

К. Я. Буланова¹, А. В. Бакунович¹, А. И. Зинченко², Д. В. Бурко², С. Б. Бокуть¹,
А. Ю. Жив¹, А. С. Дроздов¹, Л. М. Лобанок³, В. Н. Сидоренко³

СИСТЕМА ПУРИНОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ 2: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ Ap_4A ДЛЯ КОРРЕКЦИИ И ЛЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Международный государственный экологический университет им. А. Д. Сахарова,¹
Институт микробиологии НАН Беларуси,²
УО «Белорусский государственный медицинский университет»³

Рассмотрены перспективы использования диаденозин-5',5'''-P1,P4-тетрафосфата (Ap_4A) в качестве потенциального фармакологического агента при создании новейших лекарственных препаратов для лечения и профилактики сердечно-сосудистых, офтальмологических, легочных, почечных патологий, а также генетических заболеваний и цирроза печени.

Ключевые слова: диаденозин-5',5'''-P1,P4-тетрафосфат, патологии, пуринорецепторы.

**K. Ya. Bulanava¹, A. V. Bakunovich¹, A. I. Zinchenka², D. V. Burko², S. B. Bokut¹,
A. Yu. Zhyu¹, A. S. Drazdou¹, L. M. Labanok³, V. N. Sidarenka³**

THE PURINE NUCLEOTIDES SYSTEM 2: USING Ap_4A FOR CORRECTION AND TREATMENT OF VARIOUS PATHOLOGICAL STATES

The prospects of using diadenosine-5',5'''-P1,P4-tetraphosphate (Ap_4A) as a potential pharmacological agent to create new drugs for the treatment and prevention of cardiovascular, ophthalmological, pulmonary, renal diseases as well as genetic disorders and cirrhosis are submitted.

Key words: diadenosine-5',5'''-P1,P4-tetraphosphate, pathologies, purinoreceptors.

Разработка принципиально новых подходов и методов в терапии и профилактике ряда распространенных заболеваний на сегодняшний день имеет приоритетное значение в фармакологии. Выявление широкого распространения в организме диаденозин-5',5'''-P1,P4-тетрафосфата (Ar_4A) и доказанная его многофункциональность позволяют рассматривать данное соединение в качестве потенциального и весьма перспективного фармакологического агента для создания новейших лекарственных препаратов.

По своей химической природе диаденозин-5',5'''-P1,P4-тетрафосфат (Ar_4A) относится к динуклеотидам, которые входят в семейство динуклеозидполифосфатов. Это соединение, широко встречается как у про-, так и у эукариот [40], состоит из двух остатков аденозина, соединенных фосфоэфирным мостиком, состоящем из 2–6 остатков фосфорной кислоты (Рис. 1).

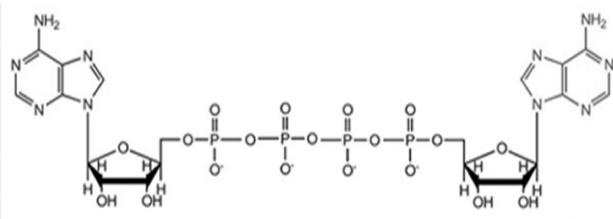


Рисунок 1. Структура диаденозин-5',5'''-P1,P4-тетрафосфата (Ar_4A)

Биологически активными являются несколько его конформаций, принимаемых молекулой при разных pH и наличии ионов металлов [25].

Особенности проявления функций Ar_4A

Функции диаденозин-5',5'''-P1,P4-тетрафосфата различаются внутри- и вне клетки. Внутриклеточная форма встречается повсюду как в цитоплазме, так и в ядре, и ее концентрация в активно делящихся клетках напрямую зависит от пролиферативного статуса клетки и фазы клеточного цикла. В покоящихся клетках концентрация Ar_4A обычно составляет 0,05–1 мкМ [28], а после митогенных стимуляций может увеличиваться в 1000 раз [16]. Ar_4A помимо участия в регуляции клеточного деления вовлечен в инициацию репликации и репарации ДНК. При достаточно серьезных повреждениях возможен устойчивый синтез и накопление внутриклеточного Ar_4A , на что определенные типы клеток могут ответить индукцией апоптоза. Высокий внутриклеточный уровень Ar_4A возникает в ответ на стресс, за что динуклеотид получил название «алармон» [7].

