

ОГЛЯДИ

УДК 577.352.4:[57.024+57.026]

P2X-рецептори як новітня перспективна фармакологічна мішень для лікування розладів центральної нервової системи

О.В. Єгорова, О.П. Максимюк

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ; e-mail: egorova@biph.kiev.ua

Представники підроддини пуринових рецепторів, зокрема P2X7 і P2X4, є ключовими у функціонуванні мозку в нормі та патології. Зміни їхніх властивостей або експресії можуть впливати на розвиток та прогресування захворювань центральної нервової системи. У цьому огляді проаналізовано та висвітлено значення P2X-рецепторів у певних патологіях, включаючи ішемію, епілепсію, COVID-19, а також деяких нейродегенеративних захворюваннях та психічних розладах. При застосуванні селективних антагоністів рецепторів, таких як JNJ-55308942, було показано, що P2X7-рецептор є одним із найпотужніших активаторів NLRP3-асоційованої інфламасоми, що підкреслює його роль у відповідних патологіях. Так само P2X4-рецептор, який має вищу чутливість до АТФ, ніж P2X7-рецептор, впливає на запальну відповідь після інсульту та має терапевтичний потенціал у низці неврологічних станів. В огляді коротко обговорюється зростаюча значимість P2X-рецепторів у виникненні та терапії нейродегенеративних захворювань, а саме: хвороби Альцгеймера, Паркінсона, Гантінгтона та бічний аміотрофічний склероз. Також існують докази, що P2X7-рецептори опосередковують запуск запальних процесів та нейроімунну відповідь у мозку, спричиняючи клінічну депресію, розлади аутичного спектра та інші. Дані останніх років переконливо вказують на важливе значення P2X-рецепторів у функціонуванні центральної нервової системи у нормі та патології. Вони стимулюють проведення подальших досліджень з пошуку нових терапевтичних стратегій для найпоширеніших патологій ЦНС.

Ключові слова: P2X-рецептори; розлади ЦНС; АТФ; мозок; нейрозапалення.

ВСТУП

Пуринорецептори підроддини P2X широко експресовані як у нейронах, так і в глії у різних ділянках мозку відіграючи важливу роль у нормальному функціонуванні та при патологіях мозку. Їхня значущість, особливо в контексті фармацевтичного прогресу, підкреслюється численними патентними заявками світових фармакологічних компаній-лідерів [1, 2], а також великою кількістю сучасних наукових досліджень [3, 4]. Підтип P2X7 став особливо перспективною мішенню для лікування різних захворювань центральної нервової системи (ЦНС), зок-

рема тих, що характеризуються запальними процесами. Однак потенційна важливість інших підтипів P2X-рецепторів у неврологічних захворюваннях не повинна знецінюватися. Зокрема, P2X4-рецептор відомий своєю високою чутливістю порівняно з P2X7 до аденозинтрифосфату (АТФ) також може мати терапевтичну цінність при розладах роботи мозку [5]. Подальші дослідження властивостей P2X-рецепторів допоможуть відкрити нові перспективи для розробки інноваційних стратегій лікування неврологічних захворювань. У нашому огляді ми коротко описали, що наразі відомо

© Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, 2024

© Видавець ВД "Академперіодика" НАН України, 2024

ISSN 2522-9028 *Фізіол. журн.*, 2024, Т. 70, № 3

відносно внеску цих рецепторів у патології ЦНС.

Роль P2X-рецепторів у запальних процесах

У нормальних умовах концентрація позаклітинного АТФ у тканинах знаходиться в наномолярному діапазоні [6]. Однак у стресовому стані, гіперзбудливості, ішемії та пошкодженні клітин вона значно зростає і спричиняє активацію P2X-рецепторів. У високих концентраціях позаклітинний АТФ активує P2X7-рецептори, котрі мають високий рівень експресії в клітинах мікроглії [6, 7], що призводить до активації ядерного транскрипційного фактора NF- κ B, і, як наслідок, сприяє підвищенню регуляції прозапальних цитокінів, інтерлейкіну 1 β (ІЛ-1 β) та ІЛ-18, а також білка кріопіріну (NLRP3). Було виявлено, що P2X7-рецептори є одним із найпотужніших активаторів NLRP3-асоційованої інфламасоми [7]. Остання запускає активацію каспази 1, яка викликає дозрівання ІЛ-1 β та ІЛ-18, і згодом збільшує вивільнення прозапальних цитокінів [7, 8]. Нещодавно на тваринних моделях нейрозапалення було показано, що інгібування P2X7-рецепторів селективним антагоністом JNJ-55308942 пригнічує його розвиток [8].

