

DOI: 10.26693/jmbs05.06.017

УДК 616.34-002-018.1:577.123.3]-076.5

*Жеребятьєв О. С., Войтович О. В., Мотильонок Т. Ю.,  
Егоров А. А. Бурега І. Ю.*

## АКТИВАЦІЯ ПУРИНЕРГІЧНИХ СИГНАЛЬНИХ ШЛЯХІВ ПІД ЧАС РОЗВИТКУ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ КИШЕЧНИКА

Запорізький державний медичний університет, Україна

a.zherebiatiev@gmail.com

Запальні захворювання кишечника є хворобою з нечітким патогенезом, пов'язані з основними дефектами імунорегуляції слизової оболонки кишечника які розвиваються у генетично схильних осіб. Ці аномалії часто виникають у зв'язку з мікробним дисбіозом і приводять до необмеженого запалення кишечника та інших тканин.

Це призводить до довготермінової захворюваності та, можливо, до смерті дорослих та дітей. Зменшення запалення та відновлення імунної толерантності при запальних захворюваннях кишечника залишаються головною терапевтичною метою. Проте, існуюча терапія запальних захворювань кишечника все ще значною мірою залежить від широкомасштабної імуносупресії. Наприклад, близько половини пацієнтів, які отримують антитіла проти TNF, демонструють суттєву клінічну відповідь. Ці поліпшення часто є самообмеженими, проте, на жаль, збільшується ризик опортуністичних інфекцій. Ектонуклеотидази зокрема сімейства CD39, мають значний вплив на динамічну рівновагу прозапального позаклітинного АТФ, нуклеотидів АДФ та імуносупресивного потенціалу аденозинуклеозидів. CD39 відіграє домінуючу роль у пуринергічній регуляції запалення судин, тромбозу та імунної відповіді у таких умовах.

В огляді буде зосереджено увагу на імуномодуляції CD39 на Т-клітинах та інших імунних клітинах як генетичними факторами, так і факторами навколишнього середовища при запальних захворюваннях кишечника та експериментальному коліті, включаючи нові ролі природних метаболітів, таких як білірубін. Також буде коротко розглянуто роль експресії CD39 на екзосомах та мікрочастинках, у контролі запалення в кишечнику та ролі мікробіома. Буде розглянуто зростаючу важливість інших НТФД-аз сімейства CD39 у контролі запалення кишечника.

Огляд літератури з власними даними присвячений опису останніх досягнень у галузі вивчення пуринергічних сигнальних шляхів пов'язаних з порушенням імунної регуляції в патогенезі запальних захворювань кишечника. Увага в цьому огляді зосереджена на нових аспектах функцій CD39 та пов'язаних нуклеозидтрифосфатдифосфогідролаз (НТФД-аз) при розвитку запальних захворюваннях кишечника.

**Ключові слова:** аденозин, АТФ, Е-НТФД-аза (екто-нуклеозидтрифосфатдифосфогідролаза), запальні захворювання кишечника, лімфоцити.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана в рамках наукової роботи кафедри мікробіології, вірусології та імунології Запорізького державного медичного університету «Роль порушень взаємовідносин лімфоїдного та епітеліального компартментів імунної системи слизових оболонок в розвитку експериментальної патології», № держ. реєстрації 0112U005642.

**Вступ.** Запальні захворювання кишечника (ЗЗК) є хворобою з нечітким патогенезом, пов'язані з основними дефектами імунорегуляції слизової оболонки кишечника які розвиваються у генетично схильних осіб. Такі аномалії часто виникають у зв'язку з мікробним дисбіозом, і приводять до необмеженого запалення кишечника та інших тканин. Це призводить до довготермінової захворюваності та, можливо, до смерті дорослих та дітей. Зменшення запалення та відновлення імунної толерантності при ЗЗК залишаються головною терапевтичною метою. Проте, існуюча терапія ЗЗК все ще значною мірою залежить від широкомасштабної імуносупресії. Наприклад, у половини пацієнтів, які отримують антитіла проти TNF, спостерігається значне зменшення клінічних симптомів. Ці поліпшення часто є самообмеженими, проте, на жаль, збільшується ризик опортуністичних інфекцій. Ектонуклеотидази, зокрема сімейства CD39, мають значний вплив на динамічну рівновагу прозапального позаклітинного АТФ, нуклеотидів АДФ та імуносупресивного потенціалу аденозинуклеозидів. CD39 відіграє домінуючу роль у пуринергічній регуляції запалення судин, тромбозу та імунної відповіді у таких умовах. Увага буде зосереджена на імуномодуляції CD39 Т-лімфоцитів та інших клітин імунної системи обумовленої як генетичними факторами, так і факторами навколишнього середовища при ЗЗК та експериментальному коліті, включаючи вплив природних метаболітів, таких як білірубін. Також буде коротко розглянута роль експресії CD39 на екзосомах та мікрочастинках, у контролі запалення в кишечнику та ролі мікробіома, та буде розглянута зростаюча важливість

інших НТФД-аз сімейства CD39 у контролі запалення кишечника.

### Огляд пуринергічних сигнальних шляхів.

Позаклітинні нуклеотиди (наприклад, АТФ, УТФ, АДФ, НАД), і похідні нуклеозидів (наприклад, аденозин з АТФ), які регульовано вивільняються із більшості клітин, щоб забезпечити первинні та основні компоненти для пуринергічних відповідей [1]. За таких умов цей процес включає панексини, які є консервативними трансмембранними каналами, що пропускають іони та малі молекули. Наприклад, панексин-1 канал опосередковує вивільнення АТФ з активованих Т-клітин та дендритних клітин, або регулює розвиток апоптозу. В умовах запального стресу, високі рівні АТФ та інших нуклеотидів або нуклеозидів вивільняються у позаклітинний простір за допомогою панексинів (наприклад конексін 43) після екзоцитозу, як з гранул тромбоцитів, так і при активній клітинній загибелі. Ці позаклітинні нуклеотидні/нуклеозидні медіатори зв'язуються із специфічними пуринергічними рецепторами, які є основою для цих сигнальних шляхів. Практично всі імунні клітини експресують множинні пуринергічні/піримідинергічні рецептори типу 2 (P2) до нуклеотидів та аденозинових або пуринергічних рецепторів типу 1 (P1) [2]. Було ідентифіковано принаймні сім іонотропних (P2X1-7), вісім метаботропних (P2Y1,2,4,6,11-14), а також чотири аденозинових підтипів рецепторів (A1, A2A, A2B, A3) [3]. Рецептори P2X і P2Y11 переважно активуються позаклітинним АТФ; P2Y2 — АТФ й УТФ; P2Y1, P2Y12 і P2Y13 — АДФ; P2Y4 — УТФ. Екстрацелюлярний АТФ та пов'язані з ним похідні нуклеотиди відіграють важливу роль як сигнальні молекули. Ці прозапальні медіатори беруть участь як в автокринній, так і паракринній регуляції клітинного метаболізму, міграції, проліферації та апоптозу через сигнальні шляхи, ініційовані рецепторами P2Y і P2X. Позаклітинні нуклеотиди також можуть слугувати як субстрат для ектонуклеотидаз, які генерують імуносупресивний аденозин, після фосфогідролізу через ектоензими на клітинній мембрані з каталітичними доменами, які розташовані екстрацелюлярно. CD39 — прототип сімейства екто-нуклеозидтрифосфатдифосфогідролаз (Е-НТФД-ази) (ЕС 3.6.1.5). Ці білки містять групу ектоферментів, які гідролізують екстрацелюлярні нуклеозидні три- та дифосфати. Один важливий ектонуклеотидазний ланцюг або каскад ініціюється цими нуклеозидтрифосфатазидами, а потім закінчується екто-5'-нуклеотидазою (CD73, ЕС 3.1.3.5) [4]. Як приклад, АМФ може бути фосфорильований за допомогою ектоаденилаткінази [5]. Ці та інші ектоферменти гідролізують позаклітинні нуклеотиди, для генерації нуклеотидів та нуклеозидів, які в свою чергу активують інший P2, а потім

