронического воспаления
- Рецепторы:
 - P2Y6: Активирует макрофаги через UDP.
 - P2Y2: Стимулирует миграцию и пролиферацию через АТР.
- Терапевтический подход:

- Снижение воспаления макрофагов с помощью антагонистов P2Y6
- Ускорение восстановления тканей через агонисты P2Y2 (особенно при IBD)

5.5. Фиброзные заболевания (фиброз легких, печени)

Фиброзные заболевания – это состояния, характеризующиеся избыточным производством и накоплением коллагена и других внеклеточных матриц в тканях в результате воздействия вредных веществ или воспаления. Фиброз легких и печени являются результатом хронического воспаления и повреждения клеток, и эти процессы тесно связаны с пуриnergической сигнализацией. Пуриnergические рецепторы (P2X, P2Y) регулируют активность фибробластов, ответ на повреждения тканей и формирование новых тканей.

5.5.1. Фиброз легких и пуриnergическая сигнализация

Фиброз легких (ФЛ) — это хроническое заболевание легких, связанное с фиброзом легочной ткани, которое в основном характеризуется накоплением коллагена в альвеолах легких и нарушением нормальной структуры ткани. Рецептор P2X7 играет важную роль в развитии фиброза легких. При чрезмерной активации рецептора P2X7 усиливается воспаление и активация фибробластов, что приводит к увеличению продукции коллагена и других экстрацеллюлярных матриц [95, стр. 142-147]. Рецептор P2Y2 также играет роль в процессе фиброза легких, так как он регулирует миграцию и пролиферацию фибробластов, что усиливает фиброз в легочной ткани [102, стр. 153-461]. Ингибирование активности рецептора P2X7 может уменьшить процесс фиброза легких, что создает новые возможности для терапии.

5.5.2. Фиброз печени и пуриnergическая сигнализация

Фиброз печени — это заболевание, возникающее в результате повреждения ткани печени и развития фиброза. В результате развития фиброза печени в нормальной печени начинаются процессы воспаления и фибрилляции, что

может привести к печеночной недостаточности. Активация рецептора P2X7 влияет на развитие фиброза печени, так как она усиливает противовоспалительный ответ активированных макрофагов и увеличивает пролиферацию фибробластов. Чрезмерная активность рецепторов P2X7 в развитии фиброза печени стимулирует продукцию коллагена и других матриц, что усиливает фиброз [62, стр. 769-777]. Кроме того, рецепторы P2Y1 и P2Y2 усиливают связи между фибробластами и гепатоцитами, что играет важную роль в развитии фиброза печени [56, стр. 177-188].

5.5.3. Терапевтическая роль пуриnergических рецепторов

Модуляция пуриnergических рецепторов может создать новые терапевтические возможности для фиброза легких и печени. Ингибирование рецепторов P2X7 может снизить чрезмерную активность фибробластов и помочь предотвратить фиброз. Модуляторы рецептора P2Y2 могут предоставить терапевтические вмешательства, регулируя миграцию и пролиферацию фибробластов в процессах фиброза легких и печени [56, стр. 177-188]. Кроме того, разработка новых антифибротических препаратов с помощью пуриnergических рецепторов может создать эффективные стратегии для лечения этих заболеваний.

- Макрофаги: переходя на фенотип M2, активируют фибробласты → приводят к фиброзу ткани.
- Пуриnergические рецепторы:
 - A2A: усиливает пролиферацию M2 и выделение TGF- β
 - P2Y6: активируется в фибротической среде
 - Терапия: агонисты A2A могут быть полезны в контексте трансплантации, но должны использоваться с осторожностью при фиброзе.

5.6. Инфекционные заболевания (COVID-19, бактериальные инфекции)

Инфекционные заболевания — это болезни, вызываемые патогенными микроорганизмами (вирусами, бактериями, грибами), в развитии которых

важную роль играет пуриnergическая сигнализация. COVID-19 и бактериальные инфекции, в частности, развиваются через механизмы, связанные с пуриnergическими рецепторами (P2X, P2Y), которые управляют иммунным ответом организма, воспалительными процессами и клеточной активностью. В этом разделе мы проанализируем роль пуриnergической сигнализации в развитии COVID-19 и бактериальных инфекций.

5.6.1. COVID-19 и пуриnergическая сигнализация

COVID-19 — это инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, и в ее развитии важную роль играет пуриnergическая сигнальная система. Влияние вируса SARS-CoV-2 на организм осуществляется в основном через рецептор ACE2, но пуриnergические рецепторы также влияют на иммунный ответ и атаки клеток вируса. Рецептор P2X7, в частности, участвует в развитии COVID-19 через механизмы, усиливающие воспаление и регулирующие активность микроглии. Активация рецептора P2X7 усиливает выделение интерлейкина-1 β (IL-1 β) и других провоспалительных цитокинов, что усиливает системное воспаление в организме [103, стр. 987-996].

Кроме того, рецепторы P2Y (например, P2Y2) регулируют воспалительные реакции в слизистых оболочках и увеличивают активность альвеолярных клеток, что облегчает проникновение вируса в легочную ткань [74, стр. 666]. В тяжелых формах инфекции COVID-19 модуляция пуриnergических рецепторов представляет собой потенциальные терапевтические подходы для снижения воспаления и ограничения размножения вируса. Антагонисты рецептора P2X7 или модуляторы рецепторов P2Y2 могут создать новые возможности в терапии COVID-19.

5.6.2. Бактериальные инфекции и пуриnergическая сигнализация

Бактериальные инфекции, такие как *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*, вызывают иммунный ответ организма и усиливают воспаление через пуриnergическую сигнальную систему. Рецептор P2X7 участвует в регуляции активности микроглии и макрофагов и вызывает

их воспаление во время бактериальных инфекций. Чрезмерная активация рецептора P2X7 приводит к выделению противовоспалительных веществ из лизосом клеток, что усиливает инфекционный процесс [8, стр. 707-781]. Рецепторы P2Y, в частности P2Y12, участвуют в активации тромбоцитов и модуляции микроциркуляции во время бактериальных инфекций [96, стр. 2535-2544]

Бактериальные инфекции также могут привести к постоянному воспалению через активность рецепторов P2X7 и P2Y2. Антагонисты рецепторов P2X7 могут быть эффективными в лечении бактериальных инфекций, так как они уменьшают воспалительные процессы и предотвращают клеточную гибель. Кроме того, модуляторы рецепторов P2Y2 регулируют иммунный ответ, ограничивая проникновение бактерий в организм [8, стр. 707-717].

5.6.3. Терапевтическая роль пуриnergических рецепторов

Модуляция пуриnergической сигнализации создает новые возможности для лечения COVID-19 и бактериальных инфекций. Лекарства, действующие как антагонисты рецептора P2X7, могут уменьшать воспаление и помогать в управлении системными инфекциями. Модуляторы рецепторов P2Y, включая P2Y2, предлагают новые терапевтические подходы, регулируя иммунный ответ на инфекции. Эти подходы могут быть особенно эффективными при высоких уровнях воспаления и в серьезных случаях инфекционных процессов.

- Макрофаги: борются с вирусами или бактериями, выделяя интерферон и TNF- α .
- Пуриnergические рецепторы:
 - P2X7: выделяет IL-1 β через активацию инфламмосомы при обнаружении патогена.
 - A2A: контролирует воспаление.
- На примере COVID-19: активация P2X7 приводит к "цитокиновому шторму", а агонисты A2A могут смягчить это состояние.

5.7. Сахарный диабет и метаболический синдром

Сахарный диабет (СД) и метаболический синдром (МС) — это хронические заболевания, которые характеризуются нарушением метаболического баланса в организме, инсулинорезистентностью, повышением уровня жиров в крови и артериального давления. Пуринергическая сигнальная система, особенно рецепторы P2X и P2Y, играет важную роль в развитии сахарного диабета и метаболического синдрома. Эти рецепторы участвуют в модуляции воспалительных процессов, управлении чувствительностью к инсулину и балансировке метаболических процессов.

5.7.1. Сахарный диабет и пуринергическая сигнализация

Сахарный диабет в основном бывает двух типов: связанный с образом жизни (T2D) и аутоиммунный (T1D). При T2D центральное значение имеет снижение чувствительности к инсулину и развитие инсулинорезистентности. Рецептор P2X7 участвует в механизмах, усиливающих воспаление и снижающих чувствительность к инсулину. Активация рецептора P2X7 приводит к высокому уровню воспаления, что вызывает повреждение бета-клеток (клеток, производящих инсулин) и снижение выработки инсулина [6, стр. 2580-2589]. Также рецепторы P2Y1 и P2Y2 участвуют в обеспечении поступления инсулина в клетки, управляя клеточными сигналами [58, стр. 1-10].

Ингибирование рецепторов P2X7 при сахарном диабете снижает воспаление и повышает чувствительность к инсулину, что может создать новые возможности для лечения диабета. Также модуляторы рецепторов P2Y могут предложить новые терапевтические методы, обеспечивая эффективное действие инсулина [90, стр. 499-510].

5.7.2. Метаболический синдром и пуринергическая сигнализация

Метаболический синдром — это состояние, включающее ряд метаболических аномалий (накопление жира, сахарный диабет, гипертония), связанное с сердечно-сосудистыми заболеваниями и снижением

чувствительности к инсулину. Рецепторы P2X7 и P2Y2 также играют важную роль в развитии метаболического синдрома. Активация рецептора P2X7 может усиливать воспаление и способствовать развитию атеросклероза. Атеросклероз является острым признаком метаболического синдрома и возникает в результате воспаления сосудов и накопления жира. Ингибирование рецепторов P2X7 может снизить процессы атеросклероза и регулировать уровень жира в крови [6, стр. 2580-2589].

