

К. Я. Буланова<sup>1</sup>, А. В. Бакунович<sup>1</sup>, Д. В. Бурко<sup>2</sup>, А. И. Зинченко<sup>2</sup>, С. Б. Бокуть<sup>1</sup>,  
А. Ю. Жив<sup>1</sup>, Л. М. Лобанок<sup>3</sup>, В. Н. Сидоренко<sup>3</sup>

## СИСТЕМА ПУРИНОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ 1: МЕМБРАННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ПРОИЗВОДНЫХ АДЕНИНА

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

*Рассмотрены наиболее распространенные представители свободных пуриновых нуклеозидов, нуклеотидов и полинуклеотидов, дана характеристика их специфических внутри- и внеклеточных функций. Физиологическая активность внеклеточных пуриновых нуклеотидов опосредована рецепторами, расположенными на постсинаптических мембранах нейрональных и эффекторных клеток. В основу классификации пуриновых рецепторов положены различия в их чувствительности к аденозину и его производным.*

**Ключевые слова:** пуриновые нуклеотиды, Ap4A, динуклеозидполифосфаты, пуринорецепторы.

**K. Ya. Bulanava<sup>1</sup>, A. V. Bakunovich<sup>1</sup>, D. V. Burko<sup>2</sup>, A. I. Zinchenka<sup>2</sup>, S. B. Bokut<sup>1</sup>, A. Yu. Zhyu<sup>1</sup>, L. M. Labanok<sup>3</sup>, V. N. Sidarenka<sup>3</sup>**

### **THE PURINE NUCLEOTIDES SYSTEM 1: THE MEMBRANE MECHANISMS OF THE PHYSIOLOGICAL EFFECTS OF ADENINE DERIVATIVES**

*The most common representatives of free purine nucleosides, nucleotides and polynucleotides are submitted; the features of their specific intra- and extracellular functions are given. Physiological activity of extracellular purine nucleotides is mediated by receptors on the postsynaptic membrane of neuronal and effector cells. The classification of the purine receptors is based on the difference in their sensitivity to adenosine and its derivatives.*

**Key words:** purine nucleotides, Ap4A, dinucleosidepolyphosphates, purinoreceptors.

**И**нтерес к пуриновым соединениям, функциональной роли нуклеозидов, нуклеотидов в регуляции функции сердечно-сосудистой, нервной, иммунной и других систем, а также в патофизиологии не только не угасает, но и продолжает расти [12]. Последние исследова-

ния показали, что роль пуринергической системы в регуляции сердечной деятельности и патогенезе может быть столь же значимой, как симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой. Свободные пуриновые нуклеозиды и нуклеотиды являются ши-

роко распространенными биологически активными веществами, выполняющими ряд специфических функций, причем, в различных тканях организма они могут вызывать разнонаправленные физиологические эффекты.

В качестве примера можно привести несколько основных функций нуклеотидов.

**Пластическая функция.** Рибонуклеотиды пуринового и пиримидинового рядов и их дезоксирибонуклеотидные аналоги являются мономерными единицами нуклеиновых кислот.

**Энергетическая функция.** АТФ, ГТФ и другие нуклеотидтрифосфаты выступают в клетке в качестве аккумуляторов и переносчиков энергии, высвобождающейся при биологическом окислении.

**Транспортная функция.** Дифосфатные производные мононуклеотидов участвуют во многих метаболических процессах в клетке в качестве переносчиков различных группировок (УДФ-глюкоза, ГДФ-манноза, ЦДФ-холин и др.), способных активировать молекулы-акцепторы.

**Перенос восстановительных эквивалентов.** НАД<sup>+</sup>, НАДФ<sup>+</sup>, ФАД, ФАДН<sup>+</sup> являются в клетках промежуточными переносчиками протонов и электронов.

**Аллостерические регуляторы.** Мононуклеотиды выступают в клетках в качестве биорегуляторов функционального состояния отдельных белковых молекул. АТФ, в частности, выполняет роль аллостерического ингибитора ключевых ферментов ряда метаболических путей (фосфофруктокиназы в пределах гликолитического пути и цитратсинтазы в цикле Кребса).