аденозинові рецептори. У той час як позаклітинний АТФ, як правило, забезпечує прозапальні сигнали, позаклітинний аденозин який виробляється при розпаді АТФ/АДФ/АМФ, має сильну імуносупресивну дію, опосередковану аденозинергічною відповіддю та опосередкованими цАМФ ефектами. Отже, події, викликані аденозином, часто можуть мати протилежні наслідки для тих, що спостерігаються при первинному P2-опосередкованими ефектами [6]. Описані інші ектоферменти нуклеотидів з гідролазною або естеразною активністю, що розміщені на поверхні клітин. До них відносяться екто-нуклеотидпірофосфатфосфодіестерази (Е-НПП-ази; ЕС 3.1.4.1, КФ 3.6.1.9, і група аутотаксинів), CD38, НАД-глікогідролази, лужна і кисла фосфатази, діаденозинполіфосфатгідролази, аденилаткінази, нуклеозиддифосфаткіназа, і потенційні екто-F1-Fo АТФ-синтази [7]. Недавні роботи також показали, що Е-НПП-1 каталізує перетворення НАД і АДФ-рибози для генерації АМФ [8]. Крім того, також очевидно, що екто-5-нуклеотидаза/CD73 разом з аденозиндезаміназою-1 і 2 (ADA1 і 2 (другий тільки у людини); ЕС 3.5.4.4 і 3.5.4.2) генерує і потім перетворює аденозин в інозин. Ці шляхи тісно регулюють місцеву, периклітинну та позаклітинну концентрацію аденозину, а також необхідні для внутрішньоклітинного синтезу нуклеотидів, отриманих з проміжних продуктів, цими та іншими катаболічними шляхами [7]. У короткостроковій перспективі, опосередковані P2R АТФ-опосередкованні ефекти та пов'язані сигнальні шляхи рецепторів викликають раптові патофізіологічні зміни, що впливають на гострі запальні процеси. Постійна активація P2R-сигнальних шляхів впливає на пізні імунні реакції, що приводить до хронічних запальних захворювань та загострення фіброзу [9]. Імуносупресія в короткі терміни опосередковується генерацією аденозину, в той час як фіброз, який спостерігається при хронічному запаленні, може бути пов'язаний з необмеженим вивільненням аденозину. Невідповідний контроль цієї пуринергічної діяльності може вплинути на запалення, а також фіброгенні реакції, при хронічних процесах, таких як ЗЗК.

**Клітинна імуномодуляція та CD39.** Є дані про те, що вроджений і адаптивний імунітет може бути модульований позаклітинним аденозином, який виділяється у відповідь на сигнали, що утворюються при порушенні цілісності тканини, та позаклітинних нуклеотидів, таких як АТФ або нікотинамідаденіннуклеотид. Після зв'язування з багатьма пуринергічними/піримідинергічними (P2Y і P2X) рецепторами типу 2, АТФ може впливати на клітинний метаболізм, міграцію, проліферацію та апоптоз. Транскрипційна регуляція екто-нуклеотидаз CD39 та CD73, поряд з підвищеною

інфільтрацією імунної клітини на пошкоджених ділянках призводить до перетворення домінуючого в навколишньому середовищі P2 до одного, пов'язаного із зниженням рівня нуклеотидів та переходом до більш переважаючих аденозинергічних реакцій. CD39 експресується на ендотеліоцитах та Т-регуляторних клітинах, де цей ектофермент пригнічує їх активність через генерацію аденозину [10]. CD39 також експресується субпопуляціями клітин пам'яті з ефекторною функцією [11] і протизапальними моноцитами M2 [12]. Крім того, індукція CD39 на Th17 рияє регуляторній активності цих клітин. Такі Th17 клітини експресують CD39 і надають функціональні особливості Treg, включаючи експресію FOXP3 на високих рівнях і пригнічення проліферації клітин відповіді та вивільнення прозапальних цитокінів [13]. Незважаючи на набуття регуляторних властивостей, такі В-супресор-подібні Th17 (supTh17) клітини також зберігають певні ефекторні властивості Th17, включаючи продукцію IL-17 та низький рівень рецептора аденозину A2A [13]. Через підвищену експресію аденозиндезамінази, ці супресивні Th17 клітини ефективно гідролізують нуклеозидний аденозин у дещо більш прозапальні похідні інозину, а отже, проявляють дуалістичний фенотип. Слід зазначити, що інозин може активувати A3-рецептори і викликати дегрануляцію тучних клітин, що додатково регулює хемотаксис нейтрофілів і макрофагів [14]. Попередні дослідження Esplugues та співавт. показали, що Th17 в той час коли вони все ще експресують IL-17A і IL-17F, також стають здатними вивільняти IL-10 та проявляти В-супресорну відповідь. Ці клітини мають класичні функції Th17 при надбанні типових властивостей Treg, включаючи експресію CD39, вказуючи на те, що ця підгрупа лімфоцитів може мати подвійну функцію залежно від оточення. Однак позаклітинні нуклеотиди можуть бути і негативними модуляторами імунітету. Дійсно, хронічне повторення впливу нижчих рівнів позаклітинних нуклеотидів, як правило, пригнічує імунітет і запалення [15].

