

Н.С. Петренко, О.О. Кришталь

## Десенситизація P2X3-рецепторів як альтернативний механізм анальгезії

*У цьому огляді описано та проаналізовано ефективність і перспективи використання препаратів, що впливають на десенситизацію P2X3-рецепторів на противагу їхнім конкурентним антагоністам. Ключові слова: P2X3-рецептор, хронічний біль, антагоністи, десенситизація.*

### ВСТУП

Одним з найбільш актуальних медичних питань на сьогоднішній день є синтез таких речовин, які б могли вгамувати патологічний біль. Незважаючи на доступність багатьох ліків, які спрямовані на полегшення больових відчуттів, їм бракує ефективності, селективності та безпечності [17]. Нині існує декілька класів протибольових препаратів-анальгетиків. Головними чотирма класами є опіоїди, NSAIDs – нестероїдні протизапальні препарати (разом з COX (циклооксигеназа)–2-інгібіторами), антиконвульсанти та антидепресанти [11, 51]. Такі додаткові класи, як місцеві анестетики, триптани мають менш обмежену специфічну дію та використовуються здебільшого в умовах гострого болю та пов'язаного з ним стану. Усі відомі класи ліків мають низку надзвичайно негативних ефектів при їх клінічному використанні. Серед них патологічне звикання, пригнічення дихання, негативні впливи на травну, кровоносну (NSAIDs), та центральну нервову систему (антиконвульсанти та антидепресанти). Крім того, до недоліків слід додати невисоку ефективність, розвиток толерантності (опіоїди), необхідність вживати великі дози та недовготривалість дії препаратів (антиконвульсанти).

Невирішеною проблемою залишається відсутність способу пригнічення хронічного болю. Гострий біль, що виникає внаслідок гострої інфекції, забоїв, переломів чи операції, може перетворитися у запальний, а згодом у хронічний чи нейропатичний (або патологічний). Тому одним з головних завдань для вчених усього світу є інгібування процесів, які призводять до зміни сенсорних відчуттів від нормальних до патологічних. До того ж, дуже важливо у процесі пригнічення шкідливих больових відчуттів не вплинути на захисні механізми сприйняття больових стимулів, тобто навчитися вгамовувати лише ті елементи, які специфічно відповідають за підвищену чутливість тканин і органів [17, 18].

Аденозинтрифосфат (АТФ) відіграє важливу роль у ініціації та передачі больових відчуттів за допомогою активації пуринергічних рецепторів P2X [5, 28]. P2X-рецептори – це іонотропні канали. Наразі ідентифіковано сім різних субодиниць цього рецептора – P2X1–7 [9, 33, 42, 50]. Вважається, що функціональний рецептор складається з трьох субодиниць одного чи різного типів. P2X3- та P2X2/3-рецептори експресуються у ноцицептивних сенсорних нейронах та є перспективними мішенями для анальгетичних препаратів [1, 26, 29,

32]. Тонічне вивільнення АТФ зі зруйнованих клітин чи з самих сенсорних нервів активує нейрональні P2X3-рецептори, далі виникає потенціал дії, що спрямовується до нейронів центральної нервової системи після чого виникає больове відчуття [37]. Експерименти, проведені на нокаутних за P2X3-рецептором мишах показали, що ці рецептори відіграють ключову роль у сигналюванні хронічного запального, нейропатичного болю, а також болю, пов'язаного з онкозахворюваннями [2, 7, 9, 10, 12, 20, 25, 26, 31, 41, 49].

Існує декілька потенційних стратегій, щоб протидіяти активності P2X3-рецепторів. Попередні дослідження показали, що їхні антагоністи та генетичні делеції можуть мати анальгетичний ефект у запальних і нейропатичних моделях болю [8, 26, 30]. Характерною особливістю P2X3-рецепторів є десенситизація. Це відновлювальна інактивація рецептора за наявності агоніста. P2X3-рецептори схильні до швидкої за розвитком та довготривалої десенситизації, і ця властивість може бути альтернативним і перспективним методом для зменшення АТФ-опосередкованого відчуття хронічного болю [40, 13, 48].

