

УДК 616-092.19

ПУРИНЕРГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ЗАЩИТНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ИНФЕКЦИИ *Mycobacterium tuberculosis*

© 2022 г. Н. Б. Серебряная^{a, b, *}, М. Камран Сарканди^a

^aФГБНУ Институт экспериментальной медицины Минобрнауки РФ, Санкт-Петербург, 197376 Россия

^bФБГОУВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034 Россия

*e-mail: nbvma@mail.ru

Поступила в редакцию 25.05.2021 г.

После доработки 20.08.2021 г.

Принята к публикации 28.08.2021 г.

Туберкулез, инфекционный процесс, вызванный *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*), является основной причиной смерти от инфекционных заболеваний в мире. Вирулентные *Mtb* приспособились к выживанию в макрофагах хозяина за счет использования различных стратегий уклонения от иммунного ответа. Цель настоящего исследования – определить компоненты пуринергического метаболизма, которые *Mtb* использует как факторы вирулентности. При проведении работы проанализированы публикации в PubMed, Wiley Online Library, Google Scholar, Elsevier, eLIBRARY за 1972–2020 гг. Пуринергический сигнальный путь инициируется внеклеточными пуриновыми нуклеотидами (eATФ и др.), высвобождаемыми при повреждении клеток. Высокие концентрации АТФ вызывают активацию рецепторов P2X7 на *Mtb*-инфицированных макрофагах и способствуют уничтожению патогена. При хронической *Mtb*-инфекции общая генерация АТФ снижена, но вирулентные *Mtb* могут значительно увеличивать соотношения АТФ/АДФ. Белки, секретлируемые вирулентным *Mtb*, могут стимулировать апоптоз макрофагов. *Mtb* способны противодействовать бактерицидности макрофагов, продуцируя каталазу-пероксидазу, которая деактивирует реактивные радикалы кислорода и азота. Приток нейтрофилов создает воспалительное микроокружение, которое способствует выживанию *Mtb*, благоприятствует их росту и репликации. При туберкулезе легких нейтрофилы в основном участвуют в иммунопосредованном повреждении ткани. Эти фагоциты привлекаются в очаг воспаления молекулами АТФ, а затем ферменты нейтрофилов CD39 и CD73 могут преобразовывать АТФ в АМФ и аденозин, который обеспечивает местную иммуносупрессию. Для поддержания необходимого уровня АТФ и выживания при переходе в фазу покоя в *Mtb* активируется АТФ-синтаза. Ферменты нуклеозиддифосфаткиназы (NDPK) *Mtb* продуцирует нуклеозидтрифосфаты для синтеза РНК, ДНК и полисахаридов. Для эффективного лечения туберкулеза необходимо противодействовать бактериальной вирулентности, что невозможно без нормализации пуринового метаболизма организма хозяина и восстановления пуринергических сигналов.

Ключевые слова: *Mycobacterium tuberculosis*, туберкулез, пуринергическая регуляция, специфическое воспаление, иммунный ответ, P2X7

DOI: 10.31857/S030117982104007X

ВВЕДЕНИЕ

Mycobacterium tuberculosis (*Mtb*), возбудитель туберкулеза (ТБ), широко распространенного за-

болевания в развивающихся странах, по-прежнему является серьезной проблемой для здравоохранения во всем мире [18]. Согласно отчету Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2019 г. 10 млн человек в мире болеют туберкулезом и 1.4 миллиона человек умерли от этой инфекции [115]. Туберкулез легких – хроническое инфекционное заболевание, характеризующееся образованием гранулем в ткани легких и выраженной воспалительной реакцией [56]. Существенной особенностью патогенеза ТБ как хронической инфекции является выживание бактерий в макрофагах инфицированного хозяина.

В последние годы определена роль пуринергической системы в регуляции функциональной активности клеток различных органов и тканей. Составляющими пуринергической системы являются

Сокращения: АДО – аденозин, АДА – аденозиндеаминаза, Сх43 – коннексиновые полуканалы 43, eNOS – эндотелиальная синтаза окиси азота, E-NTPDase – эктонуклеозидтрифосфатдифосфогидролаза, IFN γ – интерферон γ , IL – интерлейкин, iNOS – индуцибельная синтаза окиси азота, *Mtb* – микобактерии туберкулеза, NAD⁺ – никотинамидадениндинуклеотид, NDPK – нуклеозид-дифосфат киназа, NO – оксид азота, O²⁻ – супероксид-радикал, Rapx-1 – каналы паннексина-1, R – рецептор, Th – Т-хелпер, TNF α – фактор некроза опухоли α , АДФ – аденозиндифосфат, АДК – аденозинкиназа, АМФ – аденозинмонофосфат, АТФ – аденозинтрифосфат, БЦЖ – бациллы Кальметта–Герена, eATФ – внеклеточный АТФ, МПК – мононуклеары периферической крови, ПН – пероксинитрит, РРА – реактивные радикалы азота, РРК – реактивные радикалы кислорода, ТБ – туберкулез, цАДФР – гидролаза циклической АДФ-рибозы, ЩФ – щелочная фосфатаза.

сигнальные молекулы, образующихся при метаболизме пуринов (от АТФ через АДФ и АМФ до аденозина, лишённого фосфатных групп), пуринергические рецепторы (типы P1 и P2), а также ферменты-нуклеотидазы, необходимые для образования этих медиаторов. Показано, что нуклеотиды и аденозин регулируют выраженность, продолжительность и исход воспалительного ответа при активации специфических рецепторов, широко представленных на иммунных клетках [15, 62, 63].

Однако при туберкулезе легких регуляторная пуринергическая система остается малоизученной. Цель этого обзора – рассмотреть изученные механизмы, участвующие в пуринергической регуляции, которые *Mtb* использует для ускользания от иммунного ответа. Для этого были проанализированы публикации в PubMed, Wiley Online Library, Google Scholar, Elsevier, eLIBRARY за 1972–2020 годы, посвященные данному вопросу (ключевые слова: *Mycobacterium tuberculosis*, *Tuberculosis*, *purinergic signaling pathway*, *inflammation*, *P2X7*, *secretion systems of Mtb*, *macrophage apoptosis*, *mitochondria*, *purinergic pathway enzymes*, *immune responses to Mtb*).

ПУРИНЕРГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ВОСПАЛЕНИЯ И ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ

Впервые концепцию пуринергического сигнального пути сформулировал Джеффри Бернсток в 1972 г. [9, 26]. Первые связанный с G-белком рецепторы для аденозинтрифосфата (АТФ), рецепторы P2Y1 и P2Y2, были клонированы в 1970-х годах Бернстоком и Джулиусом. Вскоре гипотеза Бернстока о пуринергической передаче сигналов стала одной из самых горячих тем в нейрофизиологии и нейрофармакологии. В начале 1990-х годов несколько важных открытий окончательно подтвердили правильность концепции пуринергической регуляции [43, 45]. Однако до сих пор этот путь недостаточно учитывается при описании патогенеза различных заболеваний и состояний.

В физиологических условиях, при стрессе и повреждении все типы клеток организма секретируют нуклеозиды и нуклеотиды. Взаимодействуя со своими рецепторами, эти медиаторы-аутоагонисты (АТФ, аденозин) становятся стимуляторами процессов нейромодуляции и нейротрансмиссии, секреции гормонов, взаимодействия глии и нейронов, тромбоцитов и эндотелия, они регулируют активности клеток почки, сердечно-сосудистой, иммунной системы, желудочно-кишечного тракта, воспаления, способны регулировать боль и рост злокачественных клеток [18, 23, 27, 28, 39, 40, 55, 65, 110]. Уровни внеклеточных нуклеотидов и нуклеозидов могут динамически контролироваться группой ферментов, называемых эктонуклеотидазами. Эти ферменты включают семейство эктонуклеозидтрифосфатдифосфогидролаз (E-NTP-

Dase) (E-NTPDase1, эктоапиразу CD39), которые гидролизуют три- и дифосфаты нуклеотидов, и экто-5'-нуклеотидазу (CD73), которая гидролизует монофосфаты нуклеотидов до аденозина [123]. Завершает каскад гидролиза нуклеозидов аденозиндезаминаза (ADA), фермент, ответственный за превращение аденозина в инозин [17, 51, 124]. ADA представлена двумя изоферментами, ADA1 и ADA2, проявляющими активность в различных компартментах [121]. Для пуринергических медиаторов имеются несколько типов рецепторов на поверхности различных клеток, включая рецепторы P1 для аденозина и P2 для АТФ, АДФ и некоторых других нуклеотидов (рис. 1). Передача пуринергических сигналов через P2R и P1R часто обеспечивает противоположные эффекты с точки зрения модуляции функций иммунных клеток [13]. В частности, АТФ-опосредованная передача сигналов через P2 рецепторы в основном способствует активации иммунных клеток, тогда как АДО-опосредованная передача сигналов P1R в основном ограничивает активацию иммунных клеток [28].

Рецепторы P2 классифицируют как ионотропные (P2X) и метаботропные (P2Y) рецепторы [120]. Среди аденозиновых рецепторов P1 существует четыре различных подтипа рецепторов, A1, A2A, A2B и A3, различающихся по аффинности и характеру взаимодействия с аденилатциклазой (стимуляция или ингибция) [75, 101, 108].

Взаимодействуя с P1-рецепторами, различные (милли- и микромолярные) концентрации аденозина могут положительно и/или отрицательно регулировать процессы в клетках различных тканей [25]. При воздействии на клетки иммунной системы аденозин может стимулировать продукцию некоторых медиаторов или ингибировать активность иммунных клеток, модулировать воспаление и снижать активность противоопухолевых иммунных реакций [106].