Кроме того, рецептор P2Y2 управляет активностью жировых клеток и производством адипокинов (веществ, выделяемых жировыми клетками). Модуляция рецептора P2Y2 может снизить уровень жиров в крови и артериального давления, что может привести к развитию метаболического синдрома [90, стр. 499-510].

5.7.3. Терапевтическая роль пуриnergических рецепторов

Модуляция пуриnergических рецепторов предлагает новые терапевтические методы для сахарного диабета и метаболического синдрома. Лекарства, действующие как антагонисты рецептора P2X7, могут снижать воспаление и повышать чувствительность к инсулину. Также модуляторы рецепторов P2Y2 могут быть эффективными в управлении основными симптомами метаболического синдрома, включая снижение уровня жира в крови и артериального давления, что помогает предотвратить атеросклероз и другие сердечно-сосудистые заболевания.

Также через модуляцию рецепторов P2Y1 и P2Y2 могут быть разработаны новые методы лечения, которые обеспечивают поступление инсулина в клетки и улучшают метаболизм [58, стр. 1-10].

- Макрофаги: Увеличиваются в жировой ткани типа M1, что приводит к инсулинорезистентности.
- Пуриnergические рецепторы:
 - P2X7: Увеличивает выделение провоспалительных цитокинов.

- A2A: Снижает воспаление, улучшает чувствительность к инсулину.
- Исследования: Агонисты A2A снижали инсулинорезистентность в диабетической модели.

В различных патологических состояниях пуриnergические рецепторы регулируют пролиферацию и активность макрофагов в зависимости от контекста. Поэтому их необходимо модулировать индивидуально в конкретных заболеваниях. Их потенциал как лекарственных средств велик, но для полной реализации необходимы контекстуально подходящие и селективные стратегии.

Например, пуриnergические рецепторы играют важную роль в развитии сахарного диабета и метаболического синдрома. Рецепторы P2X7 и P2Y участвуют в регуляции воспалительных процессов и модуляции чувствительности к инсулину. Модуляция пуриnergической сигнализации предоставляет новые возможности для лечения этих заболеваний, что эффективно помогает в устранении метаболических проблем.

Глава 6. Терапевтические подходы и перспективы

Пуринергические рецепторы (P2X, P2Y) и их система сигнализации играют важную роль в патогенезе различных заболеваний. Модуляция сигнализации, осуществляемой через эти рецепторы, предоставляет новые терапевтические подходы к лечению патологических состояний, таких как хроническое воспаление, фиброз, инфекции, метаболические заболевания и нейродегенеративные болезни. В этой главе мы рассмотрим методы лечения и перспективы, основанные на терапевтической модуляции пуринергической сигнализации.

6.1. Пуринергические рецепторы и воспаление

Пуринергические рецепторы, особенно P2X7 и P2Y, играют центральную роль в регуляции воспалительных процессов. Их активность приводит к развитию многих заболеваний, так как эти рецепторы усиливают воспаление через макрофаги, дендритные клетки и другие иммунные клетки. Чрезмерное и неконтролируемое развитие воспаления приводит к развитию многих хронических заболеваний, таких как ревматоидный артрит, волчанка, легочный фиброз и сахарный диабет.

Модуляция пуринергических рецепторов может быть эффективным терапевтическим подходом для управления воспалением и предотвращения развития заболеваний. Антагонисты рецептора P2X7 могут принести терапевтическую пользу при таких заболеваниях, как легочный и печеночный фиброз. Снижение воспаления осуществляется в основном за счет ингибирования выделения провоспалительных цитокинов (например, IL-1 β) [8, стр. 707-717].

6.2. Пуринергические рецепторы и фиброз

Фиброз характеризуется избыточным накоплением коллагена и других внеклеточных матриц в тканях. Рецепторы P2X7 и P2Y2 играют важную роль в регуляции активности и миграции фибробластов. Модуляция

пуринергической сигнализации при таких заболеваниях, как легочный и печеночный фиброз, может создать новые возможности для лечения.

Ингибирование пуринергических рецепторов может снизить пролиферацию фибробластов и производство внеклеточной матрицы. Лекарства, действующие как антагонисты рецептора P2X7, могут быть эффективными в снижении фиброза. Кроме того, модуляторы рецептора P2Y2 могут регулировать процессы фиброза, управляя миграцией фибробластов [57, стр. 241].

6.3. Инфекционные заболевания и пуринергические рецепторы

Инфекционные заболевания, такие как COVID-19 и бактериальные инфекции, развиваются под значительным влиянием пуринергической сигнализации. Активность рецепторов P2X7 усиливает воспаление и клеточную гибель микроглией и макрофагами, что приводит к продолжению инфекции. Антагонисты рецепторов P2X7 предоставляют терапевтические вмешательства, снижая воспаление и ограничивая распространение инфекции.

Рецепторы P2Y2 играют важную роль в борьбе с вирусами и бактериями, проникающими в альвеолы, так как они регулируют воспаление и слизистый иммунитет. Модуляция пуринергических рецепторов может быть эффективной в борьбе с инфекционными заболеваниями [103, стр. 987-996].

6.4. Метаболические заболевания и пуринергическая сигнализация

Метаболические заболевания, такие как диабет и метаболический синдром, могут управляться через пуринергическую сигнализацию. Рецепторы P2X7 и P2Y играют важную роль в управлении чувствительностью к инсулину и снижении воспаления. Ингибирование рецепторов P2X7 может предотвратить развитие метаболических заболеваний, увеличивая чувствительность к инсулину и уменьшая воспаление в крови.

Модуляция пуринергической сигнализации предоставляет новые методы лечения метаболических заболеваний. Антагонисты рецептора P2X7 могут увеличить чувствительность к инсулину и контролировать уровень жиров в

крови. Кроме того, модуляторы рецептора P2Y2 могут снизить уровень жиров в крови и артериального давления, что приводит к развитию метаболического синдрома [90, стр. 499-510].

6.5. Нейродегенеративные заболевания и пуринергическая сигнализация

Нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, связаны с нарушением пуринергической сигнализации. Рецептор P2X7 участвует в развитии нейровоспаления и повреждает нейронные клетки. Антагонисты P2X7 могут уменьшить нейровоспаление и замедлить нейродегенеративные процессы. Кроме того, рецепторы P2Y2 могут замедлить нейродегенерацию, управляя нейротрансмиттерами и синаптической пластичностью.

Модуляция пуринергической сигнализации может создать новые возможности для лечения нейродегенеративных заболеваний [90, стр. 499-510].

6.6. Перспективы будущего

Научные исследования пуринергических рецепторов и связанных с ними сигнализационных систем предоставляют важные возможности для создания новых терапевтических подходов. Антагонисты и модуляторы пуринергических рецепторов могут быть эффективными в лечении многих заболеваний. Однако сложность пуринергической сигнализации и ее различное влияние в различных системах все еще не определены в отношении эффективности и безопасности терапевтических подходов.

В будущем разработка лекарственных средств на основе пуринергических рецепторов может использовать передовые биотехнологии и методы генетической инженерии для достижения большей точности и эффективности на молекулярном уровне. Эти подходы помогут лучше понять патогенез различных заболеваний и эффективно их лечить.

Система сигнализации, осуществляемая через пуринергические рецепторы, создает новые возможности для лечения различных патологических

состояний. Модуляция пуриnergических рецепторов может привести к разработке эффективных подходов к лечению воспаления, фиброза, метаболических заболеваний, инфекций и нейродегенеративных заболеваний. В будущем терапевтическая модуляция этих рецепторов ожидается как важная роль в создании новых и эффективных лекарственных средств для управления различными заболеваниями.

Глава 7 Целевая терапия

7.1. Виды лекарственных средств, нацеленных на пуриnergические рецепторы

Пуриnergические рецепторы, в частности рецепторы типов P2X и P2Y, играют важную роль в патогенезе различных заболеваний, поэтому их модуляция может привести к разработке эффективных стратегий лечения. В этой главе будет представлена информация о типах лекарственных средств, нацеленных на пуриnergические рецепторы, их механизме действия и клиническом применении.

7.1.1. Лекарственные средства, нацеленные на рецепторы P2X

Рецепторы P2X являются рецепторами, связанными с ионными каналами, и они участвуют в основном в нейротрансмиссии, воспалении и иммунных ответах. Рецептор P2X7 играет важную роль в таких состояниях, как хроническое воспаление и нейродегенеративные заболевания. При активации рецепторы P2X обеспечивают вход калия (K⁺) и кальция (Ca²⁺) в клетку, увеличивая клеточную активность и усиливая иммунный ответ.

Снижение воспаления и лечение заболеваний возможно путем ингибирования пуриnergических рецепторов. При этом антагонисты P2X7 выделяются как наиболее часто используемые препараты.

Антагонисты P2X7

Антагонисты рецептора P2X7 могут быть особенно эффективны при лечении хронических воспалительных заболеваний. Препараты-антагонисты P2X7 блокируют активность этого рецептора, ингибируя выделение провоспалительных цитокинов (например, IL-1 β). Это помогает снизить воспаление и замедлить процессы фиброза.

Например:

- A740003 — это антагонист рецептора P2X7 и может продемонстрировать потенциальную пользу при лечении многих хронических воспалительных заболеваний, а также

нейродегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера и Паркинсона).

- JВ113 — это селективный антагонист рецептора P2X7, который также помогает ингибировать избыточную активность иммунной системы.

Препараты, действующие как антагонисты P2X7, могут занять свое место в лечении заболеваний, связанных с воспалением и фиброзом, таких как фиброз легких и ревматоидный артрит, благодаря их эффективности, продемонстрированной в клинических испытаниях [8, стр. 707-717].

7.1.2. Препараты, нацеленные на рецепторы P2Y

Рецепторы P2Y — это пуриnergические рецепторы, связанные с G-белками. Они влияют на различные физиологические процессы, включая тромбообразование, воспаление, иммунный ответ и нейротрансмиссию. Среди типов рецепторов P2Y, P2Y1, P2Y2 и P2Y12 были наиболее изучены в клинической медицине и стали целями для многих лекарственных средств.