**CD39 і регуляція арилгідрокарбоновими рецепторами (AhR) та HIF-1 $\alpha$ .** Арилгідрокарбоний рецептор (AhR) широко експресований на різних клітинах та специфічних патернах активації, що регулюють Е-НТФД-ази на імунocyтах, мієлоїдних клітинах, ендотеліальних та паренхіматозних клітинах *in vivo* та *in vitro* [16]. Лігування AhR діоксинами в присутності TGF $\beta$  стимулює Foxp3<sup>+</sup> індуквані Treg, що може пригнічувати функції Т-клітин реципієнта через CD39 [17]. Активація AhR може сприяти утворенню CD39<sup>+</sup> клітин регуляторного типу Th17, а також регуляторних Т-клітин типу 1 або Tr1-клітин, які експресують високий рівень IL-10. Регуляція CD39 залежить від лігування AhR на

імунних клітинах. AhR додатково контролюється гіпоксією та HIF-1 $\alpha$ , як у випадку з клітинами Tr1 [18]. Крім того, гіпоксичні властивості самі по собі можуть активізувати пуринергічну сигнальну систему шляхом регуляції експресії CD39, як це показано в моделі ішемії серця, при якій транскрипція CD39 контролюється Sp-1 [19], і через індукцію HIF-1 $\alpha$  CD73, яка в остаточному підсумку, перетворює АМФ в аденозин [20]. Показано також, що аденозинергічні A2BR-опосередковані відповіді, які є протизапальними та цитопротекторними, включають подальші взаємодії HIF-1 $\alpha$  та циркадний ритмовий протеїн PER2 [21]. Адже існують важливі сезонні патерни, що пов'язують загострення 33К з освітленням та циркадними ритмами. Також і відмінності експресії генів циркадного типу в нормальній та ушкодженій патологічним процесом слизовою оболонкою кишечника при 33К. Такі дерегульовані гени, наприклад PER1 та PER3, можуть мати патофізіологічну відповідність і можуть запропонувати нові терапевтичні підходи, такі як застосування мелатоніну при таких умовах захворювання [22]. В останні кілька десятиліть з'ясувалося що білірубін, як побічний продукт гемового каталізу та пігмент, має властивості сильного антиоксиданта. Білірубін, як виявилось, має імуномодулюючі властивості, які конкурують з його окислювальною здатністю. Це пояснює здатність білірубину пригнічувати запалення при 33К, як було показано, що розвиток жовтяниці пригнічує запалення товстої кишки. Отже, обмеження рівня CD39 та/або дисфункції AhR скасовують захисні ефекти некон'югированного білірубину при експериментальному коліті та у пацієнтів із 33К. При індукваному декстраном сульфатом натрію коліті (DSS-індукованому коліті), введення некон'югированного білірубину системно призвело до пом'якшення активності захворювання, особливо під час відновлення, покращених показників гістологічного дослідження та збільшення виробництва IL-10 за допомогою інтраепітеліальних CD4-клітин товстої кишки. Ці позитивні ефекти були скасовані у Entpd1<sup>-/-</sup> та AhRd мишах, в яких спостерігається дисфункція AhR [23]. Примітно, що некон'югирований білірубін не сприяє посиленню CD39, FOXP3 та імуносупресивної дії у клітинах Th17, виділених при 33К, які додатково демонструють дефект біологічної активності AhR. Поняття про те, що позитивний вплив лігації AhR опосередковується за допомогою індукції CD39, також підтверджується недавньою роботою Goettel et al. в контексті експериментального коліту [24]. Введення метилового ефіру 2- (1'H-індол-3'-карбоніл)-тіазол-4-карбонової кислоти, іншого ендогенного ліганда AhR, запобігає Т-клітинно-опосередковане пошкодження тканин у гуманізованих мишах. Цей ефект пов'язаний із збільшенням частки CD39<sup>+</sup>

CD4 лімфоцитів, секвестрованих у стінці кишечника. Можна припустити, що посилення сигналів від AhR під впливом природних/ендогенних лігандів може представляти нові стратегії для корекції дисфункції Th17 при 33К.

Досліджені особливості експресії AhR в ізольованих лімфоїдних вузликах (ІЛВ) і власній пластинці слизової оболонки ворсинок (ВПСОВ) клубової кишки щурів лінії Wistar у нормі та в умовах розвитку експериментального гострого ілеїту. Аналіз серійних зрізів клубової кишки контрольних щурів лінії Wistar, попередньо інкубованих з моноклональними антитілами до AhR, показав, що сумарна щільність AhR<sup>+</sup>-лімфоцитів у ВПСОВ становила  $32 \pm 1$  на  $1 \text{ мм}^2$ , що на 38% менше, ніж в ІЛВ. Було встановлено, що розвиток експериментального гострого ілеїту супроводжувався вірогідним збільшенням сумарної щільності популяції AhR<sup>+</sup>-лімфоцитів в ІЛВ на 25% ( $p < 0,05$ ).

**Пуринергічні/аденосинергічні відповіді при 33К та експериментальному коліті.** Враховуючи імуносупресивні властивості аденозину, в контексті 33К та експериментальних моделей коліту була оцінена модуляція пуринергічних сигналів, які стримують запалення. Те, що аденозин може бути ключовим імунним медіатором, який контролює запалення при 33К, було підтверджено дослідженнями із застосуванням сульфасалазину та метотрексату. Обидва препарати, працюють, принаймні частково, за допомогою аденозинзалежних механізмів. Крім того, введення прямих агоністів рецептору аденозину A2A може пом'якшувати перебіг коліту у мишей при адоптивному перенесенні CD45RB<sup>high</sup> клітин, а також пригнічує продукцію прозапальних цитокінів (IL-2, IFN $\gamma$  і TNF $\alpha$ ), але не протизапальних цитокінів (IL-10 та TGF $\beta$ ) [25]. Також, пряма активація рецептора аденозину A2B також може стимулювати вивільнення IL-10 кишковими епітеліальними клітинами, що пов'язано з пом'якшенням перебігу DSS-індукованого коліту [26]. Зміни в виробленні аденозину, ті, які пов'язані з генетичними делеціями CD39 або CD73, призводять до більш серйозного перебігу експериментального коліту у мутантних мишей. Видалення CD39 у мишей призводить до загострення DSS-індукованого та іншого експериментального коліту, тоді як трансгенна зверхекспресія, як виявляється, покращує перебіг захворювання [27]. Експресія CD39 на ендотеліальних або імунних клітинах приводить до контролю гемостатичних та імуніологічних реакцій, які, як видається, порушуються при 33К. Одинокі нуклеотидні поліморфізми, що знаходяться поряд з промоторною ділянкою CD39, були пов'язані з низьким рівнем мРНК CD39, які призводять до схильності хвороби Крона [28]. Пов'язане зменшення рівня експресії CD39 і, як наслідок,