Важнейшим пуринергическим медиатором является АТФ. В легких АТФ увеличивает секрецию муцина из бокаловидных клеток бронхов и активирует высвобождение хлора (Cl⁻) из эпителиальных клеток в верхних дыхательных путях [34, 71, 81]. Кроме того, АТФ является эффективным агонистом для стимуляции высвобождения сурфактанта из альвеолярных пневмоцитов 2 типа [114]. Было показано, что обработка АТФ праймирует альвеолярные макрофаги крысы к усилению высвобождения супероксида при их стимуляции иммунными комплексами [60]. Обработка макрофагов АТФ может стимулировать уничтожение вакцинного штамма микобактерий *Bacillus Calmette-Guérin* (БЦЖ). При этом АТФ может придавать бактерицидную активность штамму БЦЖ по отношению к вирулентным микобактериям [35, 74]. То есть, АТФ изменяет свойства не только иммунных клеток, но и микроорганизмов.

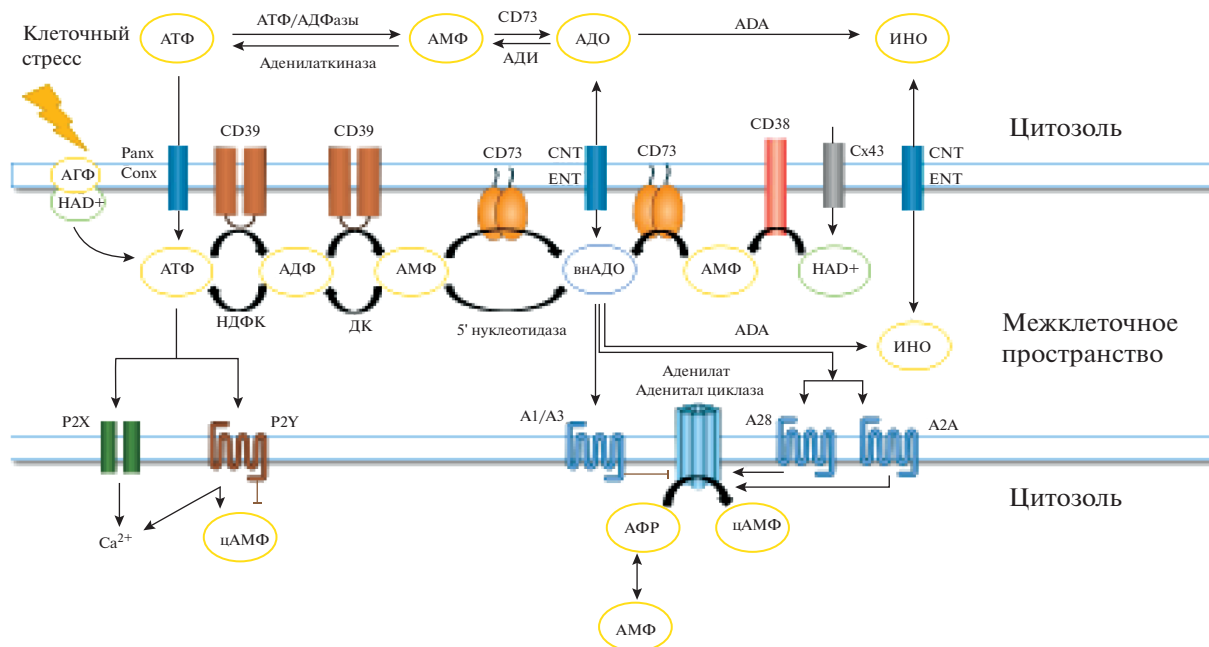


Рис. 1. Пурины в клеточных сигнальных и метаболических сетях. На рисунке изображены две клетки, которые обмениваются данными, используя пурины в качестве сигнальных молекул. Высвобожденный АТФ распознается двумя типами рецепторов (P2X, ионотропными, и P2Y, метаботропными). АТФ может гидролизироваться различными эктонуклеотидазами (такими как CD39 и CD73) для трансформации в менее фосфорилированные нуклеотиды (АДФ и АМФ) и, в конечном итоге, в нуклеозид-аденозин (АДО). Все рецепторы, опосредующие действия АДО, являются метаботропными. Таким образом, передача пуринергических сигналов является результатом взаимодействия типов рецепторов, присутствующих на клетках, с адениновыми нуклеотидами и АДО в переменной пропорции, которая зависит от ферментативной активности экспрессируемых эктонуклеотидаз. На клетках представлены мембранные транспортеры, способные переносить АДО внутрь клетки. Внутри клетки АДО может трансформироваться во множество метаболитов и действовать как модулятор стратегических метаболических путей. АДО катаболизируется аденозиндезаминазой (АДА), в результате чего образуется инозитол и далее – набор пуринов, конечным метаболитом является мочевая кислота (мягкий антиоксидант) и ксантин в качестве промежуточного звена, способный генерировать супероксид анион (O_2^-). Под действием аденозинкиназы (АДК) АДО может превращаться в нуклеотид (АМФ), который является модулятором АМФ-киназы (АМФК), важного фермента, регулирующего энергетический гомеостаз. АМФ можно дополнительно фосфорилировать до АДФ и АТФ. АТФ попадает во внеклеточное пространство посредством экзоцитоза или через специализированные каналы (полуканалы паннексина и коннексина), где выполняет роль медиатора.

Примечательно, что патогенные микроорганизмы, включая бактерии и грибы, могут выделять внеклеточный АТФ [83], однако их роль в обеспечении пуринергической передачи сигналов в макроорганизме хозяина не выяснена.

ОСОБЕННОСТИ ПУРИНЕРГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ В УСЛОВИЯХ *Mtb* ИНФЕКЦИИ

Способность *Mtb* устанавливать хроническую инфекцию и их вирулентность связана со способностью выживать и сохраняться в альвеолярных макрофагах после захвата в процессе фагоцитоза. Для установления и поддержания продуктивной инфекции *Mtb* необходима начальная фаза роста в макрофагах [72]. Макрофаги, инфицированные *Mtb*, имеют высокий уровень внутриклеточного кальция (Ca^{2+}). Повышение уровня Ca^{2+} в основном вызвано активацией рецепторов P2Y2 и P2Y7 на поверхности макрофагов под действием АТФ

[22]. При повышении уровня Ca^{2+} в клетке повышается активность фосфолипазы D, что способствует АТФ-индуцированному слиянию фагосом с лизосомами и противодействует стратегии выживания *Mtb* [42].

При фагоцитозе *Mtb* в фагосомах происходит сборка ферментного комплекса NADPH-оксидазы, что способствует образованию реактивных радикалов кислорода (РРК) [105]. Однако, для уничтожения *Mtb* макрофагами необходимы дополнительно реактивные радикалы азота (РРА), такие как оксид азота (NO), поскольку именно они обладают микробицидным действием по отношению к внутриклеточным патогенам. В моноцитах/макрофагах NO генерируется в кислой среде фагосом в результате окисления L-аргинина с участием фермента индуцибельной синтазы окиси азота (iNOS). Для индукции активности iNOS требуется активация моноцитов/макрофагов цитокинами клеток Th1, такими как фактор

некроза опухоли- α (TNF- α) и интерферон γ (IFN- γ) [48, 58] и другими [57]. Оксид азота в свою очередь способен модулировать иммунный ответ. Показано, что NO регулирует процессы дифференцировки Т-хелперов (Th), обеспечивая поляризацию иммунного ответа в направлении Th1 посредством индукции синтеза интерлейкина-12 (IL-12) моноцитами [7]. Кроме того, NO может напрямую ингибировать воспаление [84, 104], защищать Т-лимфоциты от апоптоза, опосредованного *Mtb* [111] и подавлять вызванную воспалением активность 12/15-липоксигеназы, обеспечивающую привлечение нейтрофилов [85].

Собственные клетки организма защищены от реактивных радикалов кислорода и азота механизмами, известными как система антиоксидантной защиты [36]. Однако в условиях гипергенерации NO может проявляться токсический эффект, связанный как с прямым окислением железосодержащих групп клеточных ферментов, так и с образованием сильного окислителя, очень реакционного и токсичного пероксинитрита (ПН). Пероксинитрит (ONOO^-) образуется при взаимодействии NO с супероксидным анион-радикалом ($\text{O}_2^{\cdot-}$). Токсический эффект NO и ПН проявляется, прежде всего, в ингибировании митохондриальных ферментов, что приводит к дисфункции митохондрий, снижению продукции АТФ [50, 88] и может вызывать апоптоз и некроз как самих клеток-продуцентов NO, так и окружающих клеток [24].

Mtb способны избегать разрушения внутри макрофагов, успешно выживая в течение длительного времени как внутри клеток, так и внутри гранулем [21]. Некоторые из стратегий, которые *Mtb* использует для выживания в макрофагах и ускользания от иммунного ответа, включают предотвращение слияния фагосом с лизосомами и ограничение закисления фагосом [37, 107]. *Mtb* могут ускользать из фагосом, перемещаясь в цитозоль. Распознавание *Mtb* цитоплазматическими сенсорами может приводить к аутофагии, однако *Mtb* могут противодействовать элиминации, опосредованной аутофагосомами, высвобождая факторы вирулентности через специализированные системы секреции [99, 126]. Важнейшим фактором вирулентности *Mtb* являются антиоксидантные ферменты метионин-сульфоксид-редуктазы А и В, которые защищают бактерии от NO и пероксинитрита (ONOO^-) [76]. Показано, что блокирование продукции NO приводит к увеличению популяции бактерий в легких мышей, инфицированных *Mtb*. При недостаточной активности iNOS и дефиците цитокина IFN- γ или его рецептора (IFN γ R), развиваются тяжелые формы туберкулеза, характеризующимся высокой бактериальной нагрузкой и гранулоцитарным воспалением [85].