Антагонисты P2Y1 и P2Y2

- Антагонисты P2Y1 — это рецепторы P2Y1, которые играют важную роль в процессах тромбообразования. Антагонисты P2Y1, используемые для ингибирования агрегации тромбоцитов, могут быть эффективны в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт и инсульт. MRS2179 — это антагонист P2Y1, который ингибирует агрегацию тромбоцитов и может быть использован при сердечно-сосудистых заболеваниях.
- Антагонисты P2Y2 — это рецепторы P2Y2, которые в основном регулируют воспаление и слизистый иммунитет. Антагонисты P2Y2 также могут замедлять процессы фиброза. Антагонисты P2Y2, такие как PSB0739 и NF449, могут быть эффективны в снижении воспаления и предотвращении фиброза.

Антагонисты P2Y₁₂

Рецептор P2Y₁₂ управляет активностью тромбоцитов. Антагонисты этого рецептора широко используются для лечения тромбообразования и сердечно-сосудистых заболеваний. Антагонисты P2Y₁₂, такие как клопидогрел, празугрел и тикогрелор, ингибируют агрегацию тромбоцитов и используются для профилактики инфаркта и инсульта.

7.1.3. Комбинированные лекарственные средства

Препараты, влияющие на пуриnergические рецепторы, часто используются в комбинированной форме, нацеливаясь на несколько рецепторов. Этот подход позволяет одновременно управлять несколькими физиологическими процессами и комплексно лечить заболевания.

Например, комбинирование антагонистов P2X₇ с антагонистами P2Y₁ может быть эффективным для управления хроническим воспалением и тромбообразованием. Эта комбинация может быть особенно полезна для заболеваний, связанных с сердечно-сосудистой и иммунной системами [90 стр.499-510].

7.1.4. Препараты против рака, нацеленные на пуриnergическую сигнализацию

Пуриnergические рецепторы могут быть связаны с пролиферацией и метастазированием опухолевых клеток (таблица 6). Антагонисты P2X₇ и модуляторы рецепторов P2Y могут замедлять распространение опухолевых клеток и снижать воспаление. В то же время, модификация пуриnergической сигнализации может привести к разработке новых лекарственных средств для лечения рака.

Лекарственные средства, нацеленные на пуриnergические рецепторы, создают новые возможности для лечения патологических состояний, таких как воспаление, тромбообразование, фиброз, метаболические заболевания, нейродегенеративные заболевания и рак. Можно разработать эффективные подходы к лечению, ингибируя или модулируя рецепторы P2X₇ и P2Y. Однако

для оценки эффективности и безопасности этих препаратов необходимы дополнительные исследования.

Таблица 6 Управление пролиферацией и фенотипическими изменениями макрофагов с помощью агонистов и антагонистов.

Тип рецептора	Агонисты	Антагонисты	Терапевтическая цель
P2X7	–	AZD9056, Бриллиантовый синий G	Снижение воспаления, автоиммунные заболевания
P2Y2	Диквафосол	–	Восстановление ткани, регенерация
P2Y6	Аналоги УДФ	MRS2578	Снижение воспаления
A2A	Регаденозон	CPI-444, AZD4635	Рак, воспаление, трансплантация

7.2. Нанопрепараты и целенаправленные терапии

Нанопрепараты и целенаправленные терапии выделяются как инновационные подходы, которые помогают усовершенствовать методы лечения, основанные на пуриnergических рецепторах, в последние годы. Эти методы разработаны для повышения эффективности и снижения побочных эффектов путем нацеливания препаратов на специальные места (например, пораженные ткани или клетки). Нанопрепараты и целенаправленные терапии создают потенциальные возможности для лечения таких состояний, как рак, хроническое воспаление и нейродегенеративные заболевания.

7.2.1. Нанопрепараты: описание и механизм действия

Нанопрепараты состоят из частиц размером от 1 до 100 нанометров и используются для доставки лекарственных веществ непосредственно в пораженные ткани. Они имеют несколько преимуществ, включая:

- **Высокая биодоступность:** Нанопрепараты обладают способностью непосредственно проникать в клетки по сравнению с микро- или макроскопическими частицами.
- **Целенаправленное воздействие:** Нанопрепараты могут быть нацелены на пораженные клетки или ткани с высокой селективностью, что снижает вероятность повреждения здоровых клеток.
- **Контролируемое высвобождение препарата:** Нанопрепараты позволяют временно и управляемо высвобождать лекарственные вещества, что помогает увеличить эффект препарата.

При разработке нанопрепаратов специальные биологические цели, такие как пуриnergические рецепторы, играют важную роль в захвате и доставке частиц.

7.2.2. Нанопрепараты, нацеленные на пуриnergические рецепторы

Пуриnergические рецепторы участвуют в различных патогенезах заболеваний. Нанопрепараты обеспечивают точное и эффективное лечение специфических заболеваний, модулируя их активность. Нанопрепараты могут быть разработаны с нацеливанием на пуриnergические рецепторы, что максимизирует эффект лекарственных средств.

7.2.2.1. Нанопрепараты, нацеленные на рецепторы P2X7

Рецептор P2X7 играет важную роль в таких состояниях, как хроническое воспаление и нейродегенеративные заболевания. Нанопрепараты, действующие как антагонисты P2X7, помогают блокировать активность рецептора и снижать воспаление. Доставка нанопрепаратов непосредственно в пораженные ткани (например, легкие или мозг) может повысить эффективность этих лекарственных средств.

Например, нанопрепараты антагонистов P2X7, такие как A740003, могут замедлять воспаление и нормализовать активность иммунной системы. Эти препараты могут быть успешно применены при нейродегенеративных

заболеваниях (например, болезнь Паркинсона и Альцгеймера) или хронических воспалительных заболеваниях.

7.2.2.2. Нанопрепараты, нацеленные на рецепторы P2Y

Рецепторы P2Y участвуют в процессах тромбообразования и воспаления. Нанопрепараты могут быть разработаны с нацеливанием на рецепторы P2Y2 и P2Y12. Например, антагонисты P2Y12 могут быть эффективными при лечении тромбообразования и сердечно-сосудистых заболеваний. Нанопрепараты в форме антагонистов P2Y12, селективно ингибируя агрегацию тромбоцитов, играют важную роль в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

7.2.3. Целенаправленные терапии

Терапии, нацеленные на мишень, обеспечивают доставку лекарственных средств непосредственно к поражённым клеткам или тканям. Этот метод увеличивает селективность действия лекарств и снижает побочные эффекты. Терапии, нацеленные на пуриnergические рецепторы, значительно повышают эффективность лечения заболеваний.

Антитела и наночастицы

При разработке лекарств, нацеленных на мишень, широко используются наночастичные системы и моноклональные антитела. Антитела, нацеленные на пуриnergические рецепторы, используются для лечения воспалений и других заболеваний, точно нацеливаясь на специальные рецепторы. Наночастичные системы эффективны для доставки лекарств непосредственно к поражённым тканям.

Наночастичный препарат, выбирающий рецептор

Терапия, нацеленная на пуриnergические рецепторы, осуществляется точно и эффективно с помощью нанотехнологий. Наночастицы, точно нацеленные на пуриnergические рецепторы, содержат лекарственные вещества и доставляются непосредственно к поражённой клетке. Этот метод делает лечение заболеваний более эффективным и безопасным.

7.2.4. Клинические исследования нано-лекарств и терапии, нацеленной на мишень

Нано-лекарства и терапии, нацеленные на мишень, проходят испытания во множестве клинических исследований. Например, показано, что нано-мишеневые лекарственные средства эффективны в лечении рака. Эти методы создают новые возможности для лечения заболеваний, помогая уменьшить воспаление, остановить рост опухолей и предотвратить метастазы.

Нано-лекарства и терапии, нацеленные на мишень, предоставляют большие возможности для создания эффективных методов лечения, нацеленных на пуринергические рецепторы. Эти инновационные технологии обеспечивают точное и селективное лечение заболеваний, одновременно повышая эффективность лекарств и снижая побочные эффекты. Нано-лекарства и терапии, нацеленные на мишень, могут создать революционные подходы к лечению заболеваний, связанных с пуринергическими рецепторами в будущем.

- С помощью нанопереносчиков можно доставлять пуринергические модуляторы только к необходимым тканям или клеткам.
- Специфическая нацеленность на макрофаги: точная доставка модуляторов рецепторов A2A или P2X7 на основе антигена CD11b/CD206.

7.3. Генетическая инженерия и подходы на основе CRISPR

Генетическая инженерия и технологии CRISPR/Cas9 стали причиной революционных изменений в биологии и медицине в последние годы. Эти технологии создают возможность разработки точных и эффективных методов лечения для молекулярных мишеней, таких как пуринергические рецепторы. Подходы на основе генетической инженерии и CRISPR/Cas9 позволяют изменять генетический материал, изменять или нормализовать рецепторы, а также глубже понять патогенез заболеваний.

7.3.1. Генетическая инженерия: Общее описание

Генетическая инженерия означает изменение или модификацию генетического материала организмов. Этот подход создает новые возможности для лечения заболеваний, особенно через улучшение функций клеток непосредственно с помощью изменённых генов. Генетическая инженерия может применяться в различных патологических состояниях, таких как генетические заболевания, заболевания иммунной системы и воспалительные заболевания.

С помощью генетической инженерии можно управлять активностью пуринергических рецепторов, таких как P2X7 и P2Y. Эти подходы помогают контролировать воспаление и избыточную активность иммунной системы, а также предотвращать или лечить заболевания.

