

26. Ponder E., Kennedy W.P. On the act of blinking // Q. J. Exp. Physiol. — 1927. — Vol. 18. — P. 89-110.
27. Ridder W.H.III, Tomlinson A. Suppression of contrast sensitivity during eyelid blinks // Vision Res. — 1993. — Vol. 33. — P. 1795-1802.
28. Ridder W.H.III, Tomlinson A. Spectral characteristics of blink suppression in normal observers // Vision Res. — 1995. — Vol. 35. — P. 2569-2578.
29. Ridder W.H.III, Tomlinson A. A comparison of saccadic and blink suppression in normal observers // Vision Res. — 1997. — Vol. 37. — P. 3171-3179.
30. Rodriguez J.D., Ousler G.W.III, Johnston P.R. et al. Investigation of extended blinks and interblink intervals in subjects with and without dry eye // Clin. Ophthalmol. — 2013. — Vol. 7. — P. 337-342.
31. Salihova M.A., Shakurova A.R., Galihanova A.A. et al. Cognitive assessment of new type of teaching video perception by secondary comprehensive school students // Intern. J. Multimed. Technol. — 2013. — Vol. 2. — P. 80-82.
32. Salman M.S., Liu L. Spontaneous blink rates in children during different types of eye movements // Can. J. Neurol. Sci. — 2013. — Vol. 40, N 5. — P. 717-721.
33. Stern J.A., Walrath L.C., Goldstein R. The endogenous eyeblink // Psychophysiology. — 1984. — Vol. 21. — P. 22-33.
34. Shultz S., Klin A., Jones W. Inhibition of eye blinking reveals subjective perceptions of stimulus salience // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2011. — Vol. 108. — P. 21 270-21 275.
35. Syed N.A., Delgado A., Sandbrink F. et al. Blink reflex recovery in facial weakness: an electrophysiologic study of adaptive changes // Neurology. — 1999. — Vol. 52, N 4. — P. 834-838.
36. Toyama K., Kimura M., Tanaka K. Cross-correlation analysis of interneuronal connectivity in cat visual cortex // J. Neurophysiol. — 1981. — Vol. 46. — P. 191-201.
37. Toyama K., Kimura M., Tanaka K. Organization of cat visual cortex as investigated by cross-correlation technique // J. Neurophysiol. — 1981. — Vol. 46. — P. 202-214.
38. Vander W.F., Brassing P., Reits D. et al. Eyelid movements: behavioral studies of blinking in humans under different stimulus conditions // J. Neurophysiol. — 2003. — Vol. 89. — P. 2784-2796.
39. Volkman F.C. Human visual suppression // Vision Res. — 1986. — Vol. 26. — P. 1401-1416.
40. Volkman F.C., Riggs L.A., Moore R.K. Eyeblinks and visual suppression // Science. — 1980. — Vol. 207. — P. 900-902.
41. Yates S.K., Brown W.F. Light-stimulus-evoked blink reflex: methods, normal values, relation to other blink reflexes, and observations in multiple sclerosis // Neurology. — 1981. — Vol. 31. — P. 272-281.

УДК 615.036.8: 615.275: 615.276: 615.214

006

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АГОНИСТОВ И АНТАГОНИСТОВ P2-РЕЦЕПТОРОВ В КАЧЕСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Ольга Сергеевна Калинина*, Айрат Усманович Зиганшин