Традиционно основным источником NO при воспалении считаются макрофаги [31], однако нейтрофилы, активные участники воспаления при ТБ, также могут продуцировать NO [102]. В нейтрофилах присутствует конститутивная изоформа синтазы NO, подобная таковой в эндотелиальных клетках (eNOS), а в условиях воспаления нейтрофилы экспрессируют также и вторую, индуцибельную изоформу NO-синтазы (iNOS) [87, 89]. Конститутивная активность eNOS обеспечивает генерацию небольших количества NO в течение коротких периодов времени, в то время как активация iNOS приводит к замедленному, но длительному высвобождению больших количеств NO [30, 38]. Таким образом, в отличие от активированных макрофагов, нейтрофилы не производят значительных количеств NO и обладают очень ограниченной способностью ограничивать репликацию *Mtb* [85]. Показано, что у мышей с дефицитом iNOS приток нейтрофилов создает хорошие условия для роста *Mtb* и способствует репликации бактерий [84].

Привлеченные в очаг микобактериального воспаления нейтрофилы быстро подвергаются апоптозу и становятся основным источником аденозина, который выделяется через коннексиновые полуканалы 43 (Cx43) или каналы паннексина-1 (panx-1) [14, 113]. Нейтрофилы, экспрессирующие апиразу CD39, при взаимодействии с клетками, экспрессирующими экто-5'-нуклеотидазу (CD73), могут участвовать в производстве аденозина, а при связывании фермента ADA2, могут также контролировать активность клеток в аденозиновой среде [69]. Интересно, что при повышении концентрации внеклеточного аденозина реализуются механизмы отрицательной обратной связи и привлечение нейтрофилов в очаг воспаления в легких ингибируется [96]. Таким образом, регуляция активности нейтрофилов в очаге микробного воспаления существенно контролируется пуринергической системой: их привлечение связано с рецепторами P2Y, а полная активация с рецептором P2X7 [113], дальнейшая модуляция обеспечивается различными концентрациями аденозина при его взаимодействии с различными рецепторами семейства P1.

В присутствии NO (при нитрозативном стрессе) в моноцитах/макрофагах наблюдается возрастание активности и выделение из клеток изоформы 2 фермента аденозиндезаминазы (ADA2). При поступлении в плазму крови ADA2 закрепляется на поверхности нейтрофилов, что способствует высвобождению из них реактивных радикалов кислорода. ADA2 снижает уровень аденозина и уменьшает его доступность, но возможность его связывания с высоко аффинным ингибирующим аденилатциклазу рецептором A1 на нейтрофилах сохраняется, что поддерживает высокую продукцию РРК [70]. Однако в том случае, если аденозин

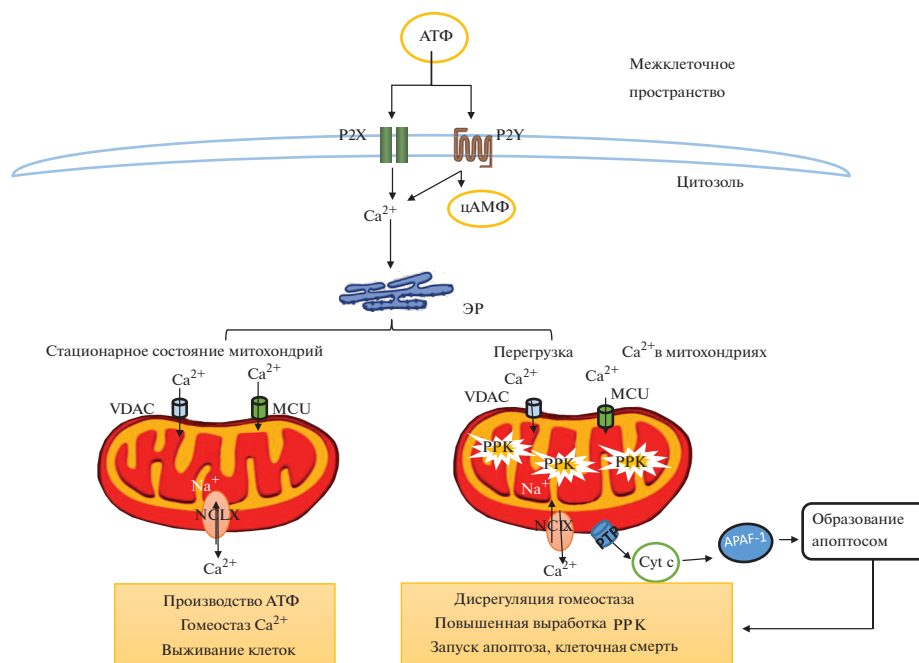


Рис. 2. Пуринергическая регуляция функций митохондрий и индукция апоптоза инфицированных макрофагов при инфекции *Mtb*. Для производства АТФ и обеспечения метаболических потребностей клетки митохондрии используют Ca²⁺. Ионизированный кальций проникает в митохондрии в основном через два кальциевых канала VDAC (на внешней митохондриальной мембране) и MCU (на внутренней митохондриальной мембране). Для поддержания клеточного гомеостаза Ca²⁺ удаляется из митохондрий с помощью ионообменника (exchanger) NCLX. Однако, если Ca²⁺ накапливается в митохондриях, открывается переходная пора проницаемости (PTP), внешняя мембрана деполяризуется и высвобождается цитохром c. После выхода из митохондрий цитохром c связывается с апоптотическим фактором активации пептидазы 1 (APAF-1), что приводит к образованию апоптосомы. Апоптосома активирует прокаспазу-9, а затем каспазу-3, что в конечном итоге приводит к гибели клетки. Перегрузка Ca²⁺ может также увеличить производство РРК за счет транспорта электронов, что в конечном итоге приводит к повреждению ДНК и гибели клеток.

связывается с активирующим аденилатциклазу рецептором A2A, образование РРК нейтрофилами снижается [53]. Таким образом, функциональное состояние нейтрофилов связано с типом экспрессируемых рецепторов и существенно влияет на модуляцию, осуществляемую аденозином.

У больных туберкулезом легких отмечают существенные нарушения продукции оксида азота мононуклеарными клетками периферической крови (МПК), причем наиболее выраженным это угнетение становится на фоне антибактериальной терапии [7]. Снижение продукции NO МПК при ТБ, как полагают, является одним из ключевых факторов патогенеза заболевания [4]. Однако некоторые данные, напротив, указывают на то, что спонтанная и стимулированная генерация NO в МПК при активном туберкулезе может становиться чрезмерной, что способствует индукции апоптоза Т-лимфоцитов и развитию специфической анергии [5].

РОЛЬ РЕЦЕПТОРА P2X7 В АКТИВАЦИИ ИММУННЫХ КЛЕТОК ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ

В экспериментах *in vitro* было показано, что высокие концентрации внеклеточного (e)АТФ

(~1 мМ) вызывают уничтожение микобактерий моноцитами человека, а при концентрации eАТФ 3 мМ и активации АТФ-специфического рецептора P2X7 (P2X7R) в течение 30 мин запускался апоптоз макрофагов, инфицированных БЦЖ, причем механизм киллинга бактерий не зависел от РРК/РРА [74]. Дальнейшие исследования показали, что механизм уничтожения микобактерий зависит либо от активации фосфолипазы D [46, 73], либо от апоптоза инфицированных макрофагов (рис. 2) [74, 86].

Исследование показало, что мыши с дефицитом рецептора P2X7 (P2X7^{-/-}), инфицированные *Mtb*, имели более низкую бактериальную нагрузку по сравнению с мышами дикого типа, а в их легких отмечена умеренная инфильтрация мононуклеарными лейкоцитами без видимых признаков некроза, причем выживание таких животных было более длительным [11, 20]. Инфицированные *Mtb* макрофаги в присутствии низких концентраций АТФ выделяют меньше провоспалительных цитокинов. Установленный уровень АТФ, в зависимости от скорости его деградации, может ограничивать повреждение тканей, однако может также способствовать ускользанию *Mtb* от иммунного ответа [90]. У мышей с дефицитом

P2X7R восприимчивость к туберкулезной инфекции критически зависит от дозы микобактерий и используемых штаммов. Гипервирулентные микобактерии вызывают некроз макрофагов по P2X7R-зависимому механизму [11]. Участие P2X7R в развитии тяжелых форм туберкулеза может быть объяснено порочным кругом, вызванным высвобождением высоких концентраций АТФ из некротических клеток, что приводит к повреждению легких и распространению бактерий.

С использованием экспериментальных моделей было выявлено участие рецептора P2X7 в различных процессах при туберкулезе. Так, макрофаги, полученные от людей с полиморфизмом 1513A → C в гене P2X7R и инфицированные *Mtb*, не подвергались апоптозу и не вызывали гибели микобактерий при обработке АТФ [47]. Placido et al. показали, что eАТФ вызывает апоптоз в моноцитах/макрофагах, инфицированных *Mtb* через P2X7R, и снижает жизнеспособность бактерий [91]. Иммуномодулирующий эффект внеклеточного АТФ был также описан через активацию P2X7R, которая увеличивает экспрессию МНС II в макрофагах, инфицированных *Mycobacterium bovis* (БЦЖ) или *Mtb*, и способствует возникновению антимикробного Т-клеточного ответа [93].

МЕХАНИЗМЫ УСКОЛЬЗАНИЯ *Mtb* ОТ ГИБЕЛИ В МАКРОФАГАХ, СВЯЗАННЫЕ С БЛОКИРОВАНИЕМ СИНТЕЗА АТФ

При установлении инфекции, *Mtb* активно подавляют сигнальные пути в инфицированной клетке [29]. Для своего выживания в клетке, *Mtb* изменяет функцию и структуру митохондрий, воздействуя на них с помощью батареи секреторных факторов [37, 107]. Митохондрии – важнейшие клеточные органеллы, обеспечивающие синтез АТФ, биосинтез жирных кислот, хранение кальция, биогенез железа. Кроме того, митохондрии играют решающую роль в регуляции апоптоза и тесно связаны с пуринергическим сигнальным путем, влияющим на уровень иона кальция (рис. 3). Активные радикалы кислорода из митохондриальных кластеров в макрофагах могут проникать в фагосомы и угрожать выживанию *Mtb*. Показано, что митохондрии приобретают особую удлиненную структуру и имеют тенденцию накапливаться вокруг фагосом, содержащих *Mtb*. В митохондриях клеток макрофагальной линии ТНР-1, инфицированных *Mtb*, изменяются уровни различных компонентов цепи переноса электронов, такие как АТФ-синтаза FoF1 (АТР50), сукцинатдегидрогеназа, NADH-дегидрогеназа, цитохром *c*-оксидаза и NADH-цитохром *b5*-редуктаза [68]. Недавно было показано, что циклоспорин А, ингибитор проницаемости митохондриальной поры, увеличивает выживаемость макрофагов, происходящих из моноцитов

человека, инфицированных *Mtb*, и усиливает их антимикобактериальную активность [54].