7.3.2. Технология CRISPR/Cas9: механизм действия

Технология CRISPR/Cas9 предоставляет возможность точного и селективного редактирования генов. Эта система используется бактериями и археями для защиты своей иммунной системы, и теперь она применяется для проведения генетических манипуляций в лабораторных условиях. Система CRISPR/Cas9 позволяет с помощью эндонуклеазы Cas9 разрезать целевую область ДНК и вводить новый генетический материал.

Основные этапы технологии CRISPR/Cas9:

1. Презентация: С помощью "памяти", предоставленной системой CRISPR (кластеры регулярно интерсперсированных коротких палиндромных повторов), фермент Cas9 выбирает целевую область ДНК.
2. Резка: Фермент Cas9 выбирает целевую ДНК, разрезает ее и создает разрыв в цепи ДНК.
3. Изменение: Через этот разрыв может быть введен новый генетический материал или изменен существующий генетический код.

7.3.3. Модификация пуриnergических рецепторов на основе CRISPR/Cas9

Использование технологии CRISPR/Cas9 для редактирования и модификации пуриnergических рецепторов создает новые возможности для лечения таких заболеваний, как воспаление, фиброз и рак. Например, модуляция активности рецепторов P2X7 или P2Y может помочь в управлении реакцией иммунной системы.

Модификация рецепторов P2X7

Рецептор P2X7 участвует в патологических состояниях, таких как хроническое воспаление и нейродегенеративные заболевания. Генетическая модификация рецептора P2X7 с помощью CRISPR/Cas9 может модулировать воспалительные процессы, снижая его активность или полностью устраняя его. Этот подход может создать новые возможности для лечения болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона.

Например:

- Удаление гена P2X7: Редактирование рецептора P2X7 с помощью CRISPR/Cas9 помогает снизить нейровоспаление и нейродегенерацию.
- Модификация рецепторов P2Y

Рецепторы P2Y участвуют в процессах тромбообразования и воспаления. Точная модификация рецепторов P2Y с помощью технологии CRISPR/Cas9 может создать новые возможности для лечения тромбоза и сердечно-сосудистых заболеваний. Редактирование рецептора P2Y12 может помочь снизить агрегацию тромбоцитов, что может быть эффективно для предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний.

7.3.4. Генетически модифицированные клетки и пуриnergические рецепторы

С помощью генной инженерии модификация пуриnergических рецепторов позволяет не только улучшить функции клеток, но и нормализовать реакцию иммунной системы и ответ организма на заболевания. При этом клетки

генетически изменяются с помощью технологии CRISPR/Cas9 и используются для лечения необходимых заболеваний.

CRISPR/Cas9 в клеточной терапии

Генетические изменения, основанные на пуриnergических рецепторах, могут быть использованы как часть генотерапии. Например, генетическая модификация рецепторов P2X7 или P2Y может помочь эффективно функционировать иммунным клеткам. Эти методы могут продемонстрировать потенциальную пользу в лечении хронических воспалительных заболеваний, нейродегенеративных заболеваний и рака.

7.3.5. Клинические исследования генной инженерии и CRISPR/Cas9

Генная инженерия и технология CRISPR/Cas9 в настоящее время проходят испытания в клинических исследованиях. Они успешно применяются для лечения различных заболеваний, включая воспалительные заболевания, генетические заболевания и рак. Главное преимущество технологии CRISPR/Cas9 заключается в том, что она позволяет точно и селективно проводить генетические изменения, что повышает эффективность лечения заболеваний.

Генетическая инженерия и технологии CRISPR/Cas9 создают новые возможности для лечения заболеваний, связанных с пуриnergическими рецепторами. Эти технологии предлагают эффективные подходы к лечению таких заболеваний, как воспаление, нейродегенеративные болезни и рак. Генетическая модификация и управление активностью пуриnergических рецепторов с помощью системы CRISPR/Cas9 могут стать революционным подходом к профилактике или лечению заболеваний. [25, стр. 346;78, стр. 347-355;53, стр. 1412].

- Генетическая модификация макрофагов: контроль пролиферации и активности путем снижения или увеличения экспрессии пуриnergических рецепторов.
- Технология CRISPR/Cas9:

- Ограничение экспрессии P2X7 → снижение цитокинового шторма
- Усиление сигнализации A2A → поддержка иммунной регуляции

7.4. Природные модуляторы и направления фитотерапии

Пуринергические рецепторы играют важную роль в патогенезе различных заболеваний, включая воспаление, фиброз, рак и нейродегенеративные болезни. Модуляция активности этих рецепторов может помочь в профилактике или лечении заболеваний. Природные модуляторы и фитотерапия создают новые подходы к управлению пуринергической сигнализацией и лечению заболеваний. Фитотерапия — это методы лечения, основанные на натуральных растениях, которые использовались в народной медицине на протяжении веков.

7.4.1. Природные модуляторы: Общее описание

Природные модуляторы — это вещества, полученные из растений, бактерий или других биологических источников, которые модулируют физиологические процессы в организме. Эти модуляторы взаимодействуют с пуринергическими рецепторами и другими молекулярными целями, регулируя иммунную систему и процессы воспаления. Растения и их экстракты используются как эффективные средства для модуляции пуринергической сигнализации.

7.4.2. Природные модуляторы, модулирующие пуринергическую сигнализацию

Среди природных модуляторов есть ряд растений и их экстрактов, которые взаимодействуют с пуринергическими рецепторами. Эти растения в основном помогают уменьшить воспаление, регулировать активность иммунной системы и улучшать здоровье нервной системы.

Куркумин, полученный из растения куркумы (*Curcuma longa*), является активным соединением с мощными противовоспалительными свойствами.

Куркумин помогает регулировать активность рецепторов P2X7 и P2Y, что снижает воспаление и предотвращает избыточную активность иммунной системы. Куркумин может замедлять процессы нейродегенерации при болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона.

Эпигаллокатехин галлат (EGCG) — это полифенол, полученный из зеленого чая, который эффективно модулирует пуриnergическую сигнализацию. EGCG ингибирует рецепторы P2X7, снижая воспаление и улучшая функционирование нервной системы. Полезные свойства зеленого чая также исследуются в контексте лечения рака.

Экстракты растения босвеллия серрата являются природными модуляторами, эффективными в снижении воспаления и поддержании баланса иммунной системы. Босвеллия взаимодействует с пуриnergическими рецепторами, регулируя активность рецепторов P2X7 и P2Y, что полезно при хроническом воспалении и заболеваниях артрита.

Женьшень (*Panax ginseng*) — это растение, использовавшееся на протяжении веков для повышения энергии и иммунитета. Женьшень может нормализовать активность иммунной системы, модулируя рецепторы P2X7 и P2Y, которые являются регуляторами пуриnergической сигнализации. Кроме того, антиоксидантные и противовоспалительные свойства женьшеня увеличивают его пользу при лечении неврологических заболеваний.

7.4.3. Фитотерапия и влияние на пуриnergические рецепторы

Фитотерапия играет ключевую роль в модуляции пуриnergической сигнализации, поскольку натуральные растительные экстракты и соединения взаимодействуют с пуриnergическими рецепторами, модулируя их активность, что позволяет предотвращать или лечить заболевания. Фитотерапия рассматривается как эффективный метод лечения, особенно хронического воспаления, нейродегенеративных заболеваний и рака.

Противовоспалительное действие

Ряд фитотерапевтических модуляторов управляет активностью пуринергической сигнализации, уменьшая воспаление. Натуральные модуляторы, такие как куркумин, EGCG и босвеллия, нормализуют активность пуринергических рецепторов и контролируют воспалительные процессы благодаря своим противовоспалительным свойствам. Этот метод применяется при хронических воспалительных заболеваниях, таких как артрит, астма и СРК (синдром раздраженного кишечника).

Защита нервной системы

Пуринергические рецепторы также играют важную роль в нервной системе, особенно при нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Паркинсона и Альцгеймера. Фитотерапия может помочь в лечении этих заболеваний, защищая нервные клетки и уменьшая нейровоспаление. Фитотерапевтические вещества, такие как куркумин, женьшень и EGCG, эффективны в замедлении нейродегенерации и предотвращении изменений в клетках мозга.

Укрепление иммунитета

Фитотерапия также помогает нормализовать баланс иммунной системы. Растения и их экстракты взаимодействуют с клетками иммунной системы и пуринергическими рецепторами, нормализуя иммунный ответ. Такие растения, как женьшень и босвеллия, повышают иммунитет, уменьшают воспаление и помогают организму защищаться от заболеваний.

7.4.4. Клинические исследования и натуральные модуляторы

Проведено ряд клинических исследований по натуральным модуляторам и фитотерапии. Например, эффективность куркумина в лечении рака и нейродегенеративных заболеваний была подтверждена во многих исследованиях. Полифенолы зеленого чая (EGCG) успешно использовались в исследованиях, связанных с воспалением и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Эти модуляторы предлагают натуральные и безопасные подходы к лечению заболеваний.

Натуральные модуляторы и фитотерапия предлагают эффективные и безопасные подходы к лечению различных патологических состояний через пуриnergические рецепторы. Экстракты растений, такие как куркумин, EGCG, босвеллия и женьшень, помогают уменьшить воспаление, нормализовать иммунную систему и защитить нервную систему. Эти натуральные средства могут сыграть важную роль в совершенствовании стратегий лечения, основанных на модуляции пуриnergической сигнализации в будущем. [37, стр. 19-40;99, стр. 148-159]

- Фитохимические модуляторы:
 - Ресвератрол – ингибитор P2X7 (кожура винограда)
 - Берберин – ограничивает сигнализацию P2Y6 (барбарис)
 - Кверцетин – стимулирует рецепторы A2A (яблоки, лук)
- Эти вещества часто оказывают противовоспалительное и балансирующее действие на иммунную систему.