Казанский государственный медицинский университет

Реферат

Наличие P2-рецепторов, потенциальной мишени фармакологического воздействия, установлено в различных тканях и органах. В настоящее время опубликовано множество работ, подтверждающих полноценность пуринергической теории. Обзор литературы посвящён характеристике P2-рецепторов и основных агонистов и антагонистов, существующих на сегодняшний день, а также возможностям фармакологического воздействия на данные рецепторы. Проанализированы наиболее важные исследования, посвящённые новым соединениям, имеющим значение для изучения P2-рецепторов, и соединениям, для которых предполагается возможность применения в медицине. Приведены данные о достижениях в фармакологии P2-рецепторов и внедрении в клиническую практику лекарственных средств — антагонистов P2Y-рецепторов. За последние десятилетия, безусловно, наметился прогресс в исследовании агонистов и антагонистов P2-рецепторов. Наблюдается всё возрастающий интерес к патофизиологии и терапевтическому потенциалу пуринергической нейротрансмиссии. Тем не менее, всё ещё существует необходимость разработки новых веществ, избирательных активных в отношении этих рецепторов как *in vivo*, так и *in vitro*. Несмотря на значительное количество агонистов и антагонистов P2-рецепторов, большинство из них обладает определёнными недостатками, в частности недостаточной селективностью или эффективностью антагонизма, или же оказывает значительное влияние на активность экто-АТФазы. Таким образом, исследование P2-рецепторов, а также поиск новых соединений, обладающих активностью в отношении этих рецепторов, имеет существенное клиническое значение. Очевидно, что данное направление создания новых лекарственных препаратов, агонистов и антагонистов P2-рецепторов, особенно перспективно.

Ключевые слова: P2-рецепторы, агонисты и антагонисты P2-рецепторов, перспективы клинического применения.

PROSPECTS OF USING P2 RECEPTORS AGONISTS AND ANTAGONISTS AS DRUG SUBSTANCES O.S. Kalinina, A.U. Ziganshin. *Kazan State Medical University. Kazan. Russia.* P2 receptors are detected in different tissues and organs, which makes them a potential target of pharmacological action. A number of studies confirming the maturity of purinergic theory are currently published. Literature review focuses on P2 receptors characteristics, their main current agonists and antagonists, as well as on the possibilities of pharmacological action on these receptors. The most important studies addressing new chemical compounds important for studying P2 receptors and also compounds with potential for medical use are analyzed. Data on current successes of P2 receptors pharmacology and introduction of P2Y receptors antagonists into clinical practice are presented. Over the last decades a certain progress was observed in studying P2 receptors agonists and antagonists. There is a growing interest to pathophysiology and therapeutic potential of purinergic neurotransmission. Ne-

vertheless, there is a need for developing new compounds acting selectively to these receptors both *in vivo* and *in vitro*. Despite the large number of P2 receptors agonists and antagonists, most of them have certain drawbacks, including incomplete of non-selective antagonism, or significant effect on ecto-ATPase activity. Thus, studying P2 receptors to find novel compounds acting on these receptors is of significant clinical value. Apparently, this trend of developing novel drugs – P2 receptors agonists and antagonists – is particularly promising. **Keywords:** P2 receptors, P2 receptors agonists and antagonists, prospects of clinical use.

Гипотеза о пуринергической нейротрансмиссии, ставшая началом изучения биологической активности и физиологической роли пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, выступающих в качестве внеклеточных сигнальных молекул, впервые была высказана более 40 лет назад. Нервы, выделяющие аденозинтрифосфат (АТФ) и аденозин в качестве основного трансмиттера, было предложено называть «пуринергическими», а рецепторы – «пуринорецепторами» [8].

Наиболее важным доказательством огромного значения данного открытия служит внедрение в клиническую практику лекарственных средств, воздействующих на P2-рецепторы и успешно применяемых для лечения патологии сердечно-сосудистой системы [10].

Пуринорецепторы подразделяются на два класса – P1-рецепторы (аденозиновые рецепторы) и P2-рецепторы, основным естественным агонистом которых является АТФ. P2-рецепторы подразделяются на два семейства – P2X-рецепторы, являющиеся лиганд-оперирующими ионными каналами, и P2Y-рецепторы, относящиеся к G-протеин-опосредуемым рецепторам. Известно семь подтипов P2X-рецепторов и восемь подтипов P2Y-рецепторов.

Агонисты P2-рецепторов

Разработка специфичных к подтипам P2-рецепторов агонистов вызывает определённые сложности. Большинство из существующих в настоящее время соединений – аналоги и производные эндогенных нуклеотидов с различной эффективностью и селективностью действия.

АТФ – основной эндогенный агонист для большинства подтипов P2-рецепторов, но в отношении P2Y₁₂-рецепторов основным агонистом является *аденозиндифосфат* (АДФ), а АТФ выступает в качестве конкурентного антагониста. Пиримидиновый нуклеотид *уридиндифосфат* (УДФ) и некоторые его производные – наиболее эффективные агонисты для некоторых подтипов P2Y-рецепторов.

