

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

УДК 617.7:612.398.195

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-1-11>

I. М. Михейцева <https://orcid.org/0000-0001-9155-6087>

Н. В. Сторожук <https://orcid.org/0009-0001-6815-0772>

М. Алобісі

ПУРИНОВІ МЕДІАТОРИ ЯК СИГНАЛЬНІ МОЛЕКУЛИ У ФІЗІОЛОГІЇ ТА ПАТОЛОГІЇ ОЧЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії імені В. П. Філатова
Національної академії медичних наук України», Одеса, Україна

УДК 617.7:612.398.195

I. М. Михейцева, Н. В. Сторожук, М. Алобісі

ПУРИНОВІ МЕДІАТОРИ ЯК СИГНАЛЬНІ МОЛЕКУЛИ У ФІЗІОЛОГІЇ ТА ПАТОЛОГІЇ ОЧЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії імені В. П. Філатова Національної академії медичних наук України», Одеса, Україна

Пуринова система, і аденозин як найяскравіший її представник, бере участь у регулюванні багатьох фізіологічних процесів в організмі. Порушення балансу в роботі цієї системи можуть бути ланками патогенезу різних очних патологій. Аденозин розглядається як потенційний засіб для корегування в очах процесів очної гідродинаміки, нейропротекції, протизапальної дії. Є складний взаємозв'язок аденозину з іншою регуляторною системою ренин-ангіотензиновою, що теж має локальне представництво в очах. Ці механізми долучені до формування таких очних хвороб, у разі яких має місце ендотеліальна дисфункція судин, а саме глаукома, діабетична ретинопатія, вікова макулярна дегенерація тощо. Метою цієї статті є аналіз даних світової літератури, які присвячені дослідженням участі пуринергічної системи у фізіологічних та патологічних процесах в очах, можливості розвитку нового напрямку медикаментозного лікування в офтальмології, особливо у разі глаукоми.

Ключові слова: пуринергічна система, аденозин, ренин-ангіотензинова система, тканини ока, глаукома.

UDC 617.7:612.398.195

I. M. Mikheyitseva, N. V. Storozhuk, M. Alobisi

PURINE MEDIATORS AS SIGNALING MOLECULES IN EYE PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY (LITERATURE REVIEW)

State Institution "The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine",
Odessa, Ukraine

Actuality. The purine system, and adenosine as its most prominent representative, is involved in the regulation of many physiological processes in the body. Balance disorders in the functioning of this system can be a part of the pathogenesis of various ocular pathologies. Adenosine is considered as a potential agent for correction of ocular hydrodynamics, neuroprotection, and anti-inflammatory effects in the eye. There is a complex relationship between adenosine and another regulatory system, the renin-angiotensin system, which also has local representation in the eyes. These mechanisms take part in the formation of eye diseases with endothelial vascular dysfunction, such as glaucoma, diabetic retinopathy, age-related macular degeneration, etc.

Purpose – analyze the world literature on the involvement of the purinergic system in physiological and pathological processes in the eye and the possibility of developing a new direction of drug treatment in ophthalmology, especially in glaucoma.

Materials and methods. The present article analyzes the scientometric databases of PubMed, Scopus, Web of Science, PMC free article, and Google Scholar from 1996 to 2024. A total of 41 studied sources were included, covering the world literature on the involvement of the purinergic system in physiological and pathological processes in the eye.

Research results. Literature data indicate that the adenosine system is one of the potential target systems for therapeutic approaches in glaucoma. The development of a new direction of drug treatment for glaucoma is possible due to the proven properties of purine mediators, especially for adenosine as a ubiquitous local modulator, particularly in the eye.

Keywords: purinergic system, adenosine, renin-angiotensin system, eye tissues, glaucoma.

Скорочення

АДФ – аденозиндифосфат

АТФ – аденозинтрифосфат

RGС – гангліозні клітини сітківки

ВОТ – внутрішньоочний тиск

РАС – ренин-ангіотензинова система

Вступ. Найважливішими пуриновими сигнальними молекулами в організмі є аденозин, аденозиндифосфат (АДФ) та аденозинтрифосфат (АТФ). Незважаючи на значну роль, яку відіграє пуринергічна система в регуляції діяльності внутрішніх органів, її участь у роботі ЦНС залишається предметом інтенсивного вивчення [1].

