

## ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АГОНИСТОВ И АНТАГОНИСТОВ P2-РЕЦЕПТОРОВ В ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Анна Петровна Зиганшина\*, Булат Айратович Зиганшин,  
Александр Николаевич Самойлов, Айрат Усманович Зиганшин

Казанский государственный медицинский университет

### Реферат

Обзор литературы посвящён роли пуриновых P2-рецепторов в физиологии и патофизиологии глаза, а также возможностям фармакологического воздействия на эти рецепторы. Проанализированы наиболее важные с клинической точки зрения исследования об участии пуринергической нервной передачи в физиологических процессах, начиная от нормального эмбриогенеза до апоптоза клеток при возрастных дегенеративных заболеваниях органа зрения. Приведены данные о влиянии агонистов и антагонистов P2-рецепторов на заживление ран роговицы, образование слёзной жидкости, регуляцию внутриглазного давления, передачу нервного импульса, пролиферацию глиальной ткани в сетчатке и о возможностях модулировать эти процессы, используя потенциальные лекарственные вещества, действующие на P2-рецепторы. **Ключевые слова:** P2-рецепторы, агонисты P2-рецепторов, глаз, внутриглазное давление, заболевания сетчатки.

**PROSPECTS FOR USING AGONISTS AND ANTAGONISTS OF P2 RECEPTORS IN CLINICAL OPHTHALMOLOGY** A.P. Ziganshina, B.A. Ziganshin, A.N. Samoilov, A.U. Ziganshin. Kazan State Medical University, Kazan, Russia. This literature review focuses on the role of purinergic P2-receptors in the physiology and pathophysiology of the eye, as well as on the possibilities of pharmacologic stimulation of these receptors. The most important studies from the clinical point of view on the involvement of purinergic neuronal transmission in the physiological processes have been analyzed, ranging from normal embryogenesis to cell apoptosis in age-related degenerative diseases of the eye. Data on the effect of agonists and antagonists of P2 receptors on corneal wound healing, lacrimal fluid production, regulation of intraocular pressure, neurotransmission, proliferation of glial tissue in the retina has been presented along with data on the possibilities of modulating these processes by using potential drugs acting via P2 receptors. **Keywords:** P2 receptors, agonists of P2 receptors, eye, intraocular pressure, diseases of the retina.

### Краткие сведения о пуринорецепторах

Пуриновые рецепторы делятся на два больших класса: аденозиновые (P1) рецепторы, универсальным агонистом которых служит аденозин, и P2-рецепторы с их универсальным агонистом аденозинтрифосфатом (АТФ). АТФ в условиях *in vivo* — достаточно нестабильное соединение, так как под действием внеклеточных ферментов (эктонуклеотидаз) быстро распадается в несколько этапов до аденозина и фосфатов. При любых повреждениях клеток АТФ может в значительном количестве выделяться во внеклеточное пространство и действовать на P2-рецепторы. Это обуславливает особую значимость пуринергической передачи при патологических состояниях.

P2-рецепторы представлены двумя большими подсемействами: лиганд-оперирующими P2X-рецепторами и G-протеин-опосредуемыми P2Y-рецепторами. В настоящее время клонировано семь подтипов P2X-рецепторов (P2X<sub>1-7</sub>) и восемь подтипов P2Y-рецепторов (P2Y<sub>1, 2, 4, 6, 11-14</sub>). Было показано наличие P2-рецепторов практически во всех тканях организма человека и животных, их участие во многих физиологических и патологических процессах [1]. Распределение подтипов аденозиновых и P2-рецепторов в различных структурах организма активно изучают. В этом обзоре мы остановимся на роли P2-рецепторов в органе зрения.

### Роль агонистов P2-рецепторов в заживлении ран роговицы и лечении синдрома сухого глаза

Первые исследования роли пуриновых соединений и пуринергической нервной передачи в физиологии роговицы появились ещё в начале 70-х годов прошлого века, когда Dikstein и Maurice [8] показали, что закапывание аденозина на повреждённую роговицу приводит к уменьшению отёка.

