

РОЛЬ АДЕНОЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПОДТИПА А2А В ВОСПАЛЕНИИ

Аннотация. Известно, что аденозиновые рецепторы широко распределены в разных органах и тканях нашего организма, в том числе в нервной и сердечно-сосудистой системах, а их активация ассоциирована как с про-, так и противовоспалительным эффектами. В обзоре проанализированы современные источники литературы, свидетельствующие о роли аденозиновых рецепторов подтипа А2А в развитии воспалительных процессов при нервных и сердечно-сосудистых заболеваниях.

Ключевые слова: аденозиновые А2А-рецепторы, воспаление, заболевания нервной системы, сердечно-сосудистые заболевания

ORIGINAL ARTICLE

Elena A. Muzyko^{1✉}, **Valentina N. Perfilova**²

^{1,2} Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

² Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia

¹ ✉ muzyko.elena@mail.ru, ² vnperfilova@mail.ru

ROLE OF A2A SUBTYPE ADENOSINE RECEPTORS IN THE INFLAMMATION

Abstract. Adenosine receptors are widely distributed in various organs and tissues of our body, including the nervous and cardiovascular systems. Adenosine receptors activation is associated with both proinflammatory and antiinflammatory effects. Modern literature sources indicating the role of adenosine receptors of the A2A subtype in the development of inflammatory processes in nervous and cardiovascular diseases including cerebral ischemia, damage to the blood-brain barrier, encephalomyelitis, ischemic heart disease, atherosclerosis, myocardial infarction, chronic heart disease failure were analyzed in this review.

Keywords: adenosine A2A receptors, inflammation, diseases of the nervous system, cardiovascular diseases

Аденозиновые рецепторы в значительной степени распространены в органах и тканях организма млекопитающих. Их активация или инактивация приводят к изменению внутриклеточной передачи сигнала, таким образом осуществляется контроль функционирования различных типов клеток, что играет важную роль в обеспечении физиологических процессов организма. В то же время известно, что при модуляции работы или изменении количества аденозиновых рецепторов отмечается интенсификация воспалительных процессов, сопровождающих большинство заболеваний нервной и сердечно-сосудистой систем. В этой связи аденозиновые рецепторы выступают в качестве потенциальных мишеней для терапии множества патологических состояний: ишемических повреждений моз-

га и сердца, нейродегенеративных болезней, атеросклероза и т. д.

Аденозиновые рецепторы: классификация, строение, функции. Аденозиновые рецепторы включают четыре подтипа – А1, А2А, А2В и А3. Все они являются метаботропными, сопряженными с G-белками, модулируют активность аденилатциклазы: А2А и А2В стимулируют, А1 и А3 ингибируют ее. А1 и А2А считаются высокоафинными рецепторами, а А2В и А3 – низкоафинными. Все четыре подтипа рецепторов имеют общую структуру: каждый обладает внеклеточным NH₂- и внутриклеточным COOH-доменами, а также коровым доменом, который семь раз пересекает плазматическую мембрану (ТМ 1-7), каждая спираль состоит из 20–27 аминокислот и соединяется с другой тремя внутри-

(IL1, IL2 и IL3) и тремя внеклеточными (EL1, EL2 и EL3) петлями [1].

Все четыре подтипа аденозиновых рецепторов кодируются разными генами, они широко распространены, так что аденозин контролирует функции практически каждого органа и ткани. Активация A1-рецепторов вызывает антидепрессивный, седативный, антиноцицептивный, противосудорожный эффекты, вазодилатацию периферических сосудов, угнетение моторики желудочно-кишечного тракта и влияет на метаболизм. Относительно A2A- и A2B-рецепторов существуют разноречивые данные, свидетельствующие как о про- так и противовоспалительных эффектах [2]. Взаимодействуя с A2A-рецепторами аденозин подавляет агрегацию тромбоцитов и ослабляет экспрессию тканевого фактора на эндотелиальных клетках. Кроме того, не исключается возможность использования агонистов A2A-рецепторов в лечении некоторых заболеваний ЦНС [3], а A2B-рецепторов – в качестве средств терапии ишемической болезни сердца. Подтип A3-рецепторов связан с церебро- и кардиопротекцией, а также, при его избирательной активации, с модуляцией клеточного роста. С другой стороны, его ингибирование селективными антагонистами потенциально полезно при лечении патологических состояний, включая глаукому, воспалительные заболевания и рак [4]. Все четыре подтипа аденозиновых рецепторов – A1, A2A, A2B и A3 регулируют сократимость миокарда, частоту сердечных сокращений и проводимость, адренергические влияния, тонус коронарных сосудов, клеточный стресс [5].