Внеклеточный Ar_4A выделяется путем экзоцитоза из некоторых специализированных клеток (из секреторных гранул хромаффинных клеток надпочечников, тромбоцитов), кардиомиоцитов и нервных окончаний. Внеклеточный Ar_4A обнаружен также в слезах и внутриглазной жидкости человека [28]. Функции внеклеточного Ar_4A обусловлены его взаимодействием с пуриновыми рецепторами, расположенными на поверхности многих клеток тканей различной специ-

ализации. Поскольку Ar_4A имеет гораздо больший период полураспада в плазме крови, чем его предшественники (АТФ и АДФ), то действие данного динуклеотида может быть не только локальным, но также распространяться на клетки, удаленные от места его высвобождения.

Использование Ar_4A в профилактике и лечении сердечно-сосудистой патологии. Ишемическое повреждение миокарда является одним из самых распространенных заболеваний, смертность от которого находится на высоком уровне. Известно, что используемые для терапии этого заболевания препараты (нитроглицерин или тромболитики) очень часто оказываются неэффективными. Одним из эффективных препаратов, применяемых при лечении ишемии миокарда, является АТФ. Большим недостатком данного соединения является очень быстрый распад в плазме крови. Основными преимуществами использования Ar_4A для терапии ишемии миокарда являются его большая продолжительность жизни в кровяном русле, способность улучшать коронарное кровообращение и оказывать антитромботическое действие.

Антитромботическое действие Ar_4A . Важное терапевтическое значение для лечения ряда сердечно-сосудистых заболеваний имеет внеклеточный Ar_4A благодаря способности ингибировать агрегацию кровяных пластинок. Внеклеточный Ar_4A является мощным антагонистом АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов [9]. Сами тромбоциты содержат в плотных гранулах относительно большое количество Ar_4A , который способен выделяется в кровь и ингибировать агрегацию [7, 39] на стадии взаимодействия инициаторов агрегации с рецепторами.

Для тромбоцитов характерно наличие двух типов АДФ-рецепторов, одну группу составляют рецепторы, сопряженные с G-белками ($P2Y_{12}$ и $P2Y_1$), другую - рецепторы, сопряженные с ионным каналом ($P2X_1$) [32, 39]. Активация $P2Y_{12}$ рецептора АДФ, тромбоксаном A_2 , тромбином и коллагеном вызывает ингибирование синтеза цАМФ и снижение активности тромбоцита. При отсутствии $P2Y_{12}$ рецепторов у нокаут-мышей отмечается весьма значительное удлинение времени кровотечения и низкая агрегация тромбоцитов в ответ на АДФ, тромбин и коллаген [29].

$P2Y_1$ рецептор отвечает за АДФ-индуцированное изменение формы и снижение степени агрегации [11].

$P2X_1$, представляет собой Ca^{2+} -канал [38]. Его активация стимулирует резкое увеличение концентрации Ca^{2+} в цитоплазме тромбоцита, что определяет их повышенную агрегационную способность [20]. Исследование трансгенных животных обнаружило важную роль $P2X_1$ рецепторов в активации тромбоцитов в условиях стресс-напряжения и артериального тромбоза [27].

Эффективность Ar_4A , как ингибитора агрегации тромбоцитов обусловлена его способностью конкурентно ингибировать как $P2Y_1$, $P2Y_{12}$ -рецепторы, так и $P2X_1$, а также действовать через специфические рецепторы [26].

Регуляция тонуса сосудов. В сердечно-сосудистой системе динуклеозид-полифосфаты могут регулировать тонус кровеносных сосудов, повышать резистентность коронарных сосудов и влиять на процессы гемостаза [13]. Артериальное вливание Ar_4A приводит к доза-зависимому снижению системного артериального давления и сосудистого сопротивления [10]. Эти сосудорасширяющие эффекты опосредованы через эндотелиальные A_2 рецепторы [33] и эндотелиальные метаболитные P_2Y рецепторы [27].