зниження рівня аденозину, ймовірно, пов'язане з порушенням CD4<sup>+</sup> CD25<sup>high</sup> регуляторних Т-клітин в процесі захворювання. На відміну від цього, експресія CD73 на Treg у людей, здається, перебиває принаймні частково наслідок впливу навколишнього середовища, наприклад, патогенних мікроорганізмів, дієтичних або мікробіологічних елементів [29]. Це свідчить про те, що адаптаційні імунні ознаки більше детермінуються генетично, тоді як протилежні вроджені імунні ознаки залежать більше від факторів навколишнього середовища. Незалежно, вроджені чи набуті дефекти приводять до зниження рівня CD39, вони можуть призвести до аутореактивності Т-клітин через відсутність імуномодуючого аденозину.

**CD39 та екзосоми при 33К.** Мікрочастинки (екзосоми або позаклітинні везикули, МЧ) вивільняються з клітин у кров або в місті запалення в кишковому тракті. Ці МЧ можуть бути виділені з крові, тканинних рідин або зразків фекалій. Залежно від клітинного походження, кишкові МЧ експресують маркери поверхні клітин і містять білок/РНК з про- або протизапальними властивостями. Крім того, ці МЧ являють собою спосіб зв'язку, через який клітини кишечника можуть впливати на мікробіом. Нещодавно були повідомлення, що позаклітинні везикули, отримані з товстої кишки у пацієнтів із 33К, демонструють прозапальні властивості, оскільки ці МЧ містять високі рівні мРНК та білків IL-6, IL-8, IL-10 та TNF- $\alpha$ , і сприяють міграції макрофагів [30]. Також було показано, що CD39 асоціюється з циркулюючими МЧ і може прямо або опосередковано впливати на активність клітин. Оточуючі клітини можуть поглинати МЧ, що вивільнилися з місця запалення і була виявлена активність Е-НТФД-аз у циркулюючих МЧ, виділених з плазми людини [31]. Найголовніше, що мРНК всередині МЧ може бути задіяна цими клітинами та в подальшому переміщуватися. Властивості МЧ, отриманих від пацієнтів з 33К, є механізмом для деяких регіональних варіацій запалення. Також була показана роль CD39 у складі МЧ як модулятора при обміні регуляторними сигналами між лейкоцитами та судинними клітинами [32]. Особливе зацікавлення становить програмування ліній клітин для вивільнення МЧ з фенотипічними характеристиками, такими як IL-10-індуковані протизапальні CD39-експресуючі МЧ з дендритних клітин.

**Елементи мікробіому — трансплантація фекалій для корекції дисбактеріозу та аберантних пуринергічних шляхів.** Визнано, що коменсальна мікробіота відіграє важливу роль у контролі імунної відповіді у контексті 33К та експериментального коліту. Різні молекули опосередковують ефекти мікробіома на імунну відповідь, у тому числі довголанцюгові жирні кислоти та



похідні триптофану, які також викликають активацію AhR. Показано, що екстрацелюлярний АТФ, вивільнений комменсальними бактеріями, активізує пуринергічні запальні шляхи, сприяючи диференціюванню кишкових клітин Th17 [33]. NLRP3 інфламасома каталізує вивільнення активних IL-1 та IL-18 у відповідь на різноманітні ендогенні або екзогенні сигнали небезпеки. Одним із таких сигналів є АТФ, який активізує NLRP3 інфламасому в дендритних клітинах через механізм, опосередкований P2X7R [34]. Цікаво, що похідні аденозину самі по собі можуть також активувати шляхи A2AR / CREB / HIF-1 $\alpha$ , який також необхідний для стійкої продукції IL-1 після початкової активації запалення [35]. Важливість NLRP3 інфламасоми у відповіді Т-клітин може бути підкреслена зменшенням реакцій Th1 та Th17, що спостерігаються у NLRP3-дефіцитних мишей. CD39 також, впливає на NLRP3-асоційований контроль Т-клітинного імунітету [18]. І навпаки, деякі патогенні бактерії експресують ектонуклеотидази, які можуть модулювати імунну відповідь через дію на пуринергічний сигнальний шлях. Різноманітні бактерії також вивільняють фактори, які викликають експресію CD39 на імунних клітинах [36]. Взагалі, ці висновки дозволяють припустити, що позаклітинний АТФ та його похідні, продуковані мікроорганізмами та клітинами господаря у відповідь на мікробні молекули, такі як агоністи TLR, можуть відігравати важливу роль у контролі взаємозв'язку між організмом господаря та комменсальною мікробіотою. Ця тема, присвячена ролі ектонуклеотидаз у взаємодії з патогенами, була розглянута раніше Samson та співавт. [37]. Загальноновизнано, що мікробіом при ЗЗК, зокрема хворобі Крона, характеризується зменшенням різноманітності, особливо фірмікутів та бактероїдів. Нещодавно було проведено дослідження передачі мікробіоти кишечника від здорових людей до хворих із ЗЗК, щоб визначити, чи це може усунути дисбактеріоз та зменшити запалення слизової оболонки. Ті пацієнти, які мали клінічну відповідь, продемонстрували суттєві зрушення у мікробному складі фекалій по відношенню до відповідного профілю донора, і також збільшилась кількість Treg [38]. Подальша робота ведеться для вивчення метаболізму нуклеотидів та пуринів у цих пацієнтів після трансплантації фекалій та переносу мікробіому. Останні дослідження показали потенційну актуальність мікобіома при колітах [39]. Нещодавно було показано, що *Saccharomyces cerevisiae* посилює перебіг експериментального коліту та збільшує проникність кишечного бар'єра у мишей. Встановлено, що колонізація дріжджів покращує метаболізм пурину в організмі стерильних тварин, що призводить до збільшення вивільнення сечової кислоти. Важливо відзначити, що ліку-

вання тільки сечовою кислотою посилює перебіг захворювання та підвищило проникність кишечника. Ця цікава область дослідження є дещо суперечливою враховуючи що *Saccharomyces cerevisiae* також може розглядатися як пробіотик, оскільки він здатен обмежувати адгерентні інвазивні кишкові палички у CEACAM6-експресуючих мишей [40].