P2-рецепторы могут принимать участие в нескольких клеточных процессах. Во-первых, это насосная функция эндотелия роговицы. Внеклеточные нуклеотиды, действуя на P2Y-рецепторы, стимулируют ионный транспорт [50]. Во-вторых, агонисты P2-рецепторов также повышают барьерную роль роговицы, вероятно, за счёт облегчения дефосфорилирования лёгких цепей миозина, что способствует усилению связывания соседних клеток [37]. В-третьих, пуриновые рецепторы влияют на пролиферацию клеток эндотелия роговицы. Данное свойство особенно важно с клинической точки зрения, так как у человека эндотелий роговицы не регенерирует, и в результате его повреждения может необратимо нарушаться прозрачность роговицы. В свете этого очень интересны данные Ча и соавт., которые выяснили, что АТФ, действуя на P2Y<sub>2</sub>-рецепторы, усиливает пролиферацию бычьего эндотелия роговицы [5].

Отдельное направление — изучение роли P2-рецепторов в процессе регенерации роговицы. Было показано, что агонист P2Y<sub>2</sub>-рецепторов диаденозинтетрафосфат (АФ<sub>4</sub>А) ускоряет, а диаденозинтрифосфат (АФ<sub>3</sub>А) и диаденозинпентафос-

Адрес для переписки: annaziganshina@gmail.com

фат (АФ<sub>5</sub>А) задерживают скорость заживления поврежденной эпителии роговицы, при этом подавление экспрессии гена P2Y<sub>2</sub>-рецептора замедляет реэпителизацию [7]. В других работах было продемонстрировано, что P2X<sub>7</sub>-рецептор тоже влияет на эпителизацию и организацию стромы роговицы. У нокаутных (генетически дефицитных) по P2X<sub>7</sub>-рецепторам мышей отмечена тенденция к замедлению эпителизации роговичной раны, также у них нарушены ультраструктура роговицы и организация коллагеновых волокон [19]. Необходимо учитывать, что нуклеотиды, агонисты P2-рецепторов, присутствуют в слезе интактных животных, что может естественным образом способствовать заживлению ран роговицы.

Группой авторов под руководством Sissons была обнаружена вовлечённость пуринергической передачи в патогенез инфекционных поражений роговицы. Они сравнили активность экто-АТФазы штаммов простейшего *Acanthamoeba*, вызывающих и не вызывающих поражение роговицы, и выявили значимо большую активность у экто-АТФазы первых. Данный признак было предложено использовать для определения патогенных штаммов *Acanthamoeba*. Была обнаружена возможность уменьшения цитотоксичности *Acanthamoeba* при использовании ингибитора экто-АТФазы и антагониста P2-рецепторов сурамина. Всё это ясно указывает на важную роль экто-АТФазы в патогенезе акантамёбного кератита [39].

Дальше всего в практическом смысле продвинулись исследования об использовании агонистов P2-рецепторов для лечения синдрома сухого глаза. Было показано, что динуклеотиды в большей степени распространены в качестве естественных составляющих слезы, чем мононуклеотиды, а также, что при синдроме сухого глаза содержание АФ<sub>4</sub>А и АФ<sub>5</sub>А значительно повышается [29]. Кроме того, некоторые нуклеотиды и динуклеотиды, применяемые местно, могут стимулировать слезоотделение, и действие их реализуется через P2Y<sub>2</sub>-рецепторы [23]. В клинических исследованиях на кроличьих моделях синдрома сухого глаза было показано, что синтезированное соединение INS365 [диуридинтетрафосфат, диквафозол (diquafosol) или пролакрин (prolactria)] за счёт активации P2Y<sub>2</sub>-рецепторов и усиления транспорта ионов хлора стимулирует секрецию водной и гликопротеиновой части слезы [23]. Отметим, что по такому же принципу действует потенциальное лекарственное средство денуфозол, предложенное для лечения муковисцидоза. Оно, как и диквафозол, проходит третью фазу клинических испытаний.