Есть свидетельства того, что Ar_4A может положительно влиять на функции миокарда и гладкомышечную ткань сосудов при адаптивных и предпатологических изменениях в них. Что касается влияния этого динуклеотида на коронарный кровоток у крыс, морских свинок, свиней и собак, то выяснено, что в пределах нМ и мкМ концентраций Ar_4A в крови, характерных для физиологической нормы, поддерживается вазодилатация сосудов. Поэтому некоторыми авторами высказывается предположение, что Ar_4A можно применять в качестве сосудорасширяющего средства. Этот динуклеотид, также как и АТФ, вызывает гипотонию, но оказывает значительно меньший отрицательный хронотропный эффект [37]. Однако, согласно последним исследованиям, проведенным на изолированном крысином сердце, после перенесенной компрессионной ишемии действие Ar_4A как вазодилататора нарушается, и более того, он начинает выступать как вазоконстриктор. Данный эффект, как полагают авторы, может быть следствием нарушений в работе КАТФ-каналов и сниженного ответа P_2Y -рецепторов.

На брыжеечных артериях человека и крысы, венах конечностей человека и почечном русле крысы показано, что Ar_4A вызывает вазоконстрикцию артерий при нормальном давлении и вазодилатацию, если давление повышено. Эти разнонаправленные эффекты Ar_4A на сосудистый тонус могут определяться участием (расслабление) или не участием (сокращение) NO-синтезирующей функции эндотелия [13].

Использование Ar_4A в профилактике и лечении патологии почек. Ar_4A также способен уменьшать кровотока почек, снижать клубочковую фильтрацию и вызывать диурез, способствуя снижению артериального давления за счет оттока жидкости из кровяного русла. Ar_4A влияет на почечную гемодинамику, связываясь с P_2Y -рецепторами (P_2Y_2 - и P_2Y_4 -подтипами), которые экспрессируются в избытке на клетках почечной сосудистой сети и эпителии сегментов нефрона. В экспериментах *in vitro* показано, что Ar_4A также является агонистом P_2X_2 - и P_2X_3 -рецепторов и может частично активировать P_2X_1 и P_2X_4 .

При некоторых заболеваниях баланс натрия нарушается в результате утраты почками нормальной способности его экскретировать. В исследованиях на крысах показано, что Ar_4A в небольших концентрациях (0,2 мкМ/кг) вызывает Na-урез без какого-либо значительного снижения клубочковой фильтрации.

Авторами была высказана идея о фармакотерапевтических перспективах Ar_4A в отношении нефротического синдрома [15].

Использование Ar_4A в профилактике и лечении гипоксических состояний.

Наиболее значительный интерес вызвали данные о способности этого алармона взаимодействовать с дезоксиформой гемоглобина человека и изменять его сродство к кислороду [4]. Так в присутствии Ar_4A кривая оксигенации гемоглобина сдвигается вправо [4], что указывает на стабилизацию гемопротейда в Т-конформации, то есть, на возможность этой сигнальной молекулы усиливать отдачу кислорода тканям. Для ряда естественных гетеротропных аллостерических эффекторов была доказана способность взаимодействовать не только с дезокси-, но и оксиформой гемоглобина человека [35]. Использование методов молекулярного моделирования и ингибиторного анализа позволило обнаружить и характеризовать сайты связывания алармона Ar_4A в тетрамерах гемоглобина человека в оксигенированном состоянии, то есть, в R-конформации. Установлено, что алармон Ar_4A взаимодействует с гемоглобином человека в области DPG-связывающего регуляторного сайта [1].