**Інші НТФД-ази, що експресуються в шлунково-кишковому тракті та відіграють роль при ЗЗК.** Дія екто-АТФази в кишечнику переважно спостерігається в кровоносних судинах, імунних клітинах, вісцеральних гладких м'язах та нервовій системі кишечника [41]. Хоча CD39 є основною Е-НТФД-азою, яка експресується ендотелієм та імунними клітинами, відзначено, що НТФД-аза2 та НТФД-аза3 в значній мірі відповідають за активність АТФази в м'язах і нервовій системі. Крім того, Kusu та співавт. повідомили про експресію НТФД-ази7 епітеліальними клітинами тонкого кишечника мишей [42]. НТФД-аза2 і НТФД-аза3 є двома ектоферментами родини Е-НТФД-аз що знаходяться на клітинних мембранах, і які мають значну структурну гомологію та функціональну подібність до CD39 [43]. Ензиматична активність НТФД-ази3 аналогічна ферменту CD39; тоді як НТФД-аза2 має значно слабку АДФазну активність [44]. НТФД-аза7 також відома як LALP1 і традиційно вважається ендо-апіразою. Чи експресується вона на плазматичній мембрані у людей, поки ще повністю не підтверджено [45]. Як НТФД-аза2, так і НТФД-аза3, експресуються в нервових тканинах [46]. У кишечнику експресія НТФД-ази2 найбільше відзначається на гліальних клітинах, тоді як НТФД-аза3 локалізується на глії, так і на нейронах. Генетичне видалення Е-НТФД-ази2 призводить до загострення DSS-індукованого експериментального коліту, у цих мутантних мишей, які не експресують НТФД-азу2. Цей результат пов'язаний із збільшенням кількості прозапальних макрофагів у власній пластинки кишечника. Подібним чином, нульові миші по Е-НТФД-ази3, у яких не вистачає експресії НТФД-ази3, мають більш виражену анемію порівняно з диким типом у цій самій DSS-індукованій моделі коліту. Виникаючі ролі НТФД-ази2 і НТФД-ази3 при ЗЗК надалі підтримують інноваційну концепцію нейроімунної взаємодії [46]. Ця взаємодія може функціонувати на декількох рівнях. Отже, АТФ передає сигнали як серед нейронів у ентеральних і підслизових гангліях через P2X2 і P2Y1 рецептори, так і між нервовими та гладком'язовими клітинами через P2Y1 рецептори, що інгібують мускулатуру [47]. АТФ також може активувати іонотропні рецептори P2X7 в макрофагах, дендритних клітинах та нейтрофілах, що, у свою чергу, індукує збирання NLRP3 інфламасоми і вивільнення інтерлейкінів

IL-1 $\beta$  і IL-18 [48]. Крім того, було показано, що позаклітинний АТФ опосередковує зв'язок між нейронами, глією та сприяє підтриманню кишкового гомеостазу та гомеостазу слизової оболонки [49]. У недавньому дослідженні Gabanyi та співавт. було показано, що кишкові нейрони в м'язовому шарі може опосередковувати поляризацію тканинних резидентних макрофагів до тканезахисного фенотипу [50]. Пуринергічні сигнальні шляхи можуть бути важливим механізмом, що модулює цю взаємодію. Kusu та співавт. запропонували, що існує ще один механізм, коли пуринергічні сигнальні шляхи в кишечнику може модулювати імунітет організму господаря [51]. Команда з Університету Осака зазначила, що НТФД-аза7, яка експресується на кишкових епітеліальних клітинах, модулює вміст АТФ в просвіті кишечника. Миші, нульові по Е-НТФД-ази7 і НТФД-аза7-дефіцитні миші, не можуть позбутися просвітнього АТФ, який продукується комменсальною мікробіотою. Як наслідок, це посилює розвиток прозапальних Th17 клітин, що призводить до більш важкого фенотипу в моделях експериментального аутоімунного енцефаломієліту. Проте необхідно визначити, чи така імунна дизрегуляція має значення у розвитку ЗЗК людини.

**Заключення.** Ця оглядова публікація підсумувала роль абerratних пуринергічних сигнальних шляхів при ЗЗК та показала, як можна застосовувати фармакологічну модуляцію пуринергічних сигнальних шляхів, вивільнення аденозину, модуляцію AhR та HIF-1 $\alpha$  для лікування цих захворювань. Вплив на пуринергічні сигнальні шляхи може бути використане у лікуванні ЗЗК шляхом використання розчинних ектонуклеотидазів, агоністів аденозинових рецепторів або активаторів HIF-1 $\alpha$ . У даному огляді підкреслено, як таргетинг CD39 (та відповідних ектонуклеотидаз) для модуляції пуринергічних та аденозинергічних сигнальних шляхів може мати серйозні наслідки щодо впливу на запальний інфільтрат при ЗЗК (через агоністи аденозинового рецептора та/або CD39 або пов'язаних ектонуклеотидаз). Ці пуринергічні механізми, що беруть участь як у генерації аденозину, так і у вилученні позаклітинних нуклеотидів, є критично важливими для регулювання тромбоутворення, і, найголовніше, для прогресування запалення, а отже, мають значний терапевтичний інтерес.

**Перспективи подальших досліджень.** Дослідити особливості експресії AhR в кишечнику щурів лінії Wistar у нормі та в умовах розвитку експериментального коліту.