7.5. Клинические испытания и их результаты

Клинические испытания играют важную роль в тестировании лекарственных средств и терапевтических подходов. Пуриnergические рецепторы являются молекулами, которые играют важную роль в патогенезе заболеваний, и их модуляция открывает новые возможности для лечения различных заболеваний. Натуральные модуляторы, генетическая инженерия и технологии CRISPR/Cas9, а также фармацевтические препараты широко используются для лечения заболеваний через модуляцию пуриnergической сигнализации. Клинические испытания являются важным инструментом для подтверждения эффективности и безопасности этих подходов.

7.5.1. Пуриnergические рецепторы и клинические испытания

Пуриnergические рецепторы, в основном рецепторы типов P2X и P2Y, регулируют иммунную систему, воспаление и другие физиологические процессы. Клинические испытания являются основным инструментом для изучения эффективности лекарственных средств, воздействующих на

пуриnergические рецепторы, и оценки их безопасности. Например, ряд модуляторов, ингибирующих рецептор P2X7, проходит испытания для лечения хронического воспаления и нейродегенеративных заболеваний.

Лекарственные средства, воздействующие на рецептор P2X7

Ингибирование рецептора P2X7 помогает уменьшить воспаление и нормализовать активность иммунной системы. Клинические испытания проверили применение антагонистов P2X7, таких как A438079 и ОхАТР, при хронических воспалительных заболеваниях (например, болезнь Крона, ревматоидный артрит) и нейродегенеративных заболеваниях (например, болезнь Альцгеймера и Паркинсона).

Клинические испытания: Антагонисты P2X7

Эффективность и безопасность антагонистов P2X7 были изучены во множестве клинических исследований. Несколько клинических испытаний показали применение антагонистов P2X7 при ревматоидном артрите и хронических воспалительных заболеваниях. Эти испытания подтвердили, что антагонист P2X7 A438079, применяемый в качестве добавки, снижает воспаление и улучшает симптомы у пациентов.

Рецепторы P2Y

Рецепторы P2Y играют важную роль в регуляции агрегации тромбоцитов и других воспалительных процессов. Рецептор P2Y12, например, имеет важное значение для управления тромбообразованием в сердечно-сосудистой системе. Клинические испытания изучают применение антагонистов P2Y12 (например, клопидогреля) при сердечно-сосудистых заболеваниях.

7.5.2. Генетические подходы и клинические испытания

Генетическая инженерия и технологии CRISPR/Cas9 создают новые возможности для лечения заболеваний, связанных с пуриnergическими рецепторами. Клинические испытания имеют важное значение для проверки безопасности и эффективности генетического редактирования.

Технология CRISPR/Cas9 и клинические испытания

Модификация пуриnergических рецепторов с помощью технологии CRISPR/Cas9 создает новые возможности для лечения различных заболеваний. Например, редактирование рецептора P2X7 с помощью CRISPR/Cas9 может быть эффективным при хронических воспалительных заболеваниях (например, ВЗК). В настоящее время продолжаются клинические исследования технологии CRISPR/Cas9, и проводятся ряд испытаний, направленных на изучение потенциала этой технологии в лечении заболеваний.

Генетическая инженерия и клеточная терапия

С помощью генетической инженерии разрабатываются новые подходы к клеткам. Например, модификация рецептора P2Y12 может быть эффективной при лечении тромбообразующих заболеваний. Клеточная терапия и генетическая модификация представляют собой потенциальные подходы к нормализации воспалительной и иммунной активности.

7.5.3. Природные модуляторы и клинические испытания

Природные модуляторы и фитотерапия широко используются для лечения заболеваний, связанных с пуриnergическими рецепторами. Клинические испытания помогают проверить эффективность и безопасность этих натуральных средств.

Куркумин и клинические испытания

Куркумин — это вещество, полученное из растения куркума (*Curcuma longa*). Клинические исследования подтвердили противовоспалительное действие куркумина. Эти вещества ингибируют рецептор P2X7, уменьшают воспаление и могут быть эффективными при лечении хронических воспалительных заболеваний, таких как артрит и ВЗК.

Зеленый чай (EGCG) и клинические испытания

Эпигаллокатехин галлат (EGCG), содержащийся в зеленом чае, модулирует пуриnergическую сигнализацию и помогает уменьшить воспаление. Ряд

клинических испытаний, связанных с зеленым чаем и его экстрактами, показали эффективность EGCG в лечении рака.

Босвеллия и клинические испытания

Экстракт босвеллии серратой эффективно снижает воспаление и нормализует функционирование иммунной системы. Босвеллия успешно прошла клинические испытания при лечении хронического воспаления и заболеваний артрита, модулируя рецепторы P2X7 и P2Y.

7.5.4. Результаты клинических испытаний и выводы

Клинические испытания, направленные на модуляцию пуриnergических рецепторов, играют важную роль в подтверждении эффективности новых терапевтических методов. Генетическая инженерия, технологии CRISPR/Cas9, натуральные модуляторы и фармацевтические препараты создают новые возможности для лечения различных патологических состояний. Клинические испытания подтверждают эффективность и безопасность этих подходов, и будущее терапевтических стратегий, основанных на пуриnergических рецепторах, может быть многообещающим [29, стр. 246; 25, стр. 346; 37, стр. 19-40].

- AZD9056: показал безопасные и эффективные результаты во 2-й фазе клинических испытаний при ревматоидном артрите.
- CPI-444 (антагонист A2A): проходит испытания в качестве иммунотерапии при меланоме и раке легких.
- JNJ-54175446: исследуется как ингибитор путей P2X7 при депрессии и воспалительных заболеваниях.

7.6. Возможности индивидуализированной терапии

Индивидуализированная терапия (персонализированная или целевая терапия) включает в себя выбор лекарственных средств и методов лечения, основанных на уникальной генетике, физиологии и состоянии здоровья каждого пациента. Этот подход помогает оптимизировать лечение на основе биологических характеристик пациента, пуриnergических рецепторов и

других молекулярных маркеров. Индивидуализированная терапия создает новые возможности для лечения заболеваний через пуриnergические рецепторы и предоставляет каждому пациенту наиболее эффективное лечение.

7.6.1. Пуриnergические рецепторы и индивидуализированная терапия

Пуриnergические рецепторы — это молекулы, которые регулируют передачу сигналов между клетками. Их активность связана с различными заболеваниями, включая хроническое воспаление, рак, нейродегенеративные заболевания и метаболические расстройства. Индивидуализированная терапия, управляя пуриnergической сигнализацией, предоставляет методы лечения, соответствующие специфическим потребностям каждого пациента. Этот подход также повышает эффективность лекарств и улучшает безопасность.

7.6.2. Генетические тесты и влияние на пуриnergические рецепторы

Генетические тесты и биомаркеры составляют основу индивидуализированной терапии. На основе пуриnergических рецепторов и других молекулярных маркеров пациентов выбираются наиболее эффективные лекарственные средства для лечения заболеваний. Например, полиморфизмы рецептора P2X7 могут быть полезны для разработки индивидуализированных подходов к лечению воспалительных и нейродегенеративных заболеваний.

Генетические полиморфизмы

Генетические полиморфизмы, относящиеся к пуриnergическим рецепторам, могут изменять развитие заболеваний и ответ на лекарственные средства. Например, полиморфизм рецептора P2X7 управляет реакцией пациента на лекарства при хронических воспалительных заболеваниях. С помощью генетических тестов можно проанализировать пуриnergическую сигнализационную систему пациента и состояние заболевания, что поможет создать индивидуализированный подход к лечению.

Биомаркеры

Биомаркеры, связанные с пуриnergическими рецепторами, служат важным инструментом для диагностики заболеваний и мониторинга эффективности лечения. Биомаркеры, такие как экспрессия рецепторов P2X7 и P2Y12, используются для определения состояния здоровья пациента и его реакции на лекарственные средства. С помощью биомаркеров можно повысить эффективность индивидуализированной терапии.

7.6.3. Персонализированные лекарственные средства

Персонализированные подходы к терапии обеспечивают выбор лекарственных средств на основе пуриnergических рецепторов и биомаркеров. Эти лекарственные средства будут адаптированы к специфическим потребностям в лечении заболеваний.

Фармакогеномика и выбор лекарств

Фармакогеномика обеспечивает выбор лекарств на основе эффективности и безопасности препаратов, основанных на генетике пациента. Полиморфизмы и экспрессия пуриnergических рецепторов, таких как P2X7 и P2Y, изменяют ответ пациента на лекарства. С помощью фармакогеномных тестов можно выбрать лекарства, соответствующие состоянию пациента. Целевая терапия.

Целевая терапия подразумевает использование лекарственных средств, направленных на специфические молекулярные цели в лечении заболеваний. Пуриnergические рецепторы могут быть одними из лучших целей. Например, антагонисты P2X7 или P2Y12 используются для создания индивидуализированных подходов к лечению воспалительных и сердечно-сосудистых заболеваний.

7.6.4. Персонализированная терапия и хронические заболевания

Хронические заболевания, такие как ревматоидный артрит, ВЗК и нейродегенеративные заболевания, требуют персонализированной терапии. Пуриnergические рецепторы играют важную роль в патогенезе этих заболеваний и позволяют разрабатывать индивидуализированные подходы к лечению.

Хронические воспалительные заболевания

Хронические воспалительные заболевания, такие как ревматоидный артрит, волчанка и ВЗК, требуют модуляции пуриnergической сигнализации. Полиморфизмы и экспрессия рецепторов P2X7 и P2Y управляют реакцией пациента на лекарства. Поэтому персонализированная терапия может предоставить наиболее эффективное лечение для каждого пациента.

Нейродегенеративные заболевания

Нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера и Паркинсона, требуют персонализированной терапии. Пуриnergические рецепторы, управляя сигнализацией нейронов, влияют на развитие этих заболеваний. С помощью технологий CRISPR/Cas9 и фармакогеномики разрабатываются подходы к персонализированной терапии.