Использование Ar_4A в управлении процессами апоптоза. В настоящее время процессы клеточной дифференцировки и запрограммированной гибели клеток (апоптоза) привлекают пристальное внимание исследователей с позиций поиска новых лекарственных препаратов способных точно влиять на указанные процессы при их патогенетическом течении. Одним из таких соединений, которое может претендовать на роль потенциального регулятора запрограммированной клеточной гибели, может выступать Ar_4A и родственные ему диаденозин олигофосфаты. В пользу данного предположения свидетельствует обнаруженное на клеточных культурах увеличение внутриклеточного уровня Ar_4A при переходе клетки из нормального состояния в апоптотическое. При этом апоптотическое действие экзогенного Ar_4A , проникновение которого внутрь клетки стимулировалось холодным шоком, имело вероятностный характер и проявлялось в переходе к апоптозу примерно четверти от общего числа клеток в культуре [5], что указывает на существование каких-то дополнительных факторов, участвующих в инициации апоптоза. Характерной особенностью инициации апоптоза является происходящее также снижение внутриклеточного уровня Ar_3A [30]. Было высказано предположение, что запрограммированная клеточная гибель может быть связана с увеличением концентрации Ar_4A внутри клетки и соотношения Ar_4A/Ar_3A .

Интерес также представляют данные о том, что химически синтезированные аналоги Ar_4A , не чувствительные ни к асимметричному, ни к симметричному гидролизу [34], ведут себя как конкурентные ингибиторы гидролитических ферментов и сами не проявляют апоптотической активности. Это свидетельствует о

ключевой роли промежуточного гидролитического этапа в проявлении апоптотической активности Ar_4A . Было установлено, что Ar_4A -связывающий белок, ассоциированный с ДНК-полимеразой- α , обладающий симметричной гидролитической активностью по отношению к алармону [2], играет важную роль в программированной клеточной гибели, а также в процессах репликации, репарации и регуляции клеточного цикла [18].

Изучение механизма действия таких апоптоз-индуцирующих агентов как γ -излучение, блеомицин, этанол, арсениты, ионы кадмия, тепловой шок и др., вызывающих разрывы в цепочках нуклеиновых кислот, также сопровождалось увеличением внутриклеточной концентрации Ar_4A [12]. Проведенные исследования [21] показали, что увеличение содержания Ar_4A в культуральных клетках сопровождается снижением количества активно синтезирующих ДНК клеток, что исследователи связали с возможным торможением высокими концентрациями алармона клеточного цикла. Действие многих экологических стрессов также способно вызывать увеличение внутриклеточной концентрации Ar_4A и апоптоз [12]. Механизм реализации эффектов экологических стрессов не совсем ясен, как и характер участия Ar_4A . Выявлено, что в ответ на действие экологического стресса индукция апоптоза осуществлялась за счет фосфорилирования факторов регуляции транскрипции (C-Jun, Elk-1, ATF-2) стресс-активированными протеинкиназами (SAPKs), а также путем прямой и/или косвенной активации каспазного каскада [8, 24]. Представленные данные однозначно указывают на участие в инициации апоптоза Ar_4A , а также и на то, что все-таки молекулярные механизмы реализации клеточной гибели многообразны.

Использование Ar_4A в лечении генетических заболеваний. По свидетельству некоторых исследователей [36], Ar_4A , наряду с АТФ, может быть использован в качестве терапевтического средства при легочной форме муковисцидоза – генетического заболевания, характеризующегося поражением желез внешней секреции. У многих больных течение патологического процесса осложняется наслоением какой-либо инфекции. Обнаружено, что Ar_4A способен также связываться с $P2$ -рецепторами на клетках подслизистых трахеальных желез и вызывать индукцию синтеза ингибитора секреторной лейкоцитарной пептидазы (SLPI), которая в респираторном тракте оказывает антибактериальное, противогрибковое и противовирусное действие.