## References

1. Graziano L. Binding to DNA of the RNA-polymerase II C-terminal domain allows discrimination between Cdk7 and Cdk9 phosphorylation. *Nucleic Acids Res.* 2009 Mar; 37(4): 1260-1268. doi: 10.1093/nar/gkn1061
2. Burnstock G, Knight GE. Cellular distribution and functions of P2 receptor subtypes in different systems. *Int Rev Cytol.* 2004; 240: 31-304. doi: 10.1016/S0074-7696(04)40002-3
3. Burnstock G. Purinergic signaling and vascular cell proliferation and death. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002 Mar 1; 22(3): 364-73. doi: 10.1161/hq0302.105360
4. Resta R, Yamashita Y, Thompson LF. Ecto-enzyme and signaling functions of lymphocyte CD73. *Immunol Rev.* 1998 Feb; 161: 95-109. doi: 10.1111/j.1600-065x.1998.tb01574.x
5. Holger K.E, Michail V.S, Simon C.R. Purinergic Signaling during Inflammation. *N Engl J Med.* 2012 Dec 13; 367(24): 2322-2333. doi: 10.1056/NEJMr1205750
6. Beldi G, Enjyoji K, Wu Y, Miller L, Banz Y, Sun X, et al. The role of purinergic signaling in the liver and in transplantation: effects of extracellular nucleotides on hepatic graft vascular injury, rejection and metabolism. *Front Biosci.* 2008 Jan 1; 13: 2588-603. doi: 10.2741/2868
7. Robson SC, Sévigny J, Zimmermann H. The E-NTPDase family of ectonucleotidases: Structure function relationships and pathophysiological significance. *Purinergic Signal.* 2006 Jun; 2(2): 409-30. doi: 10.1007/s11302-006-9003-5
8. Alberto LH, Antonella C, Gianluca Z, Santina B, Valeria Q, Andrea ZA. CD38/CD203a/CD73 ectoenzymatic pathway independent of CD39 drives a novel adenosinergic loop in human T lymphocytes. *Oncoimmunology.* 2013 Sep 1; 2(9): e26246. doi: 10.4161/onci.26246
9. Cekic C, Linden J. Purinergic regulation of the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2016 Mar; 16(3): 177-92. doi: 10.1038/nri.2016.4
10. Deaglio S, Dwyer KM, Gao W, Friedman D, Usheva A, Erat A, et al. Adenosine generation catalyzed by CD39 and CD73 expressed on regulatory T cells mediates immune suppression. *J Exp Med.* 2007 Jun 11; 204(6): 1257-1265. doi: 10.1084/jem.20062512
11. Dwyer KM, Hanidziar D, Putheti P, Hill PA, Pommey S, McRae JL, et al. Expression of CD39 by human peripheral blood CD4+ CD25+ T cells denotes a regulatory memory phenotype. *Am J Transplant.* 2010 Nov; 10(11): 2410-20. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03291.x

12. Cohen HB, Briggs KT, Marino JP, Ravid K, Robson SC, Mosser DM. TLR stimulation initiates a CD39-based autoregulatory mechanism that limits macrophage inflammatory responses. *Blood*. 2013 Sep 12; 122(11): 1935-45. doi: 10.1182/blood-2013-04-496216
13. Kamyshnyy AM, Grynevych YV, Degen AS, Topol YA, Buga TM. Th17-kletki i ikh rol v razvitii autoimmunnykh zabolevaniy [Th17 cells and their role in the development of autoimmune diseases]. *Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; 6: 81-87. [Russian]
14. Jin X, Shepherd RK, Duling BR, Linden J. Inosine binds to A3 adenosine receptors and stimulates mast cell degranulation. *J Clin Invest*. 1997; 100(11): 2849-2857. doi:10.1172/JCI119833
15. Di Virgilio F, Boeynaems JM, Robson SC. Extracellular nucleotides as negative modulators of immunity. *Curr Opin Pharmacol*. 2009; 9(4): 507-513. doi:10.1016/j.coph.2009.06.021
16. Gao L, Dong L, Whitlock JP Jr. A novel response to dioxin. Induction of ecto-ATPase gene expression. *J Biol Chem*. 1998 Jun 19; 273(25): 15358-65. doi: 10.1074/jbc.273.25.15358
17. Gandhi R, Kumar D, Burns EJ, Nadeau M, Dake B, Laroni A, et al. Activation of the aryl hydrocarbon receptor induces human type 1 regulatory T cell-like and Foxp3(+) regulatory T cells. *Nat Immunol*. 2010 Sep; 11(9): 846-53. doi: 10.1038/ni.1915
18. Mascanfroni ID, Yeste A, Vieira SM, Burns EJ, Patel B, Sloma I, et al. IL-27 acts on DCs to suppress the T cell response and autoimmunity by inducing expression of the immunoregulatory molecule CD39. *Nat Immunol*. 2013 Oct; 14(10): 1054-63. doi: 10.1038/ni.2695
19. Hart ML, Gorzolla IC, Schittenhelm J, Robson SC, Eltzschig HK. SP1-dependent induction of CD39 facilitates hepatic ischemic preconditioning. *J Immunol*. 2010; 184(7): 4017-4024. doi:10.4049/jimmunol.0901851
20. Hart ML, Grenz A, Gorzolla IC, Schittenhelm J, Dalton JH, Eltzschig HK. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ -dependent protection from intestinal ischemia/reperfusion injury involves ecto-5'-nucleotidase (CD73) and the A2B adenosine receptor. *J Immunol*. 2011 Apr 1; 186(7):4367-74. doi: 10.4049/jimmunol.0903617
21. Eckle T, Hartmann K, Bonney S, Reithel S, Mittelbronn M, Walker LA, et al. Adora2b-elicited Per2 stabilization promotes a HIF-dependent metabolic switch crucial for myocardial adaptation to ischemia. *Nat Med*. 2012 Apr 15; 18(5): 774-82. doi: 10.1038/nm.2728
22. Stein AC, Gaetano JN, Jacobs J, Kunnavakkam R, Bissonnette M, Pekow J. Northern Latitude but Not Season Is Associated with Increased Rates of Hospitalizations Related to Inflammatory Bowel Disease: Results of a Multi-Year Analysis of a National Cohort. *PLoS One*. 2016; 11(8): e0161523. doi: 10.1371/journal.pone.0161523
23. Quintana FJ, Basso AS, Iglesias AH, Korn T, Farez MF, Bettelli E, et al. Control of T(reg) and T(H)17 cell differentiation by the aryl hydrocarbon receptor. *Nature*. 2008 May 1; 453(7191): 65-71. doi: 10.1038/nature06880
24. Goettel JA, Gandhi R, Kenison JE, Yeste A, Murugaiyan G, Sambanthamoorthy S, et al. AHR Activation Is Protective against Colitis Driven by T Cells in Humanized Mice. *Cell Rep*. 2016 Oct 25; 17(5): 1318-1329. doi: 10.1016/j.celrep.2016.09.082
25. Naganuma M, Wiznerowicz EB, Lappas CM, Linden J, Worthington MT, Ernst PB. Cutting edge: Critical role for A2A adenosine receptors in the T cell-mediated regulation of colitis. *J Immunol*. 2006 Sep 1; 177(5): 2765-9. doi: 10.4049/jimmunol.177.5.2765
26. Frick JS, MacManus CF, Scully M, Glover LE, Eltzschig HK, Colgan SP. Contribution of adenosine A2B receptors to inflammatory parameters of experimental colitis. *J Immunol*. 2009; 182(8): 4957-4964. doi:10.4049/jimmunol.0801324
27. Doherty GA, Bai A, Hanidziar D. CD73 is a phenotypic marker of effector memory Th17 cells in inflammatory bowel disease. *Eur J Immunol*. 2012; 42(11): 3062-3072. doi: 10.1002/eji.201242623
28. Friedman DJ, Künzli BM, A-Rahim YI, Seigny J, Berberat PO, Enyoji K, et al. From the Cover: CD39 deletion exacerbates experimental murine colitis and human polymorphisms increase susceptibility to inflammatory bowel disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009 Sep 29; 106(39): 16788-93. doi: 10.1073/pnas.0902869106
29. Mangino M, Roederer M, Beddall M. Innate and adaptive immune traits are differentially affected by genetic and environmental factors. *Nat Commun*. 2017; 8: 13850. doi: 10.1038/ncomms13850
30. Mitsuhashi S, Feldbrügge L, Csizmadia E, Mitsuhashi M, Robson SC, Moss AC. Luminal Extracellular Vesicles (EVs) in Inflammatory Bowel Disease (IBD) Exhibit Proinflammatory Effects on Epithelial Cells and Macrophages. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Jul; 22(7): 1587-95. doi: 10.1097/MIB.0000000000000840
31. Jiang ZG, Wu Y, Csizmadia E, Feldbrügge L, Enyoji K, Tigges J, et al. Characterization of circulating microparticle-associated CD39 family ecto-nucleotidases in human plasma. *Purinergic Signal*. 2014 Dec; 10(4): 611-8. doi: 10.1007/s11302-014-9423-6
32. Banz Y, Beldi G, Wu Y, Atkinson B, Usheva A, Robson SC. CD39 is incorporated into plasma microparticles where it maintains functional properties and impacts endothelial activation. *Br J Haematol*. 2008 Aug; 142(4): 627-37. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07230.x
33. Atarashi K, Tanoue T, Ando M, Kamada N, Nagano Y, Narushima S, et al. Th17 Cell Induction by Adhesion of Microbes to Intestinal Epithelial Cells. *Cell*. 2015 Oct 8; 163(2): 367-80. doi: 10.1016/j.cell.2015.08.058