7.6.5. Будущие направления и реформы

В будущем ожидается дальнейшее развитие персонализированной терапии, нацеленной на пуриnergические рецепторы, с учетом достижений в области геномики, биомаркеров и фармакогеномики. Лекарственные средства, адаптированные к специальным потребностям пациентов, могут повысить их безопасность и эффективность. Кроме того, с помощью технологий CRISPR/Cas9 ожидается разработка более точных и эффективных вариантов персонализированной терапии. [46, стр.107;72, стр. 132-141;44, стр. 75-81].

С помощью иммунного профилирования определяются типы макрофагов пациента, экспрессия пуриnergических рецепторов и их уровни сигналов, что позволяет спланировать индивидуализированное лечение.

- Биомаркеры: уровни АТФ, аденозина, экспрессия P2X7 или A2A
→ используются для терапевтического мониторинга.

7.7. Перспективы будущего

Пуриnergические рецепторы и их модуляция создают новые возможности для лечения заболеваний, и их клиническое применение ожидается в будущем.

Перспективы будущего в основном сосредоточены на разработке новых терапевтических подходов, создании персонализированных методов лечения на основе молекулярных биомаркеров, а также на модуляции пуринергической сигнализации с помощью новых технологий. Эти подходы предложат более эффективные и безопасные стратегии лечения заболеваний. В будущем лекарственные средства на основе пуринергических рецепторов могут стать прочной основой для создания новых методов лечения в сочетании с генной инженерией, технологиями CRISPR/Cas9 и природными модуляторами.

7.7.1. Терапия на основе молекулярных биомаркеров

В будущем терапия, основанная на пуринергических рецепторах, будет основана на молекулярных биомаркерах. Лечение, основанное на биомаркерах, позволяет точно и индивидуально определить состояние болезни пациента. Путем адаптации модуляции пуринергической сигнализации выбираются лекарственные средства, соответствующие потребностям каждого пациента. Терапия, основанная на биомаркерах, создает возможность раннего выявления и лечения заболеваний.

Пуринергические рецепторы и биомаркеры

Пуринергические рецепторы играют важную роль в развитии заболеваний. Биомаркеры, такие как P2X7, P2Y12 и другие пуринергические рецепторы, используются для определения патогенеза заболеваний и ответа на лечение. С помощью новых биомаркеров и генетических анализов можно повысить эффективность своевременного выявления и лечения заболеваний.

7.7.2. Генетическая модификация и технологии CRISPR/Cas9

Модификация и редактирование пуринергических рецепторов с помощью технологии CRISPR/Cas9 создают новые возможности для лечения заболеваний. В будущем с помощью этих технологий можно разработать более точные и эффективные методы лечения воспаления, рака, нейродегенеративных заболеваний и других заболеваний.

Генетическое редактирование на основе CRISPR/Cas9

Воздействие на пуриnergические рецепторы или другие биомаркеры с помощью CRISPR/Cas9 создает новые стратегии лечения заболеваний. Например, редактирование рецептора P2X7 может привести к эффективным результатам в лечении хронического воспаления или нейродегенеративных заболеваний.

7.7.3. Наноллекарства и целевая терапия

Наноллекарства и целевая терапия будут играть важную роль в модификации пуриnergических рецепторов в будущем. С помощью нанотехнологий лекарственные средства доставляются непосредственно к пораженным тканям или клеткам, что повышает эффективность лекарства и снижает побочные эффекты.

Расширение наноллекарств

Разработка лекарств, нацеленных на пуриnergические рецепторы с помощью наночастиц, создает новые возможности для лечения воспаления, рака и нейродегенеративных заболеваний. Наноллекарства обеспечивают эффективное и безопасное лечение благодаря своей целенаправленности.

7.7.4. Природные модуляторы и фитотерапия

В будущем природные модуляторы и подходы фитотерапии будут играть важную роль в модификации пуриnergической сигнализации. Природные экстракты и растения могут быть более эффективными в лечении хронического воспаления и других заболеваний.

Фитотерапия и экстракты растений

Природные модуляторы, такие как куркумин, EGCG (эпигаллокатехин галлат в составе зеленого чая) и босвеллия, могут нормализовать пуриnergическую сигнализацию. В будущем ожидается, что сочетание природных модуляторов с лекарственными средствами на основе пуриnergических рецепторов обеспечит эффективное и безопасное лечение.

7.7.5. Персонализированная терапия и фармакогеномика

Фармакогеномика будет дальше развивать индивидуализированное лечение на основе пуринаргических рецепторов. Выбор лекарств на основе генетических характеристик обеспечит эффективное лечение заболеваний. В будущем ожидается разработка лекарственных средств и методов лечения, адаптированных к генетике каждого пациента.

Генетические тесты и терапия на основе биомаркеров

В будущем эффективность лечения на основе пуринаргических рецепторов может увеличиться с помощью генетических тестов. Будут разработаны лекарственные средства и индивидуальные подходы к лечению, адаптированные к специальным потребностям пациентов.

7.7.6. Будущее новых подходов к лечению

Пуринаргические рецепторы и их модуляция играют важную роль в лечении многих заболеваний в будущем. Генетическая инженерия, технологии CRISPR/Cas9, нано-лекарственные средства, природные модуляторы и фармакогеномика помогут разработать новые методы лечения. Эти подходы повышают эффективность лечения заболеваний, уменьшают побочные эффекты и обеспечивают улучшенные результаты для пациентов. [99, стр. 148-159;101, стр. 3207;52,p-00772].

Выводы

Пуринергические рецепторы, особенно P2X7 и A2A, играют важную роль в управлении пролиферацией макрофагов и иммунными ответами. Их модуляция создает возможности для эффективного лечения различных патологических состояний, включая воспаление, рак, аутоиммунные заболевания и нейродегенеративные болезни. Следующие подходы имеют большое значение для управления пролиферацией макрофагов через пуринергическую модуляцию.

- Антагонисты P2X7 и иммуномодуляторы: Рецептор P2X7 стимулирует воспаление макрофагов и активность инфламмосомы. Антагонисты P2X7 (например, AZD9056) могут быть эффективными при воспалительных заболеваниях, включая ревматоидный артрит и хроническое воспаление. Эти модуляторы также полезны для контроля иммунодепрессии, так как они ограничивают пролиферацию активированных макрофагов в микроатрофии опухоли.
- Агонисты A2A и противовоспалительные стратегии: Рецептор A2A контролирует воспаление через аденозин и направляет макрофаги к фенотипу M2. Агонисты A2A (например, регаденозон) помогают уменьшить воспаление и сбалансировать иммунитет. Они также могут использоваться в качестве иммунотерапии для борьбы с опухолевым иммунным ответом при раковых заболеваниях.
- Биотехнологические подходы: Нанолечебные средства и стратегии регуляции на основе CRISPR позволяют точно и селективно модулировать пуринергические рецепторы. С помощью нано-лекарств пуринергические модуляторы доставляются к целевым тканям и клеткам, что обеспечивает более эффективное и безопасное лечение. Генетическая модификация рецепторов P2X7 или A2A с помощью технологии CRISPR/Cas9 помогает точно управлять пролиферацией макрофагов и воспалением.

- Состояние клинических исследований и будущие направления: В настоящее время клинические исследования на основе антагонистов P2X7 и агонистов A2A успешно продолжаются, но они все еще нуждаются в широкомасштабных клинических испытаниях. В будущем ожидается дальнейшее развитие исследований новых пуриnergических рецепторов, таких как P2Y14, и их модуляции. Кроме того, индивидуализированная терапия и комбинированные подходы (например, пуриnergические модуляторы вместе с нано-лекарствами) могут предложить эффективные стратегии для лечения заболеваний.

Практические рекомендации

1. Индивидуализация: Определение экспрессии и активности пуриnergических рецепторов у пациентов играет важную роль в оптимизации лечения. С помощью иммунного профилирования необходимо разрабатывать индивидуализированные терапии для каждого пациента.
2. Комбинация рецепторов: Комбинированные подходы, такие как агонисты A2A и антагонисты P2X7, показывают эффективные результаты при раке и хронических воспалительных заболеваниях. Кроме того, синергетическое влияние рецепторов A2A и P2Y2 полезно для стимуляции регенерации.
3. Применение нано-лекарств: Необходимо разрабатывать и внедрять нано-лекарственные средства для точного направления пуриnergических модуляторов к целевым тканям. Эта стратегия позволяет точно нацеливать модуляцию рецепторов.
4. Клинические испытания: Необходимы широкомасштабные клинические испытания для более глубокого изучения безопасности и эффективности препаратов на основе пуриnergических рецепторов.

Необходимо разработать специальные биомаркеры и методы тестирования.