Аденозин присутній майже у всіх клітинах, залучений до багатьох біологічних процесів в організмі, включаючи біосинтез білка та клітинне дихання, також ця молекула має вазоділяторні властивості та спроможність до інгібування агрегації тромбоцитів [2].

© I. М. Михейцева, Н. В. Сторожук, М. Алобісі, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



Наявні свідчення щодо складного взаємозв'язку між аденозином та ангіотензином II, які важливі у разі хронічної гіпертензії. Результати дослідження [3] показують, що аденозин може регулювати звуження судин, яке опосередковане ангіотензином II, та потенційно сприяти регуляції артеріального тиску у разі ангіотензин II-залежної гіпертензії. Автори роботи виявили, що гостра стимуляція ангіотензином II значною мірою змінила судинний тонус у брижовій артерії, який залежить від аденозинових рецепторів.

Мета – проаналізувати світову літературу щодо участі пуринергічної системи у фізіологічних і патологічних процесах в очі та можливості розвитку нового напрямку медикаментозного лікування в офтальмології, особливо у разі глаукоми.

Матеріали та методи. У статті проаналізовано наукометричні бази даних PubMed, Scopus, Web of Science, PMC free article та Google Scholar за період з 1996 по 2024 роки. Всього було включено 41 досліджене джерело, що охоплює світову літературу з питань участі пуринергічної системи у фізіологічних і патологічних процесах в очі.

Результати. Дані літератури свідчать, що аденозинова система є однією з потенційних систем-мішеней для терапевтичних підходів у разі глаукоми. Розвиток нового напрямку медикаментозного лікування глаукоми можливий завдяки доведенню властивостям пуринових медіаторів, особливо аденозину як повсюдного локального модулятора, зокрема в очі.

Метаболізм пуринів – аденозинових нуклеозидів – відповідно до досліджень останніх років може бути залучений до важливих функцій в очах, зокрема у сітківці.

Аденозин та аденозинтрифосфат – найважливіші пуринові медіатори. При цьому саме АТФ відносять до класичного нейромедіатора. Тоді як аденозин є ключовою ендogenous молекулою, яка регулює функцію тканин шляхом активації чотирьох сполучених з G-білком аденозинових рецепторів: A_1 , A_{2A} , A_{2B} , A_3 . Клітини імунної системи експресують ці рецептори і реагують на модуляторні ефекти аденозину у середовищі запалення [4]. Було показано, що АТФ і аденозин є важливими сигнальними молекулами, які беруть участь у ремоделюванні судин, функціях сітківки та нервово-судинному з'єднанні в очах ссавців. Пуринергічна регуляція відіграє суттєву роль у розвитку багатьох патологічних станів. Найвагомішою молекулою цього процесу є позаклітинний аденозинтрифосфат (АТФ). Однак механізми регуляції пуринергічної передачі сигналів в очі не досить вивчені [5; 6]. Відомо, що аномально підвищена експресія АТФ є поширеним явищем у разі багатьох ретинопатій.

Поблизу кровоносних судин сітківки є велика кількість ектонуклеотидаз АТФ, які класифікуються на три основні типи: ектонуклеотид-трифосфатдифосфогідролаза 1 (ENTPD1/CD39), ектонуклеотид-трифосфатдифосфогідролаза 2 (ENTPD2) та екто-5'нуклеотидаза (NT5E/CD73). Таким чином, CD39 – це позаклітинний фермент, що кодується ENTPD1, який гідролізує АТФ до аденозиндифосфату (АДФ) та аденозину, співпрацюючи із CD73. А CD39 сітківки в основному виробляються мікроглією та ендотеліальними клітинами [7].