**Функции мессенджеров.** Такие соединения как цАМФ или цГМФ выполняют роль мессенджеров в реализации клеткой внеклеточного регуляторного сигнала. В частности, повышение концентрации цАМФ, происходящее при действии глюкагона на гепатоциты, играет существенную роль в ускорении мобилизации гликогена в этих клетках.

**Сигнальная функция.** Свободные нуклеозиды и нуклеотиды являются сигнальными молекулами (агонистами, нейротрансмиттерами, биологически активными веществами), оказывающими регуляторные воздействия на ряд процессов в организме через специфические рецепторы. Среди агонистов пуриnergической системы наиболее изученными являются мононуклеозиды, мононуклеозид моно- ди-, полифосфаты и динуклеозид полифосфаты.

**Синтез нуклеозидов и нуклеотидов.** В организме пуриновые соединения синтезируются в результате сложного многостадийного процесса с участием рибозо-5-фосфата, глутамина, аспартата и некоторых других соединений [1]. Присоединение к ядру пуриновых оснований рибозы приводит к образованию нуклеозидов – аденозина и гуанозина. Фосфорилирование гидроксильной группы рибозы в положение 5' ведет к образованию соответствующих нуклеотидов (Рис. 1). Аденозин-5'-монофосфорная кислота (АМФ), аденозин-5'-дифосфорная кислота (АДФ) и аденозин-5'-трифосфорная кислота (АТФ), имеющие

соответственно один, два и три остатка фосфорной кислоты, присоединенных последовательно к рибозе в положение 5', являются наиболее распространенными адениновыми нуклеотидами.

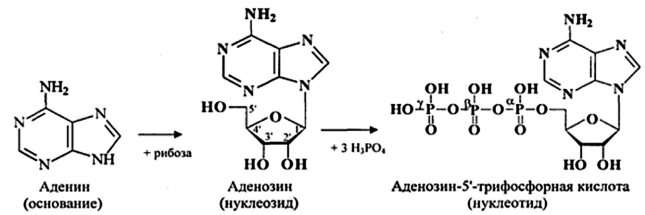


Рисунок 1. Структура аденина и его производных (нуклеозида и нуклеотида)

Существуют также природные пуриновые нуклеотиды, имеющие более трех фосфорных остатков, и соединения, содержащие два пуриновых ядра, объединяемые фосфатной цепочкой различной длины (динуклеотиды) [1]. В физиологических условиях концентрации их в тканях существенно ниже, чем аденозинмоно-, -ди- и -трифосфатов.

Помимо изначального синтеза пуриновых нуклеотидов из простых элементов существуют дополнительные способы образования тех или иных их форм в результате ферментативных взаимопревращений (Рис. 2).

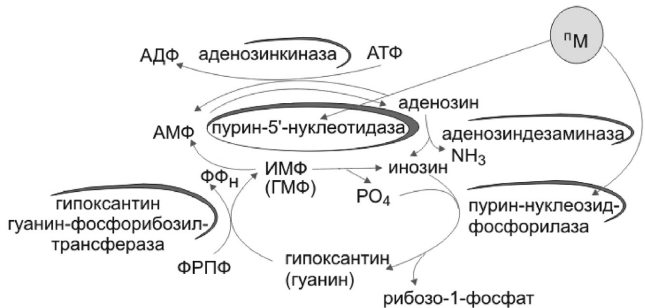


Рисунок 2– Схема реутилизации и взаимопревращения пуринов в организме человека

**Физиологические эффекты пуриновых нуклеозидов и нуклеотидов.**

Аденозин — эндогенный пуриновый нуклеозид, присутствующий во всех клетках организма, участвующий во многих биологических функциях, включая клеточное дыхание или биосинтез белка. Аденозин обладает мощными вазодилаторными свойствами [18], способностью к ингибированию агрегации тромбоцитов [17]. Препараты на его основе также обладают сильным противовоспалительным действием. Внеклеточной аденозин является эндогенной дистрессовой молекулой [18, 24].