ФЕРМЕНТЫ ПУРИНОВОГО МЕТАБОЛИЗМА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ИММУННЫМИ КЛЕТКАМИ И *Mtb*

Пуринергический сигнальный путь контролируется несколькими важными ферментами, такими как ранее упоминаемые CD39 и CD73, аденозинкиназой (АК) и аденозиндезаминазой (АДА). *Mtb* также имеют некоторые ферменты, участвующие в метаболизме пуринов, которые задействованы в инфекционном процессе.

Е-NTPDase1, эктоапираза CD39. Показано, что CD39 является маркером регуляторных CD4⁺ или CD8⁺ Т-клеток человека и важным компонентом в реализации супрессорного действия популяции CD8⁺ Т-лимфоцитов, активированных *M. bovis* [19]. Хотя клетки CD39⁺ не способны продуцировать IFN γ , они участвуют в подавлении неблагоприятного иммунного ответа, вовлекая рецепторы A2A на CD8⁺ Т-лимфоцитах, и супрессируют продукции IFN γ [16]. В крови больных активной формой туберкулеза выявили расширение популяции регуляторных Т-клеток CD4⁺CD25⁺CD39⁺ [32], что свидетельствует о подавлении защитного иммунного ответа к *Mtb* у таких больных.

CD38. CD38 – бифункциональный фермент, сочетающий в себе активность рибозилциклазы АДФ и гидролазы циклической АДФ-рибозы (цАДФР) [64, 100]. CD38 катализирует образование цАДФР и адениндинуклеотидфосфатаникотиновой кислоты, выполняющих функцию мобилизаторов кальция из внутриклеточных депо. CD38 может также контролировать гомеостаз никотинамидадениндинуклеотида (NAD⁺) в клетках различной природы и процессы, связанные с АДФ-рибозилированием белков, активацией NAD⁺-зависимых ферментов и выступать в качестве сенсора редокс-состояния [80, 116]. В иммунных клетках CD38 отвечает за передачу сигналов от рецепторов в активированных лимфоцитах и дендритных клетках (ДК). В Т-лимфоцитах передача сигналов от CD38 осуществляется через рецептор CD3 [6, 113, 125]. CD38 регулирует активацию зрелых моноцитарных ДК, играет важную роль в хемотаксисе, миграции и способствует выживанию зрелых ДК, обеспечивая поляризацию в сторону Th1-ответа [52, 123]. Экспрессия CD38 повышается на активированных клетках [6]. Показана информативность изучения экспрессии CD38 для прогнозирования прогрессии воспаления при мониторинге терапии больных ТБ и ВИЧ-инфекцией [98, 103]. Более того, несколько исследований показали возможность разделения активного туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции с помощью активацион-

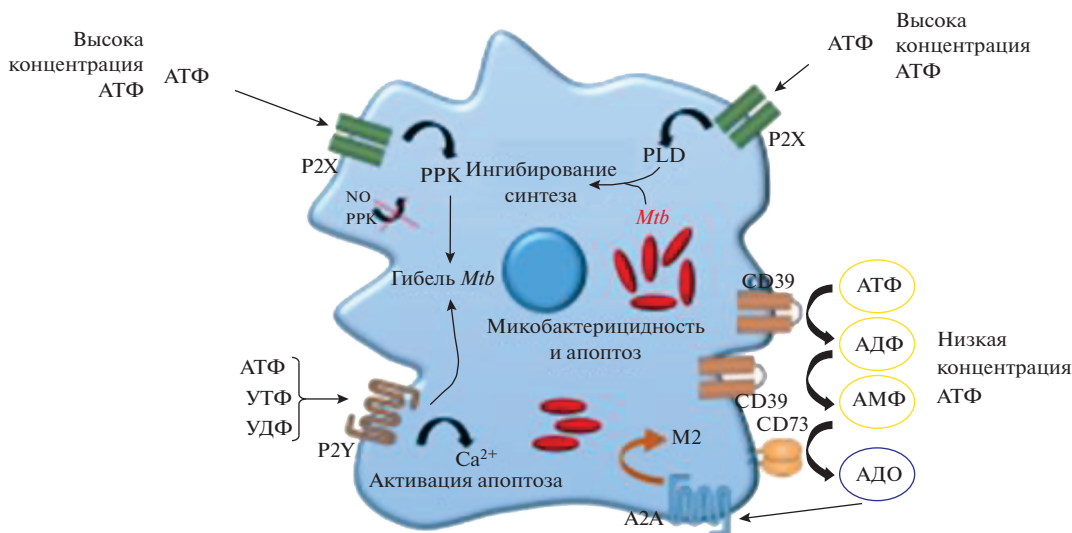


Рис. 3. Последствия активации макрофагов, инфицированных *Mtb*, различными концентрациями eATP. Высокие концентрации eATP (3–5 мМ) индуцируют активацию P2X7R на макрофагах, инфицированных *M. tuberculosis*, и вызывают уничтожение патогена. Уничтожение бактерий связано с образованием РРК, однако микобактерицидная активность обусловлена активацией фосфалипазы D (PLD). Высокие уровни eATP также вызывают апоптоз макрофагов. Рецепторы P2Y, представленные на макрофагах, менее специфичны и могут связывать уридинтрифосфат и уридиндифосфат, усиливая активацию клетки. Совместная активация рецепторов P2X7 и P2Y_{2,4,6} приводит повышению концентрации внутриклеточного ионизированного кальция (Ca²⁺), а при длительной стимуляции стимулируют запуск апоптоза макрофага. При низких концентрациях молекулы eATP (100 мкМ) быстро превращаются в eAMF и eADO при участии ферментов CD39 и CD73. eAMF и eADO связывают аденозиновый рецептор A2A, что приводит к поляризации в сторону M2-подобного профиля макрофагов, инфицированных *M. tuberculosis* (Адаптировано из [81]).

ных маркеров CD38⁺ и HLA-DR⁺ на *Mtb*-реактивных CD4 T-клетках крови [10, 97].

АТФ-синтаза. АТФ-синтаза используется *Mtb*, когда инфекция становится неактивной. В этот период АТФ-синтаза активируется, поддерживая выживание бактерий [79]. Для синтеза АТФ АТФ-синтаза использует АДФ и пирофосфат [59]. При ингибировании АТФ-синтазы в *Mtb* происходит истощение АТФ, что вызывает гомеостатический дисбаланс (нарушение рН), который угрожает выживанию бактерий [12, 94]. АТФ-синтазу потенциально рассматривают как терапевтическую мишень при лечении ТБ и других инфекционных заболеваниях [49].

Аденозиндезаминаза (ADA). Изоферменты ADA1 и ADA2 контролируют уровень аденозина и дезоксиаденозина, путем необратимого дезаминирования при их трансформации в инозин. IFN γ может регулировать скорость секреции ADA2 макрофагами [122], однако *Mtb* способны блокировать транскрипцию IFN γ -зависимых генов, нарушая тем самым и метаболизм аденозина [109].

Экто-ADA-1 на поверхности клетки связывается с дипептидилпептидазой IV (ДПП IV) (CD26/ДПП IV), создавая комплекс, который защищает лимфоциты от действия внеклеточного аденозина. ADA1 и ADA2 также способствуют пролиферации CD4⁺ T-клеток и, следовательно, могут поддерживать активацию лимфоцитов

[122]. Для диагностики туберкулезного процесса активность ADA определяется в жидкостях, “локальных” для пораженного органа (например, в плевральном выпоте, синовиальной, спинномозговой или перитонеальной жидкости). При введении туберкулина степень активности ADA в сыворотке крови возрастает, что также используется в диагностических целях. После успешной терапии или удаления пораженного органа в условиях затихания туберкулезного воспалительного процесса наблюдается снижение активности ADA, а также снижается прирост ее активности в ответ на введение туберкулина [2]. При определении активности туберкулезного процесса ADA в сыворотке крови используют как дополнительный критерий оценки состояния больных с тяжелыми формами туберкулеза легких [1]. Определение активности ADA позволяет оценивать эффективность проводимой противотуберкулезной терапии [3, 4, 8]. Активность ADA в бронхоальвеолярной лаважной жидкости, в спинномозговой жидкости, может использоваться в качестве диагностического инструмента у детей, страдающих туберкулезным менингитом [67]. Повышение уровня ADA в перечисленных ситуациях связано с преимущественным повышением активности экто-ADA2. В частности, дифференциальная диагностика больных туберкулезом и раком легких облегчается тем, что у больных ТБ активность и содержание ADA2 в ис-

следуемых жидкостях выше, чем ADA1 [41]. Снижение общей активности ADA после успешного лечения также в основном связано с уменьшением активности ADA2 [3, 61]. Для определения причин появления плеврального выпота эффективно также исследование активности щелочной фосфатазы (ЩФ), поскольку у больных ТБ уровень активности ЩФ в мокроте гораздо выше, чем у больных раком легких [66].