34. Baron L, Gombault A, Fanny M. The NLRP3 inflammasome is activated by nanoparticles through ATP, ADP and adenosine. *Cell Death Dis.* 2015; 6: e1629. doi: 10.1038/cddis.2014.576
35. Ouyang X, Ghani A, Malik A, Wilder T, Colegio OR, Flavell RA, et al. Adenosine is required for sustained inflammasome activation via the A<sub>2A</sub> receptor and the HIF-1 $\alpha$  pathway. *Nat Commun.* 2013; 4: 2909. doi: 10.1038/ncomms3909
36. Wang Y, Telesford KM, Ochoa-Repáraz J, Haque-Begum S, Christy M, Kasper EJ, et al. An intestinal commensal symbiosis factor controls neuroinflammation via TLR2-mediated CD39 signalling. *Nat Commun.* 2014 Jul 21; 5:4432. doi: 10.1038/ncomms5432
37. Sansom FM, Robson SC, Hartland EL. Possible effects of microbial ecto-nucleoside triphosphate diphosphohydrolases on host-pathogen interactions. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2008 Dec; 72(4): 765-81. doi: 10.1128/MMBR.00013-08
38. Vaughn BP, Vatanen T, Allegretti JR, Bai A, Xavier RJ, Korzenik J, et al. Increased Intestinal Microbial Diversity Following Fecal Microbiota Transplant for Active Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016 Sep; 22(9): 2182-90. doi: 10.1097/MIB.0000000000000893
39. Chiaro TR, Soto R, Zac Stephens W. A member of the gut mycobiota modulates host purine metabolism exacerbating colitis in mice [published correction appears in *Sci Transl Med.* 2017; 9(380): eaaf9044. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf9044
40. Sivignon A, de Vallée A, Barnich N, Denizot J, Darcha C, Pignède G, et al. *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856 prevents colitis induced by AIEC bacteria in the transgenic mouse model mimicking Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015 Feb; 21(2): 276-86. doi: 10.1097/MIB.0000000000000280
41. Lavoie EG, Gulbransen BD, Martín-Satué M, Aliagas E, Sharkey KA, Sévigny J. Ectonucleotidases in the digestive system: focus on NTPDase3 localization. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011 Apr; 300(4): G608-20. doi: 10.1152/ajpgi.00207.2010
42. Kusu T, Kayama H, Kinoshita M, Jeon SG, Ueda Y, Goto Y, et al. Ecto-nucleoside triphosphate diphosphohydrolase 7 controls Th17 cell responses through regulation of luminal ATP in the small intestine. *J Immunol.* 2013 Jan 15; 190(2): 774-83. doi: 10.4049/jimmunol.1103067
43. Zimmermann H, Zebisch M, Sträter N. Cellular function and molecular structure of ecto-nucleotidases. *Purinergic Signal.* 2012; 8(3): 437-502. doi: 10.1007/s11302-012-9309-4
44. Heine P, Braun N, Heilbronn A, Zimmermann H. Functional characterization of rat ecto-ATPase and ecto-ATP diphosphohydrolase after heterologous expression in CHO cells. *Eur J Biochem.* 1999 May; 262(1): 102-7. doi: 10.1046/j.1432-1327.1999.00347.x
45. Shi JD, Kukar T, Wang CY, Li QZ, Cruz PE, Davoodi-Semiromi A, et al. Molecular cloning and characterization of a novel mammalian endo-apyrase (LALP1). *J Biol Chem.* 2001 May 18; 276(20): 17474-8. doi: 10.1074/jbc.M011569200
46. Wink MR, Braganhol E, Tamajusuku AS, Lenz G, Zerbini LF, Libermann TA, et al. Nucleoside triphosphate diphosphohydrolase-2 (NTPDase2/CD39L1) is the dominant ectonucleotidase expressed by rat astrocytes. *Neuroscience.* 2006; 138(2): 421-32. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.11.039
47. Gallego D, Gil V, Martínez-Cutillas M, Mañé N, Martín MT, Jiménez M. Purinergic neuromuscular transmission is absent in the colon of P2Y(1) knocked out mice. *J Physiol.* 2012; 590(8): 1943-1956. doi: 10.1113/jphysiol.2011.224345
48. Gombault A, Baron L, Couillin I. ATP release and purinergic signaling in NLRP3 inflammasome activation. *Front Immunol.* 2013 Jan 8; 3: 414. doi: 10.3389/fimmu.2012.00414
49. Fields RD, Stevens B. ATP: an extracellular signaling molecule between neurons and glia. *Trends Neurosci.* 2000 Dec; 23(12): 625-33. doi: 10.1016/s0166-2236(00)01674-x
50. Gabanyi I, Muller PA, Feighery L, Oliveira TY, Costa-Pinto FA, Mucida D. Neuro-immune Interactions Drive Tissue Programming in Intestinal Macrophages. *Cell.* 2016 Jan 28; 164(3): 378-91. doi: 10.1016/j.cell.2015.12.023
51. Kusu T, Kayama H, Kinoshita M, Jeon SG, Ueda Y, Goto Y, et al. Ecto-nucleoside triphosphate diphosphohydrolase 7 controls Th17 cell responses through regulation of luminal ATP in the small intestine. *J Immunol.* 2013 Jan 15; 190(2): 774-83. doi: 10.4049/jimmunol.1103067