#### Роль P2-рецепторов в регуляции внутриглазного давления (ВГД)

Изучение роли пуринергической передачи в работе структур передней камеры началось в 90-х годах прошлого века, когда было показано, что под действием АТФ снижается количество норадреналина (норадреналина), высвобождаемое

клетками радужки, а следовательно, становится менее выраженным мидриатический эффект этого медиатора, и что в пигментных и беспигментных эпителиальных клетках цилиарного тела присутствуют P2-рецепторы [12]. Существуют как морфологические, так и функциональные доказательства наличия многих подтипов P2Y-рецепторов в различных структурах передней камеры глаза и цилиарного тела [40]. Активно изучается способность пуринов изменять ВГД. Исследования нуклеотидов, проводимые Pintor и соавт. [28, 30], позволили разделить их на две основные группы: повышающие и понижающие ВГД.

В первую группу входят 2-метил-тиоАТФ, АТФ-γ-тио и собственно АТФ, которые вызывают явное повышение ВГД с максимумом действия 2–3 ч после инстилляции [17]. За их действие, вероятно, ответственны P2Y<sub>1</sub>- и P2Y<sub>2</sub>-рецепторы [11]. Повышают ВГД и динуклеотиды диаденозиндифосфат (АФ<sub>2</sub>А), АФ<sub>3</sub>А и АФ<sub>5</sub>А [40]. В дополнение к этому есть данные о том, что подавление экспрессии гена P2Y<sub>2</sub>-рецепторов вызывает снижение ВГД [17]. Во вторую группу снижающих ВГД нуклеотидов входят β,γ-метиленАТФ и α,β-метиленАТФ. Эти агонисты предположительно действуют на P2X<sub>2</sub>-рецепторы, активация которых вызывает увеличение высвобождения ацетилхолина, способствующего расслаблению клеток трабекулярного аппарата и оттоку водянистой влаги [28]. Снижает ВГД уридиндифосфат, его действие опосредовано, вероятно, через P2Y<sub>6</sub>-рецепторы отростков цилиарного тела [16], а также АФ<sub>4</sub>А [40].

Подтверждают роль нуклеотидов в регуляции ВГД и сведения о физиологических источниках этих веществ. Так, в водянистой влаге кроликов были найдены аденозинмонофосфат, аденозиндифосфат (АДФ), АТФ, АФ<sub>4</sub>А и АФ<sub>5</sub>А [29], в эпителии цилиарного тела был найден АТФ в концентрации 4–8 мкМ [22]. Совсем недавно были получены интересные данные о том, что содержание АФ<sub>4</sub>А во влаге передней камеры больных глаукомой в 15 раз выше такового у здоровых людей [4]. Можно предположить, что АФ<sub>4</sub>А при глаукоме защищает автономную иннервацию цилиарного тела и трабекулярного аппарата. Также АФ<sub>4</sub>А может быть биологическим маркером глаукомы.

Терапевтический потенциал эндогенных нуклеотидов в лечении глаукомы весьма ограничен, так как они быстро разлагаются под действием ферментов, что снижает их активность, эффективность и продолжительность действия. Синтезированы устойчивые синтетические аналоги этих веществ, агонисты P2Y<sub>1</sub>-рецепторов, которые, помимо устойчивости к гидролизу, обладают сильным гипотензивным действием, сопоставимым с таковым у тимолола, дорзоламида и латанопроста [10]. Таким образом, P2-рецепторы — перспективная мишень для действия будущих гипотензивных офтальмологических препаратов.

### Значение нуклеотидов в развитии катаракты

Хрусталик — ткань организма с самым высоким содержанием АТФ [13], однако физиологический смысл этого феномена до сих пор полностью не ясен. В 1973 г. Novkin показал, что при старении происходит снижение содержания АТФ в хрусталике коров. Он считал это механизмом старения хрусталика и нарушения его прозрачности. Также было продемонстрировано, что содержание АТФ в хрусталике с возрастной катарактой значительно ниже такового в прозрачном хрусталике [3]. Помимо АТФ, в хрусталике содержится большое количество других пуринов: гуанозинтрифосфат, уридинтрифосфат, аденозинтетрафосфат, АФ<sub>3</sub>А [13, 44]. Ввиду аваскулярности хрусталика и его расположения между водянистой влагой и стекловидным телом очевидно, что основным источником нуклеотидов в хрусталике служат эти жидкости. Конечно, из всех нуклеотидов наиболее подробно изучены функции АТФ. Во-первых, АТФ используется многими транспортными системами, например Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазами и Ca<sup>2+</sup>-АТФазами, которые в свою очередь обеспечивают постоянство объёма хрусталика и его прозрачность [38]. Во-вторых, АТФ стабилизирует структуру белков хрусталика, α-кристаллинов, и делает их менее чувствительными к действию протеаз [2]. В-третьих, высвобождаясь во внеклеточное пространство, АТФ участвует в ответе хрусталика на повреждение [6].