Попередні дані свідчать, що запобігання транспорту та метаболізму ендogenous аденозину в присутності інгібіторів нуклеозидного транспортера (NB/TI та дипіридамолу) або аденозиндезамінази (EHNA) зменшує гіперемію сітківки, відновлення після ішемії та спонтанну або викликану світлом активність нейрональних клітин сітківки [8; 9]. Аденозин накопичується в позаклітинному просторі у відповідь на метаболічний стрес і травматизацію клітин. Цей метаболіт вивільняється переважно через рівноважні нуклеозидні транспортери [4]. Було встановлено в експериментальних дослідженнях на трансгенних мишах, що підвищений внутрішньоклітинний метаболічний кліренс аденозину в очах впливає на циркадні ритми, що проявляється зниженням повільнохвильової активності після депривації сну [10].

Гангліозні клітини сітківки (RGC) є спеціалізованими проєкційними нейронами, які передають велику кількість візуальної інформації від сітківки до мозку. Точна причина руйнування RGC і пошкодження зорового нерву у разі глаукоми до кінця не з'ясована. Виживання і функціонування RGC значною мірою залежить від вільної енергії, переважно аденозинтрифосфату. Енергетичний метаболізм у RGC значно більш активний ніж в інших клітинах сітківки, тому ці нейрони є більш вразливими до енергетичної недостатності [11]. Субклітинні компоненти RGC значно відрізняються за структурою, функціями та позаклітинним середовищем. Потреби в енергії та розподіл кожного компонента також різні, про що свідчить нерівномірний розподіл мітохондрій і АТФ. Шлях внутрішньоклітинного пуринового циклу може бути особливо важливим для гангліозних клітин сітківки через їхню участь у циклі АТФ і високу потребу в енергії [12]. Дійсно, ці клітини здатні накопичувати [3H] – аденозин, введений внутрішньовенно [6], і є особливо чутливими до індукованого світлом впливу аденозину [13].

Позаклітинний АТФ діє на P2-пуринорецептори, включаючи ліганд-керовані іонні канали (P2X1–7) та метаботропні G-білок-зв'язані пуринергічні рецептори (P2Y1, 2, 4, 6, 11–14) [14; 15; 16], тоді як аденозин діє на P₁G-білок-зв'язані рецептори. У сітківці виявлено експресію декількох рецепторів P₁ і P₂ [17; 18].

Нещодавно стало відомо, що аденозин та його рецептори можуть грати роль у модуляції внутрішньочного тиску (ВОТ), що само по собі відбиває потенційну роль цього метаболіту в лікуванні глаукоми. Активація A_{1AR} зменшує опір відтоку та знижує внутрішньочний тиск. Антагоністи рецепторів A_3 запобігають індукованій аденозином активації Cl-каналів у непігментованих клітинах війкового епітелію, тим самим знижуючи ВОТ. Агоністи A_1 і A_{2A} можуть зменшити опір судин і збільшити приплив крові до сітківки та диска зорового нерву. Агоністи A_1 та антагоністи A_{2A} можуть покращити відновлення функції сітківки після ішемічних інсультів. Аденозин діє на рецептори A_3 і зменшує підвищення рівня кальцію та загибель гангліозних клітин сітківки, пов'язану з активацією рецепторів P2X7 [13; 14]. Відомо, що зоровий нерв є вразливим до пошкодження внаслідок оксидативного стресу та мітохондріальної дисфункції.

Аденозин модулює функцію RGC та забезпечує загальний нейропротекторний ефект через A_{1R} [19]. Діючи на A_{3R} , аденозин інгібує P2X7-індуковане підвищення рівня кальцію та апоптоз RGC [20]. В ізольованих RGC щурів аденозин (10 і 100 мкМ) значно зменшував глутамат-індукований приплив кальцію, який блокувався антагоністом A_{1R} 8-циклопентил-1,3-дипропілксантином (DPCPX) [21].

Концентрація аденозину у камерній волозі у разі очної гіпертензії збільшується у 2,5 рази, що підкреслює значну кореляцію з BOT [13]. Цей вплив аденозину на BOT є видовоспецифічним. Доведено для кроликів, мишей та мавп, що агоністи аденозину A_1 знижували BOT шляхом як зменшення притоку водянистої вологи, так і збільшення відтоку [22].