Аденозинмонофосфат (АМФ) – это эфир фосфорной кислоты и аденозинового нуклеозида. В клетках организма АМФ входит в состав коферментов, регулирующих окислительно-восстановительные процессы.

Во внеклеточное пространство АМФ попадает из активированных тромбоцитов, нейтрофилов и эозино-

филов. АМФ также может быть образован вне клетки в результате гидролиза АТФ. Экто-5'-нуклеотидазы дефосфорилируют АМФ до аденозина.

АМФ способен непосредственно связываться с аденозиновыми рецепторами ( $A_1$  и  $A_{2A}$ ) без предварительного дефосфорилирования до аденозина [37]. Биологические эффекты АМФ определяют бронхоспазм, стимуляцию синтеза ДНК и митогенез [3].

Аденозиндифосфат (АДФ) – нуклеотид, состоящий из аденина, рибозы и двух остатков фосфорной кислоты. Образуется в результате дефосфорилирования АТФ ферментом АТФ-азой, а так же при помощи фермента АТФ-синтазы АДФ может превратиться в АТФ.

АДФ является естественным индуктором агрегации тромбоцитов в кровяном русле, накапливается в плотных гранулах тромбоцитов и выделяется в процессе первичного гемостаза. Действуя через пурино-рецепторы, АДФ активирует тромбоциты вследствие резкого увеличения уровня внутриклеточного кальция, поступающего в цитозоль как из внеклеточного пространства в результате стимуляции деятельности фосфолипазы C (PLC), а также из внутриклеточных депо, вследствие запуска фосфоинозитольного пути. Стимуляция  $Ca$ -зависимых ферментов приводит к изменению формы тромбоцитов, последующей агрегации и секреции биологически активных веществ из гранул во внеклеточное пространство [34].

Связываясь с пуриновыми рецепторами другого типа, объединяющимися с  $G_{ai2}$  – белками, АДФ ингибирует активность аденилатциклазы тромбоцитов [38] и снижает внутриклеточный уровень цАМФ, изменяя соотношение  $Ca^{2+}$ /цАМФ в сторону, благоприятствующую проявлению эффектов ионов кальция. АДФ также активирует фосфолипазу А2 (ФЛА2), высвобождающую арахидоновую кислоту из мембранных фосфолипидов, которая превращается в тромбоксан А2 вызывая при этом агрегацию тромбоцитов и сокращение стенок кровеносных сосудов и бронхов.

Аденозинтрифосфат (АТФ). АТФ играет исключительно важную роль в обмене энергии и веществ в организмах; в первую очередь это соединение известно как универсальный источник энергии для всех биохимических процессов, протекающих в клетках.

Внеклеточная АТФ участвует в таких физиологических процессах, как нейротрансмиссия, дезагрегация тромбоцитов, сокращение мышц, в регуляции артериального тонуса сосудов, клеточного роста, дифференциации и функции иммунных клеток [26].

Под действием аденилатциклазы АТФ способен превращается в циклический АМР (цАМФ) который служит универсальным внутриклеточным мессенджером и принимает участие в регуляции множества внутриклеточных процессов, в том числе в высвобожде-

нии кальция из внутриклеточных депо [32].

Динуклеозидполифосфаты. Динуклеозидполифосфаты ( $Xp_nX$ ) состоят из двух нуклеозидов, которые соединены между собой полифосфатной цепью, содержащей от двух до семи фосфатов, фосфозфирными связями в 5'-положении двух фрагментов рибозы (где X = аденозин и / или гуанозин, или уридин, n = количество фосфатных групп).

Диаденозинполифосфаты ( $Ap_nA$ ) являются посредником регуляции активности тромбоцитов, сосудистого тонуса [39], клеточной пролиферации, являются важными молекулами нейромедиаторов в нервной системе [15]. Кроме того,  $Ap_nA$  стимулируют различные реакции в сердечно-сосудистой системе, а так же их метаболиты могут служить потенциальными источниками внеклеточного АТФ и других пуринов [16].