Как и в роговице, в хрусталике человека и многих других млекопитающих наиболее распространены P2Y-рецепторы [6, 20]. Что касается P2X-рецепторов, Suzuki-Kerr и соавт. обнаружили, что неактивные в нормальных условиях P2X-рецепторы хрусталика активируются в условиях гиперосмотического и гипергликемического стресса, что может вносить вклад в развитие диабетической катаракты [43]. Эффекты P2-рецепторов в основном реализуются посредством повышения уровня Ca<sup>2+</sup>, который модулирует различные ионные каналы, определяющие общий мембранный потенциал хрусталика [35] и регулирующие его объём [45]. Другое практическое приложение заключается в том, что нуклеотиды участвуют в росте хрусталика. Добавляемый даже в минимальных концентрациях АТФ, действующий на P2Y<sub>2</sub>-рецепторы хрусталика, снижает скорость пролиферации его эпителиальных клеток и последующую их дифференциацию в волокна хрусталика [9]. Эти данные особенно интересны в связи с тем, что изменения в скорости роста хрусталика связаны с развитием катаракты, поэтому АТФ, высвобождаемый после повреждения клеток или воспаления, может быть индуктором катаракты.

Таким образом, приведённые данные ясно указывают на то, что P2Y-рецепторы могут быть перспективной мишенью в разработке антикатарактогенных лекарственных препаратов, которые пока не созданы.

### P2-рецепторы в сетчатке глаза

На сегодняшний день показано, что P2-рецепторы экспрессируются нейронами, глиальными клетками, перicyтами микрососудов и пигментными эпителиальными клетками сетчатки [46]. Пуриновые соединения, вероятно, вносят вклад в передачу быстрых возбуждающих нервных импульсов путём активации P2X-рецепторов и оказывают нейромодулирующую роль, действуя на P2Y-рецепторы.

Установлено, что P2-рецепторы способны модулировать работу нейронов сетчатки: палочек — P2X<sub>7</sub>-рецепторы [33], а колбочек, амакринных и ганглиозных клеток — P2X<sub>2</sub>-рецепторы [14, 31]. Пурины регулируют функции глиальных клеток и пигментного эпителия сетчатки. P2Y<sub>1</sub> и P2Y<sub>2</sub>-рецепторы этих клеток, активируемые АТФ, стимулируют абсорбцию избытка жидкости из внеклеточного пространства, обеспечивая таким образом плотное прилегание пигментного эпителия к над- и подлежащим структурам сетчатки [15]. Пуринергическая передача вовлечена в двусторонний диалог между нейрональными и глиальными клетками сетчатки. Это выражается, например, в возбуждении P2Y-рецепторов глиальных клеток молекулой АТФ, которая высвобождается нейронами сетчатки [26], а также в расширении и сужении артериол сетчатки, происходящих в ответ на нейронально-глиальные нервные импульсы [21].

Что касается источников пуринов, в литературе есть данные о хранении и высвобождении АТФ различными клетками сетчатки. Так, Newman продемонстрировал увеличение внеклеточного содержания АТФ в ответ на стимуляцию светом. Источником АТФ, по его предположению, служат амакринные и ганглионарные клетки [26]. АТФ выделяется и ненейрональными клетками, такими как астроциты, клетки Мюллера, пигментный эпителий сетчатки [22, 25].