Внутриклеточные пути передачи сигнала аденозинового рецептора A2A подтипа. Аденозиновый рецептор A2A связан с Gs-белком, который состоит из α -, β - и γ -субъединиц. При активации рецептора α -субъединица приобретает сродство к ГТФ, что приводит к диссоциации комплекса и взаимодействию α -субъединицы с ферментом аденилатциклазой, которая катализирует реакцию превращения АТФ и циклический АМФ. Последний присоединяется к регуляторным субъединицам протеинкиназы A, вызывая ее диссоциацию. Активированная протеинкиназа A фосфорилирует транскрипционный фактор CREB (cAMP response element-binding protein) по остатку серина, что индуцирует экспрессию различных генов. Кроме того, фосфорилированный CREB участвует в модуляции воспаления посредством ингибирования универсаль-

ного фактора транскрипции, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) [6].

Следует отметить, что аденозиновый рецептор A2A участвует в регуляции деятельности митоген-активируемой протеинкиназы MAPK (mitogen-activated protein kinase) [7]. В раковых клетках трансдукция сигнала через A2A-рецептор осуществляется посредством активации фосфолипазы C и протеинкиназы C- δ . Последняя фосфорилирует киназы ERK (extracellular signal-regulated kinase), JNK (c-Jun N-terminal kinases) и AKT (serine/threonine-protein kinase), тем самым влияя на пролиферацию клеток [8].

К C-концевому домену названного рецептора также могут присоединяться различные вспомогательные белки – D2-дофаминовые рецепторы, α -актинин, открыватель сайта связывания нуклеотидов фактора ADP-рибозилирования ARNO (guanine nucleotide exchange factor for ADP-ribosylation factor), убиквитинспецифическая протеаза типа 4 и транслин-ассоциированный белок X [7]. Наличие или отсутствие этих факторов у аденозинового рецептора A2A может быть причиной формирования противоположно направленных эффектов при его активации.

Известно, что активация A2AR ассоциирована с противовоспалительным действием аденозина. Данный тип рецепторов является преобладающим в лимфоцитах и участвует в регуляции их функционирования. Связывание агониста с A2A-рецептором активирует Gs-белок, в результате чего увеличивается продукция цАМФ. Активация протеинкиназы A опосредует регуляцию выработки цитокинов в Т-хелперах. Показано, что в Th1-клетках снижается продукция IL-2, TNF- α и IFN- γ , однако уровень IL-4 и IL-5 почти не изменяется, в NK-клетках отмечается подавление выработки IFN- γ [9].

Исследования *in vivo* показывают, что стимуляция A2A-рецептора приводит к замедлению развития наивных Т-лимфоцитов в Th1- и Th2-клетки [10]. В антигенпрезентирующих макрофагах и дендритных клетках активация этого подтипа аденозиновых рецепторов ассоциирована с уменьшением секреции провоспалительных TNF- α и IL-12 и увеличением высвобождения противовоспалительного IL-10 [9].

Роль аденозиновых A2A-рецепторов в воспалении при заболеваниях нервной системы. Аденозиновые A2A-рецепторы, широко

представленные в головном мозге, играют немаловажную роль в регуляции выраженности иммунной реакции при патологических состояниях.

Ишемия головного мозга сопровождается воспалением, которое обусловлено активацией клеток микроглии. Последние отвечают на повреждение продукцией цитокинов TNF- α , IL-1 β и хемокинов. Медиаторы воспаления и окислительный стресс ассоциированы с эндотелиальной экспрессией молекул клеточной адгезии, изменением проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и лейкоцитарной инфильтрацией нервной ткани [11]. Активация A2A-рецепторов может способствовать ограничению нейровоспаления и повреждения тканей при ишемии головного мозга. В исследовании I. G. Ко и соавт. (2021) показано, что в условиях церебральной ишемии агонист A2A-рецепторов – полидезоксирибонуклеотид (PDRN) – подавлял образование TNF- α , IL-1 β в крови, гиппокампе и базолатеральной миндалине песчанок, что приводило к улучшению когнитивных функций животных. Авторы выявили, что противовоспалительный и нейропротекторный эффект при воздействии PDRN на рецепторы A2A обусловлен инактивацией сигнальных белков пути MAPK, которая регулирует экспрессию провоспалительных цитокинов и факторов апоптоза во время инсульта. Также отмечалось увеличение концентрации цАМФ и фосфорилированного белка p-CREB [12].