Аденозин є сильним протизапальним агентом, що діє на 4 рецептори, пов'язані з G-білком. Було виявлено, що місцеве застосування аденозину для лікування ран кінцівок у лабораторних тварин, які страждають на цукровий діабет, істотно прискорює загоєння тканин. Місцеве застосування аденозину у людини нині проходить клінічні випробування. Аденозин у сітківці також має протизапальні властивості [23; 24]. Крім того, стимуляція A_{2A} і A_{2B} рецепторів сприяє виробленню матриксу фібробластами шкіри, що є важливим етапом відновлення тканин [4; 25]. Варто зазначити, що у мишей з дефіцитом A_{2A} -рецепторів не утворюється грануляційна тканина, що вказує на те, що ендогенний аденозин відіграє центральну роль у загоєнні ран [26].

Хоча клітинна реакція на аденозин сильно залежить від концентрації аденозину на поверхні клітини, деякі інші фактори також визначають природу аденозину, наприклад, щільність рецепторів і функція внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, пов'язаних з рецепторами аденозину, є важливим визначальним фактором впливу на клітини. Підвищений рівень аденозину в місцях запалення може захищати від пошкодження клітин шляхом активації $A_{2A}R$, інгібування індукованого гіпоксією та ліпополісахаридом вивільнення TNF- α (фактор некрозу пухлини) з мікроглії та інгібування мікрогліозу [15; 27; 28]. Канабідіол, протизапальна молекула, запобігає поглиннанню аденозину і згодом активує аденозин $A_{2A}R$ для пригнічення активації мікроглії сітківки [29]. З огляду на внесок нейрозапалення в патофізіологію дегенерації сітківки лікування спрямоване на прозапальний АТФ та імуносупресивний аденозин і його рецептори, має велике значення для лікування захворювань сітківки, пов'язаних зі сліпотою [30]. Нещодавнє визнання ролі аденозину в регулюванні імунної та запальної систем імовірно призведе до потенційного використання препаратів на основі аденозинових рецепторів у лікуванні інфекційних, аутоімунних, ішемічних та дегенеративних захворювань, включаючи офтальмологічні. Крім того, потенційні препарати, які міститимуть аденозин, можуть бути ефективними щодо глаукоми, маючи в очах гіпотензивну та нейропротекторну властивості.

Оскільки аденозин це сигнальна молекула, яка стоюється також реакції клітин на стресові події, тому ішемія в тканинах ока може викликати швидке зростання в цих тканинах вмісту цього нуклеозиду [31].

Наявний складний взаємозв'язок аденозину з ренин-ангіотензиною системою (РАС). Результати дослідження на хворих з есенціальною гіпертензією передбачають, що аденозин може активувати вироблення ангіотензину II у коронарному кровообігу у пацієнтів [32]. Також доведено вплив аденозину у регуляції роботи скорочувальної функції ниркових каналців [33; 34].

Також аденозин спроможний викликати вивільнення реніну в моделях *in vitro* за допомогою активації його рецепторів A_2 . Роботою Virdis et al. 1999 доведено, що саме у пацієнтів з есенціальною гіпертензією, але не у нормотоніків, внутрішньокоронарна інфузія аденозину викликає збільшення активного реніну та ангіотензину II у коронарному кровообігу [32]. Блокування цих метаболічних наслідків може бути досягнуто внутрішньокоронарним введенням інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) – беназепрілу.

Але відомо, що РАС є не тільки ендокринною, але і складною аутокринною системою, і в очах також присутня своя РАС. Вважається, що механізми зміни РАС долучені до патогенезу таких очних хвороб, за яких має місце ендотеліальна дисфункція судин, а саме глаукома, діабетична ретинопатія, вікова макулярна дегенерація [33–40].

З клінічної точки зору блокатори ангіотензинперетворюючого ферменту та рецептор ангіотензину II типу 1 (AT1R) можуть сприятливо впливати у разі очних захворювань, пов'язаних з ендотеліальною дисфункцією. Наприклад, у разі діабетичної ретинопатії було показано, що ангіотензини II типу, окисний стрес та запалення відіграють важливу патофізіологічну роль [41]. Отже, роль РАС у разі цих захворювань заслуговує на подальше вивчення.

Висновки. Таким чином, дані літератури свідчать, що аденозинова система є однією з потенційних цільових систем для терапевтичних підходів у разі глаукоми. Розвиток нового напрямку медикаментозного лікування щодо глаукоми можливий завдяки доведеним властивостям пуринових медіаторів, особливо актуально це для аденозину як повсюдного місцевого модулятора, зокрема в очах. Він регулює різні фізіологічні та патологічні функції шляхом стимуляції чотирьох мембранних рецепторів (A_1 , A_{2A} , A_{2B} та A_3), а активація або блокування цих рецепторів модулює утворення водянистої вологи, можливість відтоку, транспорт іонів у клітинах трабекулярної мережі та клітинах циліарного епітелію, забезпечуючи регулювання BOT, функції сітківки та кровотоку, а також протекцію її нейронів у разі глаукоми. Крім аденозинової, іншою таргерною системою для лікування різних, особливо дегенеративних, патологій ока є локальна система РАС, яка пов'язана з пуриною сигнальною системою багатоступінчастими метаболічними ланками і потребує детального вивчення. Осмислення їх метаболічних взаємозв'язків та дослідження можливостей впливу на ці системи терапевтичними засобами відкриє нові можливості медикаментозного лікування складних патологій ока, включаючи глаукому.

ЛІТЕРАТУРА

- Huang Z, Xie N, Illes P, et al. From purines to purinergic signalling: molecular functions and human diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2021; 6(1):162. doi: 10.1038/s41392-021-00553-z.
- Zimmermann H. Extracellular ATP and other nucleotides-ubiquitous triggers of intercellular messenger release. *Purinergic Signal*. 2016; 12(1):25–57. doi: 10.1007/s11302-015-9483-2.
- Yadav VR, Nayeem MA, Tilley SL, Mustafa SJ. Angiotensin II stimulation alters vasomotor response to adenosine in mouse mesenteric artery: role for A1 and A2B adenosine receptors. *Br J Pharmacol*. 2015; 172(20):4959–69. doi: 10.1111/bph.13265.
- Safarzadeh E, Jadidi-Niaragh F, Motallebnezhad M, Yousefi M. The role of adenosine and adenosine receptors in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Inflamm Res*. 2016; 65(7):511–20. doi: 10.1007/s00011-016-0936-z.
- Zeiner J, Loukovaara S, Losenkova K, et al. Soluble and membrane-bound adenylate kinase and nucleotidases augment ATP-mediated inflammation in diabetic retinopathy eyes with vitreous hemorrhage. *J Mol Med (Berl)*. 2019; 97(3):341–354. doi: 10.1007/s00109-018-01734-0.
- Losenkova K, Takeda A, Ragauskas S, et al. CD73 controls ocular adenosine levels and protects retina from light-induced phototoxicity. *Cell Mol Life Sci*. 2022; 79(3):152. doi: 10.1007/s00018-022-04187-4.
- Fu X, Feng S, Qin H, Yan L, Zheng C, Yao K. Microglia: The breakthrough to treat neovascularization and repair blood-retinal barrier in retinopathy. *Front Mol Neurosci*. 2023; 16:1100254. doi: 10.3389/fnmol.2023.1100254.
- Goebel CP, Song YS, Zaitoun IS, et al. Adenosine Receptors Expression in Human Retina and Choroid with Age-related Macular Degeneration. *J Ophthalmic Vis Res*. 2023; 18(1):51–59. doi: 10.18502/jovr.v18i1.12725.
- Marín-Castejón A, Marco-Bonilla M, Terencio MC, et al. Adenosine A_{2B} receptor agonist improves epidermal barrier integrity in a murine model of epidermal hyperplasia. *Biomed Pharmacother*. 2024; 173:116401. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116401.
- Jagannath A, Varga N, Dallmann R, et al. Adenosine integrates light and sleep signalling for the regulation of circadian timing in mice. *Nat Commun*. 2021; 12(1):2113. doi: 10.1038/s41467-021-22179-z.
- Ito YA, Di Polo A. Mitochondrial dynamics, transport, and quality control: A bottleneck for retinal ganglion cell viability in optic neuropathies. *Mitochondrion*. 2017; 36:186–192. doi: 10.1016/j.mito.2017.08.014.
- Zhu DY, Cringle SJ, Balaratnasingam C, et al. Retinal ganglion cells: Energetics, compartmentation, axonal transport, cytoskeletons and vulnerability. *Prog Retin Eye Res*. 2013; 36:217–46. doi: 10.1016/j.preteyeres.2013.07.001.
- Zhong Y, Yang Z, Huang WC, Luo X. Adenosine, adenosine receptors and glaucoma: an updated overview. *Biochim Biophys Acta*. 2013; 1830(4):2882–90. doi: 10.1016/j.bbagen.2013.01.005.
- Shen WC, Huang BQ, Yang J. Regulatory mechanisms of retinal ganglion cell death in normal tension glaucoma and potential therapies. *Neural Regen Res*. 2023; 18(1):87–93. doi: 10.4103/1673-5374.344831.
- Jacobson KA, Delicado EG, Gachet C, et al. Update of P2Y receptor pharmacology: IUPHAR Review 27. *Br J Pharmacol*. 2020; 177(11):2413–2433. doi: 10.1111/bph.15005.
- Illes P, Müller CE, Jacobson KA, et al. Update of P2X receptor properties and their pharmacology: IUPHAR Review 30. *Br J Pharmacol*. 2021; 178(3):489–514. doi: 10.1111/bph.15299.
- Santiago AR, Madeira MH, Boia R, Aires ID, Rodrigues-Neves AC, Santos PF, Ambrósio AF. Keep an eye on adenosine: Its role in retinal inflammation. *Pharmacol Ther*. 2020; 210:107513. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107513.
- Ventura ALM, Dos Santos-Rodrigues A, Mitchell CH, Faillace MP. Purinergic signaling in the retina: From development to disease. *Brain Res Bull*. 2019; 151:92–108. doi: 10.1016/j.brainresbull.2018.10.016.
- Lu LJ, Tsai JC, Liu J. Novel Pharmacologic Candidates for Treatment of Primary Open-Angle Glaucoma. *Yale J Biol Med*. 2017; 90(1):111–118. PMID: 28356898; PMCID: PMC5369028.
- Boia R, Salinas-Navarro M, Gallego-Ortega A, et al. Activation of adenosine A₃ receptor protects retinal ganglion cells from degeneration induced by ocular hypertension. *Cell Death Dis*. 2020; 11(5):401. doi: 10.1038/s41419-020-2593-y.
- Chen X, Sun X, Ge Y, Zhou X, Chen JF. Targeting adenosine A_{2A} receptors for early intervention of retinopathy of prematurity. *Purinergic Signal*. 2024 Feb 8. doi: 10.1007/s11302-024-09986-x.
- Andrés-Guerrero V, García-Feijoo J, Konstas AG. Targeting Schlemm's Canal in the Medical Therapy of Glaucoma: Current and Future Considerations. *Adv Ther*. 2017; 34(5):1049–1069. doi: 10.1007/s12325-017-0513-z.
- Aires ID, Boia R, Rodrigues-Neves AC, et al. Blockade of microglial adenosine A_{2A} receptor suppresses elevated pressure-induced inflammation, oxidative stress, and cell death in retinal cells. *Glia*. 2019; 67(5):896–914. doi: 10.1002/glia.23579.
- Aires ID, Madeira MH, Boia R, et al. Intravitreal injection of adenosine A_{2A} receptor antagonist reduces neuroinflammation, vascular leakage and cell death in the retina of diabetic mice. *Sci Rep*. 2019; 9(1):17207. doi: 10.1038/s41598-019-53627-y.
- Chan ES, Fernandez P, Merchant AA, et al. Adenosine A_{2A} receptors in diffuse dermal fibrosis: pathogenic role in human dermal fibroblasts and in a murine model of scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2006; 54(8):2632–42. doi: 10.1002/art.21974.
- Zhong DJ, Zhang Y, Zhang S, et al. Adenosine A_{2A} receptor antagonism protects against hyperoxia-induced retinal vascular loss via cellular proliferation. *FASEB J*. 2021; 35(9):e21842. doi: 10.1096/fj.202100414RR.
- Ibrahim AS, El-Shishtawy MM, Zhang W, Caldwell RB, Liou GI. A(2A) adenosine receptor (A(2A)AR) as a therapeutic target in diabetic retinopathy. *Am J Pathol*. 2011; 178(5):2136–45. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.01.018.
- Wang Y, Chen S, Shi W, et al. Targeted Affinity Purification and Mechanism of Action of Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Inhibitory Peptides from Sea Cucumber Gonads. *Mar Drugs*. 2024; 22(2):90. doi: 10.3390/md22020090.
- Zhou R, Zhang S, Gu X, et al. Adenosine A_{2A} receptor antagonists act at the hyperoxic phase to confer protection against retinopathy. *Mol Med*. 2018; 24(1):41. doi: 10.1186/s10020-018-0038-1.
- Ye SS, Tang Y, Song JT. ATP and Adenosine in the Retina and Retinal Diseases. *Front Pharmacol*. 2021; 12:654445. doi: 10.3389/fphar.2021.654445.