β , γ -*Метилден-АТФ* и β , γ -*метилден-АТФ* – аналоги АТФ, где связующий атом кислорода в фосфатной цепи замещён метиленовой группой. Эти аналоги более стабильны к ферментативному распаду, чем АТФ, не активируют P2Y-рецепторы, селективны по отношению к гомомерным и гетеромерным рецепторам P2X₁ и P2X₃ и могут служить в качестве радиолигандов для них [16].

Аденозин-5'-О-(3-тиотрифосфат) (АТФ γ S) относительно более устойчив к действию эндонуклеотидаз благодаря наличию тиофосфатных групп, но активирует как P2X-, так и P2Y-рецепторы. Модификация фосфатных групп среди лигандов

P2Y-рецепторов также привела к разработке энзиматически устойчивых агонистов. В частности, АТФ β S является эффективным агонистом для P2Y₁- и P2Y₁₂-рецепторов, тем не менее, тиофосфаты подвергаются реакциям окисления, что уменьшает их стабильность [3].

2-Метилтио-АТФ (2-MeSATФ) – сильный агонист как для P2X-, так и для P2Y-рецепторов. Для P2Y₁, P2Y₁₂ и P2Y₁₃ более активным является *2-метилтиоаденозиндифосфат* (2-MeSADP) [28]. Среди 2-метилтиопроизводных эндогенных нуклеотидов селективностью в отношении P2Y₇-рецепторов обладает (N)-метанокарба-2MeSADP (MRS 2365) [6]. Для P2Y₂-рецептора одним из самых эффективных и селективных агонистов служит 2-тио-УТФ [19].

3'-О-(4-бензоил)бензоил АТФ (BzATP) является агонистом как P2X-, так и P2Y-рецепторов. В астроцитах мозжечка BzATP не только стимулирует выход ионов кальция из внеклеточного пространства, но также мобилизует Ca²⁺ из внутриклеточного депо [14].

2'-Амино-2'-деокси-2-тиоуридин 5'-трифосфат (MRS 2698) – высокоэффективный и селективный агонист P2Y₂-рецепторов, имеющий большое значение для изучения их активности [26].

Среди 5'-тетрафосфатов умеренной эффективностью и достаточной стабильностью обладает *уридин-5'-тетрафосфат δ -фенил эфира тетраэтриевая соль* (MRS 2768) [25].

Агонисты P2Y₇-рецептора *диквафозол* (INS 365) и *денуфозол* (INS 37217) обладают оптимальной длиной фосфатной цепочки и большей устойчивостью к нуклеотидазам [48]. Они проходят третью стадию клинических испытаний как лекарственные средства для лечения синдрома сухого глаза (диквафозол) и муковисцидоза (денуфозол).

Антагонисты P2-рецепторов

Несмотря на значительное количество синтезированных и исследованных антагонистов P2-рецепторов, каждый из них обладает определёнными недостатками, в частности недостаточной селективностью или эффективностью антагонизма, или же оказывает значительное влияние на активность экто-АТФазы.

Тринитрофенил-АТФ (ТНФ-АТФ) и его ди- и монофосфатные производные ингибируют P2X₁, P2X₃ и P2X_{2/3} в наномолярных концентрациях, тем не менее его использование в экспериментах *in vivo* ограничено из-за быстрого разложения экто-нуклеотидазами [42].

Один из наиболее распространённых антагонистов P2X-рецепторов – *сурамин* – является сложной полисульфонирующей молекулой с широким спектром биологической активности. Однако ни он, ни его аналог *NF023* не проявляют

специфичности по отношению к подтипам P2-рецепторов [23]. Существуют другие укороченные формы сурамина. К примеру, *NF279*, незначительно воздействующий на P2Y-рецепторы и эктонуклеотидазы, наиболее активен в отношении P2X₁-рецепторов. *NF157* проявляет антагонистическое действие по отношению к P2X₁- и P2Y₁₁-рецепторам [41]. Конкурентный антагонист *NF340* в 4 раза более активен, чем *NF157*, в отношении нативных и рекомбинантных рецепторов P2Y₁₁. *NF449* обладает антагонистической активностью по отношению как к P2X-, так и к P2Y-рецепторам, а также к рецепторам фактора роста фибробластов [18, 34]. *NF770* и *NF778* являются антагонистами P2X₂-рецепторов в наномолярных концентрациях [46]. Ещё один нуклеотидный антагонист P2X₃-рецепторов — *NF110* — использовался при изучении нейрональных P2X₃-рецепторов. Показано, что он не обладает высокой селективностью, так как способен блокировать P2X₁-рецепторы [24].