## КОНКУРЕНТНІ БЛОКАТОРИ P2X3- I P2X2/3-РЕЦЕПТОРІВ

До 2000-го року ще не було відомостей про фармакологічні агенти, які б були селективними антагоністами АТФ-активованих P2X3-рецепторів. Такі малоспецифічні антагоністи, як сурамін [26], PPADS [23] чи нуклеотидні антагоністи (ТНФ-АТФ – 2'3'-О-(2,4,6-тринітрофеніл)-АТФ) неперспективні для застосування в медичній практиці.

Так, наприклад, ТНФ-АТФ – антагоніст з IC50 3-6 нмоль/л для hP2X2/3- та rP2X2/3-рецепторів, має швидкий зворотний вплив та взаємодіє з недесенситизованим рецептором. Але, незважаючи на те, що ТНФ-АТФ інгібує швидко компоненту АТФ-індукованих струмів і є конкурентним антагоністом для

P2X3- та P2X2/3-рецепторів, він не пройшов клінічних досліджень [3, 6, 52].

Кращі прогнози передбачалися для конкурентного блокатора А-317491 (“Abbott”) з субмікромолярною ефективністю та селективністю до P2X3- та P2X2/3-рецепторів при використанні у нейропатичних і запальних тваринних моделях болю. А-317491 ефективно пригнічував термальну гіперальгезію та механічну алодинію після травм нервів, але був неефективним у разі гострого, а також післяопераційного вісцерального болю [26]. Інші вчені також показали, що спільне застосування АТФ та А-317491 (30 нмоль/л) значно зменшувало АТФ-індуковану алодинію [39]. Проте А-317491 міг зв'язуватися лише з протейнами, тому не всмоктувався у кишковому тракті та не передавався через кровотік до місця безпосередньої дії. На жаль, незважаючи на численні спроби модифікації цього агента, він лише втрачав активність та ефективність, його хімічний синтез не вдалося довести до промислових масштабів [34].

AF-353 – нещодавно синтезована (“Roche Palo Alto”) речовина, що є селективним і високоефективним антагоністом для P2X3- та P2X2/3-рецепторів та належить до класу діамінопіримідинів. На противагу А-317491, AF-353 може застосовуватися per os, стабільний у експериментах in vivo і наразі проходить клінічні дослідження [19]. Крім того, AF-353 має лише невеликий або жодного впливу на інші P2X-рецептори, а на відміну від А-317491 та ТНФ-АТФ проявляє себе як неконкурентний антагоніст.

Отже, нині тестуються такі блокатори P2X3- та P2X2/3-рецепторів, як діамінопіримідини (DAPs) та заміщені ариламиди (SAAs) [17]. Вони показують непогані результати при вгамування суглобного, вісцерального болю, хронічного кашлю тощо. Незважаючи на те, що конкурентні блокатори P2X3- та P2X2/3-рецепторів досліджуються вже багато років, ефективного анальгетичного препарату, що працював би саме як конкурентний антагоніст ще досі не синтезовано.

## АГЕНТИ, ЩО ДІЮТЬ ЧЕРЕЗ ДЕСЕНСИТИЗОВАНИЙ P2X3-РЕЦЕПТОР

Відомо, що для P2X3-рецепторів властива швидка за розвитком і довготривала за відновленням десенситизація. Доведено, що відновлення P2X3-рецептора з десенситизації залежить від ліганду. Цей факт може бути використано у фармакологічних цілях для уникнення десенситизації, або ж навпаки, щоб її збільшити [47]. Відомо, що P2X3-гомотримери – дуже чутливі до інгібувальної дії агоністів у концентраціях наномолярного порядку, що опосередковано з явищем високоафінної десенситизації [47, 48], яке майже відсутнє у гомотримерних P2X2- та гетеромерних P2X2/P2X3-рецепторах.

Припускають, що у десенситизованому рецепторі наявний високоафінний сайт зв'язування. Присднання речовини до цього сайту ефективно “заморожує” рецептор у такому стані [45]. Відновлення рецептора залежить від афінності ліганду до десенситизованого рецептора та від інтенсивності вивільнення агоніста з високоафінного сайту. Таким чином, десенситизований рецептор приєднує одні агоністи краще за інші, і високоафінний сайт доступний лише після десенситизації. Найбільш просте пояснення цього полягає в тому, що канал має 2 умовних сайти. Один сайт є низькоафінним (для активації потрібні концентрації ліганду порядку мікромолів), і він генерує відкривання каналу. Другий сайт активується під час десенситизації і є високоафінним (для активації потрібні концентрації ліганду порядку наномолів). Цю властивість можна використовувати для пригнічення патологічного болю [46–48].