Аденилциклаза является одним из важнейших факторов вирулентности бактериальных патогенов. Этот фермент обеспечивает синтез циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) из АТФ. Одна из функций цАМФ, поступающего из *Mtb*, заключается в предотвращении слияния фагосом и лизосом [82, 95]. цАМФ из *Mtb* также влияет на передачу сигналов в клетках-хозяевах.

Приведенные данные свидетельствуют, что изучение активности ферментов пуринергического пути у больных ТБ дает важную информацию о ходе воспалительного процесса, помогает в дифференциальной диагностике и прогнозировании течения заболевания. Возможно, информация о различиях между структурами ферментов пуринергического метаболизма человека и *Mtb* может быть использована для разработки новых лекарственных препаратов. Например, активные сайты аденозинкиназы (АДК) *Mtb* биохимически и структурно отличаются от других известных АДК [77]. Это позволяет рассматривать этот фермент как мишень для разработки новых препаратов, блокирующих метаболические процессы в *Mtb* [78]. Другими мишенями могут стать ферменты нуклеозиддифосфаткиназа (NDPK) и АТФаза *Mtb* [92, 118, 119]. Активность растворимой NDPK *Mtb* связана с появлением цитотоксичности по отношению к макрофагам, гибель клеток в этом случае опосредована активацией P2X-рецепторов [33]. Предполагают, что скрининг на нетоксичные ингибиторы ферментов NDPK и АТФазы может быть успешным, поскольку специфические домены этих ферментов в достаточной степени отличаются от ферментов хозяина, и процесс их ингибирования может быть достаточно специфичным по отношению к ферментам патогенов. Такие ингибиторы будут тестироваться на использование в качестве лекарств, возможно, в сочетании с другими антибактериальными препаратами, блокирующими синтез структур клеточной стенки, таких как полисахариды или миколиновая кислота [117].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многочисленные исследования показали, что *Mtb* могут ускользать от иммунного ответа с помощью различных механизмов. Одним из этих механизмов является использование *Mtb* пуринергических сигнальных путей и пуриновых ме-

диаторов, которые контролируют большинство физиологических и патологических состояний. Приведенные в обзоре данные свидетельствуют, что *Mtb* прямо и косвенно задействованы в изменении/нарушении пуринергической регуляции как внутри инфицированной клетки, так и межклеточных пуринергических сигналах, что изменяет состояние тканеспецифичных клеток и клеток иммунной системы. Однако нельзя не признать, что имеющиеся данные все еще фрагментарны и не раскрывают всей картины сложных наложений и интерференции пуринергических сигналов макро- и микроорганизма. При получении более детальных знаний о влиянии *Mtb* на изменение внутриклеточной и тканевой пуринергической регуляции можно ожидать выявления новых мишеней для разработки противотуберкулезных препаратов, создания новых методов противовоспалительной терапии при ТБ и новых противотуберкулезных вакцинных препаратов в будущем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баласанянц Г.С., Титаренко О.Т., Дьякова М.Е. Диагностическое и прогностическое значение определения АДА у больных острым прогрессирующим туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза. 2001. № 8. С. 46–49. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29714500>
2. Гурьева О.И., Аксенова В.А. Диагностическое значение определения активности аденозиндезаминазы для раннего выявления туберкулезного лимфаденита у детей и подростков // Дальневосточный медицинский журн. 2011. № 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnosticheskoe-znachenie-opredeleniya-aktivnosti-adenozindezaminazy-dlya-rannego-vyyavleniya-tuberkuleznogo-limfadenita-u-detey-i>
3. Дьякова М.Е., Алексеева Н.П., Эсмедляева Д.С. и др. Динамика показателей функциональной активности лейкоцитов у больных инфильтративным туберкулезом легких // Мед Альянс. 2018. № 2. С. 34–41. <https://www.elibrary.ru/contents.asp?id=35259977>
4. Краснов В., Зенков Н.К., Колпаков А.Р. и др. Активированные кислородные метаболиты при туберкулезе // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2005. V. 92(9). Р. 9–17. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21198462>
5. Сахно Л.В., Хонина Н.А., Норкина О.В. и др. Участие оксида азота в развитии туберкулезной анергии у больных туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза. 2001. V. 78(8). С. 42–46. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36778497>
6. Соловьева И.А., Собко Е.А., Крапошина А.Ю. и др. Современные представления о роли CD38 в патогенезе бронхиальной астмы // Пульмонология. 2013. (5). 81–84. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-5-81-84>
7. Стрелис А., Новицкий В.В., Уразова О.И. и др. Продукция оксида азота мононуклеарами крови у больных лекарственно-чувствительными и лекарственно-устойчивым туберкулезом легких // Бюллетень

- сибирской медицины. 2006. V. 5(4). P. 57–61.
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2006-4-57-61>
8. *Титаренко О.Т., Дьякова М.Е., Маничева О.А. и др.* Биологические свойства Mycobacterium tuberculosis и характеристика воспалительного ответа при инфильтративном туберкулезе легких // Инфекция и иммунитет. 2014. Т. 4. № 3. С. 221–228.
<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22257477>
 9. *Abbraccio M.P., Jacobson K.A., Müller C.E. et al.* Professor Dr. Geoffrey Burnstock (1929–2020) // Purinergic Signal. 2020. V. 16. P. 137–149.
<https://doi.org/10.1007/s11302-020-09709-y>
 10. *Adekambi T., Ibegbu C.C., Cagle S. et al.* Biomarkers on patient T cells diagnose active tuberculosis and monitor treatment response // J. Clin. Invest. 2015. V. 125(5). P. 1827–1838.
<https://doi.org/10.1172/JCI177990>
 11. *Amaral E.P., Ribeiro S.C., Lanes V.R. et al.* Pulmonary infection with hypervirulent Mycobacteria reveals a crucial role for the P2X7 receptor in aggressive forms of tuberculosis // PLoS Pathog. 2014. V. 10(7). P. e1004188.
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004188>
 12. *Andries K., Verhasselt P., Guillemont J. et al.* A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of Mycobacterium tuberculosis // Science. 2005. V. 307(5707). P. 223–227.
<https://doi.org/10.1126/science.1106753>
 13. *Antonioli L., Pacher P., Vizi E.S., Haskó G.* CD39 and CD73 in immunity and inflammation // Trends Mol. Med. 2013. V. 19(6). P. 355–367.
<https://doi.org/10.1016/j.molmed.2013.03.005>
 14. *Antonioli L., Fornai M., Blandizzi C. et al.* Adenosine signaling and the immune system: When a lot could be too much // Immunol. Lett. 2019. V. 205. P. 9–15.
<https://doi.org/10.1016/j.imlet.2018.04.006>
 15. *Antonioli L., Giron M.C., Colucci R. et al.* Involvement of the P2X7 purinergic receptor in colonic motor dysfunction associated with bowel inflammation in rats // PloS one. 2014. V. 9(12). P. e116253.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116253>
 16. *Bai A., Moss A., Rothweiler S. et al.* NADH oxidase-dependent CD39 expression by CD8+ T cells modulates interferon gamma responses via generation of adenosine // Nat. Commun. 2015. V. 6(1). P. 1–12.
<https://doi.org/10.1038/ncomms9819>
 17. *Banerjee R.K.* Ecto-ATPase // Mol. Cel. Biochem. 1981. V. 37(2). P. 91–99.
<https://doi.org/10.1007/BF02354932>
 18. *Benata K., Berrabah Y., Benahmed M.* The Impact of the Clinician Group Discussion in the Management of Extrapulmonary Tuberculosis in Developing Countries; A Comparative Cohort Study // C53. Global Experiences in TB and NTM care. 2020, American Thoracic Society. P. A5445–A5445. <https://www.atsjournals.org/doi/book/10.1164/ajrccm-conference.2020.C53>
 19. *Boer M.C., van Meijgaarden K.E., Bastid J. et al.* CD 39 is involved in mediating suppression by Mycobacterium bovis BCG-activated human CD 8+ CD 39+ regulatory T cells // Eur. J. Immunol. 2013. V. 43(7). P. 1925–1932.
<https://doi.org/10.1002/eji.201243286>
 20. *Bomfim C.C.B., Amaral E.P., Cassado A.D.A. et al.* P2X7 receptor in bone marrow-derived cells aggravates tuberculosis caused by hypervirulent Mycobacterium bovis // Front. Immunol. 2017. V. 13(8). P. 435.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00435>
 21. *Bose Dasgupta S., Pieters J.* Macrophage-microbe interaction: lessons learned from the pathogen Mycobacterium tuberculosis // Semin. Immunopathol. 2018. V. 40(6). P. 577–591.
<https://doi.org/10.1007/s00281-018-0710-0>
 22. *Bouchonnet F., Boechat N., Bonay M., Hance A.J.* Alpha/beta interferon impairs the ability of human macrophages to control growth of Mycobacterium bovis BCG // Infect. Immun. 2002. V. 70(6). P. 3020–3025.
<https://doi.org/10.1128/iai.70.6.3020-3025.2002>
 23. *Bours M.J., Dagnelie P.C., Giuliani A.L. et al.* P2 receptors and extracellular ATP: a novel homeostatic pathway in inflammation // Front. Biosci. (Schol Ed.). 2011. V. 3. P. 1443–1456.
<https://doi.org/10.2741/235>
 24. *Brüne B., A. von Knethen A., Sandau K.B.* Nitric oxide and its role in apoptosis // Eur. J. Pharmacol. 1998. V. 351(3). P. 261–272.
[https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(98\)00274-x](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(98)00274-x)
 25. *Burnstock G.* Introduction to Purinergic Signaling // Methods Mol. Biol. 2020. V. 2041. P. 1–15.
https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9717-6_1
 26. *Burnstock G.* Purinergic nerves. // Pharmacol Rev. 1972. V. 24(3). P. 509–81. PMID: 4404211
 27. *Burnstock G., Arnett T.R., Orriss I.R.* Purinergic signaling in the musculoskeletal system. // Purinergic signal. 2013. V. 9(4). P. 541–572.
<https://doi.org/10.1007/s11302-013-9381-4>
 28. *Burnstock G., Boeynaems J.-M.* Purinergic signalling and immune cells // Purinergic signal. 2014. V. 10(4). P. 529–564.
<https://doi.org/10.1007/s11302-014-9427-2>
 29. *Chen M., Gan H., Remold H.G.* A mechanism of virulence: virulent Mycobacterium tuberculosis strain H37Rv, but not attenuated H37Ra, causes significant mitochondrial inner membrane disruption in macrophages leading to necrosis // J. Immunol. 2006. V. 176(6). P. 3707–3716.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.6.3707>
 30. *Chi D.S., Neumann J.K., Mota-Marquez M., Dubberley F.A.* Effects of acute stress on lymphocyte beta 2-adrenoceptors in white males // J. Psychosom. Res. 1993. V. 37(7). P. 763–770.
[https://doi.org/10.1016/0022-3999\(93\)90105-0](https://doi.org/10.1016/0022-3999(93)90105-0)
 31. *Chi D.S., Qui M., Krishnaswamy G. et al.* Regulation of nitric oxide production from macrophages by lipopolysaccharide and catecholamines // Nitric Oxide. 2003. V. 8(2). P. 127–132.
[https://doi.org/10.1016/s1089-8603\(02\)00148-9](https://doi.org/10.1016/s1089-8603(02)00148-9)
 32. *Chiacchio T., Casetti R., Butera O. et al.* Characterization of regulatory T cells identified as CD4+ CD25highCD39+ in patients with active tuberculosis // Clin. Exp. Immunol. 2009. V. 156(3). P. 463–470.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2009.03908.x>
 33. *Chopra P., Singh A., Koul A. et al.* Cytotoxic activity of nucleoside diphosphate kinase secreted from Mycobacterium tuberculosis // Eur. J. Biochem. 2003. V. 270(4). P. 625–634.
 34. *Clarke L., Boucher R.* Chloride secretory response to extracellular ATP in human normal and cystic fibrosis nasal epithelia // Am. J. Physiol. 1992. V. 263(2 Pt 1). P. C348–C356.
<https://doi.org/10.1152/ajpcell.1992.263.2.C348>