Пиридоксальфосфат-6-азофенил-2',4'-дисульфоновая кислота (PPADS) обладает сильным антагонистическим эффектом в отношении как гомо-, так и гетеромерных P2X-рецепторов, а также P2Y-рецепторов. *MRS 2159*, аналог PPADS, высокоселективен по отношению к P2X₁-рецепторам и устойчив к эктонуклеотидазе, но он проявляет антагонизм и в отношении P2X₇-рецепторов [18, 32]. 2-Хлоро-5-нитро аналог PPADS, *MRS 2211*, также является конкурентным антагонистом P2Y₁₃-рецепторов, он в 45 раз активнее PPADS [33].

Реактив синий-2 (RB2), производное антрахинонсульфаниловой кислоты, — неселективный антагонист P2-рецепторов. На проявление его антагонистического эффекта значительное влияние оказывают концентрация препарата и время его использования [27]. Комбинаторный синтез анилинантрахиноновых производных привёл к открытию 1-амино-4-(2-метоксифенил)-2-сульфоантрахинона (PSB-716), производного реактива синего-2, сильного антагониста P2Y₂-рецепторов в микромолярных концентрациях [43]. Антрахиноновое производное 1-амино-4-[3-(4,6-дихлоро[1,3,5]триазин-2-иламино)-4-сульфопениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидро — антрацен-2-сульфонат натрия (PSB-1011), является селективным антагонистом P2X₇-рецепторов при наномолярных концентрациях [5].

Бриллиантовый синий G (BBG) является слабым антагонистом P2X₇-рецепторов, большую активность проявляет по отношению к P2X₇-рецепторам, но его эффект зависит от концентрации и медленно обратим. К тому же эффективность на рецепторах человека намного меньше, чем на рецепторах крысы [30].

5-([3-феноксипенил]-(1S)-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинил)аминокарбонил-1,2,4-бензотрикарбосиловая кислота (A-317491) — нуклеотидный эффективный и высокоселективный антагонист рекомбинантных и нативных рецепторов P2X₃ и P2X_{2/3}. Она уменьшает боль, вызванную повреждением нерва, и хроническую воспалительную реакцию, но неэффективна при острой

боли [29]. A-317491 обладает высокой степенью связывания с белками (>99,9%) и незначительной биодоступностью *per os*, что ограничивает возможность его использования в экспериментах *in vivo* [47].

AF353 — соединение диаминопиримидиновой структуры, является высокoeffективным антагонистом рекомбинантных P2X₂-рецепторов крысы и человека и P2X_{2/3}-рецепторов человека. Свойства данного соединения позволяют использовать его в исследованиях *in vivo* [22].

5-(3-бромфенил)-1,3-дигидро-2H-бензофуоро[3,2-e]-1,4-дiazепин-2-он (5BDBD) блокирует P2X₄-рецепторы, экспрессированные на клетках яичника хомячка (концентрация полумаксимального ингибирования, IC₅₀=0,5 мкМ), что даёт надежду на проявление анальгетического эффекта антагонистов P2X₄-рецепторов при нейропатической боли и воспалительной реакции [17].

Недавние исследования также дали возможность предположить возможную роль некоторых серотонинергических антидепрессантов в качестве антагонистов P2X₄-рецепторов. В частности, *пароксетин* проявляет антагонистический эффект при IC₅₀=2,5 и 1,9 мкМ на рецепторах крысы и человека соответственно [38].

Трикарбонилдихлорорутений (II) димер (CORM-2) является эффективным обратимым неконкурентным антагонистом рекомбинантных P2X₄-рецепторов человека и имеет значение для их изучения и разработки нового класса антагонистов [45].