Головною умовою для потенціальних анальгетиків, що діють через десенситизацію, є мінімальна агоністична активність і стабільний ефект. Ендогенні діаденозинові поліфосфати АрnAs зустрічаються в різних тканинах. Ар4А і Ар5А наявні у високих концентраціях у секреторних хромафінових клітинах та у синаптичних терміналях мозку

щурів [38, 44]. Діаденозинові поліфосфати (АрnAs, де n – кількість фосфатних залишків) є природними пуринергічними лігандами, що складаються з двох аденозинових фрагментів, з'єднаних ланцюгом з двох чи більше фосфатних залишків у позиції 5 кожного рибозного кільця [38, 14, 43]. Незважаючи на те, що діаденозинові поліфосфати вже давно відомі [35], усі функції АрnAs було важко визначити через їх швидке ферментативне розщеплення. Молекулярна структура АрnAs може бути потенційною основою для синтезу нових лігандів, які б могли селективно активувати чи інактивувати АТФ-керовані рецептори. Проте ендогенні АрnAs нестабільні, що обмежує їх терапевтичне використання. На відміну від ендогенних АрnAs, синтезовані аналоги можуть бути виготовлені з модифікаціями, які дають змогу уникнути дуже високої гідролізувальної активності різноманітних нуклеаз. Так, аналог діаденозинового поліфосфата, що не гідролізується АррСН2ррА, в якому оксо-мости було замінено на карбогенові, показав анальгетичні властивості у деяких моделях болю [36]. Нещодавно синтезований аналог, що не гідролізується, з азотним залишком (АррNH2ррА) спричинив пригнічення  $\alpha, \beta$ -meАТФ-індукованого P2X3-рецепторопосередкованого струму, діючи саме через процес високоафінної десенситизації. Дослідження у цьому напрямку ще тривають.

Напроксен – один з препаратів, який найбільше використовують для лікування нападів мігрені [4]. Оскільки напроксен – нестероїдний протизапальний препарат (NSAID), що належить до групи профенів, які є неспецифічними інгібіторами обох типів циклооксигенази (COX-1/2) [16], головним механізмом його анальгетичної дії вважається інгібування COX-залежного синтезу протизапальних простагландинів та ендоканабіоїдів. Проте відомо, що NSAID мають ще інші механізми дії. Наприклад, диклофенак та ібупрофен інгібують ASICs-канали у гіпокампальних інтернейронах і сенсорних нейронах [15, 53]. Тому нещодавно вчені

задалися питанням, що напроксен, можливо, має паралельні механізми дії на ноцицептивну систему поряд з механізмом COX-інгібування. Дійсно, було показано, що він інгібує агоністіндуковані P2X3-рецепторопосередковані струми через високоафінні механізми зв'язування [24]. Препарат пригнічував трансмембранний рецепторопосередкований струм в залежності від способу використання, взаємодіючи лише з десенситизованим рецептором. Ефект був пропорційний до активності P2X3-рецепторів, індукованої АТФ. Напроксен прискорював перехід P2X3-рецептора у десенситизований стан і не мав жодного впливу на рецептор у стані спокою. Ці результати показали новий механізм дії напроксену. Отже, така депресивна його дія є мінімальною при низькій активності сенсорних нейронів, але повинна бути природно більшою при інтенсивній активації чи сенситизації, коли частина рецепторів знаходиться у десенситизованому стані. Припускається, що напроксен пришвидшує розвиток швидкої десенситизації та працює у комплексі з уже дослідженим механізмом інгібування COX. Ці дані показують, що використання агентів для інгібування P2X3-рецепторів, що впливали б на сповільнення процесів відновлення від десенситизації, є досить ефективними у боротьбі з больовими відчуттями.

Декілька років тому наші колеги опублікували дуже цікаві дані щодо ідентифікації так званого пуротоксину-1, виділеного з яду павука *Geolycosa spp*, що специфічно інгібує P2X3-рецептори у концентраціях порядку наномолів. Антиноцицептивний ефект спостерігався як у нейронах, так і в запальних тваринних моделях болю. Цей ліганд має невеликий потенціюючий ефект на АТФ-струми, але, що важливо, надзвичайно пригнічує P2X3-рецепторопосередковані струми, впливаючи тільки на десенситизований рецептор. Алостеричний механізм дії пуротоксину полягає в уже відомому процесі «замороження» десенситизації за допомогою

приєднання до високоафінного сайту зв'язування [22, 36, 27].