35. *Cohn D.L.* Use of the bacille Calmette-Guerin vaccination for the prevention of tuberculosis: renewed interest in an old vaccine // *Am. J. Med. Sci.* 1997. V. 313(6). P. 372–376.
<https://doi.org/10.1097/00000441-199706000-00010>
36. *Coleman J.W.* Nitric oxide in immunity and inflammation // *Int. Immunopharmacol.* 2001. V. 1(8). P. 1397–1406.
[https://doi.org/10.1016/s1567-5769\(01\)00086-8](https://doi.org/10.1016/s1567-5769(01)00086-8)
37. *Danial N.N., Korsmeyer S.J.* Cell death: critical control points // *Cell.* 2004. V. 116(2). P. 205–219.
[https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(04\)00046-7](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(04)00046-7)
38. *Davies A.O., Lefkowitz R.J.* Agonist-promoted high affinity state of the β -adrenergic receptor in human neutrophils: modulation by corticosteroids // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1981. V. 53(4). P. 703–708.
<https://doi.org/10.1210/jcem-53-4-703>
39. *Di Virgilio F., Dal Ben D., Sarti A.C., Giuliani A.L., Falzoni S.* The P2X7 receptor in infection and inflammation. // *Immunity.* 2017. V. 47(1). P. 15–31.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.06.020>
40. *Di Virgilio F., Falzoni S., Giuliani A.L., Adinolfi E.* P2 receptors in cancer progression and metastatic spreading // *Curr Opin. Pharmacol.* 2016. V. 29. P. 17–25.
<https://doi.org/10.1016/j.coph.2016.05.001>
41. *Dimakou K., Hillas G., Bakakos P.* Adenosine deaminase activity and its isoenzymes in the sputum of patients with pulmonary tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2009. V. 13(6). P. 744–748. PMID: 19460251
42. *Dove S.L., Darst S.A., Hochschild A.* Region 4 of σ as a target for transcription regulation // *Mol. Microbiol.* 2003. V. 48(4). P. 863–874.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2003.03467.x>
43. *Edwards F.A., Gibb A.J., Colquhoun D.* ATP receptor-mediated synaptic currents in the central nervous system. *Nature.* 1992. V. 359(6391). P. 144–147.
<https://doi.org/10.1038/359144a0>
44. *Eltzschig H.K., Sitkovsky M.V., Robson S.C.* Purinergic signaling during inflammation // *N. Engl. J. Med.* 2012. V. 367(24). P. 2322–2333.
<https://doi.org/10.1056/NEJMra1205750>
45. *Evans R.J., Derkach V., Surprenant A.* ATP mediates fast synaptic transmission in mammalian neurons // *Nature.* 1992. V. 357(6378). P. 503–505.
<https://doi.org/10.1038/357503a0>
46. *Fairbairn I.P., Stober C.B., Kumararatne D.S., Lamas D.A.* ATP-mediated killing of intracellular mycobacteria by macrophages is a P2X7-dependent process inducing bacterial death by phagosome-lysosome fusion // *J. Immunol.* 2001. V. 167(6). P. 3300–3307.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.6.3300>
47. *Fernando S.L., Saunders B.M., Sluyter R. et al.* A polymorphism in the P2X7 gene increases susceptibility to extrapulmonary tuberculosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007. V. 175(4). P. 360–366.
<https://doi.org/10.1164/rccm.200607-970OC>
48. *Flesch I., Kaufmann S.* Mechanisms involved in mycobacterial growth inhibition by gamma interferon-activated bone marrow macrophages: role of reactive nitrogen intermediates // *Infect. Immun.* 1991. V. 59(9). P. 3213–3218.
<https://doi.org/10.1128/IAI.59.9.3213-3218.1991>
49. *Formentini L., Santacatterina F., Núñez de Arenas C. et al.* Mitochondrial ROS production protects the intestine from inflammation through functional M2 macrophage polarization // *Cell Rep.* 2017. V. 19(6). P. 1202–1213.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.04.036>
50. *Förstermann U., Sessa W.C.* Nitric oxide synthases: regulation and function // *Eur. Heart J.* 2012. V. 33(7). P. 829–837.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr304>
51. *Franco R., Casadó V., Ciruela F. et al.* Cell surface adenosine deaminase: much more than an ectoenzyme // *Prog. Neurobiol.* 1997. V. 52(4). P. 283–294.
[https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(97\)00013-0](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(97)00013-0)
52. *Frasca L., Fedele G., Deaglio S. et al.* CD38 orchestrates migration, survival, and Th1 immune response of human mature dendritic cells // *Blood.* 2006. V. 107(6). P. 2392–2399.
<https://doi.org/10.1182/blood-2005-07-2913>
53. *Frasson A.P., Menezes C.B., Goelzer G.K. et al.* Adenosine reduces reactive oxygen species and interleukin-8 production by *Trichomonas vaginalis*-stimulated neutrophils // *Purinergic signal.* 2017. V. 13(4). P. 569–577.
<https://doi.org/10.1007/s11302-017-9584-1>
54. *Gan H., He X., Duan L. et al.* Enhancement of antimycobacterial activity of macrophages by stabilization of inner mitochondrial membrane potential // *J. Infect. Dis.* 2005. V. 191(8). P. 1292–1300.
<https://doi.org/10.1086/428906>
55. *Giuliani A.L., Sarti A.C., Di Virgilio F.* Extracellular nucleotides and nucleosides as signalling molecules // *Immunol. lett.* 2019. V. 205. P. 16–24.
<https://doi.org/10.1016/j.imlet.2018.11.006>
56. *Gonzalez-Angulo Y., Wiysonge C.S., Geldenhuys H. et al.* Sputum induction for the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2012. V. 31. P. 1619–1630.
<https://doi.org/10.1007/s10096-011-1485-6.4>
57. *Gordon S.* The role of the macrophage in immune regulation // *Res. Immunol.* 1998. V. 149(7–8). P. 685–688.
[https://doi.org/10.1016/s0923-2494\(99\)80039-x](https://doi.org/10.1016/s0923-2494(99)80039-x)
58. *Greenberg S.S., Xie J., Kolls J. et al.* Rapid induction of mRNA for nitric oxide synthase II in rat alveolar macrophages by intratracheal administration of *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1995. V. 209(1). P. 46–53.
<https://doi.org/10.3181/00379727-209-43876>
59. *Haagsma A.C., Driessen N.N., Hahn M.M. et al.* ATP synthase in slow- and fast-growing mycobacteria is active in ATP synthesis and blocked in ATP hydrolysis direction // *FEMS Microbiol. Lett.* 2010. V. 313(1). P. 68–74.
<https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2010.02123.x>
60. *Hagenlocker B.E., Walker B.A., Ward P.A.* Superoxide responses of immune complex-stimulated rat alveolar macrophages. Intracellular calcium and priming // *J. Immunol.* 1990. V. 144(10). P. 3898–3906. PMID: 2159036
61. *Haro M., Ruiz Manzano J., Morera J. et al.* Analysis of 90 cases of pleural tuberculosis in relation to adenosine deaminase levels // *Med. Clin. (Barc).* 1997. V. 108(12). P. 452–454. PMID: 9235414
62. *Haskó G., Linden J., Cronstein B., Pacher P.* Adenosine receptors: therapeutic aspects for inflammatory and immune diseases // *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2008. V. 7(9). P. 759–770. PMID: 18758473
<https://doi.org/10.1038/nrd263818758473>