Активность эффективного селективного перорально биодоступного антагониста P2X-рецепторов *AZD9056* оценивали в ряде рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований фазы IIa и IIb у пациентов с ревматоидным артритом, получавших метотрексат или сульфасалазин. Однако значимой эффективности данного соединения в лечении заболевания не выявлено [31].

Декаванадат в большей степени блокирует P2X₇-рецепторы, но также активен в отношении P2X₂ и P2X₄. Являясь обратимым конкурентным антагонистом, декаванадат имеет значение при изучении механизмов взаимодействия лигандов с P2X₇-рецепторами [36].

(1R,2S)-4-[2-йодо-6-(метиламино)-9H-пурин-9-ил]-2-(фосфонокси)бицикло[3.1.0]гексан-1-метанол дигидроген фосфат (MRS 2500) проявляет наиболее сильный антагонизм в отношении P2Y₁-рецепторов на тромбоцитах человека — ингибирует АДФ-индуцированную агрегацию [30]. Интересно действие 4-метилбензенсульфоновой кислоты (PIT) — избирательный неконкурентный, зависимый от концентрации антагонизм, не затрагивающий нуклеотидную связь [21].

Аналоги АТФ, АР-С соединения, были разработаны как потенциальные антитромботические средства. В частности, *AR-C69931MX (кангрелор)* проявляет антагонистическое действие в отношении P2Y₁₂- и P2Y₁₃-рецепторов [20, 35]. Кангрелор принадлежит к семейству аналогов АТФ, относительно устойчив к эктонуклеотидазам. Является

мощным ингибитором АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов человека. Не требует превращения в активный метаболит, активен непосредственно после внутривенного введения, имеет период полужизни от 3 до 6 мин.

Тицагрелор (AZD6140) принадлежит к новому классу соединений — циклопентилтриазолопиримидинам. Он является селективным и обратимым антагонистом P2Y₁₂-рецептора к АДФ и может предотвращать АДФ-опосредованную активацию и агрегацию тромбоцитов [15].

За последние десятилетия, безусловно, наметился прогресс в исследовании агонистов и антагонистов P2-рецепторов. Наблюдается всё возрастающий интерес к патофизиологии и терапевтическому потенциалу пуринергической нейротрансмиссии. Тем не менее, всё ещё существует необходимость разработки новых веществ, избирательно активных в отношении этих рецепторов как *in vivo*, так и *in vitro*. Несмотря на значительное количество синтезированных и исследованных антагонистов P2-рецепторов, каждый из них обладает определёнными недостатками, в частности недостаточной селективностью или эффективностью антагонизма, или же оказывает значительное влияние на активность экто-АТФазы [1]. Таким образом, до сих пор отсутствует достаточное количество эффективных и селективных антагонистов к каждому из подтипов P2-рецепторов.

Достижения и клинические перспективы

Явное достижение в фармакологии P2-рецепторов — разработка и внедрение в клиническую практику препарата *клопидогрел* (плавикс, «Sanofi-Winthrop Industrie», Франция), антагониста P2Y₁₂-тромбоцитарных рецепторов. Он является пролекарством, один из активных метаболитов которого ингибирует агрегацию тромбоцитов — замедляет связывание АДФ с P2Y₁₂-рецептором и последующую АДФ-опосредованную активацию комплекса GPIIb/IIIa, приводя к подавлению агрегации. *Празугрел* (эффиент, «Eli Lilly and Company», США) обладает улучшенной фармакокинетикой и фармакодинамикой. Кроме того, внедрён в клиническую практику препарат *тикагрелор* (брилинта, «AstraZeneca», Швеция), активный при приёме внутрь и обратимо взаимодействующий с P2Y₁₂-АДФ-рецептором тромбоцитов.