31. Fisher O, Benson RA, Imray CH. The clinical application of purine nucleosides as biomarkers of tissue Ischemia and hypoxia in humans *in vivo*. *Biomark Med*. 2019; 13(11):953–965. doi: 10.2217/bmm-2019-0049.
32. Viridis A, Ghiadoni L, Marzilli M, et al. Adenosine causes the release of active renin and angiotensin II in the coronary circulation of patients with essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33(6):1677–84. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00078-9.
33. Persson AE, Lai EY, Gao X, Carlström M, Patzak A. Interactions between adenosine, angiotensin II and nitric oxide on the afferent arteriole influence sensitivity of the tubuloglomerular feedback. *Front Physiol*. 2013; 4:187. doi: 10.3389/fphys.2013.00187.
34. Gomes CP, Leão-Ferreira LR, Pinheiro AA, Gomes-Quintana E, Wengert M, Lopes AG, Caruso-Neves C. Crosstalk between the signaling pathways triggered by angiotensin II and adenosine in the renal proximal tubules: implications for modulation of Na(+)-ATPase activity. *Peptides*. 2008; 29(11):2033–8. doi: 10.1016/j.peptides.2008.07.004.
35. Mirabito Colafella KM, Bovée DM, Danser AHJ. The renin-angiotensin-aldosterone system and its therapeutic targets. *Exp Eye Res*. 2019; 186:107680. doi: 10.1016/j.exer.2019.05.020.
36. Nath M, Chandra P, Halder N, et al. Involvement of Renin-Angiotensin System in Retinopathy of Prematurity – A Possible Target for Therapeutic Intervention. *PLoS One*. 2016; 11(12):e0168809. doi: 10.1371/journal.pone.0168809.
37. Semba K, Namekata K, Guo X, Harada C, Harada T, Mitamura Y. Renin-angiotensin system regulates neurodegeneration in a mouse model of normal tension glaucoma. *Cell Death Dis*. 2014; 5(7):e1333. doi: 10.1038/cddis.2014.296.
38. Nagai N, Kawashima H, Toda E, et al. Renin-angiotensin system impairs macrophage lipid metabolism to promote age-related macular degeneration in mouse models. *Commun Biol*. 2020; 3(1):767. doi: 10.1038/s42003-020-01483-2.
39. Gericke A, Mann C, Zadeh JK, et al. Elevated Intraocular Pressure Causes Abnormal Reactivity of Mouse Retinal Arterioles. *Oxid Med Cell Longev*. 2019; 2019:9736047. doi: 10.1155/2019/9736047.
40. Holappa M, Vapaatalo H, Vaajanen A. Local ocular renin-angiotensin-aldosterone system: any connection with intraocular pressure? A comprehensive review. *Ann Med*. 2020; 52(5):191–206. doi: 10.1080/07853890.2020.1758341.
41. Birk M, Baum E, Zadeh JK, et al. Angiotensin II Induces Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction in Mouse Ophthalmic Arteries via Involvement of AT1 Receptors and NOX2. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10(8):1238. doi: 10.3390/antiox10081238.

Надійшла до редакції 08.10.2024 р.

Прийнята до друку 27.03.2025 р.

Електронна адреса для листування iradocira@gmail.com