Отже, з моменту обґрунтування феномена високоафінного зв'язування ліганду з P2X3-рецептором [21, 45], стала можливою нова стратегія для синтезу потенційних анальгетиків, яка полягає у взаємодії агента з десенситизованим рецептором, уповільненні процесів відновлення з десенситизації та пригніченні рецепторопосередкованого трансмембранного струму, що швидко десенситизується. У стані хронічного болю, коли АТФ вивільняється у зовнішньоклітинний простір з епіцентру запалення, частина P2X3-рецепторів є активованими, а, відповідно, і десенситизованими. Це означає, що у такому стані агенти, які діють через десенситизований рецептор, зможуть впливати на канал і сповільнювати його роботу, тим самим блокуючи ноцицепцію. Незважаючи на теоретичні передбачення щодо успіху агентів, які б діяли за запропонованим механізмом, невирішеними залишаються багато питань: чи впливатиме запропонований агент на інші класи рецепторів, окрім P2X3- та P2X2/3-рецепторів; чи будуть вони здатні всмоктуватися у кишковому тракті та потрапляти у кровотік; чи будуть вони проникними через гематоенцефалічний бар'єр тощо.

Багато що відомо про фундаментальні процеси функціонування P2X-рецепторів. Найбільш актуальним питанням сьогодення є власне ідентифікація, синтез та оптимізація таких лігандів, які б стали справжнім засобом у боротьбі з хронічним і нейропатичним болем за допомогою специфічного пригнічення АТФ-індукованого P2X3-рецепторопосередкованого трансмембранного струму.

**Н.С. Петренко, О.А. Крышталь**

#### **ДЕСЕНСИТИЗАЦІЯ P2X3-РЕЦЕПТОРОВ КАК АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ МЕХАНИЗМ АНАЛЬГЕЗИИ**

В данном обзоре описаны и проанализированы эффективность и перспективы использования препаратов, влияющих на десенситизацию P2X3-рецепторов в противоболь-



их конкурентним антагоністам.

Ключевые слова: P2X3-рецептор, хроническая боль, антагонисты, десенситизация.

**N.S. Petrenko, O.A. Krishtal**

**P2X3-RECEPTOR DESENSITIZATION AS AN ALTERNATIVE MECHANISM OF ANALGESIA**

One of the most important current medical problems is the synthesis of substances that could suppress pathological pain. It has not been yet invented any method for chronic pain inhibition. Chronic pain is largely mediated by the activation of purinergic P2X3- and P2X2/3-receptors. They are expressed in nociceptive sensory neurons and are the prospective targets for analgesic drugs. There are several potential strategies to prevent P2X3 receptor activation. Recent studies have shown that P2X3-receptor antagonists and genetic deletion may have analgesic effects in inflammatory and neuropathic models. P2X3-receptors have fast and persistent desensitization. By influencing this property it could serve to reduce the ATP-mediated sensation of chronic pain. Therefore, in this review we outline and analyze the effectiveness and prospects of pharmacological agents acting through desensitization of P2X3-receptor versus its competitive antagonists.

Key words: P2X3-receptor, chronic pain, antagonists, desensitization.

*O.O. Bogomoletz Institute of Physiology National Academy of Science of Ukraine, Kyiv*

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Abbracchio M.P., Burnstock G., Verkhatsky A., Zimmermann H. Purinergic signalling in the nervous system: an overview // *Trends Neurosci.* – 2009. – №32. – P.19–29.
2. Barclay J., Patel S., Dorn G., Wotherspoon G., Moffatt S., Eunson L., Abdel'al S., Natt F., Hall J., Winter J., Bevan S., Wishart W., Fox A., Ganju P. Functional downregulation of P2X3 receptor subunit in rat sensory neurons reveals a significant role in chronic neuropathic and inflammatory pain // *J.Neurosci.* – 2002. – №22. – P.8139–8147.
3. Bradbury E.J., Burnstock G., McMahon S.B. The expression of P2X3 purinoreceptors in sensory neurons: effects of axotomy and glial-derived neurotrophic factor // *Mol.Cell Neurosci.* – 1998. – №12. – P.256–268.
4. Brandes J.L., Kudrow D., Stark S.R., O'Carroll C.P., Adelman J.U., O'Donnell F.J., Alexander W.J., Spruill S.E., Barrett P.S., Lener S.E. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial // *JAMA.* – 2007. – №297. – P.1443–1454.
5. Browne L.E., Jiang L.H., North R.A. New structure enlivens interest in P2X receptors // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2010. – №31. – P.229–237.
6. Burgard E.C., Niforatos W., van'Biesen T., Lynch K.J., Kage K.L., Touma E., Kowaluk E.A., Jarvis M.F.

- Competitive antagonism of recombinant P2X(2/3) receptors by 2', 3'-O-(2,4,6-trinitrophenyl) adenosine 5'-triphosphate (TNP-ATP) // *Mol.Pharmacol.* – 2000. – №58. – P.1502–1510.
7. Burnstock G. P2X receptors in sensory neurones // *Brit.J.Anaesth.* – 2000. – №84. – P.476–488.
8. Burnstock G. Purinergic P2 receptors as targets for novel analgesics // *Pharmacol.Therap.* – 2006. – №110. – P.433–454.
9. Burnstock G., Wood J.N. Purinergic receptors: their role in nociception and primary afferent neurotransmission // *Curr.Opin.Neurobiol.* – 1996. – №6. – P.526–532.
10. Chizh B.A., Illes P. P2X receptors and nociception // *Pharmacol.Rev.* – 2001. – №53. – P.553–568.
11. Chronicle E., Mulleners W. Anticonvulsant drugs for migraine prophylaxis // *Cochrane.Database.Syst.Rev.* – 2004. – P.CD003226.
12. Cockayne D.A., Hamilton S.G., Zhu Q.M., Dunn P.M., Zhong Y., Novakovic S., Malmberg A.B., Cain G., Berson A., Kassotakis L., Hedley L., Lachnit W.G., Burnstock G., McMahon S.B., Ford A.P. Urinary bladder hyporeflexia and reduced pain-related behaviour in P2X3-deficient mice // *Nature.* – 2000. – №407. – P.1011–1015.
13. Cook S.P., McCleskey E.W. Desensitization, recovery and Ca(2+)-dependent modulation of ATP-gated P2X receptors in nociceptors // *Neuropharmacology.* – 1997. – №36. – P.1303–1308.
14. Delicado E.G., Miras-Portugal M.T., Carrasquero L.M., Leon D., Perez-Sen R., Gualix J. Dinucleoside polyphosphates and their interaction with other nucleotide signaling pathways // *Pflug. Arch.* – 2006. – №452. – P.563–572.
15. Dorofeeva N.A., Barygin O.I., Staruschenko A., Bolshakov K.V., Magazanik L.G. Mechanisms of non-steroid anti-inflammatory drugs action on ASICs expressed in hippocampal interneurons // *J.Neurochem.* – 2008. – №106. – P.429–441.
16. Duggan K.C., Walters M.J., Musee J., Harp J.M., Kiefer J.R., Oates J.A., Marnett L.J. Molecular basis for cyclooxygenase inhibition by the non-steroidal anti-inflammatory drug naproxen // *J.Biol.Chem.* – 2010. – №285. – P.34950–34959.
17. Ford A.P. In pursuit of P2X3 antagonists: novel therapeutics for chronic pain and afferent sensitization // *Purinergic.Signal.* – 2012. – №8. – P.3–26.
18. Ford A.P., Cockayne D.A. ATP and P2X purinoreceptors in urinary tract disorders // *Handb.Exp.Pharmacol.* – 2011. – P.485–526.
19. Gever J.R., Soto R., Henningsen R.A., Martin R.S., Hackos D.H., Panicker S., Rubas W., Oglesby I.B., Dillon M.P., Milla M.E., Burnstock G., Ford A.P. AF-353, a novel, potent and orally bioavailable P2X3/P2X2/3 receptor antagonist // *Brit.J.Pharmacol.* – 2010. – №160. – P.1387–1398.
20. Giniatullin R., Nistri A., Fabbretti E. Molecular mechanisms of sensitization of pain-transducing P2X3 receptors by the migraine mediators CGRP and NGF //

- Mol.Neurobiol. – 2008. – №37. – P.83–90.
21. Giniatullin R., Nistri A., Yakel J.L. Desensitization of nicotinic ACh receptors: shaping cholinergic signaling // Trends Neurosci. – 2005. – №28. – P.371–378.
  22. Grishin E.V., Savchenko G.A., Vassilevski A.A., Korolkova Y.V., Boychuk Y.A., Viatchenko-Karpinski V.Y., Nadezhdin K.D., Arseniev A.S., Pluzhnikov K.A., Kulyk V.B., Voitenko N.V., Krishtal O.O. Novel peptide from spider venom inhibits P2X3 receptors and inflammatory pain // Ann.Neurol. – 2010. – №67. – P.680–683.
  23. Hausmann R., Rettinger J., Gerevich Z., Meis S., Kassack M.U., Illes P., Lambrecht G., Schmalzing G. The suramin analog 4,4',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. – №69. – P.2058–2067.
  24. Hautaniemi T., Petrenko N., Skorinkin A., Giniatullin R. The inhibitory action of the antimigraine nonsteroidal anti-inflammatory drug naproxen on P2X3 receptor-mediated responses in rat trigeminal neurons // Neuroscience. – 2012. – №209. – P.32–38.
  25. Honore P., Kage K., Mikusa J., Watt A.T., Johnston J.F., Wyatt J.R., Faltynek P.R., Jarvis M.F., Lynch K. Analgesic profile of intrathecal P2X(3) antisense oligonucleotide treatment in chronic inflammatory and neuropathic pain states in rats // Pain. – 2002. – №99. – P.11–19.
  26. Jarvis M.F., Burgard E.C., McGaraughty S., Honore P., Lynch K., Brennan T.J., Subieta A., van Biesen T., Cartmell J., Bianchi B., Niforatos W., Kage K., Yu H., Mikusa J., Wismer C.T., Zhu C.Z., Chu K., Lee C.H., Stewart A.O., Polakowski J., Cox B.F., Kowaluk E., Williams M., Sullivan J., Faltynek C. 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.U.S.A. – 2002. – №99. – P.17179–17184.
  27. Kabanova N.V., Vassilevski A.A., Rogachevskaja O.A., Bystrova M.F., Korolkova Y.V., Pluzhnikov K.A., Romanov R.A., Grishin E.V., Kolesnikov S.S. Modulation of P2X3 receptors by spider toxins // Biochim.and Biophys.Acta. – 2012. – №1818. – P.2868–2875.
  28. Kawate T., Michel J.C., Birdsong W.T., Gouaux E. Crystal structure of the ATP-gated P2X(4) ion channel in the closed state // Nature. – 2009. – №460. – P.592–598.
  29. Kennedy C. P2X receptors: targets for novel analgesics? // Neuroscientist. – 2005. – №11. – P.345–356.
  30. Kennedy C., Assis T.S., Currie A.J., Rowan E.G. Crossing the pain barrier: P2 receptors as targets for novel analgesics // J.Physiol. – 2003. – №553. – P.683–694.
  31. Kennedy C., Leff P. Painful connection for ATP // Nature. – 1995. – №377. – P.385–386.
  32. Khakh B.S., North R.A. P2X receptors as cell-surface ATP sensors in health and disease // Ibid. – 2006. – №442. – P.527–532.
  33. Krishtal O.A., Marchenko S.M., Pidoplichko V.I. Receptor for ATP in the membrane of mammalian sensory neurones // Neurosci.Lett. – 1983. – №35. – P.41–45.
  34. Lee C.H., Perner R.J., Larson D.P., Koenig J.R., Gomtsyan A.R., Zheng G.Z., Didomenico Stewart A.O., Bayburt E.K. Abbott Laboratories. Preparation of trisubstituted N-[(1S)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenyl] benzamides as inhibitors of P2X3 and P2X2/P2X3 containing receptors for treating pain, urinary incontinence and bladder overactivity // 2002. – Patent 129513-93-5.
  35. McLennan A. Ap4A and Other Dinucleoside Polyphosphates // Boca Raton, FL: CRC Press Inc, 1992. – 368 p.
  36. Melnik S., Wright M., Tanner J.A., Tsintsadze T., Tsintsadze V., Miller A.D., Lozovaya N. Diadenosine polyphosphate analog controls postsynaptic excitation in CA3–CA1 synapses via a nitric oxide-dependent mechanism // J.Pharmacol.Exp.Therap. – 2006. – №318. – P.579–588.
  37. Millan M.J. Descending control of pain // Prog.Neurobiol. – 2002. – №66. – P.355–474.
  38. Miras-Portugal M.T., Gualix J., Pintor J. The neurotransmitter role of diadenosine polyphosphates // FEBS Lett. – 1998. – №430. – P.78–82.
  39. Nakagawa T., Wakamatsu K., Zhang N., Maeda S., Minami M., Satoh M., Kaneko S. Intrathecal administration of ATP produces long-lasting allodynia in rats: differential mechanisms in the phase of the induction and maintenance // Neuroscience. – 2007. – №147. – P.445–455.
  40. North R.A. Molecular physiology of P2X receptors // Physiol Rev. – 2002. – №82. – P.1013–1067.
  41. North R.A. P2X3 receptors and peripheral pain mechanisms // J.Physiol. – 2004. – №554. – P.301–308.
  42. North R.A., Surprenant A. Pharmacology of cloned P2X receptors // Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol. – 2000. – №40. – P.563–580.
  43. Pintor J., Diaz-Hernandez M., Gualix J., Gomez-Villafuertes R., Hernando F., Miras-Portugal M.T. Diadenosine polyphosphate receptors. from rat and guinea-pig brain to human nervous system // Pharmacol. Therap. – 2000. – №87. – P.103–115.
  44. Pintor J., Diaz-Rey M.A., Torres M., Miras-Portugal M.T. Presence of diadenosine polyphosphates Ap4A and Ap5A in rat brain synaptic terminals. Ca<sup>2+</sup> dependent release evoked by 4-aminopyridine and veratridine // Neurosci. Lett. – 1992. – №136. – P.141–144.
  45. Pratt E.B., Brink T.S., Bergson P., Voigt M.M., Cook S.P. Use-dependent inhibition of P2X3 receptors by nanomolar agonist // J.Neurosci. – 2005. – №25. – P.7359–7365.
  46. Sokolova E., Nistri A., Giniatullin R. Negative cross talk between anionic GABAA and cationic P2X ionotropic receptors of rat dorsal root ganglion neurons // Ibid. – 2001. – №21. – P.4958–4968.
  47. Sokolova E., Skorinkin A., Fabbretti E., Masten L., Nistri A., Giniatullin R. Agonist-dependence of recovery from desensitization of P2X(3) receptors provides a novel and sensitive approach for their rapid up or downregulation // Brit. J.Pharmacol. – 2004. – №141. – P.1048–1058.
  48. Sokolova E., Skorinkin A., Moiseev I., Agrachev A., Nistri