Отдельно следует остановиться на работах, изучающих роль пуринергической передачи при различных патологических состояниях сетчатки. Интересно, что действие пуринов при патологии двойственное: в разных ситуациях одно и то же соединение может оказывать и защитное, и повреждающее действие. Одно из наиболее частых и серьёзных проявлений хронического повреждения сетчатки — пролиферация глиальных клеток (глиоз). Пролиферативный компонент присутствует при таких распространённых состояниях, как диабетическая ретинопатия, неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация, посттромботическая ретинопатия и некоторые другие. В экспериментах *in vitro* показано, что процесс пролиферации глиальных клеток стимулируется АТФ с участием P2Y-рецепторов и факторов роста [47]. Глиоз сетчатки характеризуется ранним увеличением P2-рецептор-опосредованных токов Ca<sup>2+</sup>, следовательно, выброс АТФ может быть сигналом, который инициирует процессы защиты и репарации сетчатки.

В процесс нейрональной дегенерации (при механическом повреждении и повышении ВГД) может быть вовлечён избыточный выброс АТФ. Так, длительная активация P2X<sub>7</sub>-рецепторов (посредством АТФ) вызывает апоптоз ганглиозных клеток сетчатки, и этот механизм, возможно, объясняет гибель клеток при глаукоме [34]. Баланс между концентрацией внеклеточного АТФ и аденозина может определять уровень гибели ганглиозных клеток, так как аденозин ингибирует P2X<sub>7</sub>-рецептор-опосредованный апоптоз ганглиозных клеток [49].

Ещё одну группу составляют заболевания, ведущие к гибели фоторецепторов, в числе которых пигментный ретинит и возрастная макулярная дегенерация. Puthusseri и Fletcher [32] обнаружили, что интравитреальные инъекции АТФ, возбуждающего P2X<sub>7</sub>-рецепторы, вызывают апоптоз клеток-фоторецепторов, а предварительные инъекции антагониста P2-рецепторов защищают от действия АТФ и предотвращают их гибель. Более того, авторы показали, что антагонисты P2-рецепторов на 30% увеличивают выживаемость фоторецепторов на мышинных моделях пигментного ретинита — генетического заболевания, ведущего к необратимой потере зрения. Проводившие похожие исследования Yang и соавт. предположили вклад АТФ-опосредованного апоптоза в патогенез возрастной макулярной дегенерации [48].

Очевидно, что участие P2-рецепторов в физиологических и патофизиологических процессах сетчатки многогранно, и эта область знаний обладает мощным терапевтическим потенциалом.

#### Роль пуринергической передачи в эмбриогенезе глаза

В литературе есть интересные сведения о роли пуринергической передачи в эмбриогенезе глаза. Так, было показано, что опосредованные пуринами нервные импульсы — триггеры экспрессии генов, отвечающих за развитие глаза лягушки *Xenopus laevis*. Избыточная экспрессия эктонуклеозидтрифосфат-дифосфогидролазы-2 (ЭНТДазы-2), фермента, который превращает АТФ в АДФ, вызывала появление эктопических глазоподобных структур, вплоть до дубликации глаз. Кроме того, гиперэкспрессия ЭНТДазы-2 увеличивает, а гипоекспрессия — уменьшает трансляцию Pax6 — ключевого гена в развитии глаза. В дополнение были представлены сведения о том, что действие продукта ЭНТДазы-2 АДФ реализуется через P2Y<sub>7</sub>-рецепторы [18]. Pearson и соавт. выяснили, что развитие куриных эмбрионов в присутствии уридинтрифосфата значительно увеличивает диаметр глаза [27].

Подробно изучается влияние пуринергической передачи на развитие сетчатки. Sugioka с соавт. [41] на эмбриональной куриной нейрональной сетчатке продемонстрировали участие P2Y<sub>2</sub>- и P2Y<sub>4</sub>-рецепторов в синаптогенезе сетчатки, а также выявили значимое снижение митотической активности в сетчатке в ответ на инъекцию неселективного антагониста P2-рецепторов.

В дальнейшем было показано, что P2Y-рецепторы, в частности P2Y<sub>7</sub>-рецепторы, опосредуют дифференциацию клеток-предшественниц в нейроны [42], а также стимулируют пролиферацию биполярных клеток и клеток Мюллера [36]. Таким образом, результаты приведённых исследований демонстрируют новые механизмы, регулирующие эмбриогенез сетчатки и глаза в целом.