В настоящее время наиболее привлекает внимание исследователей диаденозинтетрафосфат ( $Ap_4A$ ) благодаря широкому его распространению и функциям, выполняемым в организме, а также возникающему множеству вопросов по поводу его биологического действия. Благодаря интенсивным исследованиям уже имеется достаточно оснований для определения  $Ap_4A$  как биологически активного вещества широкого спектра действия.

Молекула диаденозин-5',5'''-P1,P4-тетрафосфата состоит из двух нуклеозидов, содержащих кольца рибозы и аденина, соединенных четырехзвенной полифосфатной цепью посредством фосфодиэфирных связей в 5'-позиции двух остатков рибозы.  $Ap_4A$  может находиться в трех основных конформациях: состыкованной, изогнутой не состыкованной и развернутой (Рис. 3).

К состыкованной относится структура, когда фосфатная цепь настолько изгибается, что адениновые кольца приближаясь накладываются друг на друга. При изогнутой, но не состыкованной форме полифосфатная цепь изогнута в меньшей мере, чем в первом случае, адениновые кольца не стыкуются и направлены в разные стороны. Развернутая конформация представляет собой молекулу с полностью вытянутой фосфатной цепью и не состыкованными пуриновыми кольцами.

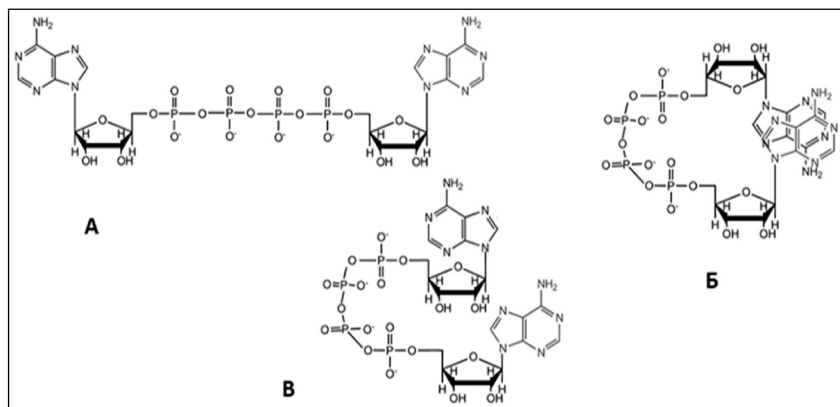


Рисунок 3. Конформационные структуры  $Ap_4A$

Существование  $Ar_4A$  в той или иной конформации зависит от трех основных условий: pH, температуры среды, присутствия ионов металлов. При физиологическом значении pH  $Ar_4A$  принимает состыкованную конформацию, в которой все молекулы стабилизируются посредством электростатических взаимодействий между отрицательно заряженными фосфатными группами и частично положительно заряженными кольцами аденина. В кислой среде (pH 4–5)  $Ar_4A$  принимает не состыкованную конформацию. При pH < 3 фосфатные группы полностью протонированы, притяжение между фосфатами и кольцами аденина исчезает – молекула принимает развернутую конформацию.

Все принимаемые в зависимости от внешних условий конформации  $Ar_4A$  являются физиологически целесообразными, позволяя этим молекулам взаимодействовать с теми разновидностями пуринергических рецепторов, аффинный центр которых при определенных значениях pH и локальных концентрациях катионов приобретает соответствующую форму [27].

Функции диаденозин-5',5''-P<sub>1</sub>,P<sub>4</sub>-тетрафосфата определяются его локализацией (вне- либо внутри клетки). Внутриклеточная форма встречается повсюду в цитоплазме и ядре. Во внеклеточное пространство (синаптическую щель или в систему кровообращения)  $Ar_4A$  попадает из секреторных гранул некоторых специализированных клеток путем экзоцитоза.

В больших концентрациях внутриклеточный  $Ar_4A$  обнаруживается в гранулах хромоаффинных клеток надпочечников, в кардиомиоцитах, в тромбоцитах, в нервных окончаниях, а внеклеточный – в слезах и внутриглазной жидкости человека [31]. Необходимо принять во внимание, что концентрация  $Ar_4A$  внутри гранул тромбоцитов различна и зависит от их размера (в больших гранулах она может достигать 100 мкМ).

Функции  $Ar_4A$ , как внутриклеточной молекулы, до сих пор до конца не выяснены. Известно, что данный динуклеотид влияет на пролиферацию клеток и клеточный обмен веществ, может быть вовлечен в синтез ДНК или репарацию [27, 31]. Участие  $Ar_4A$  в репарации ДНК подтверждается, в основном, косвенными данными: 1) концентрация  $Ar_4A$  увеличивается при разрушении ДНК; 2) ферменты, которые могут синтезировать  $Ar_4A$  (например, ДНК-лигазы и аминоксил-тРНК-синтетазы), локализованы в ядре; 3) одноцепочечные разрывы ДНК активируют поли(АДФ-рибозил)-полимеразу, которая участвует в некоторых процессах репарации, а также, в свою очередь, осуществляет синтез из  $Ar_4A$  соединения, необходимого для ингибирования полимеразной активности ( $Ar_4A$ -АДФ-рибозил)<sub>n</sub>; 4) установлено, что повышенный уровень  $Ar_4A$  может индуцировать апоптоз [4].

В высоко дифференцированных неделящихся клетках  $Ar_4A$  также играет важную роль. Уровень  $Ar_4A$  и ряда других  $Ar_nA$  в клетке изменяется в ответ на стрессовые влияния, такие как окисление и тепловой шок. Именно поэтому эти соединения называют алармонами [19].

$Ar_4A$ , как и другие  $Ar_nA$ , также может модулировать активность мембраносвязанных белков, некоторых ферментов, в частности, и тех, которые участвуют в обмене пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов [15].

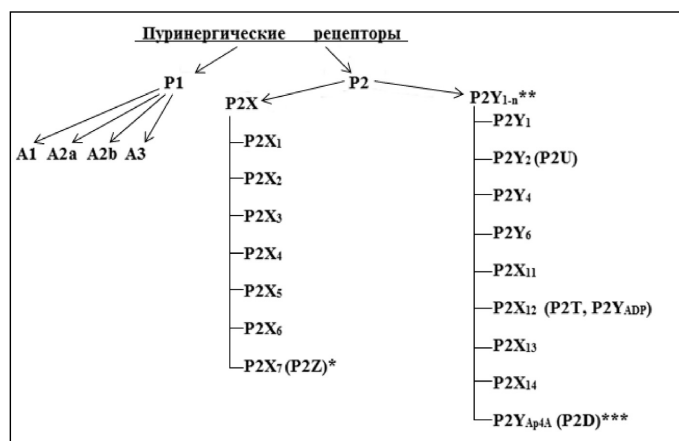
При исследовании воздействия  $Ar_4A$  на β-клетки островков поджелудочной железы было обнаружено, что механизм действия этого соединения заключается в его способности регулировать открытие/закрытие мембранных АТФ-зависимых калиевых каналов (KATP-каналов), которые, в свою очередь, регулируют секрецию инсулина. Исследования показали, что инкубирование клеток инсулиномы в среде, содержащей 22 мМ глюкозу (данная концентрация глюкозы *in vivo* индуцирует выделение инсулина), вызывало 70-кратное повышение уровня  $Ar_4A$ . При этом данный динуклеотид способен блокировать АТФ-зависимые калиевые каналы подобно АТФ, вследствие чего блокируется деполяризация мембраны и инсулин не выделяется из клеток инсулиномы. Таким образом, был сделан вывод о том, что  $Ar_4A$  является вторичным мессенджером в глюкозо-индуцируемой блокаде KATP-каналов β-клеток поджелудочной железы [13]. Предполагается, что такую же функцию этот динуклеотид выполняет в кардиомиоцитах, повышая жизнестойкость клеток миокарда в стрессовых условиях. Состояние KATP-каналов изменяется в зависимости от метаболизма клетки и от соотношения АТФ/АДФ [19].

Роль вторичного мессенджера  $Ar_4A$  играет в активированных тучных клетках. Связываясь с белком гистиридиновой триады Hint-1,  $Ar_4A$  регулирует экспрессию генов, кодирующих транскрипционные факторы MITF и USF-2, таким образом, опосредует иммунный ответ [14].

Внеклеточный  $Ar_4A$ , функционируя в качестве сигнальных молекул, оказывает системные (при концентрациях  $Ar_4A$  от 0,1 нМ до 1 мкМ) и локальные эффекты (при достижении концентрации 100 мкМ). Поскольку  $Ar_4A$  имеет гораздо больший период полураспада в плазме крови, чем его предшественники (АТФ и АДФ), то действие данного динуклеотида может распространяться на клетки и ткани, удаленные от места его высвобождения. Свободный  $Ar_4A$  может являться потенциальным триггером биологического ответа в различных клетках и тканях. Внеклеточный  $Ar_4A$  способен дифференцировано влиять на различные ткани и органы в зависимости от их состояния, наличия соответствующих рецепторов. Динуклеозид-полифосфаты, как внеклеточные сигнальные молекулы, вызывают дезагрегацию тромбоцитов [23], действуют как нейротрансмиттеры [15], активируют гликоген-фосфоорилазу в гепатоцитах, влияют на гладкую мускулатуру в кровеносных сосудах [39], диурез и экскрецию Na<sup>+</sup> с мочой, участвуют в координации функций нейтрофилов [31]. Они увеличивают скорость пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, влияют на сосудистый тонус.  $Ar_4A$ , в частности, вызывает вазодилатацию перфузируемых артерий, содержащих эндотелий, но инициируют вазоконстрикцию артерий с удаленным эндотелием [10].

Пуринорецепторы, их классификация Биологические эффекты пуриносодержащих молекул опосредованы взаимодействием с пуриновыми рецепторами, расположенными на поверхности клеток. Сложность самой пуринергической сигнальной системы, определяемая значительным разнообразием не только агонистов, составляющих эту систему, но и пуринорецепторов (P1, P2X и P2Y), в том числе и их подтипов, обладающих разнообразными функциями, формированием гетерополимерных P2X ионных каналов и различных вариантов P2X сплайсинга [11], не позволяет до сих пор получить в полном объеме информацию об этой системе и их классифицировать.

В настоящее время в соответствии с рекомендациями Номенклатурного Комитета Международного общества фармакологов классификация пуринорецепторов выглядит следующим образом (Рис. 4).



**Рисунок 4. Классификация пуринорецепторов**

P1 семейство представляют рецепторы, которые предпочтительно активируются аденозином. Аденозиновые рецепторы широко представлены в разных типах тканей и участвуют в регуляции целого ряда биологических процессов. Представленные на приведенной схеме аденозиновые (P1) рецепторы, идентифицированные в настоящему времени, относятся к группе G-протеин-опосредованных рецепторов.

Использование молекулярных, биохимических и фармакологических критериев позволило подразделить P1 рецепторы на четыре подгруппы: A1, A2<sub>A</sub>, A2<sub>B</sub> и A3. Они различаются степенью сродства к аденозину. A1 и A2<sub>A</sub> подтипы имеют наибольшее сродство к аденозину, в то время как A2<sub>B</sub> и A3 обладают значительно более низким к нему сродством [29]. Выяснено, что рецепторы разных подгрупп сопряжены с различными типами G-белков [2]. Активация A1- и A3-рецепторов определяет связь с Gi/o и вызывает снижение уровня цАМФ [5], а активация A2<sub>A</sub>- и A2<sub>B</sub>-рецепторов приводит к связи с Gs-белками и вызывает увеличение синтеза цАМФ [30].

Выявлены функциональные различия между A1- и A2<sub>A</sub>-рецепторами. Стимулирование A1-рецепторов вызывает активацию калиевых и дезактивацию каль-

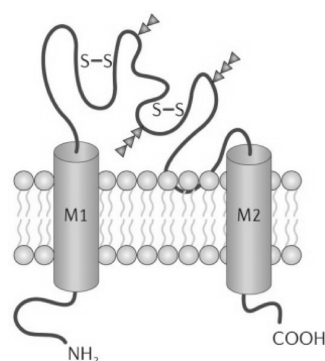
циевых каналов [6], а стимулирование A2<sub>A</sub>-рецепторов приводит к ингибированию функциональной активности D2-дофаминовых рецепторов, что имеет важное значение в развитии неврологических и психических заболеваний [21].

Семейство P2 составили рецепторы, которые активируются АТФ, АДФ, УТФ и УДФ, а также динуклеозид полифосфатами. Группа P2 рецепторов разделена на P2X- и P2Y-подсемейства в зависимости от их молекулярного строения и сигнальных путей, через которые они оказывают свои эффекты (Рис. 4).

Рецепторы подгруппы P2X являются лиганд-оперирующими ионными каналами, регулирующими вход в клетку ионов Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> и, возможно, Cl<sup>-</sup>, то есть, механизм их действия обусловлен открытием или закрытием ионных каналов.

P2X-рецепторы представляют собой белковые комплексы, состоящие из 379-472 аминокислот, встроенных в мембрану в форме поры, охватывающей два гидрофобных трансмембранных домена с большой внеклеточной гидрофильной петлей. Большая часть молекулы этого белка находится внеклеточно, образуя большую петлю, при том, что оба концевых фрагмента располагаются внутри клетки. Подтипы рецепторов в основном отличаются по длине С-концевого фрагмента молекулы белка.

Ионотропные P2X1-7 рецепторы имеют характерные топологические трансмембранные (ТМ) субъединицы внутриклеточных N и С концов, которые несут консенсус-связывающие мотивы для протеинкиназ. Из двух ТМ-связанных регионов первый (ТМ1), образует структуру воротного механизма и второй (ТМ2) – участвует в формировании внутренней части поры для ионов. Наличие 10 остатков цистеина, формирующих серию дисульфидных мостов в большой внеклеточной петле, создает вторичную структуру топологических мест для АТФ-связывающих участков, предполагаемых рецепторов/ модуляторов поступления катионов через канал, которые могут включать области внеклеточной петли, прилегающие к ТМ1 и ТМ2 (Рис. 5) [22].



**Рисунок 5. Мембранные P2X-рецепторы для внеклеточной АТФ и аденозина**

P2Y-рецепторы являются типичными G-протеин-опосредуемыми рецепторами, активирующими фос-