УДК 616.34-002-018.1: 577.123.3] -076.5

**Жеребятъев А. С., Войтович А. В., Мотиленок Т. Ю.,  
Егоров А. А. Бурега И. Ю.**

#### **АКТИВАЦИЯ ПУРИНЕРГИЧЕСКОГО СИГНАЛЬНОГО ПУТИ ВО ВРЕМЯ РАЗВИТИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА**

**Резюме.** Воспалительные заболевания кишечника являются заболеваниями с нечетким патогенозом, связанными с основными дефектами иммунорегуляции слизистой оболочки кишечника, развивающихся у генетически предрасположенных лиц. Эти аномалии часто возникают в связи с микробным



дисбиозом, и приводят к неограниченному воспалению кишечника и других тканей. Это приводит к долгосрочной заболеваемости и, возможно, к смерти взрослых и детей. Уменьшение воспаления и восстановление иммунной толерантности при воспалительных заболеваниях кишечника остаются главной терапевтической целью.

Однако, существующая терапия воспалительных заболеваний кишечника все еще в значительной степени зависит от широкомасштабной иммуносупрессии. Например, около половины пациентов, получающих антитела против TNF, демонстрируют существенный клинический ответ. Эти улучшения часто являются самоограниченными, однако, к сожалению, увеличивается риск оппортунистических инфекций. Ектонуклеотидазы в частности семейства CD39, оказывают значительное влияние на динамическое равновесие провоспалительного внеклеточного АТФ, нуклеотидов АДФ и иммуносупрессивного потенциала аденозиннуклеозидов. CD39 играет доминирующую роль в пуринергической регуляции воспаления сосудов, тромбоза и иммунного ответа в таких условиях.

Будет сосредоточено внимание на имуномодуляции CD39 на Т-клетках и других иммунных клетках как генетическими факторами, так и факторами окружающей среды при воспалительных заболеваниях кишечника и экспериментальном колите, включая новые роли естественных метаболитов, таких как билирубин. Также будет кратко рассмотрена роль экспрессии CD39 на экзосомах и микрочастицах, в контроле воспаления в кишечнике и роли микробиома. Наконец, будет рассмотрена возрастающая роль других НТФД-аз семейства CD39 в контроле воспаления кишечника.

Обзор литературы с собственными данными посвящен описанию последних достижений в области изучения пуринергических сигнальных путей, связанных с нарушением иммунной регуляции в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника. Внимание в этом обзоре сосредоточено на новых аспектах функций CD39 и связанных нуклеозидтрифосфатдифосфогидролаз (НТФД-аз) в развитии воспалительных заболеваний кишечника.

**Ключевые слова:** аденозин, АТФ, Э-НТФД-аза (экто-нуклеозидтрифосфатдифосфогидролаза), воспалительные заболевания кишечника, лимфоциты.

UDC 616.34-002-018.1: 577.123.3]-076.5

### **Activation of Purinergic Signaling Pathways during the Development of Inflammatory Bowel Disease**

**Zherebyatiev O. S., Voitovich O. V., Motilonok T. Yu., Egorov A. A., Burega I. Yu.**

**Abstract.** Inflammatory bowel disease is an important illness of unclear pathogenesis associated with major defects in mucosal immunoregulation and develops in genetically susceptible individuals. These abnormalities often occur in association with microbial dysbiosis and result in unfettered inflammation of the intestine and extraintestinal tissues. Such events result in long-term morbidity and possibly even death, in otherwise healthy adults and children. Dampening inflammation and re-establishing immune tolerance in inflammatory bowel disease remain the major therapeutic goal.

However, existing inflammatory bowel disease therapies albeit providing recent advances, still largely rely on broad-based immunosuppression. For example, only around half of the patients treated with anti-TNF agents show substantive clinical responses. These improvements are often self-limited, while unfortunately increasing the risk of opportunistic infections.

*The purpose of the study* was to investigate the control of mucosal immune responses, which are based on fundamental signaling pathways. Long-term interests in the regulation of purinergic signaling are now being leveraged to develop innovative and hopefully non-toxic therapies for inflammatory bowel disease. This review and the accompanying articles in this special issue address new therapeutic concepts in inflammatory bowel disease, as based on recent, linked work in hypoxia and purinergic signaling, mucosal barrier functions and microRNA biology.

In several recent, comprehensive reviews, have already addressed the biological functions of ectoenzymes, such as CD39, CD73, and CD38, in the regulation of purinergic signaling and control of extracellular adenosine levels. Others, have noted the importance of these mechanisms in immunomodulation, as in cancer and inflammation. The ectonucleotidases of the CD39 family, in particular, have major impacts on the dynamic equilibrium of proinflammatory extracellular ATP, ADP nucleotides vs. the immunosuppressive potential of adenosine nucleosides. CD39 plays a dominant role in purinergic regulation of vascular inflammation, thrombosis, and the immune response in such settings.

The relevance and importance of these purinergic signaling pathways in selected neoplastic states (lymphoma and chronic leukemia) and inflammatory diseases (sepsis and autoimmunity) have been already

alluded to in recent work. A brief synopsis of the major components of purinergic signaling; chiefly for those not familiar to this field, will focus on very recent work detailing the immunomodulation of CD39 on T cells and other immune cells by both genetic and environmental factors in the setting of inflammatory bowel disease and experimental colitis, inclusive of the new roles for natural metabolites such as bilirubin, and will also briefly cover the role of CD39 expression on exosomes and microparticles, in control of inflammation in the gut and touch on the relevance of the microbiome. Lastly, it will cover the emerging importance of other NTPDases of the CD39 family and speculate on their role in controlling gut inflammation.

**Conclusion.** Review of the literature with own data is devoted to description of the recent advances in the study purinergic signaling pathways implicated in immune dysregulation, in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Our focus in this review is on novel aspects of the functions of CD39 and related nucleoside triphosphate diphosphohydrolases in inflammatory bowel disease.

**Keywords:** adenosine, ATP, E-NTPDase (ecto-nucleoside triphosphate diphosphohydrolase family, inflammatory bowel disease, lymphocytes.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Стаття надійшла 05.10.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування