

# Пуринергические механизмы боли и обезболивания

М.Л. Кукушкин, В.К. Решетняк

ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия

В обзоре представлены данные о пуринергических механизмах боли и обезболивания. Рассматриваются виды и подтипы пуриновых рецепторов, их классификация, основанная на биохимических и фармакологических свойствах рецепторов и разной степени их селективности к агонистам и антагонистам. Приведены данные о роли тех или иных подтипов пуриновых рецепторов в патогенезе ноцицептивной и невропатической боли. Показано, что применение пиримидиновых нуклеотидов является одним из перспективных направлений при лечении острой и хронической боли.

**Ключевые слова:** пуриновые рецепторы, нуклеотиды, ноцицепция, антиноцицепция, невропатическая боль, уридин.

**Для корреспонденции:** Кукушкин Михаил Львович; mkuk57@gmail.com

**Для цитирования:** Кукушкин М.Л., Решетняк В.К. Пуринергические механизмы боли и обезболивания. Российский журнал боли. 2019; 17 (1): 51–56.

DOI:10.25731/RASP.2019.01.09

## Purinergic mechanisms of pain and analgesia

M.L. Kukushkin, V.K. Reshetnyak

*Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia*

The review presents data on the purinergic mechanisms of pain and analgesia. Types and subtypes of purine receptors, their classification based on biochemical and pharmacological properties of receptors and different degree of their selectivity to agonists and antagonists are considered. Data on the role of certain subtypes of purine receptors in the pathogenesis of nociceptive and neuropathic pain are presented. It is shown that the use of pyrimidine nucleotides is one of the promising directions in the treatment of acute and chronic pain.

**Keywords:** purine receptors, nucleotides, nociception, antinociception, neuropathic pain, uridine.

**For correspondence:** Kukushkin Mikhail L.; mkuk57@gmail.com

**For citation:** Kukushkin M.L., Reshetnyak V.K. Purinergic mechanisms of pain and analgesia. Russian Journal of Pain. 2019; 17 (1): 51–56.

DOI:10.25731/RASP.2019.01.09

**П**уринергическая система представляет собой одну из самых сложных и не конца исследованных сигнальных систем, участвующих как в физиологических, так и в патологических процессах. Доказано участие нуклеозидов и нуклеотидов в регуляции функций сердечно-сосудистой, нервной, иммунной, эндокринной систем. Свободные нуклеозиды и нуклеотиды являются сигнальными молекулами, оказывающими регуляторные воздействия на многие функции организма через многочисленные специфические рецепторы, часто с противоположным эффектом. Передача пуринергических сигналов имеет важное значение не только в кратковременных событиях, связанных с нейротрансмиссией, но и влияет на рост клеток, их пролиферацию и дифференцировку.

Все пуриновые рецепторы подразделяются на две большие группы – P1 (или аденозиновые) и P2 [1]. Общим природным агонистом аденозиновых рецепторов является аденозин, в то время как общим лигандом P2-рецепторов служит АТФ [2]. Основываясь на разной селективности к аналогам аденозина, а также на биохимических и фармакологических свойствах, аденози-

новые рецепторы разделяют на четыре подтипа (A1a, A2a, A2b и A3). Все аденозиновые рецепторы являются метаботропными, сопряженными с G-белками. Аденозиновые рецепторы широко представлены в разных типах тканей и участвуют в регуляции целого ряда биологических процессов [3]. В частности, стимуляция A1a-рецепторов вызывает седативный, антиноцицептивный и противосудорожный эффект. A1a-рецепторами также опосредуется расширение периферических сосудов, угнетение моторики желудочно-кишечного тракта и влияние на обмен веществ [4]. Агонисты A2a-рецепторов являются потенциальными противовоспалительными средствами, также не исключается возможность их использования в лечении некоторых заболеваний ЦНС [5]. Агонисты A2b-рецепторов рассматриваются в качестве средств для лечения ишемической болезни сердца, агонисты A3-рецепторов – для лечения аутоиммунных заболеваний [6].

Аденозин обладает анальгетическими свойствами. Данный факт был установлен на различных моделях воспалительной и невропатической боли как в эксперименте [7, 8], так и в клинике [9]. Антиноцицептивное действие

аденозина первоначально связывалось с активацией А1а-рецепторов [10]. В последующем, с появлением селективных агонистов к различным типам аденозиновых рецепторов, было доказано участие и А3а-рецепторов в достижении антиноцицептивного эффекта при невропатической боли [11]. В исследованиях, где увеличение уровня эндогенного аденозина достигалось за счет селективного ингибирования аденозинкиназы, наблюдалось мощное анальгезирующее действие, реализуемое посредством А3а-рецепторов [12].

Семейство P2-рецепторов может активироваться аденозинтрифосфатом (АТФ), аденозиндифосфатом (АДФ), уридинтрифосфатом (УТФ) и уридиндифосфатом (УДФ), а также динуклеозид полифосфатами. Семейство P2 включает два класса рецепторов: P2X - лиганд-связывающие катионные каналы, которые регулируют вход в клетку ионов натрия, калия и кальция и P2Y-рецепторы, ассоциированные с G-белками. Среди P2X-рецепторов выделяют семь подтипов (P2X1–P2X7), в семействе P2Y – восемь подтипов (P2Y1, 2, 4, 6, 11, 12, 13, 14) [13].

P2X-рецепторы широко распространены в тканях. На гладкомышечных клетках, они способствуют формированию быстрого возбуждающего потенциала, который приводит к деполяризации и сокращению мышцы. В ЦНС активация P2X-рецепторов способствует входу кальция в нейроны, что обеспечивает модуляторные влияния. В периферических афферентных волокнах P2X-рецепторы участвуют в генерации потенциалов действия. В иммунocyтах активация P2X-рецепторов вызывает высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 1β [13].

Имеются убедительные доказательства, что подтипы P2X3 и P2X2/3 играют важную роль в ноцицептивной афферентации: методами иммуногистохимии и радиолигандного анализа; эти рецепторы обнаружены в периферических окончаниях чувствительных нервов, а также в чувствительных нейронах задних корешков спинного мозга [14]. Подтипы P2X3- и P2X2/3-рецепторов преимущественно локализируются на тонких миелинизированных Аδ- и немиелинизированных С-волокнах, связанных с передачей болевых сигналов от различных тканей организма, включая кожу, суставы, мышцы и внутренние органы [15]. Рецепторы P2X3 и P2X2/3 также присутствуют на сенсорных нейронах дорсальных рогов спинного мозга и в стволе мозга. Они способствуют высвобождению глутамата и субстанции Р, участвующих в передаче ноцицептивных сигналов [16].

Известно, что внутрикожные или подкожные инъекции АТФ вызывают значительную болевую реакцию как у животных, так и у людей [17]. В последующем в месте инъекции возможно развитие воспалительного процесса, интенсивность которого снижается на фоне антагонистов P2-рецепторов [18]. Попад в внеклеточное пространство, АТФ очень быстро разрушается путем последовательного дефосфорилирования (отщепления остатков фосфорной кислоты) до аденозина, для которого существует механизм обратного захвата в нервную клетку.

До недавнего времени, считалось, что источником внеклеточного АТФ, действующего на пуриновые рецепторы, являлись поврежденные клетки и везикулярное вы-

свобождение из нервных терминалей [19]. Теперь точно установлено, что существует секреция АТФ из здоровых клеток во время их механической деформации, растяжения при осмотическом отеке, при гипоксии и других раздражениях. Такое везикулярное высвобождение АТФ показано для эндотелиоцитов [20], эпителия уретры, остеобластов, фибробластов, астроцитов [21] и рассматривается в качестве одного из механизмов транспортировки АТФ.

Прямое интратекальное введение АТФ вызывает стойкую аллодинию посредством активации P2X2/3-рецепторов [22]. И наоборот, введение селективного антагониста P2X3-и P2X2/3-рецепторов существенно снижает клинические проявления невропатической боли у крыс [23].

Схожие данные были получены у животных с моделями невропатической боли после введения ингибиторов циклооксигеназы (ипуброфен и целекоксиб) [24] или прегабалина [25]. Указанные препараты не только снижали экспрессию P2X3-рецепторов в дорсальных ганглиях, но и устраняли гипералгезию.

В настоящее время антагонисты P2X3-рецепторов рассматриваются в качестве перспективных лекарственных средств для лечения мигрени, невропатической боли, хронических болевых синдромов [26–28]. Кроме участия P2X3- и P2X2/3-рецепторов, показана также важная роль и P2X4-рецепторов в патогенезе невропатической боли. Этот подтип рецепторов в большей степени экспрессируется в клетках микроглии, и интратекальное введение селективных антагонистов P2X4 рецепторов устраняет у мышей аллодинию при герпетической боли [29]. И наоборот, стимуляция экспрессии P2X4-рецепторов приводит к развитию аллодинии у здоровых крыс [30, 31].

P2X7-рецептор также принимает участие в развитии хронической боли и рассматривается в качестве мишени при терапии невропатических болевых синдромов [32, 33]. Например, системное введение селективных антагонистов P2X7-рецепторов А-438079 и А-740003 вызывало дозозависимое противоболевое действие на моделях невропатической боли [34, 35].

Известно, что повреждение и гибель клеток, инициирует выход во внеклеточную среду большого количества АТФ и других нуклеотидов, которые в свою очередь могут связываться со специфическими метаболитами P2Y-рецепторами. Доказано, что подтипы P2Y<sub>1,12,13</sub>-рецепторов чувствительны к АДФ, P2Y<sub>2,4</sub>-рецепторы чувствительны к УТФ и АТФ, P2Y<sub>6</sub>-рецептор чувствителен к УДФ и, наконец, P2Y<sub>14</sub>-рецептор взаимодействует с уридиновыми сахарами (такими как УДФ-глюкоза и УДФ-галактоза) [36]. Опубликованные в последнее время исследования указывают на важную роль P2Y-рецепторов в патогенезе хронической боли и обезболивания. Например, внутрибрюшинное введение крысам селективного агониста P2Y1-рецепторов оказывало антиноцицептивное действие и снижало выраженность аллодинии на модели невропатической боли [8]. Обратный эффект был получен на модели формалин индуцированной боли. Активация P2Y1-рецепторов приводила к увеличению болевого ответа, тогда как их торможение снижало боль [37].

Уридин является природным нуклеозидом, содержащим пиримидиновое основание – урацил и кольцо рибозы. Он участвует в биосинтезе нуклеиновых кислот и коферментов, имеет универсальное значение в живой природе, присутствует во всех тканях животного и растительного происхождения. Из уридина синтезируется УТФ, а затем цитидинтрифосфат, который при соединении с фосфатхолином образует фосфорсодержащие соединения холина или фосфолипиды головного мозга. Когда уридин не задействован в качестве молекулы для синтеза фосфолипидов, он действует подобно нейротрансмиттеру, связываясь с соответствующими рецепторами. Уридин является агонистом семейства P2-рецепторов, особенно подкласса P2Y. При этом фосфорилированный уридин обладает высоким сродством к рецепторам P2Y2 и в меньшей степени к P2Y4, P2Y6 и P2Y14 [38].

В организме уридин может синтезироваться из урацила с помощью реакции, катализируемой ферментом уридинфосфорилазой, а также при расщеплении РНК под действием рибонуклеаз и нуклеотидаз.

После приема внутрь уридин поглощается из кишечника посредством либо облегченной диффузии, либо специальных транспортировщиков уридина [39]. Уридин проникает через гематоэнцефалический барьер при помощи специальных переносчиков семейства SLC29 [40]. Пероральный прием уридина увеличивает уровень предшественников мозговых фосфолипидов у здоровых людей, в особенности фосфатидилэтаноламина.

Доказано, что введение уридина способствует синаптогенезу. Кормление животных комбинацией уридина, холина и жирных кислот омега-3 ускоряло рост синапсов [41], а у людей с болезнью Альцгеймера улучшало когнитивные функции [42].

Уридин способствует росту аксонов за счет активации синтеза фактора роста нервов, благодаря взаимодействию с P2Y2-рецепторами [43].

Введение нуклеотидов животным с травматическим повреждением периферических нервов статистически значимо влияет на рост и миелинизацию аксонов и, как следствие, увеличивает скорость проведения нервного импульса [44].

У больных с диабетической полиневропатией в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в груп-

пе, получавшей уридин, было отмечено значительное повышение скорости проведения нервных импульсов по сравнению с исходными показателями [45].

В клиническом исследовании [46] была доказана эффективность применения комбинации цитидин+уридин+витамин В12 при лечении невропатической боли. Высокая эффективность обезболивающего действия комбинации нуклеотидов и витамина В12 была также продемонстрирована в двойном слепом рандомизированном сравнительном исследовании у больных с компрессионными невропатиями вследствие травм и дегенеративных ортопедических изменений [47]. Авторы показали статистически значимое превосходство комбинации уридина, цитидина и витамина В12 по сравнению с группой контроля. Эффективность комплекса нейротропных витаминов подтверждена у пациентов с диабетической полиневропатией в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. Применение комплекса витаминов В1, В6 и В12 способствовало уменьшению боли и восстановлению чувствительности [48]. Сочетанное использование нейротропных витаминов и нуклеотидов также оказалось эффективным при лечении алкогольной полиневропатии [49]. В этом исследовании 303 больных в течение трёх недель получали внутрь пиридоксин, цитидин и уридин. У всех пациентов отмечалось уменьшение болевого синдрома, улучшение чувствительности и рефлексов.

Обезболивающее действие витаминов групп В связывают с торможением ноцицептивных нейронов в дорсальных рогах спинного мозга и в ядрах таламуса за счет стимуляции норадренергических и серотонинергических антиноцицептивных систем [50, 51].

Таким образом, представленные в обзоре данные свидетельствуют о том, что применение пиримидиновых нуклеотидов является одним из перспективных направлений при лечении острой и хронической боли. Противоболевая эффективность нуклеотидов может быть усилена добавлением нейротропных витаминов группы В. Доказанная клиническая эффективность и безопасность такой комбинации позволяет говорить о перспективности их использования в комплексной терапии болевых синдромов. Вместе с тем требуется дальнейшее детальное изучение функционирования пуринергической системы, чтобы обеспечивать целенаправленную и безопасную коррекцию многих жизненно важных функций.

## Список литературы

1. Magni G., Riccio D., Ceruti S. Tackling chronic pain and inflammation through the purinergic system. *Current Medicinal Chemistry*, 2018; 25, 32: 3830–3865.
2. Burnstock G., Sawynok J. ATP and adenosine receptors and pain. In P. Beaulieu, D. Lussier, F. Porreca, & A. H. Dickenson (Eds.), *Pharmacology of pain*. 2010: 303–326. Seattle: IASP Press.
3. Suzuki T., Obara Y., Moriya T. Functional interaction between purinergic receptors: effect of ligands for A2A and P2Y12 receptor on P2Y1 receptor function. *FEBS Lett.* 2011; 585 (24): 84–3978.
4. Fredholm B., Peleli M., Sobrevia L. et al. Pharmacological targeting of adenosine receptor signaling. *Mol Aspects Med.* 2017; 55: 4–8.
5. Gomes C. et al. Activation of microglial cells triggers a release of brain-derived neurotrophic factor including their proliferation in an adenosine A2A receptor-dependent manner: A2A receptor blockade prevents BDNF release and proliferation of microglia. *J Neuroinflammation.* 2013; 10: 16–19.

## References

1. Magni G., Riccio D., Ceruti S. Tackling chronic pain and inflammation through the purinergic system. *Current Medicinal Chemistry*, 2018; 25, 32: 3830–3865.
2. Burnstock G., Sawynok J. ATP and adenosine receptors and pain. In P. Beaulieu, D. Lussier, F. Porreca, & A. H. Dickenson (Eds.), *Pharmacology of pain*. 2010: 303–326. Seattle: IASP Press.
3. Suzuki T., Obara Y., Moriya T. Functional interaction between purinergic receptors: effect of ligands for A2A and P2Y12 receptor on P2Y1 receptor function. *FEBS Lett.* 2011; 585 (24): 84–3978.
4. Fredholm B., Peleli M., Sobrevia L. et al. Pharmacological targeting of adenosine receptor signaling. *Mol Aspects Med.* 2017; 55: 4–8.
5. Gomes C. et al. Activation of microglial cells triggers a release of brain-derived neurotrophic factor including their proliferation in an adenosine A2A receptor-dependent manner: A2A receptor blockade prevents BDNF release and proliferation of microglia. *J Neuroinflammation.* 2013; 10: 16–19.

6. Cheong S. et al. The A3 adenosine receptor as multi-faceted therapeutic target: pharmacology, medicinal chemistry, and in silico approaches. *Med. Res. Rev.* 2013; 33: 235–335.
7. Dickinson A.H.S., R.; Reeve A.J., Adenosine as a potential analgesic target in inflammatory and neuropathic pains. *CNS Drugs*, 2000; 13 (2): 77–85.
8. Ando R.D., Mehesz B., Gyires K., et al. A comparative analysis of the activity of ligands acting at P2X and P2Y receptor subtypes in models of neuropathic, acute and inflammatory pain. *British journal of pharmacology*, 2010; 159, (5): 1106–1117.
9. Hayashida M., Fukuda K., Fukunaga A., Clinical application of adenosine and ATP for pain control. *Journal of anesthesia*, 2005; 19 (3): 225–235.
10. Sawynok J., Adenosine receptor targets for pain. *Neuroscience*, 2016; 338: 1–18.
11. Janes K., Symons-Liguori A.M., Jacobson K.A., Salvemini D. Identification of A3 adenosine receptor agonists as novel non-narcotic analgesics. *British journal of pharmacology*, 2016; 173 (8): 1253–1267.
12. Little J.W., Ford A., Symons-Liguori A.M., et al. Endogenous adenosine A3 receptor activation selectively alleviates persistent pain states. *Brain*, 2015; 138 (Pt 1): 28–35.
13. Burnstock G. Purinergic Mechanisms and Pain. *Advances in Pharmacology*, 2016; (75): 91–137.
14. Giniatullin R., Nistri A., Desensitization properties of P2X3 receptors shaping pain signaling. *Frontiers in cellular neuroscience*, 2013; 7: 245.
15. Dunn P.M., Zhong Y., Burnstock G., P2X receptors in peripheral neurons. *Progress in neurobiology*, 2001; 65 (2): 107–134.
16. Nakatsuka T., Mena N., Ling J., Gu J.G., Depletion of substance P from rat primary sensory neurons by ATP, an implication of P2X receptor-mediated release of substance P. *Neuroscience*, 2001; 107 (2): 293–300.
17. Coutts A.A., Jorizzo J.L., Eady R.A.J. et al. Adenosine triphosphate-evoked vascular changes in human skin: mechanism of action. *Eur. J. Pharmacol.* 1981; 76: 391–401.
18. Ziganshin A.U. Роль рецепторов АТФ (P2-рецепторов) в нервной системе. *Неврологический вестник*. 2005; XXXVII (1–2): 45–53.
19. Pankratov Y., Lalo U., Verkhratsky A., North R.A. Vesicular release of ATP at central synapses. *Pflügers Arch.* 2006; 452(5): 589–97.
20. Burnstock G. Release of vasoactive substances from endothelial cells by shear stress and purinergic mechanosensory transduction. *Journal of Anatomy*, 1999; 194, 335–342.
21. Montana V., Malarkey E.B., Verderio C., et al. Vesicular transmitter release from astrocytes. *Glia*, 2006; 54, 700–715.
22. Nakagawa T., Wakamatsu K.; Zhang N., et al. Intrathecal administration of ATP produces long-lasting allodynia in rats: differential mechanisms in the phase of the induction and maintenance. *Neuroscience*, 2007; 147 (2): 445–455.
23. Cantin L.D., Bayrakdarian M., Buon C., et al. Discovery of P2X3 selective antagonists for the treatment of chronic pain. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 2012; 22 (7): 2565–2571.
24. Wang Y., Zhang X., Guo Q.L. et al. Cyclooxygenase inhibitors suppress the expression of P2X(3) receptors in the DRG and attenuate hyperalgesia following chronic constriction injury in rats. *Neuroscience letters*, 2010; 478 (2): 77–81.
25. Yu J., Fu P., Zhang Y., et al. Pregabalin alters nociceptive behavior and expression level of P2X3 receptor in the spinal dorsal horn in a rat model induced by chronic compression of the dorsal root ganglion. *Anatomical record*, 2013; 296 (12): 1907–1912.
26. Gever J.R., Rothschild S., Henningsen R., et al. AF-353, a novel, potent orally bioavailable P2X3/P2X2/3 receptor antagonist. *British Journal of Pharmacology*, 2010; 160: 1387–1398.
27. Ford A.P. In pursuit of P2X3 antagonists: Novel therapeutics for chronic pain and afferent sensitization. *Purinergic Signalling*, 2012; 8: 3–26.
28. Nair A., Simonetti M., Birsa N., et al. Familial hemiplegic migraine Cav2.1 channel mutation R192Q enhances ATP-gated P2X3 receptor activity of mouse sensory ganglion neurons mediating trigeminal pain. *Molecular Pain*, 2010; 6: 48.
29. Matsumura Y., Yamashita T., Sasaki A., et al. A novel P2X4 receptor-selective antagonist produces anti-allodynic effect in a mouse model of herpetic pain. *Scientific reports*, 2016; 6, 32461.
30. Inoue K., Tsuda M., Tozaki-Saitoh H. Modification of neuropathic pain sensation through microglial ATP receptor. *Purinergic Sig.* 2007; 3: 311–316.
31. Gum R.J., Wakefield B., Jarvis M.F. P2X receptor antagonists for pain management: examination of binding and physicochemical properties. *Purinergic Signal.* 2012 Feb; 8(Suppl 1): 41–56.
32. Alves L.A., Bezerra R.J., Faria R.X., et al. Physiological roles and potential therapeutic applications of the P2X7 receptor in inflammation and pain. *Molecules*, 2013; 18: 10953–10972.
33. Bhattacharya A., Neff R. A., Wickenden A.D. The physiology, pharmacology and future of P2X7 as an analgesic drug target: Hype or promise? *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2011; 12: 1698–1706.
34. Honore P., Donnelly-Roberts D., Namovic M.T., et al. A-740003 [N-(1-((cyanoimino)(5-quinolinylamino)methyl)amino)-2,2-dimethyl-
6. Cheong S. et al. The A3 adenosine receptor as multi-faceted therapeutic target: pharmacology, medicinal chemistry, and in silico approaches. *Med. Res. Rev.* 2013; 33: 235–335.
7. Dickinson A.H.S., R.; Reeve A.J., Adenosine as a potential analgesic target in inflammatory and neuropathic pains. *CNS Drugs*, 2000; 13 (2): 77–85.
8. Ando R.D., Mehesz B., Gyires K., et al. A comparative analysis of the activity of ligands acting at P2X and P2Y receptor subtypes in models of neuropathic, acute and inflammatory pain. *British journal of pharmacology*, 2010; 159, (5): 1106–1117.
9. Hayashida M., Fukuda K., Fukunaga A., Clinical application of adenosine and ATP for pain control. *Journal of anesthesia*, 2005; 19 (3): 225–235.
10. Sawynok J., Adenosine receptor targets for pain. *Neuroscience*, 2016; 338: 1–18.
11. Janes K., Symons-Liguori A.M., Jacobson K.A., Salvemini D. Identification of A3 adenosine receptor agonists as novel non-narcotic analgesics. *British journal of pharmacology*, 2016; 173 (8): 1253–1267.
12. Little J.W., Ford A., Symons-Liguori A.M., et al. Endogenous adenosine A3 receptor activation selectively alleviates persistent pain states. *Brain*, 2015; 138 (Pt 1): 28–35.
13. Burnstock G. Purinergic Mechanisms and Pain. *Advances in Pharmacology*, 2016; (75): 91–137.
14. Giniatullin R., Nistri A., Desensitization properties of P2X3 receptors shaping pain signaling. *Frontiers in cellular neuroscience*, 2013; 7: 245.
15. Dunn P.M., Zhong Y., Burnstock G., P2X receptors in peripheral neurons. *Progress in neurobiology*, 2001; 65 (2): 107–134.
16. Nakatsuka T., Mena N., Ling J., Gu J.G., Depletion of substance P from rat primary sensory neurons by ATP, an implication of P2X receptor-mediated release of substance P. *Neuroscience*, 2001; 107 (2): 293–300.
17. Coutts A.A., Jorizzo J.L., Eady R.A.J. et al. Adenosine triphosphate-evoked vascular changes in human skin: mechanism of action. *Eur. J. Pharmacol.* 1981; 76: 391–401.
18. Ziganshin A.U. The Role of ATP receptors (P2-receptors) in the nervous system. *Neurological Bulletin*. 2005; XXXVII (1–2): 45–53 (In Russ)
19. Pankratov Y., Lalo U., Verkhratsky A., North R.A. Vesicular release of ATP at central synapses. *Pflügers Arch.* 2006; 452(5): 589–97.
20. Burnstock G. Release of vasoactive substances from endothelial cells by shear stress and purinergic mechanosensory transduction. *Journal of Anatomy*, 1999; 194, 335–342.
21. Montana V., Malarkey E.B., Verderio C., et al. Vesicular transmitter release from astrocytes. *Glia*, 2006; 54, 700–715.
22. Nakagawa T., Wakamatsu K.; Zhang N., et al. Intrathecal administration of ATP produces long-lasting allodynia in rats: differential mechanisms in the phase of the induction and maintenance. *Neuroscience*, 2007; 147 (2): 445–455.
23. Cantin L.D., Bayrakdarian M., Buon C., et al. Discovery of P2X3 selective antagonists for the treatment of chronic pain. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 2012; 22 (7): 2565–2571.
24. Wang Y., Zhang X., Guo Q.L. et al. Cyclooxygenase inhibitors suppress the expression of P2X(3) receptors in the DRG and attenuate hyperalgesia following chronic constriction injury in rats. *Neuroscience letters*, 2010; 478 (2): 77–81.
25. Yu J., Fu P., Zhang Y., et al. Pregabalin alters nociceptive behavior and expression level of P2X3 receptor in the spinal dorsal horn in a rat model induced by chronic compression of the dorsal root ganglion. *Anatomical record*, 2013; 296 (12): 1907–1912.
26. Gever J.R., Rothschild S., Henningsen R., et al. AF-353, a novel, potent orally bioavailable P2X3/P2X2/3 receptor antagonist. *British Journal of Pharmacology*, 2010; 160: 1387–1398.
27. Ford A.P. In pursuit of P2X3 antagonists: Novel therapeutics for chronic pain and afferent sensitization. *Purinergic Signalling*, 2012; 8: 3–26.
28. Nair A., Simonetti M., Birsa N., et al. Familial hemiplegic migraine Cav2.1 channel mutation R192Q enhances ATP-gated P2X3 receptor activity of mouse sensory ganglion neurons mediating trigeminal pain. *Molecular Pain*, 2010; 6: 48.
29. Matsumura Y., Yamashita T., Sasaki A., et al. A novel P2X4 receptor-selective antagonist produces anti-allodynic effect in a mouse model of herpetic pain. *Scientific reports*, 2016; 6, 32461.
30. Inoue K., Tsuda M., Tozaki-Saitoh H. Modification of neuropathic pain sensation through microglial ATP receptor. *Purinergic Sig.* 2007; 3: 311–316.
31. Gum R.J., Wakefield B., Jarvis M.F. P2X receptor antagonists for pain management: examination of binding and physicochemical properties. *Purinergic Signal.* 2012 Feb; 8(Suppl 1): 41–56.
32. Alves L.A., Bezerra R.J., Faria R.X., et al. Physiological roles and potential therapeutic applications of the P2X7 receptor in inflammation and pain. *Molecules*, 2013; 18: 10953–10972.
33. Bhattacharya A., Neff R. A., Wickenden A.D. The physiology, pharmacology and future of P2X7 as an analgesic drug target: Hype or promise? *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2011; 12: 1698–1706.
34. Honore P., Donnelly-Roberts D., Namovic M.T., et al. A-740003 [N-(1-((cyanoimino)(5-quinolinylamino)methyl)amino)-2,2-dimethyl-



propyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)acetamide], a novel and selective P2X7 receptor antagonist, dose-dependently reduces neuropathic pain in the rat. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2006; 319: 1376–1385.

35. McGaraughty S., Chu K.L., Namovic M.T., et al. P2X7-related modulation of pathological nociception in rats. Neuroscience, 2007; 146: 1817–1828.

36. Abbracchio M.P., Burnstock G., Boeynaems J.M., et al. International Union of Pharmacology LVIII: update on the P2Y G protein-coupled nucleotide receptors: from molecular mechanisms and pathophysiology to therapy. Pharmacological reviews, 2006; 58 (3): 281–341.

37. Barragan-Iglesias P., Mendoza-Garcés L., Pineda-Farías J.B. et al. Participation of peripheral P2Y1, P2Y6 and P2Y11 receptors in formalin-induced inflammatory pain in rats. Pharmacology, biochemistry, and behavior, 2015; 128: 23–32.

38. Harden T.K., Sesma J.I., Fricks I.P., Lazarowski E.R. Signalling and pharmacological properties of the P2Y receptor. Harden TK, Signalling and pharmacological properties of the P2Y receptor. Acta Physiol (Oxf). 2010; 199(2): 149–60.

39. Pizzorno G., Cao D., Leffert J.J., et al. Homeostatic control of uridine and the role of uridine phosphorylase: a biological and clinical update. Biochim Biophys Acta. 2002; 1587(2–3): 133–44.

40. Baldwin S.A., Beal P.R., Yao S.Y., et al. The equilibrative nucleoside transporter family, SLC29. Pflugers Arch. 2004; 447(5): 735–43.

41. Harms K.J., Dunaevsky A. Dendritic spine plasticity: looking beyond development. Brain Res. 2007; 1184: 65–71.

42. Scheltens P., Twisk J.W., Blesa R., et al. The efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: a randomized, controlled, double-blind, parallel group, multi-centre, multi-country clinical trial. J Alzheimers Dis. 2012; 31(1): 225–36.

43. Neary J.T., RathboneM., Cattabeni F., et al. Trophic actions of extracellular nucleotides and nucleosides on glial and neuronal cells. Trends Neurosci. 1996, 19, Issue 1, 13–18.

44. Wattig B., Schalow G., Madauss M., et al. Acceleration of nerve and muscle regeneration by administration of nucleotides – electrophysiological and morphometrical investigations. Acta Histochem. Suppl. 1992; 42: 333–9.

45. Gallai V., Mazzotta G., Montesi S., et al. Effects of uridine in the treatment of diabetic neuropathy: an electrophysiological study. Acta Neurol Scand. 1999; 86: 3–7.

46. Lauretti G.C., Omals M., Pereira A.C. et al. Clinical evaluation of the analgesic effect of the cytidine-uridine-hydroxocobalamin complex as a co-adjuvant in the treatment of chronic neuropathic low back pain. Column. 2004. 3(2): 73–6.

47. Goldberg H., Mibielli M.A., Nunes C.P. et al. A double-blind, randomized, comparative study of the use of a combination of uridine triphosphate trisodium, cytidine monophosphate disodium, and hydroxocobalamin, versus isolated treatment with hydroxocobalamin, in patients presenting with compressive neuralgias. Journal of Pain Research 2017; 10: 397–404.

48. Ledermann H., Widey K.D. Behandlung der manifesten diabetischen polyneuropathie. Therapiewoche. 1989; 39: 1445–9.

49. Kretschmar C., Kaumeier S., Haase W. Medicamentous therapy of alcoholic polyneuropathy. Randomized double-blind study comparing 2 vitamin B preparations and a nucleotide preparation. Fortschr Med. 1996; 114: 32: 439–43.

50. Montiel-Ruiz R.M., González-Trujano M.E., Déciga-Campos M. Synergistic interactions between the antinociceptive effect of Rhodiola rosea extract and B vitamins in the mouse formalin test. Phytomedicine. 2013; 20(14): 1280–1287.

51. Franca D.S., Souza A.L., Almeida K.R., et al. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice. Eur J Pharmacol. 2001; 421: 157–164.

propyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)acetamide], a novel and selective P2X7 receptor antagonist, dose-dependently reduces neuropathic pain in the rat. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2006; 319: 1376–1385.

35. McGaraughty S., Chu K.L., Namovic M.T., et al. P2X7-related modulation of pathological nociception in rats. Neuroscience, 2007; 146: 1817–1828.

36. Abbracchio M.P., Burnstock G., Boeynaems J.M., et al. International Union of Pharmacology LVIII: update on the P2Y G protein-coupled nucleotide receptors: from molecular mechanisms and pathophysiology to therapy. Pharmacological reviews, 2006; 58 (3): 281–341.

37. Barragan-Iglesias P., Mendoza-Garcés L., Pineda-Farías J.B. et al. Participation of peripheral P2Y1, P2Y6 and P2Y11 receptors in formalin-induced inflammatory pain in rats. Pharmacology, biochemistry, and behavior, 2015; 128: 23–32.

38. Harden T.K., Sesma J.I., Fricks I.P., Lazarowski E.R. Signalling and pharmacological properties of the P2Y receptor. Harden TK, Signalling and pharmacological properties of the P2Y receptor. Acta Physiol (Oxf). 2010; 199(2): 149–60.

39. Pizzorno G., Cao D., Leffert J.J., et al. Homeostatic control of uridine and the role of uridine phosphorylase: a biological and clinical update. Biochim Biophys Acta. 2002; 1587(2–3): 133–44.

40. Baldwin S.A., Beal P.R., Yao S.Y., et al. The equilibrative nucleoside transporter family, SLC29. Pflugers Arch. 2004; 447(5): 735–43.

41. Harms K.J., Dunaevsky A. Dendritic spine plasticity: looking beyond development. Brain Res. 2007; 1184: 65–71.

42. Scheltens P., Twisk J.W., Blesa R., et al. The efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: a randomized, controlled, double-blind, parallel group, multi-centre, multi-country clinical trial. J Alzheimers Dis. 2012; 31(1): 225–36.

43. Neary J.T., RathboneM., Cattabeni F., et al. Trophic actions of extracellular nucleotides and nucleosides on glial and neuronal cells. Trends Neurosci. 1996, 19, Issue 1, 13–18.

44. Wattig B., Schalow G., Madauss M., et al. Acceleration of nerve and muscle regeneration by administration of nucleotides – electrophysiological and morphometrical investigations. Acta Histochem. Suppl. 1992; 42: 333–9.

45. Gallai V., Mazzotta G., Montesi S., et al. Effects of uridine in the treatment of diabetic neuropathy: an electrophysiological study. Acta Neurol Scand. 1999; 86: 3–7.

46. Lauretti G.C., Omals M., Pereira A.C. et al. Clinical evaluation of the analgesic effect of the cytidine-uridine-hydroxocobalamin complex as a co-adjuvant in the treatment of chronic neuropathic low back pain. Column. 2004. 3(2): 73–6.

47. Goldberg H., Mibielli M.A., Nunes C.P. et al. A double-blind, randomized, comparative study of the use of a combination of uridine triphosphate trisodium, cytidine monophosphate disodium, and hydroxocobalamin, versus isolated treatment with hydroxocobalamin, in patients presenting with compressive neuralgias. Journal of Pain Research 2017; 10: 397–404.

48. Ledermann H., Widey K.D. Behandlung der manifesten diabetischen polyneuropathie. Therapiewoche. 1989; 39: 1445–9.

49. Kretschmar C., Kaumeier S., Haase W. Medicamentous therapy of alcoholic polyneuropathy. Randomized double-blind study comparing 2 vitamin B preparations and a nucleotide preparation. Fortschr Med. 1996; 114: 32: 439–43.

50. Montiel-Ruiz R.M., González-Trujano M.E., Déciga-Campos M. Synergistic interactions between the antinociceptive effect of Rhodiola rosea extract and B vitamins in the mouse formalin test. Phytomedicine. 2013; 20(14): 1280–1287.

51. Franca D.S., Souza A.L., Almeida K.R., et al. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice. Eur J Pharmacol. 2001; 421: 157–164.

Поступила 17.01.2019

Received 17.01.2019

**Подробная информация о препарате «Нейроуридин» представлена в модуле на стр. 53**