- A., Giniatullin R. Experimental and modeling studies of desensitization of P2X3 receptors // *Mol.Pharmacol.* – 2006. – №70. – P.373–382.
49. Souslova V., Cesare P., Ding Y., Akopian A. N., Stanfa L., Suzuki R., Carpenter K., Dickenson A., Boyce S., Hill R., Nebenius-Oosthuizen D., Smith A. J., Kidd E. J., Wood J. N. Warm-coding deficits and aberrant inflammatory pain in mice lacking P2X3 receptors // *Nature.* – 2000. – №407. – P.1015–1017.
50. Trang T., Beggs S., Salter M.W. ATP receptors gate microglia signaling in neuropathic pain // *Exp.Neurol.* – 2012. – №234. – P.354–361.
51. Servellen G., Heise B.A., Ellis R. Factors associated with antidepressant medication adherence and adherence-enhancement programmes: a systematic literature review // *Ment.Health Fam.Med.* – 2011. – №8. – P.255–271.
52. 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. – №53. – P.969–973.
53. Voilley N., de'Weille J., Mamet J., Lazdunski M. Nonsteroid anti-inflammatory drugs inhibit both the activity and the inflammation-induced expression of acid-sensing ion channels in nociceptors // *J.Neurosci.* – 2001. – №21. – P.8026–8033.

*Ин-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ*  
*E-mail: nataliia.petrenko@gmail.com*

*Матеріал надійшов до редакції 10.12.2012*