63. *Haskó, G., Pacher P.* A2A receptors in inflammation and injury: lessons learned from transgenic animals // *J. Leuk. Biol.* 2008. V. 83(3). P. 447–455. <https://doi.org/10.1189/jlb.0607359>
64. *Higashida H., Salmina A.B., Olovyannikova R.Y. et al.* Cyclic ADP-ribose as a universal calcium signal molecule in the nervous system // *Neurochem. Int.* 2007. V. 51(2–4). P. 192–199. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2007.06.023>
65. *Idzko M., Ferrari D., Eltzschig H.K.* Nucleotide signaling during inflammation // *Nature.* 2014. V. 509(7500). P. 310–317. <https://doi.org/10.1038/nature13085>
66. *Jadhav A.A., Jain A.* Sputum adenosine deaminase and alkaline phosphatase activity in pulmonary tuberculosis // *Arch. Physiol. Biochem.* 2012. V. 118(1). P. 6–9. <https://doi.org/10.3109/13813455.2011.645545>
67. *Jakka S., Veena S., Rao A.R., Eisenhut M.* Cerebrospinal fluid adenosine deaminase levels and adverse neurological outcome in pediatric tuberculous meningitis // *Infection.* 2005. V. 33(4). P. 264–266. <https://doi.org/10.1007/s15010-005-5005-4>
68. *Jamwal S., Midha M.K., Verma H.N. et al.* Characterizing virulence-specific perturbations in the mitochondrial function of macrophages infected with *Mycobacterium tuberculosis* // *Sci reports.* 2013. V. 3(1). P. 1–10. <https://doi.org/10.1038/srep01328>
69. *Kaljas Y., Liu C., Skaldin M. et al.* Human adenosine deaminases ADA1 and ADA2 bind to different subsets of immune cells // *Cell. Mol. Life Sci.* 2017. V. 74(3). P. 555–570. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2357-0>
70. *Kälvegren H., Fridfeldt J., Bengtsson T.* The role of plasma adenosine deaminase in chemoattractant-stimulated oxygen radical production in neutrophils // *Eur. J. Cell. Biol.* 2010. V. 89(6). P. 462–467. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2009.12.004>
71. *Kim K.C., Lee B.C.* P2 purinoceptor regulation of mucin release by airway goblet cells in primary culture // *Br. J. Pharmacol.* 1991. V. 103(1). P. 1053–1056. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1991.tb12299.x>
72. *Knapp S., Leemans J.C., Florquin S., Branger J. et al.* Alveolar macrophages have a protective antiinflammatory role during murine pneumococcal pneumonia // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003. V. 167(2). P. 171–179. <https://doi.org/10.1164/rccm.200207-698OC>
73. *Kusner D.J., Adams J.* ATP-induced killing of virulent *Mycobacterium tuberculosis* within human macrophages requires phospholipase D // *J. Immunol.* 2000. V. 164(1). P. 379–388. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.1.379>
74. *Lammas D.A., Stober C., Harvey C.J., Kendrick N.* ATP-induced killing of mycobacteria by human macrophages is mediated by purinergic P2Z (P2X7) receptors // *Immunity.* 1997. V. 7(3). P. 433–444. [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(00\)80364-7](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(00)80364-7)
75. *Ledent C., Vaugeois J.M., Schiffmann S.N. et al.* Aggressiveness, hypoalgesia and high blood pressure in mice lacking the adenosine A2a receptor // *Nature.* 1997. V. 388(6643). P. 674–678. <https://doi.org/10.1038/41771>
76. *Lee W.L., Gold B., Darby C. et al.* *Mycobacterium tuberculosis* expresses methionine sulphoxide reductases A and B that protect from killing by nitrite and hypochlorite // *Mol. Microbiol.* 2009. V. 71(3). P. 583–593. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2008.06548.x>
77. *Long M.C., Escuyer V., Parker W.B.* Identification and characterization of a unique adenosine kinase from *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Bacteriol.* 2003. V. 185(22). P. 6548–6555. <https://doi.org/10.1128/jb.185.22.6548-6555.2003>
78. *Long M.C., Shaddix S.C., Moukha-Chafiq O. et al.* Structure–activity relationship for adenosine kinase from *Mycobacterium tuberculosis*: II. Modifications to the ribofuranosyl moiety // *Biochem. Pharmacol.* 2008. V. 75(8). P. 1588–1600. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2014.01.022>
79. *Lu P., Lill H., Bald D.* ATP synthase in mycobacteria: special features and implications for a function as drug target // *Biochim. Biophys. Acta.* 2014. V. 1837(7). P. 1208–1218. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2014.01.022>
80. *Malavasi F., Deaglio S., Ferrero E. et al.* CD38 and CD157 as receptors of the immune system: a bridge between innate and adaptive immunity // *Mol. Med.* 2006. V. 12(11). P. 334–341. <https://doi.org/10.2119/2006-00094.Malavasi>
81. *Mason S., Paradiso A., Boucher R.* Regulation of transepithelial ion transport and intracellular calcium by extracellular ATP in human normal and cystic fibrosis airway epithelium // *Br. J. Pharmacol.* 1991. V. 103(3). P. 1649–1656. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1991.tb09842.x>
82. *Masure H.R., Shattuck R.L., Storm D.R.* Mechanisms of bacterial pathogenicity that involve production of calmodulin-sensitive adenylate cyclases // *Microbiol. Rev.* 1987. V. 51(1). P. 60. PMID: 2882409
83. *Mempin R., Tran H., Chen C. et al.* Release of extracellular ATP by bacteria during growth // *BMC Microbiol.* 2013. V. 13(1). P. 1–13. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-13-301>
84. *Mishra B.B., Rathinam V.A., Martens G.W. et al.* Nitric oxide controls the immunopathology of tuberculosis by inhibiting NLRP3 inflammasome–dependent processing of IL-1 β // *Nature immunology.* 2013. V. 14(1). P. 52–60. <https://doi.org/10.1038/ni.2474>
85. *Mishra B.B., Lovewell R.R., Olive A.J. et al.* Nitric oxide prevents a pathogen-permissive granulocytic inflammation during tuberculosis // *Nat. Microbiol.* 2017. V. 2(7). P. 1–11. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2017.72>
86. *Molloy A., Laochumroonvorapong P., Kaplan G.* Apoptosis, but not necrosis, of infected monocytes is coupled with killing of intracellular bacillus Calmette-Guérin // *J. Exp. Med.* 1994. V. 180(4). P. 1499–1509. <https://doi.org/10.1084/jem.180.4.1499>
87. *Monastra G., Secchi E.F.* β -Adrenergic receptors mediate in vivo the adrenaline inhibition of lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor release // *Immunol. Lett.* 1993. V. 38(2). P. 127–130. [https://doi.org/10.1016/0165-2478\(93\)90177-4](https://doi.org/10.1016/0165-2478(93)90177-4)
88. *Omar S.A., Webb A.J.* Nitrite reduction and cardiovascular protection // *J. Mol. Cell Cardiol.* 2014. V. 73. P. 57–69. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2014.01.012>
89. *Ortega E., Garcia J., De la Fuente M.* Modulation of adherence and chemotaxis of macrophages by norepinephrine. Influence of ageing // *Mol. Cell. Biochem.*