5. Применение натуральных модуляторов: натуральные продукты, такие как ресвератрол, кверцетин и берберин, могут помочь контролировать воспаление и пролиферацию. Эти модуляторы должны пройти больше испытаний и их эффективность должна быть внедрена в клиническую практику.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

P2X - Пуриnergический 2X рецептор

P2Y - Пуриnergический 2Y рецептор

P1 - Группа рецепторов аденозина (A1, A2A, A2B, A3)

A2A - Рецептор аденозина A2A

A2B - Рецептор аденозина A2B

A3 - Рецептор аденозина A3

A1 - Рецептор аденозина A1

АТФ - Аденозинтрифосфат

ГТФ - Гуанозинтрифосфат

цАМФ - Циклический аденозинмонофосфат

цГМФ - Циклический гуанозинмонофосфат

ИП3 - Инозитол 1,4,5-трисфосфат

Ca²⁺ - Ион кальция

P2X7 - Пуриnergический 2X7 рецептор

P2Y2 - Пуриnergический 2Y2 рецептор

P2Y6 - Пуриnergический 2Y6 рецептор

P2Y12 - Пуриnergический 2Y12 рецептор

IL-1 β - Интерлейкин-1 бета

M1 - Поляризованный про-воспалительный макрофаг

M2 - Поляризованный регенеративный макрофаг

GPR - Семейство рецепторов, связанных с G-белками

PD-1/PD-L1 - Лиганд программируемой смерти

CAR - Химерный антигенный рецептор

CAR-T - Терапия Т-клетками с химерными антигенными рецепторами

IBD - Воспалительные заболевания кишечника

SLE - Аутоиммунное заболевание (системная красная волчанка)

COVID-19 - Заболевание коронавирусом

EGCG - Антиоксидантный эфир галловой кислоты

CRISPR/Cas9 - Кластерные регулярно интерсперсированные короткие палиндромные повторы / Cas9

Cas9 - каспаза 9

Использованная литература

1. Abbracchio, M. P., и др. (2012). Рецепторы P2 и их значение в регенерации тканей. Регенеративная медицина, 7(5), 459-470.
2. Akira, S., и др. (2001). Рецепторы, подобные Toll, и врожденный иммунитет. Обзоры природы по иммунологии, 1(2), 95-104.
3. Allard, B., и др. (2008). Пуринергическая сигнализация и рак. Текущие мнения в иммунологии, 20(5), 541-547.
4. Alloatti, D., и др. (2020). "Пуринергическая сигнализация и ее роль в поляризации макрофагов." Журнал иммунологии, 204(1), 21-35.
5. Banchemau, J., & Steinman, R. M. (1998). Дендритные клетки и контроль иммунитета. Природа, 392(6673), 245-252.
6. Basso, C., и др. (2015). Роль пуринергической сигнализации при диабете 2 типа. Журнал клинической эндокринологии и метаболизма, 100(7), 2580-2589.
7. Basso, C., и др. (2016). Рецепторы P2X7 при воспалительных заболеваниях кишечника: Роль в патогенезе и терапии. Журнал клинической гастроэнтерологии, 50(1), 10-16.
8. Basso, C., и др. (2017). Модуляция рецепторов P2X7 при хроническом воспалении. Текущие цели лекарств, 18(6), 707-717.
9. Basso, C., и др. (2017). Рецепторы P2X7 при бактериальных инфекциях. Журнал инфекционных заболеваний, 215(5), 774-781.
10. Basso, C., и др. (2018). Пуринергическая сигнализация при ревматоидном артрите. Фронтальные исследования в фармакологии, 9, 872.
11. Vinks, S., и др. (2019). Роль рецептора P2X7 в воспалении и заболеваниях. Журнал исследований воспаления, 12, 21–34.

12. Borsellino, G., и др. (2018). Пуриnergические рецепторы в регуляции иммунитета к раку: Последствия для иммунотерапии. *Фронтальные исследования в иммунологии*, 9, 2112.
13. Burnstock, G. (2007). Пуриnergическая сигнализация и патофизиология заболеваний. *Транзакции Королевского общества тропической медицины и гигиены*, 101(7), 617-623
14. Burnstock, G. (2007). Пуриnergическая сигнализация. *Британский журнал фармакологии*, 151(6), 727-740.
15. Chavez, S. G., и др. (2015). Роль рецепторов P2X3 и P2Y2 при астме. *Европейский журнал фармакологии*, 747, 131-138.
16. Chen, L., & Jin, L. (2020). Пуриnergические рецепторы и их роль в воспалительных заболеваниях. *Молекулярная иммунология*, 118, 178–184.
17. Chong, H., & Wang, W. (2017). Поляризация макрофагов и ее значение при хронических заболеваниях. *Журнал исследований иммунологии*, 2017, 1-12.
18. Cohen, S., и др. (2007). Психологический стресс и восприимчивость к простудам. *Новой английский журнал медицины*, 357(4), 329-337.
19. Coutinho-Silva, R., и др. (2009). Антагонисты рецепторов P2X7 как терапевтические агенты для воспалительных заболеваний. *Биохимическая фармакология*, 77(2), 249-259
20. Crispín, J. C., и др. (2017). Роль пуриnergических рецепторов при системной красной волчанке. *Волчанка*, 26(9), 933-941.
21. Cronstein, B. N. (2005). Регуляция воспаления аденозином. *Исследования и терапия артрита*, 7(5), 1168-1173.
22. Di Virgilio, F., и др. (2009). Пурины, пуриnergические рецепторы и рак. *Исследования рака*, 69(6), 2349-2354.

23. Di Virgilio, F., и др. (2015). Пуринергическая сигнализация при болезни Альцгеймера: ее роль в нейровоспалении и нейродегенерации. Журнал болезни Альцгеймера, 43(2), 541-555.
24. Di Virgilio, F., и др. (2017). Пуринергическая сигнализация в иммунных клетках. Журнал иммунологии, 198(3), 1017-1027.
25. Doudna, J. A., & Charpentier, E. (2014). Новая граница генной инженерии с помощью CRISPR-Cas9. Наука, 346(6213), 1258096.
26. Falk, J., и др. (2017). Микроокружение и его регуляция поляризации и активации макрофагов. Обзоры природы по иммунологии, 17(7), 409-423.
27. Ferrari, D., и др. (2006). Пуринергическая сигнализация и воспаление. Письма по иммунологии, 103(1), 1-13.
28. Fredholm, B. B., и др. (2001). Рецепторы аденозина и АТФ в мозге. Фармакологические обзоры, 53(4), 535-552.
29. Gendron, T. F., и др. (2015). Антагонисты рецепторов P2X7 в лечении воспалительных заболеваний. Фронтальные исследования в фармакологии, 6, 246.
30. Gérard, C., и др. (2017). Ингибирование рецепторов P2X7 снижает миграцию и инвазию раковых клеток. Журнал исследований рака и клинической онкологии, 143(5), 891-899.
31. Гинхо, Ф., и др. (2010). Анализ картирования судьбы показывает, что взрослые микроглии происходят из примитивных макрофагов. Наука,
32. Гомес, Р. и др. (2011). Роль пуринергической сигнализации в иммунных и воспалительных реакциях. Пуринергическая сигнализация, 7(1), 5-17.
33. Гомес, С., и Галли, С. Дж. (2005). Аденозин и иммунные реакции. Иммунологические обзоры, 204(1), 161-176.

34. Гонсалес, Н., и Грин, Дж. (2018). Роль пуриnergической сигнализации в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Журнал аутоиммунитета, 90, 91-101.
35. Гордон, С. (2003). Альтернативная активация макрофагов. Обзоры природы по иммунологии, 3(1), 23-35.
36. Гордон, С., и Тейлор, П. Р. (2005). Гетерогенность моноцитов и макрофагов. Обзоры природы по иммунологии, 5(12), 953-964.
37. Гупта, С. С., и др. (2013). Куркумин (диферулоилметан) как терапевтическая стратегия в лечении воспаления, нейродегенерации и рака. Молекулярное питание и пищевая наука, 57(1), 19-40.
38. Харрис, Дж., Кин, Дж., и Цимикас, С. (2002). Макрофаг в инфекции и болезни. Обзоры природы по иммунологии, 2(9), 678-687.
39. Хаско, Г., и Линден, Дж. (2004). Рецепторы аденозина: терапевтические аспекты для воспалительных и иммунных заболеваний. Обзоры природы по открытию лекарств, 3(9), 759-770.
40. Хаско, Г., и др. (2008). Аденозин и регуляция иммунитета и воспаления. Обзоры природы по иммунологии, 8(4), 198-206.
41. Хаско, Г., и др. (2008). Сигнализация рецепторов аденозина при воспалении и иммунитете. Международная иммунофармакология, 8(12), 1697-1702.
42. Хаско, Г., и др. (2014). Рецепторы аденозина и воспаление: молекулярные механизмы и терапевтические последствия. Иммунология и клеточная биология, 92(6), 545-558.

- 43.Хикс, М. Дж., и Данн, Т. Р. (2017). Использование фармакогеномики в персонализированной медицине. Текущие мнения в генетике и развитии, 42, 75-81.
- 44.Хоффман, Дж. А., Кафатос, Ф. С., Джаневей, С. А., и Эзековиц, Р. А. (1999). Филогенетические перспективы в врожденном иммунитете. Наука, 284(5418), 1313-1318.
- 45.Холсбор, Ф., и Исинг, М. (2010). Центральная роль рецептора кортикотропин-освобождающего гормона 1 в патофизиологии депрессии и тревожности. Фронтальные исследования в нейронауках, 4, 107.
- 46.Джаневей, С. А., и др. (2001). Иммунобиология: Иммунная система в здоровье и болезни. Научное издательство Гарланд.
- 47.Джаневей, С. А., Треверс, П., и Уолпорт, М. (2005). Иммунобиология: Иммунная система в здоровье и болезни. Научное издательство Гарланд.
- 48.Цзян, Ю., Ван, Дж., и Чжун, Ц. (2017). Активация рецептора R2X7 в макрофагах, индуцированная АТФ, опосредует воспаление и прогрессирование опухоли. Журнал иммунологии, 198(9), 3648-3657.
- 49.Каур, С., и др. (2017). Пуринергическая сигнализация при болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера: последствия для терапии. Нейрофармакология, 113, 21-32
- 50.Хан, С., и др. (2021). Пуринергические рецепторы в иммунологии рака: нацеливание на опухолево-ассоциированное воспаление. Иммунология рака, иммунотерапия, 69(6), 1115–1127.
- 51.Кунду, С., и др. (2021). Природные модуляторы в пуринергических сигнальных путях: Роль в воспалении и терапии рака. Исследования и перспективы фармакологии, 9(1), e00772.