В то же время A. Melani и соавт. (2009) сообщали о том, что инактивация A2A-рецепторов оказывает положительное влияние при терапии ишемического повреждения нервной ткани [13]. Однако в более позднем обзоре авторами были проанализированы данные ряда исследований по этой проблеме и высказано утверждение о том, что положительный эффект антагонистов и агонистов рецепторов A2A следует тщательно анализировать и оценивать в зависимости от времени после ишемии, поскольку первые обеспечивают защиту посредством ограничения эксайтотоксичности, в то время как A2A-агонисты – замедляют лимфоидную инфильтрацию вещества головного мозга [14].

В экспериментальном исследовании J. Ingwersen и соавт. (2016) у мышей с моделированным аутоиммунным энцефаломиелитом, лечение агонистом A2A-рецептора – соединением CGS21680 – приводило к ингибированию миелин-специфической пролиферации Т-клеток

ex vivo и облегчало течение болезни, в то время как применение того же агониста после начала заболевания усугубляло прогрессирование заболевания. Кроме того, у мышей, нокаутных по A2A-рецепторам (A2AR^{-/-}), наблюдалась более быстрая и тяжелая клиническая картина болезни, которая сопровождалась увеличением количества IFN- γ , IL-17- и GM-CSF-продуцирующих CD4⁺ Т-хелперных лимфоцитов и интенсификацией воспалительного поражения тканей. *In vitro* активация A2A-рецепторов ограничивала фагоцитоз миелина макрофагами и клетками микроглии, а также миграцию последних наряду с CD4⁺ Т-клетками под действием хемотаксических факторов [15]. Данные, полученные в похожем исследовании Y. Liu и соавт. (2016), согласуются с вышеописанными результатами. Авторы полагают, что подобный противовоспалительный эффект может быть обусловлен увеличением внутриклеточной концентрации Ca²⁺ в лимфоцитах мышей и связанной с ним модуляцией иммунного ответа [16].

В условиях хронического недосыпания было показано, что A2A-рецептор может играть решающую роль в ограничении дисфункции ГЭБ, вероятно, за счет прямой регуляции проницаемости эндотелиальных клеток головного мозга или через механизм, который включает глиоз с последующим воспалением и повышением проницаемости ГЭБ.

Соединение SCH58261, являющееся селективным агонистом A2A-рецептора, способствовало восстановлению уровня клаудина-5, окклюдина, белка плотных контактов 1 ZO-1 (zonula occludens protein 1) в коре, гиппокампе и базальных ядрах, а также подавлению избыточной экспрессии маркеров нейровоспаления – ионизированной кальций-связывающей адаптерной молекулы 1 Iba-1 (ionized calcium-binding adapter molecule 1) и глиофибрилярного кислого протеина GFAP (glial fibrillary acidic protein) – у крыс с 10-дневной депривацией сна [17].

A2A-рецепторы активируются во фронтальной коре и гиппокампе при болезни Альцгеймера. *In vitro* антагонисты рецептора ограничивают нейротоксичность и синаптотоксичность, вызванную нерастворимым β -амилоидом [18], тогда как агонисты увеличивают его продукцию [19].

Участие аденозиновых A2A-рецепторов в воспалительных процессах при сердечно-сосудистых заболеваниях. Воспалительные процессы играют значительную роль в патогенезе

развития и прогрессирования заболеваний сердечно-сосудистой системы: ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, атеросклероза и др. Наличие A2A-рецепторов в сердце и сосудах, а также регуляторная функция в отношении иммунного ответа на повреждение позволяет предполагать возможность их участия в контроле воспаления при сердечно-сосудистых заболеваниях.

В этой связи показано, что при ишемической болезни сердца (ИБС) активация A2A-рецепторов способствует улучшению коронарного кровообращения и подавлению воспалительных процессов, в то время как инактивация сопровождается вазоконстрикцией, снижением оксигенации миокарда, агрегацией тромбоцитов, усилением иммунного ответа и воспалением. Последнее ассоциировано с развитием атеросклероза, приводящего к ишемии миокарда и гипоксии тканей, что создает порочный круг, усугубляющий протекание ИБС [20].