Суммируя изложенные в данном обзоре сведения, можно сделать вывод о важной роли P2-рецепторов во многих процессах, протекающих в органе зрения в норме и при патологии, а также перспективности поиска новых лекарственных препаратов, агонистов и антагонистов этих рецепторов. P2Y<sub>2</sub>-рецептор настолько важен при регенерации роговицы, что блокирование его гена препятствует восстановлению роговицы после повреждения, сила гипотензивного действия некоторых нуклеотидов превосходит эффект имеющихся антиглаукомных препаратов, а улучшающее образование слёзной жидкости лекарственное вещество, аналог агониста P2Y<sub>2</sub>-рецептора, уже проходит третью фазу клинических испытаний. Тем не менее, ещё существуют пробелы в знаниях о пуринергической регуляции функций органа зрения, и заполнение этих пробелов — актуальная задача мировой науки.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Зиганин А.У., Зиганина Л.Е. P2-рецепторы: перспективная мишень для будущих лекарств. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 136 с.
2. Biswas A., Das K.P. Role of ATP on the interaction of alpha-crystallin with its substrates and its implications for the molecular chaperone function // J. Biol. Chem. — 2004. — Vol. 279. — P. 42648-42657.
3. Carracedo G., Peral A., Pintor J. Diadenosine polyphosphates in tears of Sjogren syndrome patients // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2010. — Vol. 11. — P. 5452-5459.
4. Castany M., Jordi I., Catala J. et al. Glaucoma patients present increased levels of diadenosine tetraphosphate, Ap(4)A, in the aqueous humour // Exp. Eye Res. — 2011. — Vol. 3. — P. 221-226.
5. Cha S.H., Hahn T.W., Sekine T. et al. Purinoceptor-mediated calcium mobilization and cellular proliferation in cultured bovine corneal endothelial cells // Jpn. J. Pharmacol. — 2000. — Vol. 82. — P. 181-187.
6. Churchill G.C., Louis C.F. Stimulation of P2U purinergic or alpha 1A adrenergic receptors mobilizes Ca<sup>2+</sup> in lens cells // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 1997. — Vol. 38. — P. 855-865.
7. Crooke A., Mediéro A., Guzmán-Arónquez A., Pintor J. Silencing of P2Y2 receptor delays Ap4A-corneal re-epithelialization process // Mol. Vision. — 2009. — Vol. 15. — P. 1169-1178.
8. Dikstein S., Maurice D.M. The metabolic basis to the fluid pump in the cornea // J. Physiol. — 1972. — Vol. 1. — P. 29-41.
9. Eldred J.A., Sanderson J., Wormstone M. et al. Stress-induced ATP release from and growth modulation of human lens and retinal pigment epithelial cells // Biochem. Soc. Trans. — 2003. — Vol. 31. — P. 1213-1215.
10. Eliahu S., Martin-Gil A., Perez de Lara M.J. et al. 2-MeS-beta.gamma-CCl2-ATP is a potent agent for reducing intraocular pressure // J. Med. Chem. — 2010. — Vol. 8. — P. 3305-3319.
11. Farahbakhsh N.A., Cilluffo M.C. P2 purinergic receptor-coupled signaling in the rabbit ciliary body epithelium // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2002. — Vol. 43. — P. 2317-2325.
12. Fuder H., Muth U. ATP and endogenous agonists in-