В недавних исследованиях было показано, что Ar_4A может быть использован как потенциальный фармакологический агент, при помощи которого можно уменьшать биохимические и патофизиологические проявления при ахондроплазии – генетически обусловленном заболевании, характеризующемся мутацией рецептора фактора роста фибробластов 3 (FGFR3). Ахондроплазия – наиболее часто встречающийся тип карликовости, до сих пор не поддающийся лечению. При данном заболевании активированный

факторами роста фибробластов мутантный рецептор вызывает избыточную внутриклеточную сигнализацию, что в свою очередь, служит причиной нарушений пролиферации и дифференцировки хондроцитов. Хондроциты увеличиваются в размере и практически перестают синтезировать внеклеточный матрикс. Однако, присутствие экстрацеллюлярного Ar_4A поворачивало вспять морфологические изменения, вызванные активацией мутантного FGFR3 и в хондроцитах устанавливался нормальный ионный баланс, объем клеток и нормализовывалась функция синтеза внеклеточного матрикса [22].

Использование Ar_4A в лечении глазных болезней. Не менее важные перспективы открываются для использования диаденозин-5',5'''- $P1, P4$ -тетрафосфата в терапии глазных заболеваний. Ar_4A был обнаружен в микромолярных концентрациях в человеческих слезах и внутриглазной жидкости. Было высказано предположение, что он может высвобождаться из эпителиальных клеток, также как и из симпатических и парасимпатических нервных окончаний, которые иннервируют глазные структуры. В исследованиях, проведенных на кроликах, удалось выяснить, что локальное применение Ar_4A стимулирует секрецию слез, увеличивая объем выделения на 60%. Но Ar_4A влияет не только на объем слез, но и на их состав. Закапывание Ar_4A повышало уровень лизоцима в слезах на 93% по сравнению с физиологической нормой. Так как лизоцим является одним из первых механизмов защиты от бактериальных инфекций, Ar_4A может обеспечить дополнительную защиту при инвазии возбудителя. Также Ar_4A способствовал заживлению ран на роговице. Фармакологические исследования позволяют предположить, что все лечебные эффекты Ar_4A опосредованы $P2Y_2$ -рецепторами.

Одна из наиболее интересных функций Ar_4A внутри глаза – способность регулировать внутриглазное давление. При локальном его применении у новозеландских белых кроликов внутриглазное давление снижалось на 29,6%. Как показали исследования, этот эффект опосредовался $P2X_2$ -рецепторами.

Совсем недавно было обнаружено, что у пациентов с глаукомой концентрация Ar_4A во внутриглазной жидкости выше в 15 раз по сравнению с нормой. Выявленная связь между увеличением содержания Ar_4A во внутриглазной жидкости и глазной патологией позволяет предположить, что Ar_4A может быть использован в качестве потенциального биомаркера для диагностики глаукомы [19]. Тем не менее, оказалось, что производные диаденозинполифосфатов оказывают положительный терапевтический эффект при отслойке сетчатки [14]. Разрабатываются фармакологические композиции, включающие Ar_4A , являющиеся перспективными для лечения синдрома “сухого глаза” [14]. Лечение препаратами на основе данного динуклеотида становится важным направлением в офтальмологии.

Использование Ar_4A в лечении заболеваний нервной системы. В исследованиях последних лет приво-

дятся доказательства того, что Ap_4A может выступать в качестве нейропротекторного средства [3]. Применение, в частности, Ap_4A сохраняло симпатическую иннервацию цилиарного тела при дегенеративном воздействии 6-гидроксидофамина [19]. Имеются доказательства причастности пуринергической сигнализации к нормальному поведению, обучению и памяти, сну и пробуждению, двигательной активности, настроению и мотивации. Доказано участие P1- и P2-рецепторов в развитии патологии мозга при травмах, ишемии и инсультах, нейродегенеративных заболеваниях, в том числе болезни Альцгеймера, Паркинсона, Хантингтона, рассеянном склерозе, психоневрологических заболеваний (шизофрении, эпилепсии, мигрени) и когнитивных нарушениях [6].

Использование Ap_4A в лечении легочных патологий. Было показано, что динуклеозид полифосфаты, обладают терапевтическими свойствами при лечении хронических обструктивных заболеваний легких. Динуклеозид полифосфаты облегчают очистку слизистых выделений из легких, а также используются при лечении кистозного фиброза и хронического бронхита [31].