Наличие P2-рецепторов, потенциальной мишени фармакологического воздействия, установлено во множестве тканей и органов. В частности, пуринергический компонент парасимпатической котрансмиссии во время интерстициального цистита увеличивается на 40% [9]. Исследуется возможность применения пуринергической нейротрансмиссии в процессах клеточной пролиферации, миграции и апоптоза, разрабатываются пуринергические соединения для лечения сахарного диабета [11, 13]. Проводится исследование антагонистов P2X₇-рецепторов для лечения остеопороза [4], антагонистов P2X₃-рецепторов для лечения воспалительных заболеваний кишечника [49]. Есть данные о возможности применения аналогов АТФ

для терапии инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [39]. Обсуждают и исследуют возможность применения антагонистов P2-рецепторов для облегчения нейропатической боли и артрита [17, 40], лечения заболеваний лёгких [37], терапии нарушений центральной нервной системы, таких как болезнь Альцгеймера, Паркинсона, эпилепсия и др. [12]. Также сообщалось о возможности разработки средств для лечения онкологических заболеваний, в частности антагонистов P2Y₁- и P2Y₂-рецепторов [44]. Агонисты и антагонисты P2-рецепторов влияют на заживление ран роговицы, образование слёзной жидкости, уровень внутриглазного давления, а также на физиологические и патологические процессы в других органах чувств [2, 10].

Возможно, пуринергическая нейротрансмиссия — главный фактор физиологического механизма, ответственного за эффект акупунктуры [7].

Исследование P2-рецепторов, а также поиск новых агонистов и антагонистов P2-рецепторов имеют существенное клиническое значение. Очевидно, что данное направление создания новых лекарственных препаратов — агонистов и антагонистов P2-рецепторов — особенно перспективно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зиганшин А.У., Зиганшина Л.Е. P2-рецепторы: перспективная мишень для будущих лекарств. — М: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 136 с.
2. Зиганшина А.П., Зиганшин Б.А., Самойлов А.Н., Зиганшин А.У. Перспективы использования агонистов и антагонистов P2-рецепторов в офтальмологической практике // Казан. мед. ж. — 2012. — Т. 93, №3. — С. 508-512.
3. Abbraccio M.P., Burnstock G., Boeynaems J.-M. et al. International Union of Pharmacology. Update and subclassification of the P2Y G protein-coupled nucleotide receptors: from molecular mechanisms and pathophysiology to therapy // Pharmacol. Rev. — 2006. — Vol. 58. — P. 281-341.
4. Agrawal A., Buckley K.A., Bowers K. et al. The effects of P2X7 receptor antagonists on the formation and function of human osteoclasts *in vitro* // Purinergic Signal. — 2010. — Vol. 6. — P. 307-315.
5. Baqi Y., Hausmann R., Rosefort C. et al. Discovery of potent competitive antagonists and positive modulators of the P2X2 receptor // J. Med. Chem. — 2011. — Vol. 54. — P. 817-830.
6. Bourdon D.M., Mahanty S.K., Jacobson K.A. et al. (N)-methanocarpa-2MeSADP (MRS2365) is a subtype-specific agonist that induces rapid desensitization of the P2Y1 receptor of human platelets // J. Thromb. Haemost. — 2006. — Vol. 4. — P. 861-868.
7. Burnstock G. Acupuncture: a novel hypothesis for the involvement of purinergic signaling // Med. Hypotheses. — 2009. — Vol. 73. — P. 470-472.
8. Burnstock G. Purinergic signaling: past, present and future // Br. J. Pharmacol. — 2009. — Vol. 42. — P. 3-8.
9. Burnstock G. Therapeutic potential of purinergic signalling for diseases of the urinary tract // BJU Int. — 2011. — Vol. 107. — P. 192-204.
10. Burnstock G. Purinergic signalling: pathophysiology and therapeutic potential // Kleo J. Med. — 2013. — Vol. 62. — P. 63-73.
11. Burnstock G., Fredholm B.B., North R.A., Verkhatsky A. The birth and postnatal development of purinergic signalling // Acta Physiol. — 2010. — Vol. 199. — P. 93-147.
12. Burnstock G., Krügel U., Abbraccio M.P., Illes P. Puri-

