

©Коллектив авторов

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПОИСКА НОВЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ АГОНИСТОВ, АНТАГОНИСТОВ И АЛЛОСТЕРИЧЕСКИХ МОДУЛЯТОРОВ АДЕНОЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

В.Н. Перфилова^{1,2}, Е.А. Музыко^{1}, А.С. Таран¹, А.А. Шевченко¹, Л.В. Науменко¹*

¹Волгоградский государственный медицинский университет,
400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; *эл. почта: muzyko.elena@mail.ru

²Волгоградский медицинский научный центр, 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

A1-аденозиновые рецепторы широко распространены в организме человека и опосредуют множество разнообразных эффектов. Значительное их количество представлено в сердечно-сосудистой системе, где они контролируют ангиогенез, тонус сосудов, частоту сердечных сокращений и проводимость, что делает этот подтип рецепторов перспективной мишенью для терапии сердечно-сосудистых заболеваний. В обзоре обобщены литературные данные о строении и функционировании A1-аденозиновых рецепторов, проанализировано их участие в формировании гипертрофии миокарда, его ишемически-реперфузионного повреждения, различных видов нарушений сердечного ритма, хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии. Рассмотрена роль и некоторых аллостерических регуляторов A1-аденозиновых рецепторов в качестве потенциальных средств для терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: A1-аденозиновые рецепторы; сердечно-сосудистые заболевания; агонисты; антагонисты и аллостерические модуляторы A1-аденозиновых рецепторов

DOI: 10.18097/PBMC20236906353

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной преждевременной смертности и роста затрат на здравоохранение [1]. Несмотря на широкий выбор средств для их лечения, количество пациентов и случаев неблагоприятных исходов увеличивается год от года, что свидетельствует о недостаточной эффективности лекарственных препаратов. Кроме того, у этих лекарственных препаратов имеются значимые побочные действия. Например, у антагонистов кальция возможны усиление сердечной недостаточности, брадикардия, расстройство атрио-вентрикулярной проводимости. Бета-блокаторы могут вызывать нарушения ритма и проводимости, приводить к развитию сердечной недостаточности, уменьшению кровоснабжения конечностей. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) могут вызывать кашель, гипотензию, лихорадку, учащённое сердцебиение, боль в груди. Побочные действия блокаторов рецепторов ангиотензина II менее выражены и проявляются в виде слабости, головокружения, головной боли и диспептических явлений, что, тем не менее, требует отмены препаратов у 2-3% пациентов. Антиаритмические лекарственные препараты вызывают проаритмогенные эффекты. Всё это диктует необходимость поиска новых мишеней для разработки эффективных и безопасных лекарственных средств лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Определённый интерес в этом аспекте представляют агонисты и антагонисты, но, в большей степени, аллостерические модуляторы аденозиновых рецепторов (AR), ортостерический сайт которых

уже давно используют для разработки лекарств. Однако его высокое сходство у разных подтипов AR мешает агонистам проходить клинические испытания из-за побочных эффектов. У AR идентифицированы аллостерические участки [2], открытие которых даёт возможность разрабатывать лекарственные препараты-модуляторы, способные поддерживать специфичность подтипов рецепторов, поскольку эти участки не так консервативны, как ортостерические. Очевидно, что аллостерические модуляторы могут обеспечивать терапевтические преимущества по сравнению с агонистами, связывающимися с рецептором в активном центре, которые заключаются в большей селективности по подтипам рецепторов и меньшем количестве побочных эффектов [3].

Аденозин — нуклеозид, который встречается во всех клетках организма и выполняет плеiotропные функции. В центральной нервной системе он модулирует высвобождение нейромедиаторов, синаптическую пластичность [4], обеспечивает нейропротекцию при ишемическом, гипоксическом повреждении мозга и окислительном стрессе [5–7]. Кроме этого, аденозин регулирует пролиферацию Т-клеток и продукцию цитокинов, ингибирует липолиз и стимулирует бронхоконстрикцию. В сердечно-сосудистой системе он вызывает либо сужение сосудов, либо вазодилатацию вен и артерий, участвует в регуляции частоты сердечных сокращений (ЧСС) и проводимости, влияет на адreнергическую систему и коронарное кровообращение, рост сердца и сосудов [8].

Аденозин реализует свои биологические эффекты через четыре подтипа рецепторов, клонированных и идентифицированных в разных тканях: A1AR, A2AAR,

A2BAR и A3AR [9, 10]. A1AR и A2AAR обладают высокой аффинностью к аденозину, в то время как A2BAR и A3AR демонстрируют относительно более низкое сродство. Аденозиновые рецепторы составляют группу рецепторов, сопряжённых с G-белками (G-protein-coupled receptors, GPCRs). A1AR, сопряжённый с $G_{i/o}$, тормозит активности аденилатциклазы (AC) (и снижает продукцию cAMP), подавляет проводимость Ca^{2+} и повышает проводимость K^+ , увеличивает активность фосфолипазы C, фосфоинозитид 3-киназы (PI3K) и митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) [11]. A2AAR сопряжён с G_s -белком, который активирует AC, и, как следствие, cAMP-зависимую протеинкиназу A (PKA), а также протеинкиназу C (PKC), МАРК и ионные каналы [12]. A2BAR взаимодействует с G_s и G_q , и так же, как и подтип A2A-рецепторов индуцирует повышение уровня cAMP и активность PKA, стимулирует МАРК и фосфолипазу C [13]. A3AR, сопряжённый с G_i -белком, ингибирует AC, что приводит к снижению выработки cAMP и активности PKA. Кроме того, A3AR может связываться с белком G_q , что приводит к стимуляции фосфолипазы C, повышению уровня Ca^{2+} и модуляции активности PKC. A3AR могут активировать фосфолипазу C через субъединицу $G_{\beta\gamma}$ [14].

Изменение экспрессии и функционирования AR показано при многих заболеваниях, что делает данные рецепторы потенциальной мишенью для терапии:

A1AR — при ССЗ (ишемии/реперфузии, инфаркте миокарда, стенокардии, гипертонии, кардиомиопатии, аритмии, хронической сердечной недостаточности [15–22], ожирении [23], раке [24], повышении внутриглазного давления (глаукоме) [25]);

A2AAR — при ССЗ [26], ожирении [23], болезни Паркинсона (БП) [27] и раке [24];

A2BAR — при воспалении [28], хронической обструктивной болезни лёгких [29] и диабете [30];

A3AR — при воспалениях [31], глаукоме [32], ревматоидном артрите [33] и инсульте [34].

Целью настоящего обзора была оценка роли A1-аденозиновых рецепторов в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также агонистов, антагонистов и аллостерических регуляторов этих рецепторов как перспективных кардиопротекторных препаратов.

1. СТРОЕНИЕ, ЛОКАЛИЗАЦИЯ И ФУНКЦИИ АДЕНОЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ A1

A1AR широко представлены в жировой ткани, головном мозге (особенно в возбуждающих нервах), почках, активно экспрессируются в сердечно-сосудистой системе. Они присутствуют во всех отделах сердца; наибольшая плотность отмечается в предсердиях [35]. Кроме того, было показано, что A1AR находятся в гладкомышечных и эндотелиальных клетках коронарных артерий [36], аорте, брыжеечных [20] и почечных сосудах [37]. Следует отметить, что интенсивность экспрессии A1AR зависит от возраста. В исследовании Jenner и соавт.

показано, что у 52–54-недельных самцов крыс линии Wistar был значительно снижен (в 5,5 раза) уровень A1AR в сердце по сравнению с молодыми животными [38].

A1AR представляют собой белки, состоящие из 326 аминокислотных остатков (а.о.) и содержащие 7 трансмембранных доменов (TM1–7), включающих α -спирали, связанные друг с другом тремя внеклеточными (EL1, EL2, EL3) и тремя внутриклеточными петлями (IL1, IL2, IL3) [26]. N-конец является экстраклеточным и относительно коротким, а цитоплазматический C-конец содержит α -спираль (Hx8), параллельную клеточной мембране [39]. В аденозиновых рецепторах основную роль в связывании с лигандом отводят участкам NPXXY в TM7, мотиву DRY (Asp-Arg-Tyr) TM3, ионному замку и триаде TDY (Thr-Asp-Tyr) [40]. Активная конформация A1AR при взаимодействии с агонистом без связывания с G-белком нестабильна и регулирующие эффекты G-белка различаются в зависимости от его типа: они значительно усилены при совместной экспрессии A1AR с $G_{\alpha i1}G_{\beta 1}G_{\gamma 22}$ (G_{i1}) или $G_{\alpha q1}5G_{\beta 1}G_{\gamma 22}$ (G_{q15}), но не с $G_{\alpha o}G_{\beta 1}G_{\gamma 22}$ (G_o) [41]. Исследование структуры комплекса A1AR- G_i (ингибирующий G-белок) методом криоэлектронной микроскопии показало, что при связывании с ним аденозина TM1 и TM2 меняют форму; это приводит к конформационным изменениям в ортостерическом сайте связывания на внеклеточной поверхности мембраны. На внутриклеточной стороне G-белок взаимодействует с A1AR в основном через C-концевые а.о. $\alpha 5$ -спирали $G_{\alpha i}$, что сопровождается перемещением TM6 наружу на 10,5 Å. При этом активация рецептора сопровождается корректировкой TM7, 8-й спирали (H8), внеклеточных петель (EL) и лиганд-связывающего кармана [42].

При молекулярном моделировании A1AR было показано, что аллостерический центр расположен рядом с ортостерическим в пределах EL2 рецептора [43], что в дальнейшем подтвердилось [44]. E172^{EL2} является ключевой детерминантой взаимодействия с лигандом, а замена глутамата на аланин снижает сродство аллостерических модуляторов PD81723 и VCP171 к свободному A1AR [45]. Кроме того, было обнаружено, что аллостерические эффекторы могут модулировать связывающие и/или сигнальные свойства ортостерического лиганда и изменять активность рецепторов, сопряжённых с G-белками, даже в его отсутствие [46]. Недавно была предложена модель многосайтового связывания для аллостерической модуляции A1AR, согласно которой существует не только отдельный карман, но и несколько внеклеточных сайтов, способных связывать модулятор [47].

При взаимодействии аденозина с A1AR происходит диссоциация субъединиц сопряжённого с ним G_i -белка, α -субъединица ингибирует AC. Это приводит к снижению активности cAMP, активности PKA, фосфорилирования транскрипционного фактора CREB (cAMP response element-binding protein) и, соответственно, ослаблению активации транскрипции

различных генов, необходимых для клеточной пролиферации, дифференцировки, адаптации и выживания [48].

Инактивация CREB играет важную роль в развитии ССЗ. Например, выявлено, что в гладкомышечных клетках аорты нокаутных по гену рецептора липопротеина низкой плотности мышей помимо гиперлипидемии и моделированным старением, гипертонией и резистентностью к инсулину, было снижено количество белка CREB [49]. У мышей с дефицитом сердечных натрийуретических пептидов отмечено уменьшение фосфорилирования CREB в клетках сердца, увеличение частоты желудочковых аритмий и случаев внезапной смерти после острого миокардиального стресса [50].

Активация A1AR приводит к диссоциации α -субъединицы G_q -белка и стимуляции фосфолипазы C, которая катализирует реакцию образования из фосфатидилинозитолдифосфата диацилглицерола и инозитол-1,4,5-трифосфата. Последний индуцирует повышение уровня внутриклеточного Ca^{2+} , активирующего кальций-зависимую PKC и/или другие кальций-связывающие белки. Следует отметить, что β и γ субъединицы G_i -белка также участвуют в активации PKC [51]. Кроме

того, A1AR задействован в регуляции работы АТР-зависимых калиевых каналов, экспрессирующихся в миокарде и клетках нервной ткани, а также Ca^{2+} -каналов Q-, P- и N-типа [48] (рисунок).

Недавно разработан новый подход к полной активации A1AR, включающий связывание аденозина с внеклеточной стороной A1AR, приводящее к конформационным изменениям и преактивации рецептора, и взаимодействие G_{i2} с внутриклеточной стороной A1AR, вызывающее уменьшение объема внеклеточного ортостерического сайта и стабилизацию ассоциации аденозина с рецептором. Он даёт дополнительные более подробные структурные характеристики A1AR на протяжении всего процесса активации (промежуточные состояния), что можно использовать для оптимизации разработки лекарственных средств [52].

A1AR могут гетеродимеризоваться с другими GPCRs, например, с дофаминовыми D1 [53]. Существуют доказательства перекрёстного взаимодействия с пуринергическими P2Y1 рецепторами [54]. При реализации сердечно-сосудистых реакций A1AR ассоциируется с другими подтипами AR: например, противодействует опосредованной A2AR вазодилатации [55]. Есть доказательства взаимодействия между A1, A2A и A2B аденозиновыми

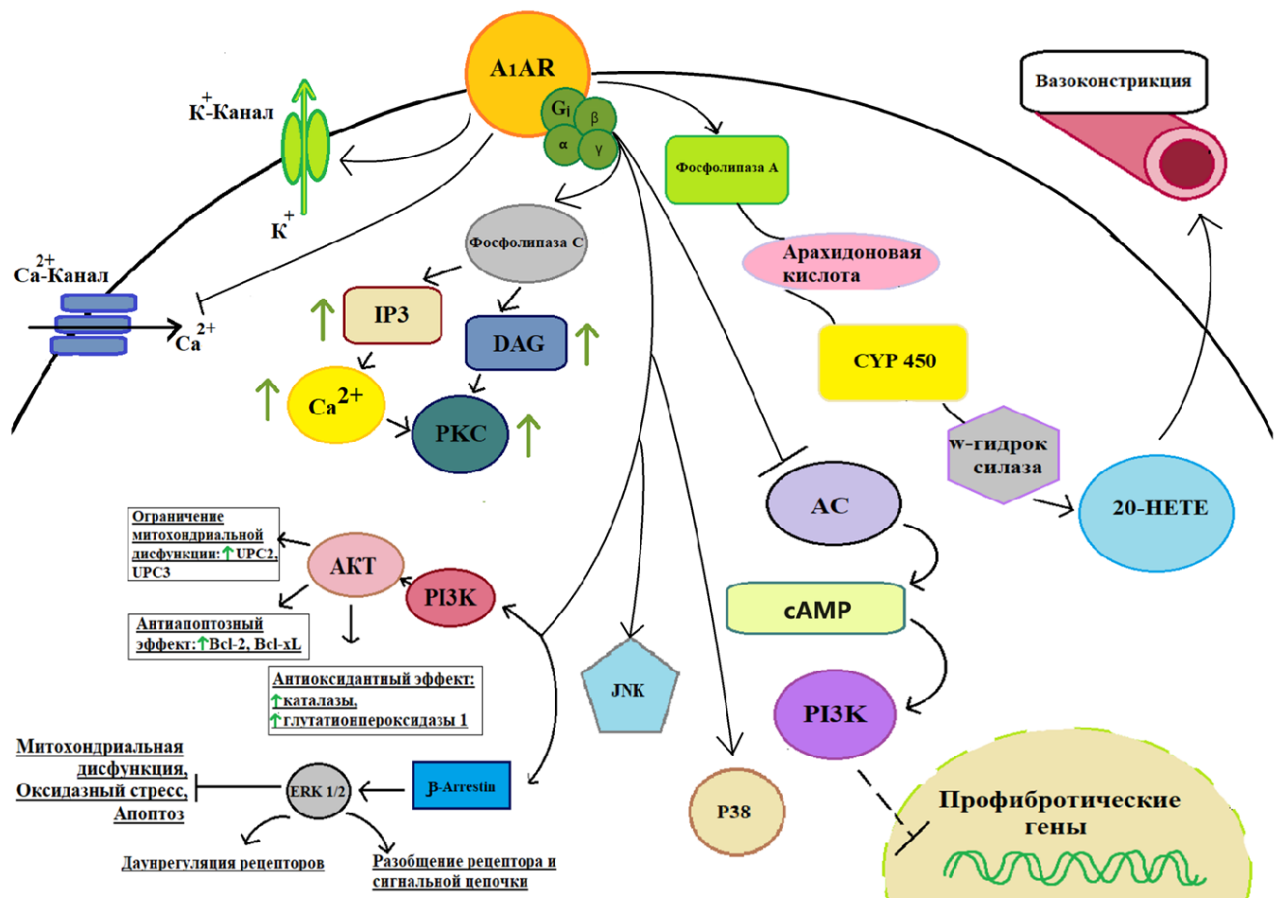


Рисунок. Схематическое изображение сигнальных путей аденозинового рецептора A1. AC – аденилатциклаза, cAMP – циклический аденозинмонофосфат, PI3K – фосфоинозитид-3-киназа, DAG – диацилглицерол, IP3 – инозитолтрифосфат, PKC – протеинкиназа C, JNK – C-Jun N-концевая киназа, ERK – киназа, регулируемая внеклеточными сигналами; AKT – протеинкиназа B; 20 HETE – ω-концевые гидроксикозатетраеновые кислоты; CYP450 – цитохром P450.

рецепторами в механизмах формирования кардиопротекции [17, 42]. В то же время следует отметить, что AR гетеромеры A1/A2A в сердечно-сосудистой системе пока не изучались. Аденозиновые рецепторы также взаимодействуют с опиоидными рецепторами, чтобы ограничить повреждение и гибель клеток во время ишемии-реперфузии [56]. Таким образом, AR демонстрируют сложные взаимодействия между собой и с другими рецепторами, сопряжёнными с G-белками. Это неудивительно, потому что пуриnergические рецепторы представляют собой одну из самых ранних систем [57], обеспечивающих длительную эволюцию и уточнение сложных сигнальных связей между функциями клеток и их энергетическим состоянием.

2. РОЛЬ АДЕНОЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ A1 В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Как уже сказано выше, A1AR активно экспрессируются в клетках сердца и сосудов и играют важную роль в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы в норме и при различных патологических состояниях.

2.1. Кардиопротекторный эффект активации A1AR

Активация аденозиновых рецепторов оказывает цитопротекторное действие, о чём свидетельствует защитный эффект агониста A1AR 2-хлор-N⁶-циклопентиладенозина, опосредуемый фосфорилированием p38 MAPK, на культуру кардиомиоцитов после гипоксического воздействия [58]. Агонист аденозинового рецептора A1 N⁶-циклопентиладенозин также обладает кардиопротективным эффектом, он стимулирует фосфорилирование p38, ERK (extracellular signal-regulated kinase) и JNK (c-Jun N-terminal kinases), что приводит к активации тканевой трансглутаминазы 2 (TG2) в кардиомиоцитах H9c2 [59]. TG2 катализирует образование меж- и внутримолекулярных сшивок в белках, способствуя формированию нерастворимых белковых структур, которые формируют устойчивые к протеолизу барьеры и повышают резистентности клеток и тканей к химическому, ферментативному и механическому разрушению.

Одним из механизмов кардиопротекторного эффекта при активации аденозиновой системы является ограничение чрезмерной адренергической стимуляции; этот процесс осуществляется через A1AR. При моделировании компенсированной гипертрофии сердца вследствие хронической перегрузки, вызванной высоким давлением, синтез мРНК A1AR и непосредственно самого рецептора в левом желудочке был существенно выше (на 37% и 77% соответственно, $p < 0,01$) у крыс с экспериментальной патологией по сравнению с показателями ложнооперированных животных. Этот механизм можно считать защитным, так как у крыс с декомпенсированной формой гипертрофии

повышенной экспрессии мРНК A1AR обнаружено не было [60]. Эффекты A1AR в развитии данного патологического процесса могут реализовываться при участии белков цинковых пальцев — ZFP91, которые регулируют экспрессию мРНК A1AR и влияют на гомеостаз миокарда в условиях чрезмерной перегрузки сердца. При делеции ZFP91 синтез мРНК A1AR снижается и развивается гипертрофия левого желудочка [61].

Сообщалось, что стимуляция аденозиновых рецепторов A1 приводит к ингибированию гипертрофии кардиомиоцитов, индуцированной ангиотензином II (Ang II), путём подавления сигнальных путей ERK и снижения количества внутриклеточного Ca²⁺ [62]. Агонист A1AR VCP746 предотвращает гипертрофию мышечных клеток сердца новорожденных крыс, вызванную интерлейкином 1β (IL-1β, interleukin-1-beta) и фактором некроза опухоли-α (TNF-α, tumor necrosis factor-alpha), играющими не менее существенную, чем Ang II, роль в ремоделировании сердца; об этом свидетельствует повышение экспрессии мРНК маркеров гипертрофии — предсердного натрийуретического пептида (ПНП), тяжёлых цепей β-миозина (β-MHC) и гладкомышечного α-актина (α-SMA) у животных [63]. Антигипертрофический эффект аденозина и агонистов A1AR может быть обусловлен ограничением синтеза TNF-α в кардиомиоцитах [64], влияющего на экспрессию и активацию матриксной металлопротеиназы 2 — важного индуктора дилатации желудочков и деградации внеклеточного матрикса, и приводящего к развитию сердечного фиброза [65].

Аденозиновые рецепторы A1 опосредуют устойчивость организма к ишемическому повреждению сердца, на что указывает нарушение восстановления сниженной на 25% сократимости сердца и двукратное увеличение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в венозной крови у мышей, нокаутных по гену *A1AR*, в условиях 25-минутной нормотермической ишемии миокарда с последующей 45-минутной реперфузией. Напротив, повышенная экспрессия A1AR повышает толерантность к ишемии, преимущественно за счёт влияния на диастолическую функцию [66]. При делеции гена *A1AR* 25-минутная ишемия / 45-минутная реперфузия в сердцах мышей сопровождается ухудшением его сократимости, увеличением активности ЛДГ, уровня гидропероксидов и гидроксидов липидов, α-токоферилхинона — продукта окисления α-токоферола, а также снижением окислительно-восстановительного потенциала глутатиона [16].

Защитное действие A1AR обусловлено улучшением функционирования митохондрий кардиомиоцитов и изменением работы NO-ергической системы. После дистанционного ишемического preconditionирования в изолированных сердцах крыс ишемически-реперфузионное повреждение сопровождается активацией A1AR после 10 мин реперфузии, дальнейшим фосфорилированием киназы АКТ эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и увеличением дыхания митохондрий,

тем самым приводя к уменьшению зоны инфаркта миокарда [67]. Агонист A1AR N⁶-циклогексиладенозин при профилактическом введении мышам способствовал восстановлению функционирования сердца после ишемического повреждения посредством интенсификации фосфорилирования и активации AKT и eNOS, а также S-нитрозилированием белков [68] — ковалентным присоединением фрагмента NO к сульфгидрильным остаткам, приводящим к образованию S-нитрозотиолов (SNO). Этот процесс является преобладающей посттрансляционной модификацией белков, участвующих во внутриклеточной передаче окислительно-восстановительных сигналов и обеспечивает защиту, предотвращая развитие окислительного и нитрозативного стресса.

Активация A1AR N⁶-циклопентиладенозином приводит к ослаблению H₂O₂-индуцированной внутриклеточной и митохондриальной продукции активных форм кислорода (АФК) и ограничивает апоптоз. Кардиопротекторное действие агониста осуществляется через PI3K/Akt- и ERK1/2-зависимые сигнальные пути и стимуляцию экспрессии антиоксидантных ферментов каталазы и глутатионпероксидазы-1, а также антиапоптотических белков Bcl-2 и Bcl-xL [69].

Кардиопротективный эффект при активации A1AR связан со стимуляцией A2A- и A2B-аденозиновых рецепторов, что было выявлено в связи с отсутствием защитного действия у агониста N⁶-циклогексиладенозина при ишемически-реперфузионном повреждении в изолированных перфузируемых сердцах мышей, нокаутных по генам A2A и A2B рецепторов. У группы мышей дикого типа с моделированной патологией, получавшей N⁶-циклогексиладенозин, значительно увеличивалось давление, развиваемое левым желудочком, и уменьшался размер инфаркта [70]. Кардиопротективное действие отсутствует и у N⁶-циклопентиладенозина при ишемии/реперфузии нокаутных по гену A2AR мышей, и при использовании специфических антагонистов A2AR и A2BR. При этом у животных дикого типа данный агонист A1AR значительно улучшал сократимость сердца, увеличивал давление, развиваемое левым желудочком и конечное диастолическое давление, уменьшал размер инфаркта и повреждающее реперфузионное воздействие. Кардиопротекторный эффект N⁶-циклопентиладенозина был обусловлен стимуляцией фосфорилирования ERK [26].

Следует отметить, что при моделировании инфаркта миокарда с сохранённой фракцией выброса левого желудочка у половозрелых самцов свиней посредством хирургической перевязки левой передней нисходящей коронарной артерии выявлено, что экспрессия мРНК A1AR в зоне инфаркта у животных опытной группы была значительно ниже, чем у интактных животных. Это обусловлено адаптивными механизмами: высокая концентрация аденозина при ишемии миокарда способствует десенсибилизации A1AR и снижению синтеза его мРНК [71].

Активация A1AR оказывает протекторное действие в отношении желудочковых аритмий, вызванных ишемически-реперфузионным повреждением сердца. Агонист A1AR 1-циклопропилизогуанозин, который вводили крысам за 10 мин до окклюзии левой коронарной артерии, замедлял начало желудочковых аритмий, уменьшал общее количество желудочковых экстрасистол и тахикардий, снижал частоту фибрилляций и смертность в течение первых 30 мин после перевязки. Вещество также способствовало нормализации ритма и увеличивало выживаемость при фибрилляции желудочков, индуцированной изопrenalином [72]. Активация A1AR высокоселективным агонистом трабоденозоном (INO-8875) у крыс приводила к дозозависимому и продолжительному (до 2,5 ч после приёма) снижению ЧСС, предсердной рефрактерности и замедлению атриовентрикулярной проводимости [73].

Антиаритмогенный эффект аденозина и агонистов A1AR обусловлен противодействием катехоламин-индуцированной активации внутриклеточной продукции cAMP и ограничением медленного кальциевого тока через мембрану клеток миокарда, что приводит к уменьшению силы сокращения сердца при чрезмерном адренергическом воздействии [72]. Аденозин через A1AR ослабляет β-адренергические реакции в кардиомиоцитах мышей в результате последовательной активации фосфолипазы C, PKC-ε и p38 MAPK, которая опосредует кардиопротекторное действие [51].

На сегодняшний день перспективным направлением поиска и разработки лекарственных средств для лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) в комбинации с основной терапией являются частичные агонисты A1AR. Основное их преимущество перед полными заключается в отсутствии в большинстве случаев побочных действий — брадикардии, атриовентрикулярной блокады и седативного эффекта [74]. Стимуляция A1AR кападенозоном — частичным агонистом A1AR у собак с сердечной недостаточностью, вызванной серийной интракоронарной микроэмболизацией с интервалом от 1 до 2 недель, через 12 недель монотерапии приводила к улучшению систолической функции левого желудочка и предотвращала его прогрессирующее увеличение. В результате было отмечено значительное улучшение фракции выброса и отсутствие существенного повышения конечно-диастолического объёма левого желудочка по сравнению с контрольной группой. Препарат снижал объёмную долю интерстициального фиброза, способствовал нормализации активности Ca²⁺-АТФазы саркоплазматического ретикула и экспрессии митохондриальных разобщающих белков UCP-2 и UCP-3, а также транспортеров глюкозы GLUT-1 и GLUT-2. Кроме того, он статистически значимо уменьшал уровень норадреналина и мозгового натрийуретического пептида в плазме (N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида, NT-proBNP). Кападенозон не влиял на ЧСС, не вызывал атриовентрикулярную блокаду,

не оказывал седативного и антидиуретического эффектов, не приводил к ухудшению функции почек [75]. Следует отметить, что у самцов крыс Sprague-Dawley этот частичный агонист A1AR вызывал дозозависимую брадикардию [76], хотя при проведении клинических испытаний он не оказывал существенного влияния на ЧСС в покое у здоровых добровольцев или пациентов с фибрилляцией предсердий [77, 78]. Недавно было обнаружено, что препарат может связываться не только с A1AR, но и с A2BAR в фибробластах и миоцитах сердца, оказывая кардиопротекторное действие [79].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании перорального частичного агониста A1AR неладенозона биаланата у 305 пациентов с сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса было выявлено, что препарат способствовал формированию тенденции к увеличению дистанции в тесте 6-минутной ходьбы после 20-недельного лечения по сравнению с группой, получавшей плацебо [80]. Безопасность неладенозона биаланата была показана в двух пилотных исследованиях у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса — изменений ЧСС, артериального давления (АД), атриовентрикулярной проводимости или неврологических побочных эффектов отмечено не было [81].

Противоишемический эффект при стимуляции A1AR был показан при стабильной стенокардии в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом клиническом исследовании при участии 62 пациентов мужского пола. Выявлено, что частичный агонист A1AR кападенозон снижал ЧСС при физической нагрузке и удлинял её общую продолжительность, а также латентный период ишемии [18]. Селективный агонист A1AR текаденозон (CVT-510) в ходе третьей фазы клинических испытаний способствовал нормализации ритма у 91% пациентов с пароксизмальной суправентрикулярной тахикардией; при этом препарат не обладал такими побочными реакциями, как фибрилляция предсердий, приливы и одышка, в отличие от неизбирательных агонистов A1AR [19, 82].

2.2. Негативное влияние активации A1AR на состояние сердечно-сосудистой системы

Несмотря на убедительные доказательства кардиопротекторного действия активации A1AR, существует ряд клинических и экспериментальных работ, показывающих обратный эффект.

Гиперактивация A1AR ингибирует деление кардиомиоцитов, что приводит к гипоплазии сердца [83]. У потомства мышей, которым во время беременности давали N⁶-циклопентиладенозин, заметно уменьшался размер желудочков и проявлялись признаки сердечной недостаточности [84]. Неспецифический антагонист аденозиновых рецепторов кофеин, который давали беременным мышам, действуя через A1AR, приводил к увеличению массы и толщины задней стенки левого желудочка и снижению сердечного выброса у потомства мужского

пола в возрасте 10–12 недель. Полученные результаты связаны с изменением метилирования ДНК регионов генов, кодирующих саркомерные и структурные белки миокарда, что может вызвать гипертрофию сердца и другие кардиальные заболевания [85]. Однако следует отметить, что полное отсутствие A1AR в сердце плода в условиях гипоксии приводит к значительному снижению его жизнеспособности [86].

Показано также, что сверхэкспрессия A1AR у мышей вызывает дилатацию сердца, сопровождающуюся ухудшением функции желудочков и снижением ЧСС, приводящих, в конечном итоге, к смерти в течение 6–12 недель. Индукция синтеза A1AR вызывает кардиомиопатию у животных в возрасте 20 недель, гипертрофию сердца и дилатацию после перевязки аорты. Напротив, когда экспрессию A1AR ингибировали до 3-недельного возраста, мыши были фенотипически нормальными в 6 недель, а более 90% мышей доживали до 30 недель. Подобные явления ассоциировались с изменением экспрессии генов, кодирующих предсердный натрийуретический пептид, коллаген, Ca²⁺-АТФазу сарко/эндоплазматического ретикула, фосфоламбан [87].

Выявлено, что избыточная стимуляция A1AR способствует развитию аритмий. Об этом свидетельствует вызванная аденозином и специфическим агонистом A1-аденозиновых рецепторов 2-хлор-N⁶-циклопентиладенозином, транзиторная предсердная эктопия и атриовентрикулярная блокада второй степени и типа Мобитца I соответственно у 4-дневных куриных эмбрионов. Оба вещества временно повышали фосфорилирование ERK и индуцировали аритмии в изолированных предсердиях, которые купировались антагонистом A1AR 8-циклопентил-1,3-дипропилксантином (DPCPX). Интересно, что проаритмический эффект индуцируется через A1AR за счёт одновременной стимуляции NADPH-оксидазы и фосфолипазы C с последующей активацией ERK, PKC или кальциевых каналов L-типа [88].

Аденозин приводит к снижению длительности предсердного потенциала действия (ПД) при активации A1AR, последующему открытию внутренних выпрямляющих K⁺ каналов, связанных с G-белком, и способствует возникновению нарушений сердечного ритма. В эксперименте на изолированном сердце, работающем по Лангендорфу, агонист A1AR 2-хлор-N⁶-циклопентиладенозин (CCPA) уменьшал продолжительность ПД и эффективный рефрактерный период предсердий, были отмечены случаи их фибрилляции. Антагонист 1-бутил-3-(3-гидроксипропил)-8-(3-норадамантил)ксантин и ингибитор экто-5'-нуклеотидазы (CD73) 5'-(α,β -метилена) дифосфата натрия соль, снижающий высвобождение аденозина, наоборот, увеличивали названные показатели, предотвращали фибрилляцию предсердий и их продолжительность [89, 90].

Взаимодействуя с рецепторами A1AR в клетках синоатриального узла, аденозин увеличивает среднюю длительность потенциала действия и её вариабельность,

прямо и косвенно воздействуя на мембранный и внутриклеточный кальциевые осцилляторы (“мембранные и Ca^{2+} -часы”, взаимодействие которых обеспечивает устойчивый режим генерации потенциала действия в клетках водителя сердечного ритма даже в условиях стохастической Ca^{2+} -динамики), нарушая их синхронное действие. Механизм его эффекта связан с активацией $G_{\beta\gamma}$ и I KACH, гиперполяризацией клеточной мембраны и увеличением времени диастолической деполяризации, а также стимуляцией $G_{\alpha i}$, подавлением активности аденилатциклазы и снижением опосредованного cAMP, PKA-зависимого фосфорилирования нижележащих белков-мишеней циркулирующего Ca^{2+} . Разобщение двух клеточных осцилляторов способствует развитию аритмий [91].

В экспериментальном исследовании Jackson и соавт. было обнаружено, что A1AR способствуют повышению АД. У самок крыс линии Dahl SS, чувствительных к соли и с нокаутом гена *A1AR*, среднее, систолическое и диастолическое АД на 2 неделе 4% солевой диеты были статистически значимо ниже, чем у животных дикого типа, находящихся на аналогичной диете (176 ± 5 мм рт. ст., 209 ± 5 мм рт. ст. и 147 ± 4 мм рт. ст. против 202 ± 4 мм рт. ст., 240 ± 5 мм рт. ст., 172 ± 3 мм рт. ст. соответственно). Увеличение количества соли в рационе до 8% у самок способствовало повышению АД как у нокаутированных крыс, так и у животных контрольной группы. Это свидетельствует о том, что чрезвычайно высокое содержание натрия в пище может нивелировать всю пользу от применения блокаторов A1AR для лечения гипертензии, и данный факт необходимо учитывать в дальнейших клинических исследованиях [92]. У крыс этой же линии антагонист A1AR 8-(норадамантан-3-ил)-1,3-дипропилксантин (KW-3902) оказывал антигипертензивное действие [93]. У мышей с моделированной L-NAME гипертензией экспрессия A1AR в аорте и брыжеечных артериях повышалась по сравнению с контрольной группой. При этом увеличение сосудистого тонуса было ассоциировано с незначительным снижением синтеза eNOS, которая отвечает за образование вазодилатора — оксида азота. Кроме того, в аорте и брыжеечных артериях наблюдали увеличение экспрессии цитохрома P450-4A (Cyp450-4A).

Выявлено взаимодействие A1AR с ферментами CYP450, такими как CYP450-эпоксигеназы, ω -гидроксилазы CYP450, растворимые эпоксидгидролазы, а также с полиненасыщенными жирными кислотами и их производными оксипипинами в регуляции сердечно-сосудистых функций. Фактическая роль, которую играют CYP450-эпоксигеназы, заключается в метаболизме арахидоновой и линолевой кислоты с образованием эпоксидиэкозатриеновой, эпоксидоктадекаеновой и других кислот, которые участвуют в вазодилатации и кардиопротекции [94, 95]. Растворимая эпоксидгидролаза превращает эпоксидиэкозатриеновую кислоту в дигидроксиэкозатриеновую, эпоксидоктадекаеновую — в дигидроксиоктадекаеновую;

они вызывают вазоконстрикцию, провоспалительные эффекты, усиление протромботических процессов и снижение кардиопротекторного действия. Помимо растворимой эпоксидгидролазы, ω -гидроксилазы (CYP450-4A11 и CYP450-4F2) синтезируют ω -концевые гидроксидиэкозатетраеновые кислоты (19-, 20-НЕТЕ), липоксигеназы — гидроксидиэкозатетраеновые кислоты средней цепи (5-, 11-, 12-, 15-НЕТЕ), циклооксигеназы — простагоиды (простагландины: PGD 2, PGF 2 α ; тромбоксан: Txs, оксипипины), которые также участвуют в вазоконстрикции, гипертензии, провоспалительных процессах и негативных влияниях на сердце [94, 95].

При активации аденозиновых A1 рецепторов CYP450-4A через PKC- α и MAPK, в частности p44/42 MAPK, вызывает сокращение гладкой мускулатуры сосудов [20, 95] и вазоконстрикцию, то есть CYP450-4A способствует образованию 20-гидроксидиэкозатетраеновой кислоты из арахидоновой. 20-Гидроксидиэкозатетраеновая кислота активирует PKC- α , вызывая ERK1/2-зависимое сокращение сосудов и развитие гипертензии [96]. Вместе с PKC она также может ингибировать Ca^{2+} -активируемые K^+ каналы с большой проводимостью, участвующие в регуляции тонуса гладких мышц [97]. Очевидно, что необходимы дополнительные исследования для лучшего понимания взаимодействия между A1AR и эйкозаноидами для разработки диагностических систем и лекарственных препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Регуляция АД также осуществляется через A1AR в ядрах солитарного тракта. A1AR наиболее плотно расположены, главным образом, в дорсомедиальных/дорсолатеральных, а также в субпостремальных подъядрах хвостатого ядра солитарного тракта [98]. Микроинъекции аденозина (1,25 нмоль/50 нл) в латеральную часть комиссурального отдела ядра солитарного пути бодрствующих крыс приводили к значительному увеличению АД (119 ± 3 мм рт. ст., 122 ± 4 мм рт. ст. и 117 ± 4 мм рт. ст. через 30 с, 1 мин и 2 мин соответственно) по сравнению с контролем (102 ± 3 мм рт. ст.). При предварительном введении антагониста A1AR DPCPX и затем аденозина АД у животных статистически значимо не отличалось от контрольной группы, что свидетельствует об участии именно этого подтипа рецепторов в вазорегуляции [99]. Несмотря на преобладание прессорной реакции при активации A1AR специфическим агонистом N^6 -циклопентиладенозином, в некоторых случаях низкие дозы этого соединения оказывают депрессорный эффект. Предполагается, что разница зависит от уровня текущей рефлекторной активности на момент стимуляции A1AR [100].

Ещё одним механизмом, который способствует формированию гипертензии, является стимуляция A1AR в нефронах, связанная с увеличением сопротивления в приносящих почечных артериолах, а также изменением реабсорбции воды и натрия в канальцах. Обнаружено, что базальные интерстициальные уровни аденозина влияют

на индуцированное Ang II и норэпинефрином сужение почечных сосудов через A1-аденозиновые рецепторы. Блокада A1AR 8-(норадамантан-3-ил)-1,3-дипропилксантином (KW-3902; 10 мкг/кг/мин) приводит к значительному ослаблению вазоконстрикции в почках [37].

АД у мышей с нокаутом A1AR на 12 день введения Ang II было значительно меньше по сравнению с животными дикого типа, получавшими названный вазоконстриктор. В этот же период у нокаутированных животных наблюдалось существенное увеличение экскреции Na^+ и фосфатов в проксимальных почечных канальцах по сравнению с показателями контрольной группы [82]. Фармакологическая блокада A1AR усиливает диурез и натрийурез путём ингибирования реабсорбции в проксимальных канальцах. В эксперименте теofilлин и кофеин, вводимые мышам с нокаутом A1AR ($\text{A1R}^{-/-}$) и однопометным животным дикого типа ($\text{A1R}^{+/+}$) через желудочный зонд, способствовали увеличению выделения жидкости и Na^+ через 3 ч у грызунов $\text{A1R}^{+/+}$, но не $\text{A1R}^{-/-}$ [100]. Ролофиллин (KW-3902 или МК-7418), являющийся антагонистом A1AR и позиционируемый как препарат для лечения острой застойной сердечной недостаточности, способен увеличивать гломерулярный кровоток и фильтрацию и ингибировать реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах [101].

Следует отметить, что небольшие концентрации аденозина при воздействии на A1AR способны ингибировать высвобождение ренина. Аналогичная ситуация наблюдается и с агонистами данного типа рецепторов. Активация A1AR N^6 -циклогексилденозином приводит к увеличению концентрации Ca^{2+} в юктагломерулярных клетках и ингибированию секреции ренина при участии каналов с транзитным рецепторным потенциалом TRPC (Transient Receptor Potential (C — canonical)). Однако воздействие более высоких доз аденозина, наоборот, стимулирует высвобождение ренина и увеличение АД [102].

При моделировании ХСН неишемической природы у собак A1AR активно экспрессируются в предсердном миокарде и синоатриальном узле — количество рецепторов увеличивается на $47 \pm 19\%$ и $90 \pm 40\%$ соответственно относительно контрольной группы. При этом в пределах синоатриального узла показана интенсификация процесса фиброза. По мере прогрессирования сердечной недостаточности до патологических значений увеличиваются уровни аденозина плазмы, который опосредует развитие нарушения проводимости, угнетение автоматизма и приводит к индуцированной кардиостимуляцией фибрилляции предсердий [103]. Показано, что у собак с ХСН, которую моделировали 4-месячной тахикардией, вызванной имплантированным в верхушку правого желудочка электрокардиостимулятором, в синоатриальном узле повышена экспрессия мРНК A1AR и сопряжённых с G-белком калиевых каналов внутреннего выпрямления (GIRK, G protein-coupled inwardly-rectifying potassium channel). Аденозин,

воздействуя на A1AR, вызывал гиперполяризацию мембраны клеток сердца при участии GIRK и оказывал отрицательный хронотропный эффект [22].

Селективные антагонисты A1AR (DPCPX, теofilлин) предотвращают индуцированную аденозином фибрилляцию предсердий и дисфункцию синоатриального узла, увеличивая скорость проведения возбуждения при ХСН [22, 103]. Показано, что комбинированная блокада аденозиновых рецепторов A1 и A2B при помощи BG9928 в течение 24 недель у крыс линии ZSF1 с ожирением и моделированной ХСН с сохранённой фракцией выброса приводила к улучшению диастолической функции левого желудочка и ограничивает метаболический синдром, уменьшая уровень триглицеридов в плазме, 24-часовую экскрецию глюкозы и белка с мочой, полидипсию и полиурию по сравнению с этими показателями у животных контрольной группы [104].

3. АГОНИСТЫ, АНТАГОНИСТЫ И АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЕ МОДУЛЯТОРЫ АДЕНОЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ A1 КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Аденозин обладает значительным терапевтическим потенциалом, что обусловлено множественностью эффектов и повсеместной экспрессией его рецепторов. Однако именно это приводит к развитию нежелательных побочных реакций, затрудняет разработку эффективных лекарственных препаратов-лигандов аденозиновых рецепторов и ограничивает их поступление на рынок. В настоящее время только парентеральные агонисты короткого действия аденозин и регаденозон одобрены для применения у людей [105, 106]. Однако разрабатываются и применяются новые концепции и соединения для доклинической и клинической оценки. Более перспективным подходом считается изучение аллостерических модуляторов, обладающих рядом преимуществ перед ортостерическими лигандами и потенциально способных преодолеть их ограничения [107]. Аллостерические лиганды могут стимулировать смещённую передачу сигналов, стабилизируя уникальные конформации рецепторов, влияя на спектр путей, активируемых или ингибируемых ортостерическими лигандами таким образом, что только часть сигнальных возможностей, реализуемых рецептором, формирует ответ, остальные пути исключаются. То есть конечный эффект сдвигается на ограниченную и специфическую функцию. Очевидно, что существует возможность создавать такие лиганды, которые избирательно могут вовлекать сигнальные пути, опосредующие соответствующий лечебный эффект, и не затрагивать ответственные за нежелательные побочные действия [107, 108].

3.1. Агонисты A1AR

Аденозин, являющийся эндогенным лигандом аденозиновых рецепторов, уже давно используется для лечения аритмий [109]. Различные модификации,

в основном в N⁶-положении, C²-положении и 5'-положении рибозы данной молекулы, привели к созданию множества агонистов A1AR, как полных, так и частичных.

По химической структуре среди агонистов A1AR выделяют N⁶-циклоалкиламещённые (N⁶-циклогексиладенозин, N⁶-циклопентиладенозин, N⁶-[(1S, *транс*)-2-гидроксициклопентил]аденозин), N⁶-гетероциклические (текаденозон, N⁶-(2-бензотиазолилтиоалкил)аденозин и др.), N⁶-арил- и N⁶-арилалкиламещённые (R-PIA, NNC-21-0074, NNC-21-0041, NNC-21-0087), C²-замещённые производные аденозина (N⁶-циклопентил-2-(3-фениламинокарбонилтриазен-1-ил)аденозин). Кроме того, были синтезированы вещества с различными вариациями в рибозе (5'-метилкарбоксамидоаденозин, MRS5595, MRS5607, AMP-579) и непуринергические синтетические соединения (BR-4935) [110].

Агонисты A1AR оказывают влияние на сердечно-сосудистую систему (табл. 1). Активация A1AR ассоциирована с ограничением ишемически-реперфузионных повреждений, гипертрофии миокарда, различных аритмий, хронической сердечной недостаточности [15–17, 62–68, 70, 72, 75].

Следует отметить, что применение полных агонистов A1AR сопряжено с рядом таких побочных реакций, как брадикардия, атриовентрикулярные блокады, отрицательные инотропное и дромотропное действия, седативный эффект, снижение скорости клубочковой фильтрации, ингибирование высвобождения ренина, вазоконстрикция почечных артерий [111].

Ещё одной проблемой при использовании полных агонистов A1AR является возможная десенсибилизация рецепторов при длительном применении этих соединений. Например, N⁶-R-фенилизопропиладенозин (R-PIA), вводимый крысам в виде непрерывной инфузии в течение 7 суток (200 нмоль/ч), способствует ослаблению инотропной и хронотропной реакций в изолированных предсердиях по сравнению с контрольной группой. При взаимодействии радиолиганда-антагониста с A1AR выявлено снижение связывания на 52%, а при оценке конкурентного связывания отмечена значительная потеря высокоаффинных рецепторов A1 в предсердиях у крыс, получавших R-PIA. В желудочках этих крыс количество G_i-белков было снижено, наблюдалось разобщение A1AR с G-белками без значительного изменения плотности A1AR [112]. Аналогичные отклонения имелись и в головном мозге животных. Ежедневное внутрибрюшинное введение в течение 5 дней взрослым самцам крыс линии Wistar N⁶-циклопентиладенозина в дозе 0,25 мг/кг было ассоциировано со значительным снижением A1AR в гиппокампе и соматосенсорной коре [113].

Попытки преодолеть вышеупомянутые затруднения привели к разработке частичных агонистов и аллостерических модуляторов A1AR.

Частичные агонисты A1-аденозиновых рецепторов представляют собой лиганды, которые вызывают только субмаксимальный ответ в отличие от полного агониста.

По литературным данным, потенциальными механизмами кардиопротекторного действия частичных агонистов A1AR являются улучшение функционирования митохондрий и повышение энергообеспечения кардиомиоцитов, ограничение образования АФК и окисления жирных кислот, защита от внутриклеточной перегрузки Ca²⁺ и апоптоза. Данные соединения способствуют обратному ремоделированию желудочков, уменьшают интерстициальный фиброз и гипертрофию миокарда, оказывают противоишемическое действие. Кроме того, они ослабляют механические и метаболические реакции на чрезмерную адренергическую стимуляцию, снижают выброс катехоламинов [74].

Разработка лекарственных препаратов-частичных агонистов находится на ранней стадии, но можно предположить, что гемодинамически нейтральная терапия с одновременным улучшением энергетики и структуры кардиомиоцитов может быть полезной в сочетании с базовым лечением сердечной недостаточности.

3.2. Аллостерические модуляторы A1AR

В отличие от консервативных активных центров аллостерические сайты имеют высокую вариабельность аминокислотных последовательностей и характеризуются большей специфичностью, а вещества, которые с ними связываются, обладают выраженной избирательностью действия по сравнению с ортостерическими лигандами [114].

Существует несколько вариантов аллостерических модуляторов: положительный эффектор PAM (positive allosteric modulators), усиливающий опосредованный агонистом ответ рецептора; отрицательный NAM (negative allosteric modulators) — ослабляющий; нейтральный — который, связываясь с аллостерическим сайтом, не влияет на активность ортостерического лиганда, а также молекулы, которые способны активировать рецептор из аллостерического сайта даже при отсутствии агониста [106]. Аллостерические модуляторы BAMs (biased allosteric modulators), взаимодействуя с рецепторами, сопряжёнными с G-белками, вызывают конформационные изменения в структуре рецепторов, активируя только один из путей передачи сигнала и предотвращая при этом побочные эффекты [115, 116].

Первый аллостерический модулятор A1AR PD 81723 [2-амино-4,5-диметилтиофен-3-ил] (3-(трифторметил)фенил)метанол был открыт в 1990 г. Bruns и соавт. [45]. PAM и NAM A1AR действуют в присутствии ортостерических лигандов и усиливают или ослабляют активацию A1AR посредством стабилизации комплекса аденозин-A1AR-G-белок [117, 118]. PAM VCP333 улучшает функцию сердца и снижает гибель кардиомиоцитов после ишемии сердца.

Ещё одним важным преимуществом является реципрокная связь с ортостерическим доменом — аллостерический модулятор оказывает влияние на связывание эндогенного лиганда и наоборот [119].

Поэтому соединения данной группы являются перспективными веществами для коррекции ССЗ, поскольку обладают способностью усиливать только

Таблица 1. Эффекты агонистов A1AR при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях

Агонист	Объект исследования	In vivo / in vitro	Патологическое состояние/заболевание	Предполагаемый механизм действия	Полученный эффект	Ссылка
N ⁶ -R-фенил-изопропил-аденозин (R-PIA)	Кардиомиоциты новорожденных крыс	in vitro	Гипертрофия кардиомиоцитов, индуцированная Ang II	Подавление сигнальных путей ERK и снижение внутриклеточного Ca ²⁺	Антигипертрофический	[62]
VCP746	Кардиомиоциты новорожденных крыс	in vitro	Гипертрофия кардиомиоцитов, индуцированная IL-1β, TNF-α или Ang II	Подавление экспрессии mPINK предсердного натрийуретического пептида, тяжёлых цепей β-миозина и α-скелетного актина	Антигипертрофический	[63]
N ⁶ -циклопентил-аденозин (CPA)	Кардиомиоциты новорожденных крыс	in vitro	Гипертрофия кардиомиоцитов, вызванная TNF-α	Ингибирование синтеза TNF-α в кардиомиоцитах	Антигипертрофический	[64]
	Кардиомиоциты новорожденных крыс; самцы мышей C57/Bl6N	in vitro, in vivo	Компенсированная гипертрофия, вызванная фенилэпинефрином	Активация митохондриального АТР-зависимого калиевого канала, ингибирование открытия поры, изменяющей проницаемость мембраны митохондрий (mitochondrial permeability transition pore, MPTP), снижение продукции АФК	Ограничение сердечного фиброза, пролиферации матричной металлопротеиназы 2 и окислительного стресса	[65]
	Самцы мышей дикого типа	in vitro	30-минутная ишемия миокарда с последующей 60-минутной реперфузией	Взаимодействие с подтипами A2A и A2B рецепторов, стимуляция фосфорилирования	Улучшение сократимости сердца, давления, развиваемого левым желудочком, конечного диастолического давления, уменьшение размера инфаркта	[17]
N ⁶ -циклогексил-аденозин (CHA)	Изолированные перфузируемые сердца самцов мышей дикого типа	in vitro	30-минутная ишемия миокарда с последующей 60-минутной реперфузией	Взаимодействие с подтипами A2A и A2B рецепторов (активация АКТ и ERK, митохондриального АТР-зависимого калиевого канала, MARK)	Увеличение давления, развиваемого левым желудочком, и уменьшение размера инфаркта	[70]
2-хлораденозин	Самцы и самки мышей C57BL/6J	in vitro	Ишемически-реперфузионное повреждение	Интенсификация фосфорилирования АКТ и eNOS, а также S-нитрозилирования белков	Улучшение постischemического функционального восстановления сердца	[68]
1-циклопропил-изогуанозин (BN-063)	Мыши	in vitro, in vivo	25-минутная нормотермическая ишемия миокарда с последующей 45-минутной реперфузией	Ограничение накопления Ca ²⁺ , ингибирование выработки оксидантов, потребления АТР и митохондриальной дисфункции	Увеличение сократимости миокарда и диастолической функции, ограничение окислительного стресса	[16, 66]
	Самцы и самки крыс Sprague Dawley	in vivo	Желудочковая аритмия, вызванная окклюзией левой коронарной артерии	Подавление высвобождения катехоламинов из нервных окончаний, ингибирование аденилатциклазы, снижение синтеза cAMP	Замедление начала желудочковых аритмий, уменьшение общего количества желудочковых экстрасистол и тахикардий, снижение частоты фибрилляции желудочков и смертности	[72]
Кападенозон (BAY 68-4986)	Собаки	in vitro, in vivo	ХСН, вызванная серийной интракоронарной микроэмболизацией с интервалом от 1 до 2 недель	Нормализация активности Ca ²⁺ -АТФазы саркоплазматического ретикулума и экспрессии митохондриальных разобщающих белков UCP-2 и UCP-3, а также транспортеров глюкозы GLUT-1 и GLUT-2	Увеличение фракции выброса и отсутствие существенного повышения конечно-диастолического объёма левого желудочка, снижение объёмной доли интерстициального фиброза	[75]
Текаденозон (CVT-510)	Человек	in vivo, клинические исследования	Пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия	Противодействие катехоламин-индуцированной активации внутриклеточной продукции cAMP и ограничение медленного калиевого тока	Антиаритмическое действие	[15]

Таблица 2. Эффекты антагонистов A1AR при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях

Антагонист	Объект исследования	<i>In vivo / in vitro</i>	Патологическое состояние/заболевание	Предполагаемый механизм действия	Полученный эффект	Ссылка
8-циклопентил-1,3-дипропилксантин (DPCPX)	Куриные эмбрионы, сердца 4-дневных куриных эмбрионов	<i>in vitro</i>	Транзиторная предсердная эктопия, атриовентрикулярная блокада второй степени, атриовентрикулярная блокада типа Мобитца I	Ингибирование NADPH-оксидазы, ERK, фосфолипазы C, PKS и кальциевых каналов L-типа	Антиаритмическое действие	[92]
	Самцы крыс Wistar	<i>in vivo</i>	Гипертония, индуцированная микроинъекцией аденозина (1,25 нмоль/50 нл) в латеральную часть комиссурального отдела ядра солитарного пути	Модуляция симпатингибирующего компонента барорефлекса	Уменьшение среднего АД без изменения ЧСС	[99]
	Собаки, клетки синоатриального узла	<i>in vitro</i>	ХСН, вызванная 4-месячной тахикардией	Ингибирование GIRK	Ограничение брадикардии при ХСН	[22]
Теofilлин	Собаки, коронарно-перфузируемые препараты предсердий и синоатриальных узлов собак	<i>in vitro, in vivo</i>	ХСН, вызванная тахикардией	Противодействие адренергической стимуляции, ингибирование выработки сAMP, подавление тока I_f и/или тока кальция L-типа (I_{Ca} , L) (гипотеза)	Нормализация функционирования синоатриального узла и устранение фибрилляции предсердий	[103]
Тонапофиллин (BG9928)	Самцы крыс ZSF1	<i>in vivo</i>	ХСН с сохранённой фракцией выброса и ожирение	Сочетанная блокада A1AR/A2BR, ингибирование глюконеогенеза, гликогенолиза, экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF)	Улучшение диастолической функции левого желудочка и ограничение метаболического синдрома, полидипсии и полиурии, уменьшение уровня триглицеридов в плазме, 24-ч экскреции глюкозы и выведения белка с мочой	[104]
8-(норадамантан-3-ил)-1,3-дипропилксантин (KW-3902)	Самцы крыс Dahl SS	<i>in vivo</i>	Гипертония, вызванная диетой с высоким содержанием NaCl	Увеличение внутриклеточного сAMP, ингибирование котранспортера $Na^+-HCO_3^-$ в проксимальных каналах, блокирование реабсорбции Na^+	Увеличение объёма мочи и экскреции натрия, ограничение сердечной гипертрофии, антигипертензивное действие	[93]

терапевтически значимую передачу сигналов без развития побочных эффектов. К сожалению, на сегодняшний день данные о работе аллостерических модуляторов A1AR при заболеваниях сердечно-сосудистой системы немногочисленны и представлены одним доклиническим исследованием [120]. Согласно результатам, аллостерический модулятор A1AR VCP333 (1 мкМ) и частичный агонист A1AR VCP102 (10 мкМ) снижали гибель клеток миокарда после эпизода ишемии в изолированных сердцах мышей; после 60-минутной реперфузии оба соединения способствовали увеличению давления, развиваемого левым желудочком, и уменьшали уровень сердечного тропонина I на 25% и 6,7% ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с контрольной группой. В то же время, оба соединения не влияли на конечное диастолическое давление, скорость коронарного кровотока и значения dP/dt_{max} во время реперфузии [120].

Несмотря на перспективность поиска аллостерических модуляторов, ни один из них на сегодняшний день не прошёл клинические испытания. Очевидно, проблемы, связанные с их разработкой, заключаются в нечёткой взаимосвязи между структурой и активностью аллостерического сайта, он часто неизвестен или его трудно обнаружить из-за изменения конформации рецептора. Низкая степень эволюционной консервативности аллостерических сайтов благоприятствует возникновению видовых различий, осложняющих их исследование. Затруднение вызывает и то, что аллостерические модуляторы способны демонстрировать молекулярное переключение, приводящее к изменению действия агонистов *in vivo*. Однако, несмотря на эти ограничения, у аллостерических модуляторов есть потенциал стать высокоэффективными и безопасными фармакологическими агентами. Недостаточное количество данных о роли аллостерических модуляторов A1-аденозиновых рецепторов при заболеваниях сердечно-сосудистой системы открывает широкое поле для поиска, разработки и исследования кардиопротекторных свойств веществ этой группы.

3.3. Антагонисты A1AR

По химической структуре антагонисты A1AR представлены ксантинами и их производными с арильной или циклоалкильной группой в C⁸-положении. Селективность по отношению к A1AR также наблюдалась у веществ этого ряда с заменой в положениях N¹, N³ и N⁷. Следует отметить, что аналоги ксантина часто обладают неспецифичным действием, что обусловило поиск и разработку нексантиновых соединений-антагонистов A1AR, которые представлены гетероциклическими соединениями (бензимидазолы, имидазопиридины, пиразолопиридины и тиазолопиримидины) [110, 121, 122].

Антагонисты A1AR оказывают кардиопротекторное действие и обладают антиаритмическим и антигипертензивным эффектами.

Вещества этой группы ограничивают ХСН, кардиоренальный и метаболический синдромы (табл. 2) [22, 92, 93, 99, 103, 104].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день доказано, что возникновение ССЗ ассоциировано с изменением экспрессии и функционирования A1AR, а сами рецепторы, несомненно, представляют собой перспективную мишень для лечения ХСН, гипертонической болезни, гипертрофии и ишемии/реперфузии миокарда, стенокардии, различных аритмий и др.

Однако широкое распространение AR в организме представляет собой серьёзную проблему. Несомненно, существенные сердечно-сосудистые эффекты в конечном итоге могут быть достижимы, однако необходимы высокоселективные агенты и методы для получения желаемых действий в органах/клетках-мишенях для избегания возникновения проблематичных нецелевых эффектов.

Значительное количество исследований *in vitro* и *in vivo*, проведённых в течение более чем 25 лет, позволило выявить различные по химической структуре соединения, являющиеся полными и частичными агонистами, аллостерическими модуляторами и антагонистами A1AR. И хотя AR считаются многообещающими мишенями для лекарственных средств, результаты до сих пор неутешительны: большинство из потенциальных лекарственных препаратов прошли экспериментальные доклинические исследования, и лишь небольшая часть веществ проходила клинические испытания. Чаще всего это было связано либо с недостаточной эффективностью при экстраполяции на человека, либо с десенсибилизацией рецепторов и неблагоприятными побочными эффектами со стороны почек, нервной и сердечно-сосудистой систем.

В связи с этим актуален дальнейший поиск, разработка и исследование новых высокоактивных и безопасных соединений, нацеленных на A1AR, для терапевтической коррекции заболеваний сердечно-сосудистой системы.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Авторы заявляют об отсутствии источников внешнего финансирования.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O., Addolorato G., Ammirati E., Baddour L.M., Barengo N.C., Beaton A.Z., Benjamin E.J., Benziger C.P., Bonny A., Brauer M., Brodmann M., Cahill T.J., Carapetis J., Catapano A.L., Chugh S.S., Cooper L.T., Coresh J., Criqui M., de Cleene N., Eagle K.A., Emmons-Bell S., Feigin V.L., Fernández-Solà J., Fowkes G., Gakidou E., Grundy S.M., He F.J., Howard G., Hu F., Inker L., Karthikeyan G., Kassebaum N., Koroshetz W., Lavie C., Lloyd-Jones D., Lu H.S., Mirijello A., Temesgen A.M., Mokdad A., Moran A.E., Muntner P., Narula J., Neal B., Ntseke M., Moraes de Oliveira G., Otto C., Owolabi M., Pratt M., Rajagopalan S., Reitsma M., Ribeiro A.L.P., Rigotti N., Rodgers A., Sable C., Shakil S., Sliwa-Hahnle K., Stark B., Sundström J., Timpel P., Tleyjeh I.M., Valgimigli M., Vos T., Whelton P.K., Yacoub M., Zuhlke L., Murray C., Fuster V. (2020) Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **76**(25), 2982-3021. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010
- Caliman A.D., Miao Y., McCammon J.A. (2018) Mapping the allosteric sites of the A2A adenosine receptor. *Chem. Biol. Drug Des.*, **91**(1), 5-16. DOI: 10.1111/cbdd.13053
- Christopoulos A., Kenakin T. (2002) G protein-coupled receptor allostery and complexing. *Pharmacol. Rev.*, **54**(2), 323-374. DOI: 10.1124/pr.54.2.323
- de Mendonça A., Ribeiro J.A. (2001) Adenosine and synaptic plasticity. *Drug Dev. Res.*, **52**(1-2), 283-290. DOI: 10.1002/ddr.1125
- Fredholm B.B., IJzerman A.P., Jacobson K.A., Linden J., Müller C.E. (2011) International union of basic and clinical pharmacology. LXXXI. Nomenclature and classification of adenosine receptors — an update. *Pharmacol. Rev.*, **63**(1), 1-34. DOI: 10.1124/pr.110.003285
- Atif M., Alsrhani A., Naz F., Imran M., Imran M., Ullah M.I., Alameen A.A.M., Gondal T.A., Raza Q. (2021) Targeting adenosine receptors in neurological diseases. *Cellular Reprogramming*, **23**(2), 57-72. DOI: 10.1089/cell.2020.0087
- Pedata F., Dettori I., Coppi E., Melani A., Fusco I., Corradetti R., Pugliese A.M. (2016) Purinergic signalling in brain ischemia. *Neuropharmacology*, **104**, 105-130. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.11.007
- Headrick J.P., Ashton K.J., Rose'Meyer R.B., Peart J.N. (2013) Cardiovascular adenosine receptors: expression, actions and interactions. *Pharmacol. Ther.*, **140**(1), 92-111. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.06.002
- Morelli M., Carta A.R., Jenner P. (2009) Adenosine receptors in health and disease. *Handb. Exp. Pharmacol.*, **193**, 589-615.
- Varani K., Vincenzi F., Merighi S., Gessi S., Borea P.A. (2017) Biochemical and pharmacological role of A1 adenosine receptors and their modulation as novel therapeutic strategy. *Protein Rev.*, **19**, 193-232. DOI: 10.1007/5584_2017_61
- Haskó G., Linden J., Cronstein B., Pacher P. (2008) Adenosine receptors: Therapeutic aspects for inflammatory and immune diseases. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **7**(9), 759-770. DOI: 10.1038/nrd2638
- Gessi S., Merighi S., Fazzi D., Stefanelli A., Varani K., Borea P.A. (2011) Adenosine receptor targeting in health and disease. *Expert Opin. Investig. Drugs*, **20**(12), 1591-1609. DOI: 10.1517/13543784.2011.627853
- Haskó G., Csóka B., Németh Z.H., Vizi E.S., Pacher P. (2009) A2B adenosine receptors in immunity and inflammation. *Trends Immunol.*, **30**(6), 263-270. DOI: 10.1016/j.it.2009.04.001
- Baraldi P.G., Preti D., Borea P.A., Varani K. (2012) Medicinal chemistry of A3 adenosine receptor modulators: Pharmacological activities and therapeutic implications. *J. Med. Chem.*, **55**(12), 5676-5703. DOI: 10.1021/jm300087j
- Peterman C., Sanoski C.A. (2005) Tecadenoson: A novel, selective A1 adenosine receptor agonist. *Cardiol. Rev.*, **13**(6), 315-321. DOI: 10.1097/01.crd.0000181621.84565.9d
- Reichelt M.E., Shanu A., Willems L., Witting P.K., Ellis N.A., Blackburn M.R., Headrick J.P. (2009) Endogenous adenosine selectively modulates oxidant stress via the A1 receptor in ischemic hearts. *Antioxid. Redox Signal.*, **11**(11), 2641-2650. DOI: 10.1089/ars.2009.2644
- Urmaliya V.B., Church J.E., Coupar I.M., Rose'Meyer R.B., Pouton C.W., White P.J. (2009) Cardioprotection induced by adenosine A1 receptor agonists in a cardiac cell ischemia model involves cooperative activation of adenosine A2A and A2B receptors by endogenous adenosine. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **53**(5), 424-433. DOI: 10.1097/FJC.0b013e3181a443e2
- Tendera M., Gaszewska-Żurek E., Parma Z., Ponikowski P., Jankowska E., Kawecka-Jaszcz K., Czarnecka D., Krzemińska-Pakula M., Bednarkiewicz Z., Sosnowski M., Ochan Kilama M., Agrawal R. (2012) The new oral adenosine A1 receptor agonist capadenoson in male patients with stable angina. *Clin. Res. Cardiol.*, **101**, 585-591. DOI: 10.1007/s00392-012-0430-8
- Szentmiklosi A.J., Galajda Z., Cseppento A., Gesztelyi R., Susán Z., Hegyi B., Nanasi P. (2015) The Janus face of adenosine: Antiarrhythmic and proarrhythmic actions. *Curr. Pharm. Des.*, **21**(8), 965-976. DOI: 10.2174/1381612820666141029100346
- Yadav V.R., Teng B., Mustafa S.J. (2019) Enhanced A1 adenosine receptor-induced vascular contractions in mesenteric artery and aorta of in L-NAME mouse model of hypertension. *Eur. J. Pharmacol.*, **842**, 111-117. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.10.024
- Guieu R., Deharo J.-C., Maille B., Crotti L., Torresani E., Brignole M., Parati G. (2020) Adenosine and the cardiovascular system: The good and the bad. *J. Clin. Med.*, **9**(5), 1366. DOI: 10.3390/jcm9051366
- Long III V.P., Bonilla I.M., Baine S., Glynn P., Kumar S., Schober K., Mowrey K., Weiss R., Lee N.Y., Mohler P.J., Györke S., Hund T.J., Fedorov V.V., Carnes C.A. (2020) Chronic heart failure increases negative chronotropic effects of adenosine in canine sinoatrial cells via A1R stimulation and GIRK-mediated IKado. *Life Sci.*, **240**, 117068. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.117068
- de Oliveira C.C., Caria C.R.E.P., Gotardo E.M.F., Ribeiro M., Gambero A. (2017) Role of A1 and A2A adenosine receptor agonists in adipose tissue inflammation induced by obesity in mice. *Eur. J. Pharmacol.*, **799**, 154-159. DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.02.017
- Boison D., Yegutkin G.G. (2019) Adenosine metabolism: Emerging concepts for cancer therapy. *Cancer Cell*, **36**(6), 582-596. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.10.007
- Berzina M.Y., Eletskaia B.Z., Kayushin A.L., Dorofeeva E.V., Lutonina O.I., Fateev I.V., Paramonov A.S., Kostromina M.A., Zayats E.A., Abramchik Y.A., Miroshnikov A.I., Esipov R.S., Konstantinova I.D., Naumenko L.V., Taran A.S., Yakovlev D.S., Spasov A.A., Maltsev D.V. (2022) Synthesis of 2-chloropurine ribosides with chiral amino acid amides at C6 and their evaluation as A1 adenosine receptor agonists. *Bioorganic Chemistry*, **126**, 105878. DOI: 10.1016/j.bioorg.2022.105878

26. *Urmaliya V.B., Pouton C.W., Ledent C., Short J.L., White P.J.* (2010) Cooperative cardioprotection through adenosine A1 and A2A receptor agonism in ischemia-reperfused isolated mouse heart. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **56**(4), 379-388. DOI: 10.1097/FJC.0b013e3181f03d05
27. *Nazario L.R., da Silva R.S., Bonan C.D.* (2017) Targeting adenosine signaling in Parkinson's disease: From pharmacological to non-pharmacological approaches. *Front. Neurosci.*, **11**, 658. DOI: 10.3389/fnins.2017.00658
28. *Kotańska M., Szafarz M., Mika K., Dziubina A., Bednarski M., Müller C.E., Sapa J., Kieć-Kononowicz K.* (2021) PSB 603 — a known selective adenosine A2B receptor antagonist — has anti-inflammatory activity in mice. *Biomed. Pharmacother.*, **135**, 111164. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.111164
29. *Basu S., Barawkar D.A., Ramdas V., Patel M., Waman Y., Panmand A., Kumar S., Thorat S., Naykodi M., Goswami A., Reddy B.S., Prasad V., Chaturvedi S., Quraishi A., Menon S., Paliwal S., Kulkarni A., Karande V., Ghosh I., Mustafa S., De S., Jain V., Banerjee E.R., Rouduri S.R., Palle V.P., Chugh A., Mookhtiar K.A.* (2017) Design and synthesis of novel xanthine derivatives as potent and selective A2B adenosine receptor antagonists for the treatment of chronic inflammatory airway diseases. *Eur. J. Med. Chem.*, **134**, 218-229. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.04.014
30. *Shen Y., Tang G., Gao P., Zhang B., Xiao H., Si L.Y.* (2018) Activation of adenosine A2b receptor attenuates high glucose-induced apoptosis in H9C2 cells via PI3K/Akt signaling. *In Vitro Cell. Dev. Biol. Animal*, **54**, 384-391. DOI: 10.1007/s11626-018-0241-y
31. *Antonoli L., Lucarini E., Lambertucci C., Fornai M., Pellegrini C., Benvenuti L., di Cesare Mannelli L., Spinaci A., Marucci G., Blandizzi C., Ghelardini C., Volpini R., dal Ben D.* (2020) The anti-inflammatory and pain-relieving effects of AR170, an adenosine A3 receptor agonist, in a rat model of colitis. *Cells*, **9**(6), 1509. DOI: 10.3390/cells9061509
32. *Park C.W., Han C.T., Sakaguchi Y., Lee J., Youn H.Y.* (2020) Safety evaluation of FM101, an A3 adenosine receptor modulator, in rat, for developing as therapeutics of glaucoma and hepatitis. *EXCLI J.*, **19**, 187. DOI: 10.17179/excli2019-2058
33. *Pal Y., Bandyopadhyay N., Pal R.S., Ahmed S., Bandyopadhyay S.* (2019) Perspective and potential of A2A and A3 adenosine receptors as therapeutic targets for the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr. Pharm. Des.*, **25**(26), 2859-2874. DOI: 10.2174/1381612825666190710111658
34. *Coppi E., Dettori I., Cherchi F., Bulli I., Venturini M., Pedata F., Pugliese A.M.* (2021) New insight into the role of adenosine in demyelination, stroke and neuropathic pain. *Front. Pharmacol.*, **11**, 625662. DOI: 10.3389/fphar.2020.625662
35. *Kapicka C.L., Montamat S.C., Olson R.D., Musser B., Mudumbi R.V., Vestal R.E.* (2003) Species comparison of adenosine A1 receptors in isolated mammalian atrial and ventricular myocardium. *Life Sci.*, **72**(25), 2825-2838. DOI: 10.1016/S0024-3205(03)00199-1
36. *Shen J., Halenda S.P., Sturek M., Wilden P.A.* (2005) Novel mitogenic effect of adenosine on coronary artery smooth muscle cells: role for the A1 adenosine receptor. *Circulation Res.*, **96**(9), 982-990. DOI: 10.1161/01.RES.0000165800.81876.52
37. *Aki Y., Nishiyama A., Miyatake A., Kimura S., Kohno M., Abe Y.* (2002) Role of adenosine A1 receptor in angiotensin II- and norepinephrine-induced renal vasoconstriction. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **303**(1), 117-123. DOI: 10.1124/jpet.102.037010
38. *Jenner T.L., Mellick A.S., Harrison G.J., Griffiths L.R., Rose-Meyer R.B.* (2004) Age-related changes in cardiac adenosine receptor expression. *Mech. Ageing Dev.*, **125**(3), 211-217. DOI: 10.1016/j.mad.2003.11.016
39. *Franco R., Cordomi A., Llinas del Torrent C., Lillo A., Serrano-Marín J., Navarro G., Pardo L.* (2021) Structure and function of adenosine receptor heteromers. *Cell. Mol. Life Sci.*, **78**, 3957-3968. DOI: 10.1007/s00018-021-03761-6
40. *Carpenter B., Nehmé R., Warne T., Leslie A.G., Tate C.G.* (2016) Structure of the adenosine A2A receptor bound to an engineered G protein. *Nature*, **536**(7614), 104-107. DOI: 10.1038/nature18966
41. *Tateyama M., Kubo Y.* (2016) Stabilizing effects of G protein on the active conformation of adenosine A1 receptor differ depending on G protein type. *Eur. J. Pharmacol.*, **788**, 122-131. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.06.025
42. *Wang J., Bhattarai A., Do H.N., Akhter S., Miao Y.* (2022) Molecular simulations and drug discovery of adenosine receptors. *Molecules*, **27**(7), 2054. DOI: 10.3390/molecules27072054
43. *Narlawar R., Lane J.R., Doddareddy M., Lin J., Brussee J., IJzerman A.P.* (2010) Hybrid ortho/allosteric ligands for the adenosine A1 receptor. *J. Med. Chem.*, **53**(8), 3028-3037. DOI: 10.1021/jm901252a
44. *Kennedy D.P., McRobb F.M., Leonhardt S.A., Purdy M., Figler H., Marshall M.A., Chordia M., Figler R., Linden J., Abagyan R., Yeager M.* (2014) The second extracellular loop of the adenosine A1 receptor mediates activity of allosteric enhancers. *Mol. Pharmacol.*, **85**(2), 301-309. DOI: 10.1124/mol.113.088682
45. *Nguyen A.T., Vecchio E.A., Thomas T., Nguyen T.D., Aurelio L., Scammells P.J., White P.J., Sexton P.M., Gregory K.J., May L.T., Christopoulos A.* (2016) Role of the second extracellular loop of the adenosine A1 receptor on allosteric modulator binding, signaling, and cooperativity. *Mol. Pharmacol.*, **90**(6), 715-725. DOI: 10.1124/mol.116.105015
46. *Christopoulos A.* (2014) Advances in G protein-coupled receptor allostery: From function to structure. *Mol. Pharmacol.*, **86**(5), 463-478. DOI: 10.1124/mol.114.094342
47. *Deganutti G., Barkan K., Ladds G., Reynolds C.A.* (2021) Multisite model of allostery for the adenosine A1 receptor. *J. Chem. Inf. Model.*, **61**(4), 2001-2015. DOI: 10.1021/acs.jcim.0c01331
48. *Merighi S., Gessi S., Borea P.A.* (2018) Adenosine Receptors: Structure, Distribution, and Signal Transduction. In: *The Adenosine Receptors* (Borea P., Varani K., Gessi S., Merighi S., Vincenzi F. (eds.)). Humana Press, Cham., pp. 33-57. DOI: 10.1007/978-3-319-90808-3_3
49. *Schauer I.E., Knaub L.A., Lloyd M., Watson P.A., Gliwa C., Lewis K.E., Chait A., Klemm D.J., Gunter J.M., Bouchard R., McDonald T.O., O'Brien K.D., Reusch J.E.* (2010) CREB downregulation in vascular disease: A common response to cardiovascular risk. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **30**(4), 733-741. DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.199133
50. *Hall E.J., Pal S., Glennon M.S., Shridhar P., Satterfield S.L., Weber B., Zhang Q., Salama G., Lal H., Becker J.R.* (2022) Cardiac natriuretic peptide deficiency sensitizes the heart to stress-induced ventricular arrhythmias via impaired CREB signalling. *Cardiovasc. Res.*, **118**(9), 2124-2138. DOI: 10.1093/cvr/cvab257