В настоящее время традиционное лечение различных распространенных заболеваний не всегда достаточно эффективно. Ap_4A является молекулой, которая у многих организмов так или иначе включена в процессы восстановления, коррекции и защиты как на клеточном, так и на организменном уровне. Данное вещество способно действовать как само по себе, так и за счет образовавшихся при его расщеплении метаболитов (АТФ и АДФ), которые, в свою очередь, являются известными фармакологическими активными субстанциями. Внутри клетки Ap_4A выступает в роли вторичного мессенджера, инициирует репарацию ДНК, участвует в механизмах апоптоза, выполняет роль алармона в клеточном ответе на стресс. Функции Ap_4A во вне клетки обусловлены взаимодействием с пуриновыми рецепторами, расположенными на поверхности многих клеток различных тканей.

Большое количество подтипов пуринорецепторов и появление новых знаний об их распределении в тканях может позволить расширить арсенал применяемых препаратов и нацелиться на конкретный орган, таким образом ограничивая возникновение побочных эффектов в организме. До сих пор эффективность лечения больных с применением препаратов на основе пуриновых нуклеотидов оценивалась, как правило, по степени проявления антагонизма в отношении к $P2Y_{12}$ рецепторам. Следует отметить, что именно благодаря использованию наиболее эффективных препаратов-антагонистов удалось добиться больших успехов в практической медицине. В настоящее время доказано, что ингибирование, например, агрегации тромбоцитов может быть также достигнуто при применении антагонистов двух других подтипов P2 рецепторов. Исследования $P2Y_1$ и $P2X_1$ рецепторов у нокаут-мышей в экспериментальной модели тромбоза показали, что, эти рецепторы могут быть потенциальными мишенями

для новых антитромботических препаратов [17].

Вполне вероятно, что при лечении гипертонии и легочной гипертензии также значительных успехов можно достигнуть при использовании антагонистов $P2X_1$, $P2Y_2$, $P2Y_6$ или $P2Y_{12}$ рецепторов. Не исключено, что при лечении сердечной недостаточности могут быть эффективными антагонисты как $P2Y_2$, так и $P2Y_6$ и $P2Y_{11}$ рецепторов. С этих позиций использование препаратов на основе Ap_4A при лечении всех упомянутых выше патологических состояний имеет наибольшие перспективы, поскольку динуклеотиды этого типа способны оказывать свои влияния не только через специфические рецепторы, но и через пуринергические рецепторы других типов, действуя на них продуктами деградации.

Повышенный интерес, который вызывает Ap_4A у исследователей во всем мире, в значительной мере обусловлен возможностью раскрытия и других, еще не известных его свойств, которые позволят расширить область применения данного соединения для терапии многих других заболеваний, помимо указанных выше.