- nergic signalling: from normal behaviour to pathological brain function // *Prog. Neurobiol.* – 2011. – Vol. 95. – P. 229–274.
13. *Burnstock G., Novak I.* Purinergic signalling and diabetes // *Purinergic Signalling.* – 2013. – Epub ahead of print 3/4/13.
 14. *Caresquero L., Esmerilda G.D., Bustillo D. et al.* P2X7 and P2X3 purinergic receptors mediate intracellular calcium responses to BzATP in rat cerebellar astrocytes // *J. Neur.* – 2009. – Vol. 110. – P. 879–889.
 15. *Cattaneo M.* New P2Y12 inhibitors. Update on antithrombotic therapy // *Circulation.* – 2010. – Vol. 121. – P. 171–179.
 16. *Coddou C., Yan Z., Oblis T. et al.* Activation and regulation of purinergic P2X receptor channels // *Pharmacol. Rew.* – 2011. – Vol. 63. – P. 641–683.
 17. *Donnelly-Roberts D.L., McGaraughty S., Shieh C.C. et al.* Painful purinergic receptors // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2008. – Vol. 324. – P. 409–415.
 18. *Donnelly-Roberts D.L., Namovic M.T., Han P., Jarvis M.F.* Mammalian P2X7 receptor pharmacology: comparison of recombinant mouse, rat and human P2X7 receptors // *Br. J. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 157. – P. 1203–1214.
 19. *El-Tayeb A., Qi A., Müller C.E.* Synthesis and structure-activity relationships of uracil nucleotide derivatives and analogues as agonists at human P2Y2, P2Y4, and P2Y6 receptors // *J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 49. – P. 7076–7087.
 20. *Fumagalli M., Trincavelli L., Lecca D. et al.* Cloning, pharmacological characterization and distribution of the rat G-protein-coupled P2Y (13) receptor // *Biochem. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 68. – P. 113–124.
 21. *Gao Z.-G., Mamedova L., Tchilibon S. et al.* 2'-2-pyridylisatogen tosylate antagonizes P2Y1 receptor signaling without affecting nucleotide binding // *Biochem. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 68. – P. 231–237.
 22. *Gever R.J., Soto R., Henningsen R.A. et al.* AF353, a novel, potent and orally bioavailable P2X3/P2X2/3 receptor antagonist // *Br. J. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 60. – P. 1387–1398.
 23. *Guo D., von Kügelgen I., Moro S. et al.* Evidence for the recognition of non-nucleotide antagonists within the transmembrane domains of the human P2Y1 receptor // *Drug Dev. Res.* – 2002. – Vol. 57. – P. 173–181.
 24. *Hausmann R., Rettinger J., Gerevich Z. et al.* The suramin analog 4,4',4''-(carbonylbis(imino-5,1,3-benzenetriylbis(carbonylimino)))tetra-kis-benzenesulfonic acid (NF110) potently blocks P2X3 receptors: subtype selectivity is determined by location of sulfonic acid groups // *Mol. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 69. – P. 2058–2067.
 25. *Hochhauser E., Cohen R., Waldman M. et al.* P2Y2 receptor agonist with enhanced stability protects the heart from ischemic damage *in vitro* and *in vivo* // *Purinergic Signal.* – 2013. – Jul. 5. Epub. ahead of print.
 26. *Ivanov A.A., Ko H., Cosyn L. et al.* Molecular modeling of the human P2Y2 receptor and design of a selective agonist, 2'-amino-2'-deoxy-2-thiouridine 5'-triphosphate // *J. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 50. – P. 1166–1176.
 27. *Jacobson K.A., Hoffman C., Cim Y.C. et al.* Molecular recognition in P2 receptors: ligand development aided by molecular modeling and mutagenesis // *Brain Res.* – 1999. – Vol. 120. – P. 119–132.
 28. *Jacobson K.A., Ivanov A.A., de Castro S. et al.* Development of selective agonists and antagonists of P2Y receptors // *Purinergic signaling.* – 2009. – Vol. 5. – P. 75–89.
 29. *Jarvis M.F., Burgard E.C., McGaraughty S. et al.* A-317491, a novel potent and selective non-nucleotide antagonist of P2X3 and P2X2/3 receptors, reduces chronic inflammatory and neuropathic pain in the rat // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2002. – Vol. 99. – P. 17 179–17 184.
 30. *Jiang L.H., Mackenzie A.B., North R.A., Surprenant A.* Brilliant blue G selectively blocks ATP-gated rat P2X(7) receptors // *Mol. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 58. – P. 82–88.