- hibit evoked [3H]-noradrenaline release in rat iris via A1 and P2Y-like purinoceptors // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* — 1993. — Vol. 348. — P. 352–357.
13. Greiner J.V., Kopp S.J., Glonek T. Distribution of phosphatic metabolites in the crystalline lens // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 1985. — Vol. 26. — P. 537–544.
14. Kaneda M., Ishii T., Hosoya T. Pathway-dependent modulation by P2-purinoceptors in the mouse retina // *Eur. J. Neurosci.* — 2008. — Vol. 28. — P. 128–136.
15. Maminishkis A., Jalickee S., Blaug S.A. et al. The P2Y<sub>2</sub> receptor agonist INS37217 stimulates RPE fluid transport in vitro and retinal reattachment in rat // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2002. — Vol. 43. — P. 3555–3566.
16. Markovskaya A., Crooke A., Guzmán-Aranguez A.I. et al. Hypotensive effect of UDP on intraocular pressure in rabbits // *Eur. J. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 579. — P. 93–97.
17. Martin-Gil A., de Lara M.J., Crooke A. et al. Silencing of P2Y(2) Receptors reduces intraocular pressure in New Zealand rabbits // *Br. J. Pharmacol.* — 2011. — doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01586.x. [Epub ahead of print].
18. Massé K., Bhamra S., Eason R. et al. Purine-mediated signalling triggers eye development // *Nature.* — 2007. — Vol. 449. — P. 1058–1062.
19. Mayo C., Ren R., Rich C. et al. Regulation by P2X7: epithelial migration and stromal organization in the cornea // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2008. — Vol. 49. — P. 4384–4391.
20. Merriman-Smith R., Tunstall M., Kistler J. et al. Expression profiles of P2-receptor isoforms P2Y1 and P2Y2 in the rat lens // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 1998. — Vol. 39. — P. 2791–2796.
21. Metea M.R., Newman E.A. Glial cells dilate and constrict blood vessels: a mechanism of neurovascular coupling // *J. Neurosci.* — 2006. — Vol. 26. — P. 2862–2870.
22. Mitchell C.H. Release of ATP by a human retinal pigment epithelial cell line: potential for autocrine stimulation through subretinal space // *J. Physiol.* — 2001. — Vol. 534. — P. 193–202.
23. Murakami T., Fujihara T., Horibe Y., Nakamura M. Diquafosol elicits increases in net Cl<sup>-</sup> transport through P2Y2 receptor stimulation in rabbit conjunctiva // *Ophthalm. Res.* — 2004. — Vol. 36. — P. 89–93.
24. Murakami T., Fujihara T., Nakamura M., Nakata K. P2Y(2) receptor stimulation increases tear fluid secretion in rabbits // *Curr. Eye Res.* — 2000. — Vol. 21. — P. 782–787.
25. Newman E.A. Propagation of intercellular calcium waves in retinal astrocytes and Müller cells // *J. Neurosci.* — 2001. — Vol. 21. — P. 2215–2223.
26. Newman E.A. Calcium increases in retinal glial cells evoked by light-induced neuronal activity // *J. Neurosci.* — 2005. — Vol. 25. — P. 5502–5510.
27. Pearson R., Catsicas M., Becker D., Mobbs P. Purinergic and muscarinic modulation of the cell cycle and calcium signaling in the chick retinal ventricular zone // *J. Neurosci.* — Vol. 22. — P. 7569–7579.
28. Peral A., Gallar J., Pintor J. Adenine nucleotide effect on intraocular pressure: Involvement of the parasympathetic nervous system // *Exp. Eye Res.* — 2009. — Vol. 89. — P. 63–70.
29. Pintor J., Carracedo G., Alonso M.C. et al. Presence of diadenosine polyphosphates in human tears // *Pflüger's Arch.* — 2002. — Vol. 443. — P. 432–436.
30. Pintor J., Peral A., Pelaez T. et al. Presence of diadenosine polyphosphates in the aqueous humor: their effect on intraocular pressure // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2003. — Vol. 304. — P. 342–348.
31. Puthussery T., Fletcher E.L. P2X2 receptors on ganglion and amacrine cells in cone pathways of the rat retina // *J. Comp. Neurol.* — 2006. — Vol. 496. — P. 595–609.
32. Puthussery T., Fletcher E. Extracellular ATP induces retinal photoreceptor apoptosis through activation of purinoceptors in rodents // *J. Comp. Neurol.* — 2009. — Vol. 513. — P. 430–440.