Литература

1. Бурко, Д. В., Гладкий А.С., Алексеева А.С., Дроздов А.С., Буланова К.Я., Сяхович В.Э., Бокуть О.С., Квач С.В., Зинченко А.И., Бокуть С.Б. Комплексообразование диаденозин 5',5'''-P1, P4-тетрафосфата с гемоглобином. // «Весті НАН Беларусі. сер. біял. навук.». Минск «Беларуская навука» – 2011. – № 3 – С.72-78.
2. Adenosine(5')tetraphospho(5')adenosine-binding protein of calf thymus. / E. Rapaport, L. Feldman // Eur. J. Biochem. – 1984. – Vol. 138. – P. 111-115.
3. Airavaara, M. Neurorestoration / M. Airavaara [et al.] // Parkinsonism Rel. Dis. – 2012. – Vol. 18, № 1. – P. S143–S146.
4. Alteration of hemoglobin function by diadenosine 5',5'''-P1,P4-tetraphosphate and other alarmones / C. Bonaventura, R. Cashon, J.M. Colacino, R.H. Hilderman // J. Biol. Chem. – 1992. – Vol. 267. – P. 4652–4657.
5. Ap_4A induces apoptosis in human cultured cells / A. Vartanian [et al.] // FEBS Lett. – 1999. – Vol. 456. – P. 175-180.
6. Burnstock, G. Purinergic signalling: From normal behaviour to pathological brain function / G. Burnstock // Prog. Neurobiol. – 2001. – Vol. 95, № 2. – P. 229–274.
7. Cattaneo, M. ADP receptors: inhibitory strategies for antiplatelet therapy / M. Cattaneo // Drug News Perspect-2006-Vol.19-P.253–259.
8. Cell stress-induced phosphorylation of ATF2 and c-Jun transcription factors in rat ventricular myocytes. / A. Clerk, P.H. Sugden // Biochem. J. – 1997. – Vol. 325. – P. 801-810.
9. Chao, F. C. Inhibition of platelet aggregation by Ap_4A / F.C. Chao, P. Zamecnik // Z. fur Physiol Chem. Bd. 365: 610-1984-P.610-611.
10. Coronary effects of diadenosine tetraphosphate resemble those of adenosine in anesthetized pigs: involvement of ATP-sensitive potassium channels / I. Nakae [et al.] // J Cardiovasc Pharmacol-1996-Vol.28-P.124–133.
11. Defective platelet aggregation and increased resistance to thrombosis in purinergic $P2Y_1$ receptor-null mice / C. Leon [et al.] // J Clin Invest-1999-Vol. 104-P.1731–1737.
12. Diadenosine 5',5'''-P1,P4-tetraphosphate (Ap_4A) levels under various proliferative and cytotoxic conditions in several mammalian cell types / J. Perret [et al.] // Cell Signal. – 1990. – Vol. 2. – P. 57-65.
13. Diadenosine polyphosphates are selective vasoconstrictors in human coronary artery bypass grafts cells / A. R. Conant [et al.] // Vascular Pharmacology. – 2008. – Vol. 48, № 2/3. – P. 157–164.
14. Dinucleoside polyphosphates in the eye: from physiology to therapeutics / A. Guzmán-Aranguez [et al.] // Progress in Retinal and Eye Research. – 2007. – Vol. 26, № 6. – P. 674–687.
15. Dissociation between the effects of P1,P4-diadenosine



tetraphosphate (Ap4A) on renal haemodynamics and tubular function in anaesthetized rats / M. Jankowski, S. Angielski, M. Szczepanska-Konkel // J. Phys. Pharm. – 2008. – Vol. 59, № 1. – P. 129–137.

16. *Drastic rise of intracellular adenosine(5')tetraphospho(5') adenosine correlates with onset of DNA synthesis in eukaryotic cells / C. Weinmann-Dorsch [et al.] // Eur. J. Biochem. –1984. –Vol. 138. – P. 179–185.*

17. *Erlinge, D. P2 receptors in cardiovascular regulation and disease / D. Erlinge, G. Burnstock // Purinergic Signalling-2008-Vol. 4-P.1–20.*

18. *Eukaryotic DNA polymerases in DNA replication and DNA repair. / P.M. Burgers // Chromosoma – 1998. –Vol. 107. – P. 218-227.*

19. *Guzman-Aranguez, A. Focus on molecules: Diadenosine tetraphosphate / A. Guzman-Aranguez, P. Loma, J. Pintor // Exp. Eye Res. – 2011. –Vol. 92, № 2. – P. 96–97.*

20. *Hampton, J.R., Harrison A.J., Honour A.J., Mitchell J.R. Platelet behavior and drugs used in cardiovascular disease // Cardiovasc Res. – 1967. – P. 101–106.*

21. *Hoyle, CHV. Pharmacological activity of adenine dinucleotides in the periphery: Possible receptor classes and transmitter function / CHV. Hoyle // Gen Pharmacol 21-1990-P.827–831.*

22. *Huete, F. Effects of diadenosine tetraphosphate on FGF9-induced chloride flux changes in achondroplastic chondrocytes / F. Huete [et al.] // Purin. Signal. – 2011. – Vol. 7. – P. 243–249.*

23. *In vivo effects of diadenosine polyphosphates on rat renal microcirculation / G. Gabriels [et al.] // Kidney Int-2000-Vol.57-P.2476–2484.*