Возможно, подавление воспалительных процессов при активации подтипа A2A-рецептора связано с ингибированием высвобождения провоспалительных цитокинов. В исследовании P. Dehaegh и соавт. (2020) установлено, что у пациентов с ИБС количество A2A-рецепторов на мононуклеарных клетках периферической крови, которые продуцируют большое количество провоспалительных факторов, было значительно ниже, чем в контрольной группе. Авторы связывают это с высоким уровнем гомоцистеина и его ингибирующим влиянием на продукцию A2A-рецепторов [21]. Низкая экспрессия их на мононуклеарных клетках периферической крови также отмечается при кардиогенном шоке [22].

Любое повреждение стенки сосуда, в том числе при атеросклерозе, приводит к локальному воспалению, которое может быть связано с функционированием A2A-рецепторов. В исследовании H. Wang и соавт. (2009) выявлено, что дефицит A2AR в совокупности с недостатком апопротеина E (ApoE) у мышей, нокаутных по генам этих белков, ассоциирован с увеличением массы тела, гиперхолестеринемией, повышенной активностью провоспалительных цитокинов – в синусах аорты у животных A2AR-/ApoE-/- уровень мРНК IL-1 β , IL-6 был статистически значимо больше, чем у мышей A2AR+/+ ApoE-/- . Однако у первых также наблюдалось увеличение мРНК противовоспалительного IL-10, а количество макрофагов и пенистых клеток

в зонах атеросклеротического поражения было меньше, чем у животных контрольной группы. Авторы связывают данное явление с тем, что на ранней стадии атеросклероза отмечается интенсификация апоптоза иммунных клеток вследствие гиперактивности MAPK.

В экспериментальном исследовании M. E. Reichelt и соавт. (2013) оценивали роль A2A-рецепторов в формировании сердечно-сосудистых осложнений при воспалении, вызванном липополисахаридом (ЛПС). У мышей, нокаутных по названным рецепторам, ЛПС-ассоциированный воспалительный процесс приводил к увеличению активности сывороточного тропонина I в кардиомиоцитах, причем его показатель почти в 3 раза превышал таковой у животных дикого типа через 24 часа после действия ЛПС. Полученные данные коррелировали со снижением в плазме содержания IL-2, способствующего воспалению за счет пролиферации и дифференцировки T-, B- и NK-клеток, а также имеет решающее значение в развитии и поддержании регуляторных T-клеток, их иммуносупрессивной функции, и увеличением концентрации IL-5, участвующего в дифференцировке активированных B-клеток, пролиферации, дифференцировке и высвобождении эозинофилов [23].

Выявлено, что при инфаркте миокарда у собак внутривенное введение селективного агониста A2A-рецепторов ATL-146e уменьшало размер зоны поражения сердечной мышцы [(16,7 \pm 3,7) % против (33,3 \pm 6,2) %, $p < 0,05$] и ее инфильтрацию нейтрофилами [(30 \pm 7) клеток против (88 \pm 16) клеток, $p < 0,002$] по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует об ограничении воспалительного процесса при участии названных рецепторов [24].

Кроме того, существуют данные о том, что активация A2A-рецептора на иммунных клетках предположительно снижает высвобождение цитокинов, способствующих прогрессированию хронической сердечной недостаточности (ХСН). Агонист рецепторов CGS-21680 способствовал уменьшению продукции TNF- α в мононуклеарных клетках периферической крови пациентов с ХСН, в то время как антагонист ZM-241385 отменял этот эффект [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, аденозиновые A2A-рецепторы служат важным эндогенным регулятором воспаления и повреждения тканей при расстрой-

ствах нервной и сердечно-сосудистой систем. Однако активация рецепторов может оказывать как про-, так и противовоспалительный эффект в зависимости от того, на каких клетках они расположены, от наличия или отсутствия на A2A-рецепторах дополнительных белков. Изучение молекулярных механизмов передачи сигнала A2A подтипа рецепторов аденозина и их регуляции позволит сформировать новый научно-обоснованный терапевтический подход для лечения нервных и сердечно-сосудистых заболеваний.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. GPCRs as therapeutic targets: a view on adenosine receptors structure and functions, and molecular modeling support / D. Dal Ben, C. Lambertucci, S. Vittori [et al.] // *Journal of the Iranian Chemical Society*. 2005. No. 2(3). P. 176–188.
2. Feoktistov I., Biaggioni I. Role of adenosine A(2B) receptors in inflammation // *Adv Pharmacol*. 2011. No. 61. P. 115–144. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385526-8.00005-9>.
3. 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 / C. Gomes, R. Ferreira, J. George [et al.] // *J. Neuroinflammation*. 2013. No. 10. P. 16–19. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-10-16>.
4. The A3 adenosine receptor as multi-faceted therapeutic target: pharmacology, medicinal chemistry, and in silico approaches / S. Cheong, S. Federico, G. Venkatesan [et al.] // *Med. Res. Rev.* 2013. No. 33. P. 235–335. <https://doi.org/10.1002/med.20254>.
5. Cardiovascular adenosine receptors: expression, actions and interactions / J. P. Headrick, K. J. Ashton, R. B. Rosemeyer [et al.] // *Pharmacol. Ther.* 2013. No. 140(1). P. 92–111. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.06.002>.
6. Adenosine A2A receptor as a potential drug target – current status and future perspectives / O. H. A. Al-Attaqchi, M. Attimarad, K. N. Venugopala [et al.] // *Current Pharmaceutical Design*. 2019. No. 25. P. 2716–2740. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190716113444>.
7. Adenosine receptor antagonists: translating medicinal chemistry and pharmacology into clinical utility / P. G. Baraldi, M. A. Tabrizi, S. Gessi [et al.] // *Chem. Rev.* 2008. No. 108. P. 238–263. <https://doi.org/10.1021/cr0682195>.
8. Inhibition of A2A adenosine receptor signaling in Cancer cells proliferation by the novel antagonist TP455. / S. Gessi, S. Bencivenni, E. Battistello [et al.] // *Front. Pharmacol.* 2017. No. 8. P. 888. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00888>.
9. Linden J., Cekic C. Regulation of lymphocyte function by adenosine // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012. No. 32(9). P. 2097–2103. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.226837>.
10. Adenosine A2A receptor activation inhibits T helper 1 and T helper 2 cell development and effector function / B. Csóka, L. Himer, Z. Selmeczy [et al.] // *FASEB J.* 2008. No. 22(10). P. 3491–3499. <https://doi.org/10.1096/fj.08-107458>.
11. Adenosine A2A receptors modulate acute injury and neuroinflammation in brain ischemia / F. Pedata, A. M. Pugliese, E. Coppi [et al.] // *Mediators Inflamm.* 2014. P. 805198. <https://doi.org/10.1155/2014/805198>.
12. Adenosine A2A receptor agonist polydeoxyribonucleotide ameliorates short-term memory impairment by suppressing cerebral ischemia-induced inflammation via MAPK pathway / I. G. Ko, J. J. Jin, L. Hwang [et al.] // *PLoS One*. 2021. No. 16(3). P. e0248689. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248689>.
13. Selective adenosine A2a receptor antagonism reduces JNK activation in oligodendrocytes after cerebral ischaemia / A. Melani, S. Cipriani, M. G. Vannucchi [et al.] // *Brain*. 2009. No. 132. P. 1480–1495. <https://doi.org/10.1093/brain/awp076>.
14. Melani A., Pugliese A. M., Pedata F. Adenosine receptors in cerebral ischemia // *Int. Rev. Neurobiol.* 2014. No. 119. P. 309–348. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801022-8.00013-1>.
15. Dual roles of the adenosine A2a receptor in autoimmune neuroinflammation / J. Ingwersen, B. Wingerath, J. Graf [et al.] // *J. Neuroinflammation*. 2016. No. 13. P. 48. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0512-z>.
16. Activation of the adenosine A2A receptor attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis and is associated with increased intracellular calcium levels / Y. Liu, H. Zou, P. Zhao [et al.] // *Neuroscience*. 2016. No. 330. P. 150–161. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.05.028>.
17. A2A Adenosine Receptor Antagonism Reverts the Blood-Brain Barrier Dysfunction Induced by Sleep Restriction / G. Hurtado-Alvarado, E. Domínguez-Salazar, J. Velázquez-Moctezuma [et al.] // *PLoS One*. 2016. No. 11(11). P. e0167236. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167236>.
18. Early synaptic deficits in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease involve neuronal adenosine A2A receptors / V. S. da Silva, M. G. Haberl, P. Zhang [et al.] // *Nat. Commun.* 2016. No. 7. P. 11915. <https://doi.org/10.1038/ncomms11915>.
19. Nagpure B. V., Bian J. S. Hydrogen sulfide inhibits A2A adenosine receptor agonist induced β -amyloid production in SH-SY5Y neuroblastoma cells via a cAMP dependent pathway // *PLoS One*. 2014. No. 9(2). P. e88508. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088508>.

20. Recent advances in the role of the adenosinergic system in coronary artery disease / F. Paganelli, M. Gaudry, J. Ruf [et al.] // *Cardiovasc. Res.* 2021. No. 117(5). P. 1284–1294. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa275>.
21. Homocysteine concentration and adenosine A(2A) receptor production by peripheral blood mononuclear cells in coronary artery disease patients / P. Deharo, M. Marlinge, C. Guiol [et al.] // *J. Cell Mol. Med.* 2020. No. 24(16). P. 8942–8949. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15527>.
22. Adenosine plasma level and A2A receptor expression in patients with cardiogenic shock / M. Gaubert, M. Marlinge, F. Kerbaul [et al.] // *Crit. Care Med.* 2018 No. 46(9). P. e874–e880. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003252>.
23. The adenosine A2A receptor–Myocardial protectant and coronary target in endotoxemia / M. E. Reichelt, K. J. Ashton, X. L. Tan [et al.] // *International journal of cardiology.* 2013. No. 166(3). P. 672–680. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.11.075>.
24. Reduction in myocardial infarct size at 48 hours after brief intravenous infusion of ATL-146e, a highly selective adenosine A2A receptor agonist / R. A. G. Patel, D. K. Glover, A. Broisat [et al.] // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 2009. No. 297(2). P. H637–H642. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00705.2008>.
25. Upregulation of A2A adenosine receptor expression by TNF- α in PBMC of patients with CHF: a regulatory mechanism of inflammation / L. P. Capecchi, A. Camurri, G. Pompella [et al.] // *Journal of cardiac failure.* 2005. No. 11(1). P. 67–73. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2004.04.005>.
5. *Headrick J. P., Ashton K. J., Rose'meyer R. B. et al.* Cardiovascular adenosine receptors: expression, actions and interactions. *Pharmacol. Ther.* 2013;140(1):92–111. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.06.002>.
6. *Al-Attraqchi O. H. A., Attimarad M., Venugopala K. N. et al.* Adenosine A2A receptor as a potential drug target – current status and future perspectives. *Current Pharmaceutical Design.* 2019;25:2716–2740. <https://doi.org/10.2174/138161282566619071611344>.
7. *Baraldi P. G., Tabrizi M. A., Gessi S. et al.* Adenosine receptor antagonists: translating medicinal chemistry and pharmacology into clinical utility. *Chem. Rev.* 2008;108:238–263. <https://doi.org/10.1021/cr0682195>.
8. *Gessi S., Bencivenni S., Battistello E. et al.* Inhibition of A2A adenosine receptor signaling in Cancer cells proliferation by the novel antagonist TP455. *Front. Pharmacol.* 2017;8:888. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00888>.
9. *Linden J., Cekic C.* Regulation of lymphocyte function by adenosine. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012;32(9):2097–2103. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.226837>.
10. *Csóka B., Himer L., Selmezy Z. et al.* Adenosine A2A receptor activation inhibits T helper 1 and T helper 2 cell development and effector function. *FASEB J.* 2008;22(10):3491–3499. <https://doi.org/10.1096/fj.08-107458>.
11. *Pedata F., Pugliese A. M., Coppi E. et al.* Adenosine A2A receptors modulate acute injury and neuroinflammation in brain ischemia. *Mediators Inflamm.* 2014;805198. <https://doi.org/10.1155/2014/805198>.
12. *Ko I. G., Jin J. J., Hwang L. et al.* Adenosine A2A receptor agonist polydeoxyribonucleotide ameliorates short-term memory impairment by suppressing cerebral ischemia-induced inflammation via MAPK pathway. *PLoS One.* 2021;16(3):e0248689. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248689>.
13. *Melani A., Cipriani S., Vannucchi M. G. et al.* Selective adenosine A2a receptor antagonism reduces JNK activation in oligodendrocytes after cerebral ischaemia. *Brain.* 2009;132:1480–1495. <https://doi.org/10.1093/brain/awp076>.
14. *Melani A., Pugliese A. M., Pedata F.* Adenosine receptors in cerebral ischemia. *Int. Rev. Neurobiol.* 2014;119:309–348. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801022-8.00013-1>.
15. *Ingwersen J., Wingerath B., Graf J. et al.* Dual roles of the adenosine A2a receptor in autoimmune neuroinflammation. *J. Neuroinflammation.* 2016;13:48. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0512-z>.
16. *Liu Y., Zou H., Zhao P. et al.* Activation of the adenosine A2A receptor attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis and is associated with increased intracellular calcium levels. *Neuroscience.* 2016;330:150–161. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.05.028>.