## ★ **Обзоры и лекции**

15. *Dinucleoside* polyphosphates and their interaction with other nucleotide signaling pathways / E. G. Delicado [et al.] // *Pflugers Arch.*-2006– Vol. 452-P. 563–572.
16. *Dinucleoside* polyphosphates: strong endogenous agonists of the purinergic system / V. Jankowski [et al.]// *British Journal of Pharmacology*-2009– Vol. 157-P. 1142–1153.
17. *Direct* treatment of mouse or human blood with soluble 5'-nucleotidase inhibits platelet aggregation / M.L. Hart [et al.]// *Arterioscler Thromb Vasc Biol*– 2008– Vol. 28-P.1477–1483.
18. *Eltzschig*, H. K. Adenosine: An Old Drug Newly Discovered / H.K. Eltzschig // *Anesthesiology*– 2009– Vol. 111(4) – P.904–915.
19. *Endogenous* diadenosine tetraphosphate, diadenosine pentaphosphate, and diadenosine hexaphosphate in human myocardial tissue / J. Luo [et al.] // *Hypertension.* – 2004. – Vol. 43, № 5. – P. 1055–1059.
20. *Erlinge*, D. P2 receptors in cardiovascular regulation and disease / D. Erlinge, G. Burnstock // *Purinergic Signalling* -2008– Vol. 4-P.1–20.
21. *Evidence* for adenosine/dopamine receptor interactions: indications for heteromerization / R. Franco [et al.] // *Neuropsychopharmacology*-2000-Vol.23 №4 – P.550-59.
22. *Fields*, R. D. Purinergic signalling in neuron–glia interactions / R. D. Fields, G. Burnstock // *Nat Rev Neurosci.*-2006–Vol. 7(6)-P.423–436.
23. *Flores*, N. A. The effects of diadenosine polyphosphates on the cardiovascular system / N.A. Flores, B.M. Stavrou, D.J. Sheridan // *Cardiovasc. Res.*-1999-Vol. 42-P.15–26.
24. *Fredholm*, B. B. Adenosine, an endogenous distress signal, modulates tissue damage and repair / B.B. Fredholm // *Cell Death Differ*– 2007-Vol.14-P.1315–1323.
25. *Gachet*, C. Regulation of platelet functions by P2 receptors / C. Gachet // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* -2006– Vol. 46– P. 277–300.
26. *Gordon*, J. L. Extracellular ATP: Effects, sources and fate / J.L. Gordon // *Biochem. J.*-1986– Vol. 233-P. 309–319.
27. *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.
28. *International Union of Pharmacology LVIII*: update on the P2Y G protein-coupled nucleotide receptors: from molecular mechanisms and pathophysiology to therapy / M.P. Abbracchio [et al.] // *Pharmacol Rev*-2006-Vol.58-P.281–341.
29. *International Union of Pharmacology. XXV*. Nomenclature and classification of adenosine receptors /B.B. Fredholm [et al.]// *Pharmacol Rev*-2001-Vol.53-P.527–552.
30. *Kull*, B. Adenosine A(2A) receptors are colocalized with and activate G(olf) in rat striatum / B. Kull, P. Svenningsson, B.B. Fredholm // *Mol Pharmacol.*-2000-Vol. 58(4)-P.771-777.
31. *McLennan*, A.G. Dinucleoside polyphosphates – friend or foe? / A.G. McLennan // *Pharm. Ther.* – 2000 – Vol. 87, № 2/3. – P. 73–89.
32. *Molecular* details of cAMP generation in mammalian cells: a tale of two systems / M. Kamenetsky [et al.] // *J Mol Biol.*– 2006– Vol.362(4)-P.623-639.
33. *P2* receptors: intracellular signaling / L. Erb [et al.] // *Pflugers Arch*-2006-Vol.452-P.552–562.
34. *Platelet* aggregation response and adenosine triphosphate secretion after abdominal total hysterectomy/ M. Hayashi [et al.] // *Int. J. Clin. Pract.*-2003- Vol. 57, N6.-P.461-466.
35. *Ralevic*, V. Involvement of purinergic signaling in cardiovascular diseases / V. Ralevic, G. Burnstock // *Drug News Perspect*-2003– Vol. 16-P.133–140.
36. *Ralevic*, V. Receptors for purines and pyrimidines / V. Ralevic, G. Burnstock // *Pharmacol Rev*-1998-Vol. 50. №3 -P. 413–492.
37. *Stimulation* of adenosine A1 and A2A receptors by AMP in the submucosal plexus of guinea pig small intestine / N. Gao [et al.]// *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* – 2007– Vol.292 –P.G492–500.
38. *The human platelet ADP receptor activates Gi2 proteins / Ohlmann P.* [et al.]// *Biochem. J.*-1995-Vol. 312-P.775-779.
39. *Uridine* adenosine tetraphosphate: a novel endothelium– derived vasoconstrictive factor / V. Jankowski [et al.]// *Nat. Med.*-2005– Vol. 11-P. 223–227.

Поступила 19.10.2012 г.