24. *JNK/SAPK activity contributes to TRAIL-induced apoptosis / I. Herr [et al.] // Cell Death Differ. – 1999. – Vol. 6. – P. 130-135.*

25. *Kolodny, N. H. Proton and phosphorus-31 NMR study of the dependence of diadenosine tetraphosphate conformation on metal ions / N.H. Kolodny, L.J. Collins // J. Biol. Chem. – 1986. – Vol. 261. – P. 14571–14575.*

26. *Kunapuli, S. P. P2 receptor subtypes in the cardiovascular system / S.P. Kunapuli, J.L. Daniel // Biochem J-1998-Vol.336-P.513–523.*

27. *Mahaut-Smith, M.P. Emerging roles for P2X1 receptors in platelet activation / M.P. Mahaut-Smith, G. Tolhurst, R. Evans // Platelets-2004-Vol.15-P.131–144.*

28. *McLennan, A. G. Dinucleoside polyphosphates – friend or foe? / A.G. McLennan // Pharm. Ther. – 2000 – Vol. 87, № 2/3. – P. 73–89.*

29. *Molecular identification and characterization of the platelet ADP receptor targeted by thienopyridine antithrombotic drugs /C.J. Foster [et al.] // J Clin Invest-2001-Vol.107-P.1591–1598.*

30. *Opposite effects of cell differentiation and apoptosis on Ap3A/ Ap4A ratio in human cell cultures / A. Vartanian [et.al.] // FEBS Lett. – 1997. – Vol. 415. P. 160-162.*

31. *Picher, M. Biochemical evidence for an ecto alkaline phosphodiesterase I in human airways / M. Picher, R.C. Boucher // Am J Respir Cell Mol Biol-2000-Vol. 23-P. 255–261.*

32. *Platelet purinergic receptors / S.P. Kunapuli [et al.] // Curr Opin Pharmacol-2003-Vol. 3-P.175–180.*

33. *Ralevic, V. Discrimination by PPADS between endothelial P2Y- and P2U-purinoceptors in the rat isolated mesenteric arterial bed / V. Ralevic, G. Burnstock // Br J Pharmacol-1996-Vol.118-P.428–434.*

34. *Recognition of beta beta'-substituted and alpha beta, alpha'beta'-disubstituted phosphonate analogues of bis(5'-adenosyl) tetraphosphate by the bis(5'-nucleosidyl)-tetraphosphate pyrophosphohydrolases from Artemia embryos and Escherichia coli. / A.G. McLennan, G.E. Taylor, M. Prescott, G.M. Blackburn // Biochemistry. – 1989. – Vol. 28. – P. 3868-3875.*

35. *R-state hemoglobin bound to heterotropic effectors: models of the DPG, IHP and RSR13 binding sites / M. Laberge, I. Kövesi, T. Yoneteni, J. Fidy // FEBS Lett. – 2005. – Vol. 579. – P. 627–632.*

36. *Saleh, A. Characterization of a diadenosine tetraphosphate-receptor distinct from the ATP-purinoceptor in human tracheal gland cells. / A. Saleh [et al.] // Eur. J. Pharmacol. –1999. –Vol. 384, № 1. – P. 91–98.*

37. *Takeda, S. Comparative hemodynamic effects of hypotension induced by diadenosine tetraphosphate (Ap4A) and ATP in dogs / S. Takeda // J. Anesth. – 1997 – Vol. 11, № 1. – P. 44–49.*

38. *The P2X receptor an adenosine triphosphate-gated cation channel is expressed in human platelet but not in human blood leucocytes / Clifford E.E. [et al.] // Blood.-1998.-Vol.91.N9.-P.3172-3181.*

39. *The platelet P2 receptors in arterial thrombosis / C. Gachet, C. Leon, B. Hechler // Blood Cells Mol Dis -2006-Vol. 36-P.223–227.*

40. *Zamecnik, P. Diadenosine 5',5'''-P1,P4-tetraphosphate (Ap4A): Its role in cellular metabolism / P. Zamecnik // Anal. Biochem. – 1983. – Vol. 134, № 1. – P. 1–10.*

Поступила 22.10.2012 г.