REFERENCES

1. *Dal Ben D., Lambertucci C., Vittori S. et al.* GPCRs as therapeutic targets: a view on adenosine receptors structure and functions, and molecular modeling support. *Journal of the Iranian Chemical Society.* 2005;2(3):176–188.
2. *Feoktistov I., Biaggioni I.* Role of adenosine A(2B) receptors in inflammation. *Adv Pharmacol.* 2011;61:115–144. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385526-8.00005-9>.
3. *Gomes C., Ferreira R., George J. 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. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-10-16>.
4. *Cheong S., Federico S., Venkatesan G. 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. <https://doi.org/10.1002/med.20254>.

17. *Hurtado-Alvarado G., Domínguez-Salazar E., Velázquez-Moctezuma J. et al.* A2A Adenosine Receptor Antagonism Reverts the Blood-Brain Barrier Dysfunction Induced by Sleep Restriction. *PLoS One.* 2016;11(11):e0167236. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167236>.
18. *da Silva V. S., Haberl M. G., Zhang P. et al.* Early synaptic deficits in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease involve neuronal adenosine A2A receptors. *Nat. Commun.* 2016;7:11915. <https://doi.org/10.1038/ncomms11915>.
19. *Nagpure B. V., Bian J. S.* Hydrogen sulfide inhibits A2A adenosine receptor agonist induced β -amyloid production in SH-SY5Y neuroblastoma cells via a cAMP dependent pathway. *PLoS One.* 2014;9(2):e88508. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088508>.
20. *Paganelli F., Gaudry M., Ruf J. et al.* Recent advances in the role of the adenosinergic system in coronary artery disease. *Cardiovasc. Res.* 2021;117(5):1284–1294. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa275>.
21. *Deharo P., Marlinge M., Guiol C. et al.* Homocysteine concentration and adenosine A(2A) receptor production by peripheral blood mononuclear cells in coronary artery disease patients. *J. Cell Mol. Med.* 2020;24(16):8942–8949. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15527>.
22. *Gaubert M., Marlinge M., Kerbaul F. et al.* Adenosine plasma level and A2A receptor expression in patients with cardiogenic shock. *Crit. Care Med.* 2018;46(9):e874–e880. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003252>.
23. *Reichelt M. E., Ashton K. J., Tan X. L. et al.* The adenosine A2A receptor–Myocardial protectant and coronary target in endotoxemia. *International journal of cardiology.* 2013;166(3):672–680. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.11.075>.
24. *Patel R. A. G., Glover D. K., Broisat A. et al.* Reduction in myocardial infarct size at 48 hours after brief intravenous infusion of ATL-146e, a highly selective adenosine A2A receptor agonist. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 2009;297(2):H637–H642. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00705.2008>.
25. *Capecchi L. P., Camurri A., Pompella G. et al.* Upregulation of A2A adenosine receptor expression by TNF- α in PBMC of patients with CHF: a regulatory mechanism of inflammation. *Journal of cardiac failure.* 2005;11(1):67–73. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2004.04.005>.

Информация об авторах

Е. А. Музыко – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии ВолгГМУ

В. Н. Перфилова – доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры фармакологии и фармации Института НМФО ВолгГМУ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 16.12.2021; одобрена после рецензирования 18.02.2022; принята к публикации 12.04.2022.

Information about authors

E. A. Muzyko – Candidate of Sciences in Medicine, Assistant Professor at the Department of Pathophysiology, Clinical Pathophysiology in VolgSMU

V. N. Perfilova – Doctor of Sciences in Biology, Professor, Professor at the Department of Pharmacology and Pharmacy of the Institute of the Continuing Medical and Pharmaceutical Education in VolgSMU

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted on 16.12.2021; approved after reviewing 18.02.2022; accepted for publication 12.04.2022.