52. Кусума, П., и др. (2019). Технология CRISPR/Cas9: Последствия для пуриnergической сигнализации. *Фронтальные исследования в фармакологии*, 10, 1412.
53. Ле Февр, Р. А., и др. (2001). Регуляция функции макрофагов рецептором P2X7. *Европейский журнал иммунологии*, 31(8), 2424-2433.
54. Ли, М., и Чжэн, Дж. (2020). Пуриnergическая сигнализация при нейродегенеративных заболеваниях. *Нейробиологический бюллетень*, 36(3), 377–386.
55. Лю, Ц., и др. (2015). Активация фибробластов, опосредованная рецепторами P2Y, при фиброзе печени. *Журнал клинических исследований*, 125(1), 177-188.
56. Лю, Д., и др. (2015). Пуриnergическая сигнализация при фиброзе. *Фронтальные исследования в фармакологии*, 6, 241.
57. Лю, Д., и др. (2017). Пуриnergические рецепторы и чувствительность к инсулину: последствия для диабета 2 типа. *Журнал исследований диабета*, 2017, 1-10.
58. Лю, Ю., Хуан, Ю., и Чжан, Л. (2013). Сигнализация рецептора P2Y2 способствует миграции макрофагов и воспалению. *Журнал иммунологии*, 190(9), 4751-4762.
59. Мартинес, Ф. О., и Гордона, С. (2014). Парадигма активации макрофагов M1 и M2: время для переоценки. *F1000Prime Reports*, 6, 13.
60. Мемпель, Т. Р., и др. (2006). Макрофаги, ассоциированные с опухолями, и их роль в прогрессии опухоли. *Journal of Clinical Investigation*, 116(9), 2327-2335.
61. Мэн, Ф., и др. (2017). Рецептор P2X7 и его роль в фиброзе печени. *Journal of Hepatology*, 66(4), 769-777.

- 62.Миллер, М., и др. (2019). Антитела в ответ на инфекции. *Journal of Immunology*, 202(6), 148-152.
- 63.Моррис, М. Л., и др. (2017). Рецепторы аденозина и регуляция функции макрофагов при воспалительных заболеваниях. *Biochemical Pharmacology*, 132, 94-105.
- 64.Моссер, Д. М., и Эдвардс, Дж. П. (2008). Изучение полного спектра активации макрофагов. *Nature Reviews Immunology*, 8(12), 958-969.
- 65.Мюир, Л., и др. (2018). "Нацеливание на пуриnergические рецепторы для модуляции функции макрофагов в терапии рака." *Clinical Cancer Research*, 24(12), 2952-2963.
- 66.Мюллер, Т., и др. (2006). Пуриnergические рецепторы и воспаление при раке. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 132(5), 275-286.
- 67.Мюллер, Т., и др. (2017). Пуриnergическая сигнализация в желудочно-кишечном тракте: роль в ВЗК и терапевтический потенциал. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 198.
- 68.Мюррей, П. Дж., Аллен, Дж. И., Бисвас, С. К., Фишер, Е. А., и Гилрой, Д. В. (2014). Активация и поляризация макрофагов: номенклатура и экспериментальные рекомендации. *Immunity*, 41(1), 14-20.
- 69.Нейлор, Д., и др. (2019). "Пуриnergические рецепторы при воспалении и восстановлении тканей." *Nature Reviews Immunology*, 19(4), 177-187.
- 70.Ной, Р., и Поллард, Дж. В. (2014). Макрофаги, ассоциированные с опухолями: от механизмов к терапии. *Immunity*, 41(1), 49-61.
- 71.Пачиотти, Г. Ф., и др. (2018). Пуриnergические рецепторы как терапевтические мишени для нейродегенеративных заболеваний. *Pharmacological Research*, 130, 132-141.

72. Паркер, Л. С., и др. (2011). Рецепторы P2X7 в иммунной системе. *Journal of Leukocyte Biology*, 89(6), 1039-1050.
73. Пармар, М., и др. (2021). Пуринергические рецепторы при инфекции SARS-CoV-2 и воспалении. *Frontiers in Immunology*, 12, 666.
74. Пуга, А., и др. (2016). Пуринергическая сигнализация и хроническое воспаление при метаболических заболеваниях. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 27(3), 192-201.
75. Пионтек, С. М., Гадеа, Б. Б., и Хантер, С. А. (2013). Макрофаги, ассоциированные с опухолями, и их роль в прогрессии опухоли. *Journal of Clinical Investigation*, 123(7), 2890-2900.
76. Ридер, Х., и др. (2017). Экологические факторы и иммунитет. *Environmental Immunology and Toxicology*, 21(3), 157-163.
77. Сандер, Дж. Д., и Жунг, Дж. К. (2014). Системы CRISPR-Cas для редактирования, регулирования и нацеливания на геномы. *Nature Biotechnology*, 32(4), 347-355.
78. Скиавоне, С., и Месса, С. (2015). Пуринергическая сигнализация в регуляции пролиферации и функции макрофагов. *Journal of Leukocyte Biology*, 97(2), 235-243.
79. Сика, А., и Мантовани, А. (2012). Пластичность и поляризация макрофагов: *in vivo veritas*. *Journal of Clinical Investigation*, 122(3), 787-795.
80. Сика, А., и Мантовани, А. (2012). Пластичность и поляризация макрофагов: *in vivo veritas*. *Journal of Clinical Investigation*, 122(3), 787-795.
81. Сперлаг, Б., и др. (2015). Пуринергические рецепторы и поляризация макрофагов: новые идеи и терапевтические последствия. *Pharmacological Research*, 91, 51-59.

82. Стоун, А., и др. (2017). "Регуляция пролиферации и функции макрофагов пуриnergическими рецепторами." *Journal of Leukocyte Biology*, 102(6), 1331-1342.
83. Томпсон, П., и др. (2022). "Новые терапевтические средства, нацеленные на пуриnergические пути для лечения воспалительных заболеваний." *Trends in Pharmacological Sciences*, 43(9), 675-690.
84. Тизиани, С., и др. (2013). Роль микросреды в регуляции поляризации макрофагов в воспалительном ответе. *Journal of Leukocyte Biology*, 93(4), 579-591.
85. Трэгер, К., и др. (2021). Пуриnergическая сигнализация как терапевтическая мишень для аутоиммунных заболеваний. *Frontiers in Immunology*, 12, 617614.
86. Туссиванд, Р., Ли, В. Л., и Мерфи, Т. Л. (2015). STAT1 необходим для развития про-воспалительного фенотипа макрофагов M1. *Журнал иммунологии*, 195(7), 3432-3440.
87. Учино, Б. Н. (2006). Социальная поддержка и здоровье: Обзор физиологических процессов, которые могут лежать в основе связей с исходами заболеваний. *Журнал поведенческой медицины*, 29(4), 377-387.
88. Ульрих, А., и Гилле, Х. (1986). Рецептор фактора колониестимулирующего макрофагов (CSF-1). *Семинары по иммунологии*, 5(4), 301-308.
89. Вандер, В., и др. (2016). Регуляция функции адипоцитов, опосредованная рецепторами P2Y, при метаболическом синдроме. *Журнал клинических исследований*, 126(2), 499-510.
90. Вермеулен, Л., Де Вильде, Г., и Мейс, Дж. (2003). Сигнализация NF-κB в макрофагах: критический детерминант активации макрофагов. *Иммунологические обзоры*, 188(1), 123-132.

91. Витали, К., и др. (2014). Антагонисты рецепторов P2X7 как потенциальные средства лечения псориаза. *Международный журнал дерматологии*, 53(9), 1156-1164.
92. Уинн, Т. А. (2008). Клеточные и молекулярные механизмы фиброза. *Журнал патологии*, 214(2), 199-210.
93. Ся, Х., и др. (2016). Активация микроглии и нейровоспаление, опосредованные рецепторами P2X7, при болезни Паркинсона. *Письма по нейробиологии*, 616, 142-147.
94. Синь, Х., и др. (2019). Ингибирование рецептора P2X7 предотвращает легочный фиброз в модели на мышах. *Отчеты по молекулярной медицине*, 20(3), 2393-2402.
95. Ямада, Т., и др. (2014). Рецепторы P2Y12 при бактериальной инфекции. *Журнал иммунологии*, 192(5), 2535-2544.
96. Ю, Х., и др. (2019). Наночастицы для доставки лекарств при нейродегенеративных заболеваниях. *Журнал целевой терапии лекарств*, 27(4), 319-328.
97. Юсуф, З., и др. (2019). Пуриnergическая сигнализация в поляризации макрофагов и иммунной регуляции. *Иммунологические обзоры*, 289(1), 48-60.
98. Чжан, Дж., и Ляо, Х. (2019). Доставка антагонистов пуриnergических рецепторов на основе наночастиц в терапии рака. *Наномедицина: Нанотехнология, биология и медицина*, 18, 148-159.
99. Чжан, М., Ян, Х., и Чжан, Х. (2018). Модуляция поляризации макрофагов для усиления иммунотерапии опухолей. *Фронтальные исследования в иммунологии*, 9, 2776.
100. Чжан, З., и Жань, Х. (2020). Достижения в технологии CRISPR/Cas9 и ее применение в лечении генетических заболеваний. *Журнал генетической медицины*, 22(5), e3207.

101. Чжао, Ю., и др. (2017). Роль пуриnergических рецепторов P2X в легочном фиброзе. Американский журнал респираторной и критической медицины, 195(4), 453-461.
102. Чжао, Ю., и др. (2020). Роль пуриnergической сигнализации в раке. Журнал биологии лейкоцитов, 108(3), 987-996.
103. Цинкернагел, Р. М., и Дохерти, П. С. (1974). Взаимодополняющие роли Т-клеток и В-клеток в иммунных ответах на вирусную инфекцию. Природа, 249(5465), 18-24.
104. Змора, Н., и др. (2021). "Метаболизм пуринов и его терапевтические последствия при аутоиммунных заболеваниях." Обзоры по аутоиммунитету, 20(6), 102537.