33. Puthussery T., Yee P., Vingrys A.J., Fletcher E.L. Evidence for the involvement of purinergic P2X7 receptors in outer retinal processing // *Eur. J. Neurosci.* — 2006. — Vol. 24. — P. 7–19.
34. Reigada D., Lu W., Zhang M., Mitchell C.H. Elevated pressure triggers a physiological release of ATP from the retina: Possible role for pannexin hemichannels // *Neuroscience.* — 2008. — Vol. 157. — P. 396–404.
35. Rhodes J.D., Collison D.J., Duncan G. Calcium activates SK channels in the intact human lens // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2003. — Vol. 44 — P. 3927–3932.
36. Sanches G., de Alencar L.S., Ventura A.L. ATP induces proliferation of retinal cells in culture via activation of PKC and extracellular signal-regulated kinase cascade // *Int. J. Dev. Neurosci.* — 2002. — Vol. 20. — P. 21–27.
37. Satpathy M., Gallagher P., Jin Y., Srinivas S.P. Extracellular ATP opposes thrombin-induced myosin light chain phosphorylation and loss of barrier integrity in corneal endothelial cells // *Exp. Eye Res.* — 2005. — Vol. 81. — P. 183–192.
38. Shahidullah M., Mandal A., Beimgraben C., Delamere N. Hypotonic stress causes ATP release and stimulates Na, K-ATPase activity in porcine lens // *J. Cell. Physiol.* — 2011. — doi: 10.1002/jcp.22858. [Epub ahead of print].
39. Sissons A., Jayasekera K. Ecto-ATPases of clinical and non-clinical isolates of *Acanthamoeba* // *Microb. Pathogen.* — 2004. — Vol. 37. — P. 231–239.
40. Soto D., Pintor J., Peral A. et al. Effects of dinucleoside polyphosphates on trabecular meshwork cells and aqueous humor outflow facility // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2005. — Vol. 314. — P. 1042–1051.
41. Sugioka M., Fukuda Y., Yamashita M. Ca<sup>2+</sup> responses to ATP via purinoceptors in the early embryonic chick retina // *J. Physiol.* — 1996. — Vol. 493. — P. 855–863.
42. Sugioka M., Zhou W.L., Hofmann H.D., Yamashita M. Involvement of P2 purinoceptors in the regulation of DNA synthesis in the neural retina of chick embryo // *Int. J. Dev. Neurosci.* — 1999. — Vol. 17. — P. 135–144.
43. Suzuki-Kerr H., Lim J.C., Donaldson P.J. Purinergic receptors in the rat lens: activation of P2X receptors following hyperosmotic stress // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2010. — Vol. 51. — P. 4156–4163.
44. Szwergold B.S., Lal S. Identification of diadenosine-triphosphate in mature bovine lenses // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2005. — Vol. 326. — P. 718–723.
45. Valverde M.A., Diaz M., Sepulveda F.V. et al. Volume-regulated chloride channels associated with the human multidrugresistance P-glycoprotein // *Nature.* — 1992. — Vol. 355. — P. 830–833.
46. Ward M.M., Puthussery T., Vessey K.A., Fletcher E.L. The role of purinergic receptors in retinal function and disease. In: *Retinal degenerative diseases, advances in experimental medicine and biology* / Ed. Anderson R.E. et al. — Springer Science, 2010. — Vol. 664. — P. 385–391.
47. Weick M., Wiedemann P., Reichenbach A., Bringmann A. Resensitization of P2Y receptors by growth factor-mediated activation of the phosphatidylinositol-3 kinase in retinal glial cells // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2005. — Vol. 46. — P. 1525–1532.
48. Yang D., Elnor S.G., Clark A.J. et al. Activation of P2X receptors induces apoptosis in human retinal pigment epithelium // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2011. — Vol. 52. — P. 1522–1530.
49. Zhang X., Zhang M., Laties A.M., Mitchell C.H. Balance of purines may determine life or death of retinal ganglion cells as A<sub>2</sub> adenosine receptors prevent loss following P2X7 receptor stimulation // *J. Neurochem.* — 2006. — Vol. 98. — P. 566–575.
50. Zhang Y., Xie Q., Sun X.C., Bonanno J.A. Enhancement of HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> permeability across the apical membrane of bovine corneal endothelium by multiple signaling pathways // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2002. — Vol. 43. — P. 1146–1153.