Ішемія та інсульт

Ішемія мозку викликає вивільнення АТФ, активуючи P2X-рецептори, які проводять вхідний катіонний струм у клітину. Однак, незважаючи на їх вищу чутливість до АТФ порівняно з P2X7-рецепторами [5], внесок P2X4-рецепторів у цьому контексті практично не визначений. Гостра ішемія сприяє підвищенню чутливості та кількості P2X4-рецепторів у мікроглії або інфільтруючих макрофагах [9]. Їх активація модулює запальну відповідь після інсульту [10]. Відповідно, потужний інгібітор запалення міноциклін знижує експресію P2X4-рецепторів, спричинену гіпоксією-ішемією [11]. Специфічне пригнічення P2X4-рецепторів чинить го-

стрий нейропротекторний ефект і призводить до значного зменшення об'єму інфаркту, але, з іншого боку, підвищує схильність до хронічної постінсультної депресивноподібної поведінки тварин внаслідок зниження експресії нейротрофічного фактора мозку [10]. Дані нещодавніх досліджень показують, що P2X4-рецептори відіграють ключову роль у стійкості до ішемічного ураження після оклюзії середньої мозкової артерії у мишей [12]. Блокування P2X4-рецепторів аналогом АТФ TNP-АТР (але не PPADS, котрий, певно пригнічує лише P2X1-3 та P2X5-7) у моделі неонатальної гіпоксії у шурів навпаки демонструє значний нейропротекторний ефект, який вказує на значення рецепторів в онтогенезі та відмінність функцій P2X-рецепторів залежно від віку та стадії розвитку [13].

Епілепсія

З'являється все більше доказів участі АТФ та P2X-рецепторів у виникненні та розвитку епілептичного статусу (ЕС) та епілепсії. У деяких дослідженнях показано, що позаклітинний АТФ підвищується під час ЕС та судом [14], проте це явище ще не досліджено повністю. У мишей, у яких відсутні P2X4-рецептори, пригнічується загибель нейронів після ЕС, незважаючи на те, що сама активність судом не змінюється [15]. Крім того, на кількох експериментальних моделях ЕС та гострих нападів було показано, що застосування антагоністів P2X7-рецепторів мало протисудомний вплив [16–18]. Їх вилучення та інгібування активності антитілами проти позаклітинного епітопу також пригнічують напади в каїнатній моделі епілепсії [16]. Після ЕС спостерігається значне збільшення P2X7- та P2X4-рецепторів у гіпокампі, зокрема, у гранулярних нейронах та мікроглії, натомість активність або кількість P2X2-рецепторів знижується [15, 16]. Усе більше даних вказує на те, що деякі з них відіграють ключову роль у виникненні судом та їх регуляції. Тому вони можуть бути потенційними мішенями для розробки

нових лікарських засобів, які сприятимуть контролю над епілептичними нападами.

COVID-19

Нещодавно було висловлено припущення, що вивільнення АТФ, індуковане вірусом SARS-CoV-2, має ключове значення у виникненні основних симптомів і ускладнень коронавірусної хвороби COVID-19 [19]. Численні дані свідчать про те, що це захворювання може мати серйозні наслідки для мозку в коротко- та довгостроковій перспективі [20]. Коронавірус ймовірно спричиняє низку симптомів, зокрема “brain fog” – стан, при якому погіршуються когнітивні функції, такі як пам’ять, концентрація, ясність мислення, а також здатність до прийняття рішень, депресію, сплутаність свідомості, інсульт тощо. Ангіотензинперетворювальний фермент 2 (ACE2), що належить до карбоксипептидаз і металопротеаз, сприяє взаємодії вірусу SARS-CoV-2 та клітин організму. ACE2 властива висока експресія на легеневих альвеолярних епітеліальних клітинах і ентероцитах тонкої кишки, а також він наявний у нейронах мозку, гліальних клітинах і мікроглії [21, 22]. Остання, як і макрофаги, мають високі рівні експресії P2X7-рецепторів, що призводить до виділення прозапальних цитокінів у відповідь на підвищений вміст АТФ. Нещодавно розглядалося, що інгібування ACE2 може стати потенційною мішенню для пригнічення інфекції COVID-19 та виявитися ефективним методом контролю розповсюдження цього захворювання.

Хвороба Альцгеймера

Деякі автори припускають, що АТФ бере участь у процесі запалення, властивому для хвороби Альцгеймера (ХА) [23, 24]. Інші вважають, що коли ця сполука витікає через пори клітинної мембрани, утворені розчинним β -амілоїдним білком ($A\beta$) [25], вона чинить вплив безпосередньо через P2X-рецептори [26]. Численні відомості вказують на те, що P2X7-рецептор має критичне значення у розвитку ХА та у посиленні нейронального

пошкодження, яке є однією з характерних ознак цієї хвороби. Його пригнічення зменшує пошкодження нейронів, викликане як активацією нейроімунної відповіді [27], так і продукуванням реактивних форм кисню [28]. Крім того, існують суперечливі дані щодо впливу цих рецепторів на активність α -секретази, котра розщеплює білок-попередник амілоїду до непатогенного білка α -амілоїду ($A\alpha$). Показано, що інгібування P2X7-рецепторів призводить до збільшення активності α -секретази через пригнічення глікоген-синтази-кінази 3 [29]. Однак інші наукові групи стверджують протилежне: стимуляція P2X7-рецептора може посилити активність α -секретази [30]. Було встановлено, що системне введення антагоніста P2X7-рецепторів кумасі діамантового блакитного сприяло зменшенню порушень просторової пам’яті та когнітивного дефіциту у мишей з модельованою ХА. [31]. Надмірна експресія P2X4-рецепторів у нейронах посилює токсичний ефект $A\beta$ 1-42, тоді як зменшення знижує клітинну смерть. Це свідчить, що такий підтип P2X-рецептора також сприяє загибелі нейрональних клітин, спричиненій дією $A\beta$ [32]. Недавні дослідження також вказують на те, що в мозку пацієнтів з ХА збільшується експресія P2X2-рецепторів, внаслідок чого зростає вміст $A\beta$ на клітинній моделі ХА [33]. Таким чином, P2X-рецептори є визначними потенційними мішенями при лікуванні ХА.

Хвороба Паркінсона

Причина та патогенез хвороби Паркінсона (ХП) залишаються незрозумілими. Показано, що 6-гідроксидопамін (нейротоксин, що широко використовується для індукції моделей ХП) збільшує вивільнення АТФ та його подальше перетворення в аденозин у позаклітинному просторі через збільшення експресії нуклеотидази в клітинах SH-SY5Y нейробластами людини [34]. Відомо, що інгібування P2X7-рецепторів має нейропротекторні та нейрогенеративні

впливи в різних моделях ХП внаслідок протизапальної дії, а також модуляції активації мікроглії та виділення цитокінів [35, 36]. Крім того, надмірна експресія P2X4-рецепторів підвищує регуляцію ІЛ-6 і посилює 6-гідроксидопамініндуковану дофамінергічну дегенерацію у щурів при моделюванні ХП [37]. У нещодавно опублікованій праці висловлене припущення, що активація P2X4-рецептора може пригнічувати нейрональну аутофагію через вплив на сигнальний шлях нейротрофічного фактора мозку та його рецептор TrkB, що призводить до пошкодження дофамінергічних нейронів у чорній субстанції та пригнічення P2X4-опосередкованої аутофагії [38]. Також було описано участь P2X1-рецепторів у патогенезі ХП [39, 40]. Отже, рецептори P2X7, P2X4 і P2X1 безумовно є цікавими об'єктами дослідження і можливими новими мішенями для лікування ХП.

Хвороба Гантінгтона

Нам вдалося знайти лише дві праці щодо ролі P2X-рецепторів у хворобі Гантінгтона (ХГ). Більш ранні дані вказують на те, що експресія P2X7-рецепторів суттєво збільшується у двох тваринних моделях ХГ, їхні пори мають підвищену проникність для Ca^{2+} , і, нарешті, інгібування кумасі діамантовим блакитним зменшує дефіцит рухової координації, кахексію та втрату нейронів [41]. Виявлено, що рівень експресії P2X7-рецептора є підвищеним у стріатумі померлих людей з ХГ. Також спостерігалися зміни у процесі сплайсингу цього рецептора, що свідчить про потенційні порушення його функціональності або регуляції при ХГ [42].

Бічний аміотрофічний склероз

Перші експериментальні дані щодо значення P2X-рецепторів при бічному аміотрофічному склерозі (БАС) продемонстрували значне підвищення експресії P2X7-рецепторів у активній мікроглії спинного мозку пацієнтів зі спорадичним БАС після смерті

[43]. Подібним чином підвищена імунореактивність відносно P2X7-рецепторів була виявлена на тваринній моделі сімейного БАС у трансгенних мишей лінії SOD1-G93A [44]. Тоді як підвищена імунореактивність P2X4-рецептора пов'язана з дегенерацією нейронів [45]. Крім того, показано, що алостеричний модулятор P2X4-рецепторів, івермектин, подовжив тривалість життя мишей лінії SOD1-G93A майже на 10% [46]. Роль P2X7-рецепторів у БАС багатогранна та включає різні механізми [47]. Водночас видалення гена P2X7 у таких мишей призвело до прискореного прогресування хвороби [48]. Фармакологічна блокада, що безпосередньо передувала появі симптомів, частково полегшувала втрату моторних нейронів і запалення [49]. Пізніше було показано, що P2X7-рецептор бере участь у патогенезі БАС через пряму модуляцію аутофагії, зокрема експресії компонента аутофагосоми LC3-II і рецептора аутофагії p62 у мікроглії мишей лінії SOD1-G93A [50]. Усі ці дані вказують на те, що P2X7-рецептори можуть бути однією з головних терапевтичних мішеней у стратегії лікування БАС.

Розсіяний склероз

Розсіяний склероз (РС) супроводжується хронічним запаленням, що викликає вивільнення АТФ в ушкоджених ділянках. Обидва рецептори P2X4 [51] і P2X7 [52] мають надмірну експресію в місцях уражень у людей з РС. Виявлені в останні роки генетичні мутації P2X-рецепторів підтверджують їх роль у РС. Рідкісний варіант P2X7-рецептора Arg307Gln в якому не формується пора каналу запобігає нейрозапаленню при РС [53]. Рідкісний гаплотип P2X7 Gly150Arg - P2X4 Tyr315Cys, який призводить до суттєвого пригнічення фагоцитозу, запропонований як фактор ризику виникнення РС [54]. Експериментальний аутоімунний енцефаломієліт (ЕАЕ) широко використовується як модель РС протягом багатьох десятиліть. Було показано, що при хронічному ЕАЕ у мишей,

інгібування P2X4-рецепторів TNP-АТР спричиняє загострення клінічних ознак, тоді як їх алостерична потенціація івермектином призводить до протилежного ефекту [55]. Блокування P2X7-рецепторів пригнічує демієлінізацію та пошкодження аксонів, зменшення гліозу та полегшення неврологічних симптомів при хронічному ЕАЕ [56]. Вищенаведене вказує на важливість P2X4- і P2X7-рецепторів у патологічних процесах, що пов'язані з РС.

Психічні розлади

З'являється все більше доказів ролі P2X-рецепторів у різних психічних розладах, включаючи великий депресивний розлад (ВДР), біполярний розлад (БР), шизофренію, тривогу та розлади аутичного спектра (РАС) [3, 57–59]. Для психічних захворювань, таких як ВДР, шизофренія та БР було постульовано, що активація P2X7-рецептора внаслідок вивільнення АТФ сприяє появі нейрозапалення [60, 61].

P2X2- і P2X7-рецептори важливі у формуванні депресивних розладів. Перші у медіальній префронтальній корі опосередковують антидепресивні ефекти АТФ [62], тоді як другі, активовані його синаптичним вивільненням, стимулюють гіперактивацію мікроглії та вироблення ІЛ-1 β , що спостерігається при депресивноподібній поведінці тварин [61]. Так само їх інгібування кумасі діамантовим блакитним, а також генетичне вилучення мало антидепресивний ефект [63]. Існує дуже мало даних про вплив P2X7-рецепторів на шизофренію. Нам вдалося знайти лише одне дослідження [64], в якому показано, що трициклічні антипсихотичні препарати, такі як прохлорперазин і трифлуоперазин, спричиняють алостеричне гальмування активності P2X7-рецептора людини. Можна припустити, що індуковане антипсихотиками інгібування P2X7-рецепторів сприятиме терапевтичній ефективності [65]. P2X-рецептори також залучені до БР: у тварин з модельованою манією, спричиненою

хронічним прийомом амфетаміну, фармакологічна блокада з використанням блокатора А-438079 та генетичне видалення P2X7-рецептора повністю усували підвищену рухову активність. Більше того, цей блокатор запобігав вивільненню прозапальних цитокінів ІЛ-1 β та туморнекротичного фактора, а також перекисному окисненню ліпідів у гіпокампі [60]. Роль P2X-рецепторів також була виявлена і у РАС. Вимкнення рецептора P2X4-рецепторів призводить до значного зниження чутливості та соціальної активності, відповідей на вокалізацію та вірогідного порушення здатності виділяти та фільтрувати відповідну інформацію з зовнішнього середовища. Це свідчить про те, що ці рецептори регулюють молекулярні механізми обробки інформації та сприйняття, а також соціокомунікативні функції [66]. На експериментальній моделі РАС було показано зниження експресії P2X7- і P2Y2-рецепторів. Тобто в умовах розвитку аутизму в організмі знижується їх кількість, що може бути спробою компенсувати або збалансувати дисфункцію, яка виникає в результаті хвороби [67].

ВИСНОВОК

Нині є очевидним, що пуринергічні P2X-рецептори, особливо підтипи P2X7 і P2X4, є новими перспективними фармакологічними цілями для лікування широкого спектра розладів ЦНС. Значний їх внесок у нейрозапальні процеси, ішемічне пошкодження головного мозку, епілепсію, патогенез різноманітних нейродегенеративних захворювань та у психічних станах підкреслює ключову позицію в патології ЦНС та вказує на те, що P2X-рецептори можуть бути об'єктом для розробки нових терапевтичних методів. Здатність рецепторів P2X7-рецепторів діяти як стрижень в активації інфламасоми NRLP3, спонукаючи до вивільнення прозапальних цитокінів, разом із чіткою, але взаємодоповнювальною критичною участю P2X4-рецепторів у модулюванні нейроімунних відповідей,

підкреслює складний баланс передачі АТФ-сигналів у мозку в нормі та при патології.

Виявлення того, що селективний антагонізм цих рецепторів може модулювати патологічні процеси та мати захисний вплив при багатьох моделях захворювання, підкреслює їх терапевтичні перспективи. Розуміння нюансів функції P2X-рецепторів у ЦНС, характеристика їх взаємодії з різними сигнальними шляхами та розмежування складних перехресних зв'язків між нейронами, глією та імунними відповідями в мозку важливі для повного використання цього потенціалу. Проте, на жаль, дослідження фізіологічної та патофізіологічної ролі цих рецепторів суттєво гальмується критично малою кількістю їх селективних високоафінних лігандів та певною кількістю невизначеностей у їх молекулярній структурі. Невтішно, що нині не існує жодного зареєстрованого управлінням з продовольства і медикаментів США (FDA) препарату, який спрямований на ці рецептори.

Цей огляд вказує на необхідність детальних досліджень і виявлення нових прогресивних стратегій для вивчення цих рецепторів. Використовуючи отримані знання, буде можливо розпочати роботу над створенням нових терапевтичних практик, які можуть значно змінити підхід до лікування розладів ЦНС. Це відкриває перспективи для поліпшення результатів лікування для пацієнтів, які страждають на цілий спектр захворювань ЦНС, а особливо тих, які супроводжуються запальними процесами.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

O. Iegorova, O. Maximyuk

P2X RECEPTORS AS A NOVEL PROMINENT PHARMACOLOGICAL TARGET FOR VARIOUS CNS DISORDERS

*Bogomoletz Institute of Physiology, Kyiv;
e-mail: egorova@biph.kiev.ua*

Purinergic P2X receptors, particularly P2X7 and P2X4, are pivotal in brain functioning and pathology, affecting various central nervous system diseases. This review delves into P2X receptors' roles in various pathologies, including ischemia, epilepsy, COVID-19, some neurodegenerative and psychiatric disorders. P2X7's involvement in neuroinflammatory processes through the activation of the NLRP3 inflammasome highlights its significant role in corresponding pathologies and their treatment, as seen in studies using selective receptor antagonists like JNJ-55308942. Similarly, P2X4 receptor, which has the higher sensitivity to ATP than P2X7, plays critical roles in the inflammatory response post-stroke and show therapeutic potential across a spectrum of neurological conditions. The emerging significance of P2X receptors in neurodegenerative diseases such as Alzheimer's, Parkinson's, Huntington's, and Amyotrophic Lateral Sclerosis, showcasing their influence on disease progression and potential as therapeutic targets is also briefly discussed. In psychiatric disorders, including major depressive disorder and autism spectrum disorders, P2X receptors contribute to pathology through mechanisms involving inflammation and neuroimmune response modulation. In summary, the recent data underscores the importance of P2X receptors in CNS health and disease, advocating for further exploration to uncover novel therapeutic strategies.

Key words: P2X receptors; CNS disorders; ATP; brain; neuroinflammation.

REFERENCES

1. Park JH, Kim YC. P2X7 receptor antagonists: a patent review (2010-2015). *Expert Opin Ther Pat.* 2017;27(3):257-67.
2. Pevarello P, Bovolenta S, Tarroni P, Za L, Severi E, Torino D, Vitalone R. P2X7 antagonists for CNS indications: recent patent disclosures. *Pharm Pat Anal.* 2017;6(2):61-76.
3. Andrejew R, Oliveira-Giacomelli A, Ribeiro DE, Glaser T, Arnaud-Sampaio VF, Lameu C, Ulrich H. The P2X7 Receptor: Central Hub of Brain Diseases. *Front Mol Neurosci.* 2020;13:124.
4. Pelegrin P. P2X7 receptor and the NLRP3 inflammasome: Partners in crime. *Biochem Pharmacol.* 2021;187:114385.
5. Illes P, Muller CE, Jacobson KA, Grutter T, Nicke A, Fountain SJ, Kennedy C, Schmalzing G, Jarvis MF, Stojilkovic SS, King BF, Di Virgilio F. Update of P2X receptor properties and their pharmacology: IUPHAR Review 30. *Br J Pharmacol.* 2021;178(3):489-514.
6. Falzoni S, Donvito G, Di Virgilio F. Detecting adenosine triphosphate in the pericellular space. *Interface Focus.*

- 2013;3(3):20120101.
7. He Y, Taylor N, Fourgeaud L, Bhattacharya A. The role of microglial P2X7: modulation of cell death and cytokine release. *J Neuroinflammat.* 2017;14(1):135.
 8. Bhattacharya A, Lord B, Grigoleit JS, He Y, Fraser I, Campbell SN, Taylor N, Aluisio L, O'Connor JC, Papp M, Chrovian C, Carruthers N, Lovenberg TW, Letavic MA. Neuropsychopharmacology of JNJ-55308942: evaluation of a clinical candidate targeting P2X7 ion channels in animal models of neuroinflammation and anhedonia. *Neuropsychopharmacology.* 2018;43(13):2586-96.
 9. Cheng RD, Ren JJ, Zhang YY, Ye XM. P2X4 receptors expressed on microglial cells in post-ischemic inflammation of brain ischemic injury. *Neurochem Int.* 2014;67:9-13.
 10. Verma R, Cronin CG, Hudobenko J, Venna VR, McCullough LD, Liang BT. Deletion of the P2X4 receptor is neuroprotective acutely, but induces a depressive phenotype during recovery from ischemic stroke. *Brain Behav Immun.* 2017;66:302-12.
 11. Wixey JA, Reinebrant HE, Carty ML, Buller KM. Delayed P2X4R expression after hypoxia-ischemia is associated with microglia in the immature rat brain. *J Neuroimmunol.* 2009;212(1-2):35-43.
 12. Ozaki T, Muramatsu R, Sasai M, Yamamoto M, Kubota Y, Fujinaka T, Yoshimine T, Yamashita T. The P2X4 receptor is required for neuroprotection via ischemic preconditioning. *Sci Rep.* 2016;6:25893.
 13. Xiao J, Huang Y, Li X, Li L, Yang T, Huang L, Yang L, Jiang H, Li H, Li F. TNP-ATP is beneficial for treatment of neonatal hypoxia-induced hypomyelination and cognitive decline. *Neurosci Bull.* 2016;32(1):99-107.
 14. Beamer E, Conte G, Engel T. ATP release during seizures - A critical evaluation of the evidence. *Brain Res Bull.* 2019;151:65-73.
 15. Ulmann L, Levavasseur F, Avignone E, Peyroutou R, Hirbec H, Audinat E, Rassendren F. Involvement of P2X4 receptors in hippocampal microglial activation after status epilepticus. *Glia.* 2013;61(8):1306-19.
 16. Engel T, Gomez-Villafuertes R, Tanaka K, Mesuret G, Sanz-Rodriguez A, Garcia-Huerta P, Miras-Portugal MT, Henshall DC, Diaz-Hernandez M. Seizure suppression and neuroprotection by targeting the purinergic P2X7 receptor during status epilepticus in mice. *FASEB J.* 2012;26(4):1616-28.
 17. Huang C, Chi XS, Li R, Hu X, Xu HX, Li JM, Zhou D. Inhibition of P2X7 receptor ameliorates nuclear factor-kappa b mediated neuroinflammation induced by status epilepticus in rat hippocampus. *J Mol Neurosci.* 2017;63(2):173-84.
 18. Rodriguez-Alvarez N, Jimenez-Mateos EM, Engel T, Quinlan S, Reschke CR, Conroy RM, Bhattacharya A, Boylan GB, Henshall DC. Effects of P2X7 receptor antagonists on hypoxia-induced neonatal seizures in mice. *Neuropharmacology.* 2017;116:351-63.
 19. Edwards C, Klekot O, Halugan L, Korchev Y. Follow Your Nose: A Key Clue to Understanding and Treating COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:747744.
 20. Maliha ST, Fatemi R, Araf Y. COVID-19 and the brain: understanding the pathogenesis and consequences of neurological damage. *Mol Biol Rep.* 2024;51(1):318.
 21. Lukiw WJ, Pogue A, Hill JM. SARS-CoV-2 Infectivity and Neurological Targets in the Brain. *Cell Mol Neurobiol.* 2022;42(1):217-24.
 22. Wan D, Du T, Hong W, Chen L, Que H, Lu S, Peng X. Neurological complications and infection mechanism of SARS-COV-2. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):406.
 23. Heppner FL, Ransohoff RM, Becher B. Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci.* 2015;16(6):358-72.
 24. McGeer PL, Rogers J, McGeer EG. Inflammation, antiinflammatory agents, and Alzheimer's disease: The last 22 years. *J Alzheimer Dis.* 2016;54(3):853-7.
 25. Tyshchenko YN, Lukyanetz EA. The role of beta-amyloid in norm and at alzheimer's disease. *Fiziol Zh.* 2020;66(6):88-96.
 26. Saez-Orellana F, Fuentes-Fuentes MC, Godoy PA, Silva-Grecchi T, Panes JD, Guzman L, Yevenes GE, Gavilan J, Egan TM, Aguayo LG, Fuentealba J. P2X receptor overexpression induced by soluble oligomers of amyloid beta peptide potentiates synaptic failure and neuronal dyshomeostasis in cellular models of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology.* 2018;128:366-78.
 27. Sanz JM, Chiozzi P, Ferrari D, Colaianni M, Idzko M, Falzoni S, Fellin R, Trabace L, Di Virgilio F. Activation of microglia by amyloid beta requires P2X7 receptor expression. *J Immunol.* 2009;182(7):4378-85.
 28. Lee HG, Won SM, Gwag BJ, Lee YB. Microglial P2X(7) receptor expression is accompanied by neuronal damage in the cerebral cortex of the APP^{swe}/PS1^{dE9} mouse model of Alzheimer's disease. *Exp Mol Med.* 2011;43(1):7-14.
 29. Diaz-Hernandez JI, Gomez-Villafuertes R, Leon-Otegui M, Hontecillas-Prieto L, Del Puerto A, Trejo JL, Lucas JJ, Garrido JJ, Gualix J, Miras-Portugal MT, Diaz-Hernandez M. In vivo P2X7 inhibition reduces amyloid plaques in Alzheimer's disease through GSK3beta and secretases. *Neurobiol Aging.* 2012;33(8):1816-28.
 30. Delarasse C, Auger R, Gonnord P, Fontaine B, Kanellopoulos JM. The purinergic receptor P2X7 triggers alpha-secretase-dependent processing of the amyloid precursor protein. *J Biol Chem.* 2011;286(4):2596-606.
 31. Chen X, Hu J, Jiang L, Xu S, Zheng B, Wang C, Zhang J, Wei X, Chang L, Wang Q. Brilliant Blue G improves cognition in an animal model of Alzheimer's disease and inhibits amyloid-beta-induced loss of filopodia and dendrite spines in hippocampal neurons. *Neuroscience.* 2014;279:94-101.
 32. Varma R, Chai Y, Troncoso J, Gu J, Xing H, Stojilkovic SS, Mattson MP, Haughey NJ. Amyloid-beta induces a caspase-mediated cleavage of P2X4 to promote purinotoxicity. *Neuromol Med.* 2009;11(2):63-75.

33. Godoy PA, Mennickent D, Cuchillo-Ibanez I, Ramirez-Molina O, Silva-Grecchi T, Panes-Fernandez J, Castro P, Saez-Valero J, Fuentealba J. Increased P2x2 receptors induced by amyloid-beta peptide participates in the neurotoxicity in alzheimer's disease. *Biomed Pharmacother.* 2021;142:111968.
34. Carmo M, Goncalves FQ, Canas PM, Oses JP, Fernandes FD, Duarte FV, Palmeira CM, Tome AR, Agostinho P, Andrade GM, Cunha RA. Enhanced ATP release and CD73-mediated adenosine formation sustain adenosine A(2A) receptor over-activation in a rat model of Parkinson's disease. *Br J Pharmacol.* 2019;176(18):3666-80.
35. Ferrazoli EG, de Souza HD, Nascimento IC, Oliveira-Giacomelli A, Schwindt TT, Britto LR, Ulrich H. Brilliant Blue G, but not fenofibrate, treatment reverts hemiparkinsonian behavior and restores dopamine levels in an animal model of Parkinson's disease. *Cell Transplant.* 2017;26(4):669-77.
36. Oliveira-Giacomelli A, C MA, de Souza HDN, Correa-Velloso J, de Jesus Santos AP, Baranova J, Ulrich H. P2Y6 and P2X7 receptor antagonism exerts neuroprotective/neuroregenerative effects in an animal model of Parkinson's disease. *Front Cell Neurosci.* 2019;13:476.
37. Ma J, Gao J, Niu M, Zhang X, Wang J, Xie A. P2X4R overexpression upregulates interleukin-6 and exacerbates 6-OHDA-induced dopaminergic degeneration in a rat model of PD. *Front Aging Neurosci.* 2020;12:580068.
38. Zhang X, Wang J, Gao JZ, Zhang XN, Dou KX, Shi WD, Xie AM. P2X4 receptor participates in autophagy regulation in Parkinson's disease. *Neural Regen Res.* 2021;16(12):2505-11.
39. Gan M, Moussaud S, Jiang P, McLean PJ. Extracellular ATP induces intracellular alpha-synuclein accumulation via P2X1 receptor-mediated lysosomal dysfunction. *Neurobiol Aging.* 2015;36(2):1209-20.
40. Navarro G, Borroto-Escuela DO, Fuxe K, Franco R. Purinergic signaling in Parkinson's disease. Relevance for treatment. *Neuropharmacology.* 2016;104:161-8.
41. Diaz-Hernandez M, Diez-Zaera M, Sanchez-Nogueiro J, Gomez-Villafuertes R, Canals JM, Alberch J, Miras-Portugal MT, Lucas JJ. Altered P2X7-receptor level and function in mouse models of Huntington's disease and therapeutic efficacy of antagonist administration. *FASEB J.* 2009;23(6):1893-906.
42. Olla I, Santos-Galindo M, Elorza A, Lucas JJ. P2X7 Receptor Upregulation in Huntington's Disease Brains. *Front Mol Neurosci.* 2020;13:567430.
43. Yiangou Y, Facer P, Durrenberger P, Chessell IP, Naylor A, Bountra C, Banati RR, Anand P. COX-2, CB2 and P2X7-immunoreactivities are increased in activated microglial cells/macrophages of multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis spinal cord. *BMC Neurol.* 2006;6:12.
44. D'Ambrosi N, Finocchi P, Apolloni S, Cozzolino M, Ferri A, Padovano V, Pietrini G, Carri MT, Volonte C. The proinflammatory action of microglial P2 receptors is enhanced in SOD1 models for amyotrophic lateral sclerosis. *J Immunol.* 2009;183(7):4648-56.
45. Casanovas A, Hernandez S, Tarabal O, Rossello J, Esquerda JE. Strong P2X4 purinergic receptor-like immunoreactivity is selectively associated with degenerating neurons in transgenic rodent models of amyotrophic lateral sclerosis. *J Comp Neurol.* 2008;506(1):75-92.
46. Andries M, Van Damme P, Robberecht W, Van Den Bosch L. Ivermectin inhibits AMPA receptor-mediated excitotoxicity in cultured motor neurons and extends the life span of a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Dis.* 2007;25(1):8-16.
47. Volonte C, Amadio S, Liguori F, Fabbriozio P. Duality of p2x7 receptor in amyotrophic lateral sclerosis. *Front Pharmacol.* 2020;11:1148.
48. Apolloni S, Amadio S, Montilli C, Volonte C, D'Ambrosi N. Ablation of P2X7 receptor exacerbates gliosis and motoneuron death in the SOD1-G93A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet.* 2013;22(20):4102-16.
49. Apolloni S, Amadio S, Parisi C, Matteucci A, Potenza RL, Armida M, Popoli P, D'Ambrosi N, Volonte C. Spinal cord pathology is ameliorated by P2X7 antagonism in a SOD1-mutant mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Dis Model Mech.* 2014;7(9):1101-9.
50. Fabbriozio P, Amadio S, Apolloni S, Volonte C. P2X7 receptor activation modulates autophagy in SOD1-G93A mouse microglia. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:249.
51. Vazquez-Villoldo N, Domercq M, Martin A, Llop J, Gomez-Vallejo V, Matute C. P2X4 receptors control the fate and survival of activated microglia. *Glia.* 2014;62(2):171-84.
52. Amadio S, Parisi C, Piras E, Fabbriozio P, Apolloni S, Montilli C, Luchetti S, Ruggieri S, Gasperini C, Laghi-Pasini F, Battistini L, Volonte C. Modulation of P2X7 Receptor during inflammation in multiple sclerosis. *Front Immunol.* 2017;8:1529.
53. Gu BJ, Field J, Dutertre S, Ou A, Kilpatrick TJ, Lechner-Scott J, et al. A rare P2X7 variant Arg307Gln with absent pore formation function protects against neuroinflammation in multiple sclerosis. *Hum Mol Genet.* 2015;24(19):5644-54.
54. Sadovnick AD, Gu BJ, Traboulsee AL, Bernales CQ, Encarnacion M, Yee IM, Criscuoli MG, Huang X, Ou A, Milligan CJ, Petrou S, Wiley JS, Vilarino-Guell C. Purinergic receptors P2RX4 and P2RX7 in familial multiple sclerosis. *Hum Mutat.* 2017;38(6):736-44.
55. Zabala A, Vazquez-Villoldo N, Rissiek B, Gejo J, Martin A, Palomino A, Perez-Samartin A, Pulagani KR, Lukowiak M, Capetillo-Zarate E, Llop J, Magnus T, Koch-Nolte F, Rassendren F, Matute C, Domercq M. P2X4 receptor controls microglia activation and favors remyelination in autoimmune encephalitis. *EMBO Mol Med.* 2018;10(8):e8743.
56. Lang PA, Merkler D, Funkner P, Shaabani N, Meryk A, Krings C, Barthuber C, Recher M, Bruck W, Haussinger D, Ohashi PS, Lang KS. Oxidized ATP inhibits T-cell-mediated autoimmunity. *Eur J Immunol.* 2010;40(9):2401-8.

57. Cheffer A, Castillo ARG, Correa-Velloso J, Goncalves MCB, Naaldijk Y, Nascimento IC, Burnstock G, Ulrich H. Purinergic system in psychiatric diseases. *Mol Psychiatr*. 2018;23(1):94-106.
58. Krugel U. Purinergic receptors in psychiatric disorders. *Neuropharmacology*. 2016;104:212-25.
59. Montilla A, Mata GP, Matute C, Domercq M. Contribution of P2X4 Receptors to CNS Function and Pathophysiology. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):5562.
60. Gubert C, Fries GR, Pfaffenseller B, Ferrari P, Coutinho-Silva R, Morrone FB, Kapczinski F, Battastini AMO. Role of P2X7 receptor in an animal model of mania induced by D-amphetamine. *Mol Neurobiol*. 2016;53(1):611-20.
61. Stokes L, Spencer SJ, Jenkins TA. Understanding the role of P2X7 in affective disorders-are glial cells the major players? *Front Cell Neurosci*. 2015;9:258.
62. Cao X, Li LP, Wang Q, Wu Q, Hu HH, Zhang M, Fang YY, Zhang J, Li SJ, Xiong WC, Yan HC, Gao YB, Liu JH, Li XW, Sun LR, Zeng YN, Zhu XH, Gao TM. Astrocyte-derived ATP modulates depressive-like behaviors. *Nat Med*. 2013;19(6):773-7.
63. Basso AM, Bratcher NA, Harris RR, Jarvis MF, Decker MW, Rueter LE. Behavioral profile of P2X7 receptor knockout mice in animal models of depression and anxiety: relevance for neuropsychiatric disorders. *Behav Brain Res*. 2009;198(1):83-90.
64. Hempel C, Norenberg W, Sobottka H, Urban N, Nicke A, Fischer W, Schaefer M. The phenothiazine-class antipsychotic drugs prochlorperazine and trifluoperazine are potent allosteric modulators of the human P2X7 receptor. *Neuropharmacology*. 2013;75:365-79.
65. Soderlund J, Schroder J, Nordin C, Samuelsson M, Walther-Jallow L, Karlsson H, Erhardt S, Engberg G. Activation of brain interleukin-1beta in schizophrenia. *Mol Psychiatr*. 2009;14(12):1069-71.
66. Wyatt LR, Godar SC, Khoja S, Jakowec MW, Alkana RL, Bortolato M, Davies DL. Sociocommunicative and sensorimotor impairments in male P2X4-deficient mice. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(10):1993-2002.
67. Naviaux RK, Zolkipli Z, Wang L, Nakayama T, Naviaux JC, Le TP, Schuchbauer MA, Rogac M, Tang Q, Dugan LL, Powell SB. Antipurinergic therapy corrects the autism-like features in the poly(IC) mouse model. *PLoS One*. 2013;8(3):e57380.

*Матеріал надійшов
до редакції 07.03.2024*