 31. *Keystone E.C., Wang M.M., Layton M. et al.* D1520C00001 Study Team. Clinical evaluation of the efficacy of the P2X7 purinergic receptor antagonist AZD9056 on the signs and symptoms of rheumatoid arthritis in patients with active disease despite treatment with methotrexate or sulphasalazine // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – Vol. 10. – P. 1630–1635.
 32. *Kim Y.C., Brown S.G., Harden T.K. et al.* Structure-activity relationships of pyridoxal phosphate derivatives as potent and selective antagonists of P2X1 receptors // *J. Med. Chem.* – 2001. – Vol. 44. – P. 340–349.
 33. *Kim Y.C., Lee J.S., Sak K. et al.* Synthesis of pyridoxal phosphate derivatives with antagonist activity at the P2Y13 receptor // *Biochem. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 70. – P. 266–274.
 34. *Krejci P., Murakami S., Prochazkova J. et al.* NF449 Is a novel inhibitor of fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) signaling active in chondrocytes and multiple myeloma cells // *J. Biol. Chem.* – 2010. – Vol. 285. – P. 20 644–20 653.
 35. *Marteau F., Le Poul E., Communi D. et al.* Pharmacological characterization of the human P2Y13 receptor // *Mol. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 64. – P. 104–112.
 36. *Michel A.D., Xing M., Thompson K.M. et al.* Decavanadate, a P2X receptor antagonist, and its use to study ligand interactions with P2X7 receptors // *Eur. J. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 534. – P. 19–29.
 37. *Mishra A.* New insights of P2X7 receptor signaling pathway in alveolar functions // *J. Biomed. Sci.* – 2013. – Vol. 20. – P. 20–26.
 38. *Nagata K., Imai T., Yamashita T. et al.* Antidepressants inhibit P2X4 receptor function: a possible involvement in neuropathic pain relief // *Mol. Pain.* – 2009. – Vol. 5. – P. 20.
 39. *Narayanan A., Sampey G., Van Duyne R. et al.* Use of ATP analogs to inhibit HIV-1 transcription // *Virology.* – 2012. – Vol. 432. – P. 219–231.
 40. *Trang T., Salter M.W.* P2X4 purinoceptor signaling in chronic pain // *Purinergic Signal.* – 2012. – Vol. 8. – P. 621–628.
 41. *Ullmann H., Meis S., Hongwiset D. et al.* Synthesis and structure-activity relationships of suramin-derived P2Y11 receptor antagonists with nanomolar potency // *J. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 48. – P. 7040–7048.
 42. *Virginio C., Robertson G., Surprenant A., North R.A.* Trinitrophenyl-substituted nucleotides are potent antagonists selective for P2X1, P2X3, and heteromeric P2X2/3 receptors // *Mol. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 53. – P. 969–973.
 43. *Weyler S., Baqi Y., Hillmann P. et al.* Combinatorial synthesis of anilinoanthraquinone derivatives and evaluation as non-nucleotide-derived P2Y2 receptor antagonists // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 18. – P. 223–227.
 44. *White N., Burnstock G.* P2 receptors and cancer // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2006. – Vol. 27. – P. 211–217.
 45. *Wilkinson W.J., Kemp P.J.* The carbon monoxide donor, CORM-2, is an antagonist of ATP-gated, human P2X4 receptors // *Purinergic Signal.* – 2011. – Vol. 7. – P. 57–64.
 46. *Wolf C., Rosefort C., Fallah G. et al.* Molecular determinants of potent P2X2 antagonism identified by functional analysis, mutagenesis, and homology docking // *Mol. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 79. – P. 649–661.
 47. *Wu G., Whiteside G.T., Lee G. et al.* A-317491, a selective P2X3/P2X2/3 receptor antagonist, reverses inflammatory mechanical hyperalgesia through action at peripheral receptors in rats // *Eur. J. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 504. – P. 45–53.
 48. *Yerxa B.R., Sabater J.R., Davis C.W. et al.* Pharmacology of INS37217 [P(1)(uridine 5')-P(4)- (2'-deoxycytidine 5') tetraphosphate, tetrasodium salt], a next-generation P2Y(2) receptor agonist for the treatment of cystic fibrosis // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2002. – Vol. 302. – P. 871–880.
 49. *Yiangou Y., Facer P., Baecker P.A. et al.* ATP-gated ion channel P2X3 is increased in human inflammatory bowel disease // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2001. – Vol. 13. – P. 365–369.