2000. V. 203(1–2). P. 113–117.
<https://doi.org/10.1023/a:1007094614047>
90. *Petit-Jentreau L., Tailleux L., Coombes J.L.* Purinergic signaling: a common path in the macrophage response against *Mycobacterium tuberculosis* and *Toxoplasma gondii* // *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2017. V. 7. P. 347.
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00347>
 91. *Placido R., Auricchio G., Falzoni S. et al.* P2X7 purinergic receptors and extracellular ATP mediate apoptosis of human monocytes/macrophages infected with *Mycobacterium tuberculosis* reducing the intracellular bacterial viability // *Cell Immunol.* 2006. V. 244(1). P. 10–18.
<https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2007.02.001>
 92. *Punj V., Zaborina O., Dhiman N. et al.* Phagocytic cell killing mediated by secreted cytotoxic factors of *Vibrio cholera* // *Infect. Immun.* 2000. V. 68(9). P. 4930–4937.
<https://doi.org/10.1128/iai.68.9.4930-4937.2000>
 93. *Ramachandra L., Qu Y., Wang Y., Lewis C.J. et al.* *Mycobacterium tuberculosis* synergizes with ATP to induce release of microvesicles and exosomes containing major histocompatibility complex class II molecules capable of antigen presentation // *Infect. Immune.* 2010. V. 78(12). P. 5116–5125.
<https://doi.org/10.1128/IAI.01089-09>
 94. *Rao M., Streur T.L., Aldwell F.E. et al.* Intracellular pH regulation by *Mycobacterium smegmatis* and *Mycobacterium bovis* BCG // *Microbiology (Reading)*. 2001. V. 147(4). P. 1017–1024.
<https://doi.org/10.1099/00221287-147-4-1017>
 95. *Reddy S.K., Kamireddi M., Dhanireddy K. et al.* Eukaryotic-like Adenylyl Cyclases in *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv: cloning and characterization // *J. Biol. Chem.* 2001. V. 276(37). P. 35141–35149.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M104108200>
 96. *Reutershan J., Vollmer I., Stark S. et al.* Adenosine and inflammation: CD39 and CD73 are critical mediators in LPS-induced PMN trafficking into the lungs // *The FASEB J.* 2009. V. 23(2). P. 473–482.
<https://doi.org/10.1096/fj.08-119701>
 97. *Riou C., Gray C.M., Lugongolo M. et al.* A subset of circulating blood mycobacteria-specific CD4 T cells can predict the time to *Mycobacterium tuberculosis* sputum culture conversion // *PloS one*, 2014. V. 9(7). e102178.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102178>
 98. *Rodrigues D.S., Medeiros E.A., Weckx L.Y. et al.* Immunophenotypic characterization of peripheral T lymphocytes in *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease // *Clin. Exp. Immunol.* 2002. V. 128(1). P. 149–154.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2002.01809.x>
 99. *Romagnoli A., Etna M.P., Giacomini E. et al.* ESX-1 dependent impairment of autophagic flux by *Mycobacterium tuberculosis* in human dendritic cells // *Autophagy*. 2012. V. 8(9). P. 1357–1370.
<https://doi.org/10.4161/aut.20881>
 100. *Salmina A.B., Noda M., Higashida H.* ADP-ribosyl cyclase as a therapeutic target for central nervous system diseases // *Cent. Nerv. Syst. Agents. Med. Chem. (Formerly Curr Med. Chem-Central Nervous System Agents)*, 2006. V. 6(3). P. 193–210.
<https://doi.org/10.2174/187152406778226699>
 101. *Salvatore C.A., Tilley S.L., Latour A.M.* Disruption of the A3 adenosine receptor gene in mice and its effect on stimulated inflammatory cells // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275(6). P. 4429–4434.
<https://doi.org/10.1074/jbc.275.6.4429>
 102. *Sánchez de Miguel L., Arriero M.M., Farré J. et al.* Nitric oxide production by neutrophils obtained from patients during acute coronary syndromes: expression of the nitric oxide synthase isoforms // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. V. 39(5). P. 818–825.
[https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01828-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01828-9)
 103. *Santos-Argumedo L.* CD38 *Encyclopedia of Signaling Molecules*, S. Choi, Editor. 2018, Springer International Publishing: Cham. P. 869–877. ISBN 978-3-319-67198-7.
 104. *Scanga C.A., Mohan V.P., Tanaka K. et al.* The inducible nitric oxide synthase locus confers protection against aerogenic challenge of both clinical and laboratory strains of *Mycobacterium tuberculosis* in mice // *Infect. Immun.* 2001. V. 69(12). P. 7711–7717.
<https://doi.org/10.1128/IAI.69.12.7711-7717.2001>
 105. *Shui W., Gilmore S.A., Sheu L. et al.* Quantitative proteomic profiling of host – pathogen interactions: the macrophage response to *Mycobacterium tuberculosis* lipids // *J. Proteome Res.* 2009. V. 8(1). P. 282–289.
<https://doi.org/10.1021/pr800422e>
 106. *Sitkovsky M.V., Ohta A.* The ‘danger’ sensors that STOP the immune response: the A2 adenosine receptors? // *Trends Immunol.* 2005. V. 26(6). P. 299–304.
<https://doi.org/10.1016/j.it.2005.04.004>
 107. *Sturgill-Koszycki S., Schlesinger P.H., Chakraborty P. et al.* Lack of acidification in *Mycobacterium* phagosomes produced by exclusion of the vesicular proton-ATPase // *Science*. 1994. V. 263(5147). P. 678–681.
<https://doi.org/10.1126/science.8303277>
 108. *Sun D., Samuelson L.C., Yang T. et al.* Mediation of tubuloglomerular feedback by adenosine: evidence from mice lacking adenosine 1 receptors // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2001. V. 98(17). P. 9983–9988.
<https://doi.org/10.1073/pnas.171317998>
 109. *Ting L.-M., Kim A.C., Cattamanchi A., Ernst J.D.* *Mycobacterium tuberculosis* inhibits IFN- γ transcriptional responses without inhibiting activation of STAT1 // *J. Immunol.* 1999. V. 163(7). P. 3898–3906. PMID: .10490990
 110. *Tsuda M., Tozaki-Saitoh H., Inoue K.* Pain and purinergic signaling // *Brain. Res. Rev.* 2010. V. 63(1–2). P. 222–232.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2009.11.003>
 111. *Vandal O.H., Roberts J.A., Odaira T. et al.* Acid-susceptible mutants of *Mycobacterium tuberculosis* share hypersusceptibility to cell wall and oxidative stress and to the host environment // *J. Bacteriol.* 2009. V. 191(2). P. 625–631.
<https://doi.org/10.1128/JB.00932-08>
 112. *Wang J., Peng Y., Sun Y.W. et al.* All-trans retinoic acid induces XAF1 expression through an interferon regulatory factor-1 element in colon cancer // *Gastroenterology*. 2006. V. 130(3). P. 747–758.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.12.017>
 113. *Wang X., Chen D.* Purinergic regulation of neutrophil function // *Front. Immunol.*, 2018. V. 9. P. 399.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00399>
 114. *Warburton D., Buckley S., Cosico L.* P1 and P2 purinergic receptor signal transduction in rat type II pneumocytes // *J. Appl. Physiol.* 1989. V. 66(2). P. 901–905.
<https://doi.org/10.1152/jap.1989.66.2.901>

115. *World-Health-Organization*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>. 2020.
116. *Yamasaki M., Churchill G.C., Galione A.* Calcium signalling by nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate (NAADP) // *FEBS J.* 2005. V. 272(18). P. 4598–4606. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2005.04860.x>
117. *Young D.B., Duncan K.* Prospects for new interventions in the treatment and prevention of mycobacterial disease // *Annu Rev. Microbiol.* 1995. V. 49(1). P. 641–673. <https://doi.org/10.1146/annurev.mi.49.100195.003233>
118. *Zaborina O., Misra N., Kostal J. et al.* P2Z-independent and P2Z receptor-mediated macrophage killing by *Pseudomonas aeruginosa* isolated from cystic fibrosis patients // *Infect. Immun.* 1999. V. 67(10). P. 5231–5242. <https://doi.org/10.1128/IAI.67.10.5231-5242.1999>
119. *Zaborina O., Li X., Cheng G. et al.* Secretion of ATP-utilizing enzymes, nucleoside diphosphate kinase and ATPase, by *Mycobacterium bovis* BCG: sequestration of ATP from macrophage P2Z receptors? // *Mol. Microbiol.* 1999. V. 31(5). P. 1333–1343. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1999.01240.x>
120. *Zarrinmayeh H., Territo P.R.* Purinergic Receptors of the Central Nervous System: Biology, PET Ligands, and Their Applications // *Mol. Imaging.* 2020 V. 19. P. 1536012120927609. <https://doi.org/10.1177/1536012120927609>
121. *Zavialov A.V., Engström Å.* Human ADA2 belongs to a new family of growth factors with adenosine deaminase activity // *Biochem. J.* 2005. V. 391(Pt 1). P. 51–57. <https://doi.org/10.1042/BJ20050683>
122. *Zavialov A.V., Gracia E., Glaichenhaus N. et al.* Human adenosine deaminase 2 induces differentiation of monocytes into macrophages and stimulates proliferation of T helper cells and macrophages // *J. Leukoc. Biol.* 2010. V. 88(2). P. 279–290. <https://doi.org/10.1189/jlb.1109764>
123. *Zimmermann H.* Ectonucleotidases: some recent developments and a note on nomenclature // *Drug. Dev. Res.* 2001. V. 52(1–2). P. 44–56. <https://doi.org/10.1002/ddr.1097>
124. *Zimmermann H. Braun N.* Ecto-nucleotidases—molecular structures, catalytic properties, and functional roles in the nervous system. *Prog. Brain Res.* 1999, Elsevier. P. 371–385. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)63570-0](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)63570-0)
125. *Zubiaur M., Fernández O., Ferrero E. et al.* CD38 is associated with lipid rafts and upon receptor stimulation leads to Akt/protein kinase B and Erk activation in the absence of the CD3- ζ immune receptor tyrosine-based activation motifs // *J. Biol. Chem.* 2002. V. 277(1). P. 13–22. <https://doi.org/10.1074/jbc.M107474200>
126. *Zulauf K.E., Sullivan J.T., Braunstein M.* The SecA2 pathway of *Mycobacterium tuberculosis* exports effectors that work in concert to arrest phagosome and autophagosome maturation // *PLoS pathog.* 2018. V. 14(4). e1007011. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007011>

Purinergic Regulation of Defense Reactions Against *Mycobacterium Tuberculosis*

N. B. Serebryanaya^{1, 2, *} and M. Kamran Sarkandi²

¹ *Institute of Experimental Medicine Ministry of Education and Science, St. Petersburg, 197022 Russia*

² *St. Petersburg State University, St. Petersburg, 199034 Russia*

*e-mail: nbvma@mail.ru

Abstract—Tuberculosis, an infectious process caused by *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*), is the leading cause of death from infectious diseases in the world. Virulent *Mtb* have adapted to survive in host macrophages through the use of various strategies for evading the immune response. The aim of this study is to identify the components of purinergic metabolism that *Mtb* use as virulence factors. During the work, publications in PubMed for 1972–2020 were analyzed. The purinergic signaling pathway is initiated by extracellular purine nucleotides (eATP, etc.), which are released upon cell damage. High concentrations of ATP cause the activation of P2X7 receptors on *Mtb*-infected macrophages and contribute to the destruction of the pathogen. In chronic *Mtb* infection, total ATP generation is reduced, but virulent *Mtb* can significantly increase the ATP/ADP ratio. Proteins secreted by virulent *Mtb* can stimulate macrophage apoptosis. *Mtb* are able to counteract the bactericidal action of macrophages by producing catalase-peroxidase, which deactivates reactive oxygen and nitrogen radicals. The influx of neutrophils creates an inflammatory microenvironment that promotes *Mtb* survival, growth and replication. In pulmonary tuberculosis, neutrophils are primarily involved in immune-mediated tissue damage. These phagocytes are attracted to the site of inflammation by ATP molecules, and then the enzymes of neutrophils CD39 and CD73 can convert ATP into AMP and adenosine, which provides local immunosuppression. To maintain the required level of ATP and survival during the transition to the resting phase, ATP synthase is activated in *MTB*. Nucleoside Diphosphate Kinase (NDPK) Enzymes *Mtb* produces nucleoside triphosphates for the synthesis of RNA, DNA and polysaccharides. For effective treatment of tuberculosis, it is necessary to counteract bacterial virulence, which is impossible without normalizing the purine metabolism of the host organism and restoring purinergic signals.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculosis, purinergic regulation, specific inflammation, immune response, P2X7