51. Fenton R.A., Shea L.G., Doddi C., Dobson J.G. Jr. (2010) Myocardial adenosine A1-receptor-mediated adenosine protection involves phospholipase C, PKC- ϵ , and p38 MAPK, but not HSP27. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **298**(6), H1671-H1678. DOI: 10.1152/ajpheart.01028.2009
52. Li Y., Sun J., Li D., Lin J. (2022) The full activation mechanism of the adenosine A1 receptor revealed by GaMD and Su-GaMD simulations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **119**(42), e2203702119. DOI: 10.1073/pnas.2203702119
53. Ginés S., Hillion J., Torvinen M., le Crom S., Casadó V., Canela E.I., Rondin S., Lew J.Y., Watson S., Zoli M., Agnati L.F., Verniera P., Lluís C., Ferré S., Fuxe K., Franco R. (2000) Dopamine D1 and adenosine A1 receptors form functionally interacting heteromeric complexes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**(15), 8606-8611. DOI: 10.1073/pnas.15024109
54. Yoshioka K., Saitoh O., Nakata H. (2001) Heteromeric association creates a P2Y-like adenosine receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**(13), 7617-7622. DOI: 10.1073/pnas.12158709
55. Tawfik H.E., Schnermann J., Oldenburg P.J., Mustafa S.J. (2005) Role of A1 adenosine receptors in regulation of vascular tone. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **288**(3), H1411-H1416. DOI: 10.1152/ajpheart.00684.2004
56. Peart J.N., Gross G.J. (2003) Adenosine and opioid receptor-mediated cardioprotection in the rat: Evidence for cross-talk between receptors. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **285**(1), H81-H89. DOI: 10.1152/ajpheart.00985.2002
57. Dhalla A.K., Shryock J.C., Shreenivas R., Belardinelli L. (2003) Pharmacology and therapeutic applications of A1 adenosine receptor ligands. *Curr. Top. Med. Chem.*, **3**(4), 369-385. DOI: 10.2174/1568026033392246
58. Leshem-Lev D., Hochhauser E., Chanyshv B., Isak A., Shainberg A. (2010) Adenosine A1 and A3 receptor agonists reduce hypoxic injury through the involvement of P38 MAPK. *Mol. Cell. Biochem.*, **345**, 153-160. DOI: 10.1007/s11010-010-0568-5
59. Vyas F.S., Hargreaves A.J., Bonner P.L., Boocock D.J., Coveney C., Dickenson J.M. (2016) A1 adenosine receptor-induced phosphorylation and modulation of transglutaminase 2 activity in H9c2 cells: A role in cell survival. *Biochem. Pharmacol.*, **107**, 41-58. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.03.016
60. Perlini S., Arosio B., Parmeggiani L., Santambrogio D., Palladini G., Tozzi R., Gatti C., Annoni G., Meyer T.E., Ferrari A.U. (2007) Adenosine A1 receptor expression during the transition from compensated pressure overload hypertrophy to heart failure. *J. Hypertension*, **25**(2), 449-454. DOI: 10.1097/hjh.0b013e3280110de3
61. Wu X., You W., Wu Z., Ye F., Chen S. (2020) Zinc finger protein 91 loss induces cardiac hypertrophy through adenosine A1 receptor downregulation under pressure overload status. *J. Cell. Mol. Med.*, **24**(17), 10189-10201. DOI: 10.1111/jcmm.15630
62. Li Z.Y., Yang Y.H., Xing L. (2013) Stimulation of adenosine A1 receptor attenuates angiotensin II induced myocardial hypertrophy in neonatal rats via the extracellular signal-regulated kinase signal pathways. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, **41**(8), 698-703.
63. Chuo C.H., Devine S.M., Scammells P.J., Krum H., Christopoulos A., May L.T., White P.J., Wang B.H. (2016) VCP 746, a novel A1 adenosine receptor biased agonist, reduces hypertrophy in a rat neonatal cardiac myocyte model. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **43**(10), 976-982. DOI: 10.1111/1440-1681.12616
64. Liao Y., Lin L., Lu D., Fu Y., Bin J., Xu D., Kitakaze M. (2011) Activation of adenosine A1 receptor attenuates tumor necrosis factor- α induced hypertrophy of cardiomyocytes. *Biomed. Pharmacother.*, **65**(7), 491-495. DOI: 10.1016/j.biopha.2011.06.008
65. Puhl S.L., Kazakov A., Müller A., Fries P., Wagner D.R., Böhm M., Maack C., Devaux Y. (2016) Adenosine A1 receptor activation attenuates cardiac hypertrophy and fibrosis in response to α 1-adrenoceptor stimulation *in vivo*. *Br. J. Pharmacol.*, **173**(1), 88-102. DOI: 10.1111/bph.13339
66. Reichelt M.E., Willems L., Molina J.G., Sun C.X., Noble J.C., Ashton K.J., Schnermann J., Blackburn M.R., Headrick J.P. (2005) Genetic deletion of the A1 adenosine receptor limits myocardial ischemic tolerance. *Circulation Res.*, **96**(3), 363-367. DOI: 10.1161/01.RES.0000156075.00127.C3
67. Paez D.T., Garces M., Calabró V., Bin E.P., d'Annunzio V., del Mauro J., Marchini T., Höcht C., Evelson P., Gelpi R.J., Donato M. (2019) Adenosine A1 receptors and mitochondria: Targets of remote ischemic preconditioning. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **316**(3), H743-H750. DOI: 10.1152/ajpheart.00071.2018
68. Shao Q., Casin K.M., Mackowski N., Murphy E., Steenbergen C., Kohr M.J. (2017) Adenosine A1 receptor activation increases myocardial protein S-nitrosothiols and elicits protection from ischemia-reperfusion injury in male and female hearts. *PLoS One*, **12**(5), e0177315. DOI: 10.1371/journal.pone.0177315
69. Mangmool S., Kyaw E.T.H., Nuamnaichati N., Pandey S., Parichatikanond W. (2022) Stimulation of adenosine A1 receptor prevents oxidative injury in H9c2 cardiomyoblasts: Role of G $\beta\gamma$ -mediated Akt and ERK1/2 signaling. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **451**, 116175. DOI: 10.1016/j.taap.2022.116175
70. Zhan E., McIntosh V.J., Lasley R.D. (2011) Adenosine A2A and A2B receptors are both required for adenosine A1 receptor-mediated cardioprotection. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **301**(3), H1183-H1189. DOI: 10.1152/ajpheart.00264.2011
71. Cabiati M., Martino A., Mattii L., Caselli C., Prescimone T., Lionetti V., Morales M.A., del Ry S. (2014) Adenosine receptor expression in an experimental animal model of myocardial infarction with preserved left ventricular ejection fraction. *Heart Vessels*, **29**, 513-519. DOI: 10.1007/s00380-013-0380-8
72. Lee Y.M., Chern J.W., Yen M.H. (1994) Antiarrhythmic effects of BN-063, a newly synthesized adenosine A1 agonist, on myocardial ischaemia in rats. *Br. J. Pharmacol.*, **112**(4), 1031-1036. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1994.tb13186.x
73. Mor M., Shalev A., Dror S., Pikovsky O., Beharier O., Moran A., Katz A., Etzion Y. (2013) INO-8875, a highly selective A1 adenosine receptor agonist: Evaluation of chronotropic, dromotropic, and hemodynamic effects in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **344**(1), 59-67. DOI: 10.1124/jpet.112.200873
74. Greene S.J., Sabbah H.N., Butler J., Voors A.A., Albrecht-Küpper B.E., Düngen H.D., Dinh W., Gheorghiade M. (2016) Partial adenosine A1 receptor agonism: A potential new therapeutic strategy for heart failure. *Heart Failure Rev.*, **21**, 95-102. DOI: 10.1007/s10741-015-9522-7
75. Sabbah H.N., Gupta R.C., Kohli S., Wang M., Rastogi S., Zhang K., Zimmermann K., Diedrichs N., Albrecht-Küpper B.E. (2013) Chronic therapy with a partial adenosine A1-receptor agonist improves left

- ventricular function and remodeling in dogs with advanced heart failure. *Circulation Heart Failure*, **6**(3), 563-571. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000208
76. Cooper S.L., March J., Sabbatini A.R., Hill S.J., Jörg M., Scammells P.J., Woolard J. (2020) The effect of two selective A1-receptor agonists and the bitopic ligand VCP746 on heart rate and regional vascular conductance in conscious rats. *Br. J. Pharmacol.*, **177**(2), 346-359. DOI: 10.1111/bph.14870
77. Albrecht-Küpper B.E., Leineweber K., Nell P.G. (2012) Partial adenosine A1 receptor agonists for cardiovascular therapies. *Purinergic Signalling*, **8**, 91-99. DOI: 10.1007/s11302-011-9274-3
78. Clinical study in ClinicalTrials.gov identifier NCT00568945. Wuppertal: Bayer Schering Pharma AG; 2007.
79. Baltos J.A., Vecchio E.A., Harris M.A., Qin C.X., Ritchie R.H., Christopoulos A., White P.J., May L.T. (2017) Capadenoson, a clinically trialed partial adenosine A1 receptor agonist, can stimulate adenosine A2B receptor biased agonism. *Biochem. Pharmacol.*, **135**, 79-89. DOI: 10.1016/j.bcp.2017.03.014
80. Shah S.J., Voors A.A., McMurray J.J.V., Kitzman D.W., Viethen T., Bomfim Wirtz A., Huang E., Pap A.F., Solomon S.D. (2019) Effect of neladenoson bialanate on exercise capacity among patients with heart failure with preserved ejection fraction: A randomized clinical trial. *JAMA*, **321**(21), 2101-2112. DOI: 10.1001/jama.2019.6717
81. Voors A.A., Dingen H.D., Senni M., Nodari S., Agostoni P., Ponikowski P., Bax J.J., Butler J., Kim R.J., Dorhout B., Dinh W., Gheorghide M. (2017) Safety and tolerability of neladenoson bialanate, a novel oral partial adenosine A1 receptor agonist, in patients with chronic heart failure. *J. Clin. Pharmacol.*, **57**(4), 440-451. DOI: 10.1002/jcph.828
82. Lee D.L., Bell T.D., Bhupatkar J., Solis G., Welch W.J. (2012) Adenosine A1-receptor knockout mice have a decreased blood pressure response to low-dose ANG II infusion. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **303**(6), R683-R688. DOI: 10.1152/ajpregu.00116.2012
83. Rivkees S.A. (1995) The ontogeny of cardiac and neural A1 adenosine receptor expression in rats. *Dev. Brain Res.*, **89**(2), 202-213. DOI: 10.1016/0165-3806(95)00120-3
84. Zhao Z., Rivkees S.A. (2001) Inhibition of cell proliferation in the embryonic myocardium by A1 adenosine receptor activation. *Developmental Dynamics*, **221**(2), 194-200. DOI: 10.1002/dvdy.1130
85. Buscariollo D.L., Fang X., Greenwood V., Xue H., Rivkees S.A., Wendler C.C. (2014) Embryonic caffeine exposure acts via A1 adenosine receptors to alter adult cardiac function and DNA methylation in mice. *PloS One*, **9**(1), e87547. DOI: 10.1371/journal.pone.0087547
86. Wendler C.C., Poulsen R.R., Ghatpande S., Greene R.W., Rivkees S.A. (2010) Identification of the heart as the critical site of adenosine mediated embryo protection. *BMC Dev. Biol.*, **10**, 1-10. DOI: 10.1186/1471-213X-10-57
87. Funakoshi H., Chan T.O., Good J.C., Libonati J.R., Piuhola J., Chen X., MacDonnell S.M., Lee L.L., Herrmann D.E., Zhang J., Martini J., Palmer T.M., Sanbe A., Robbins J., Houser S.R., Koch W.J., Feldman A.M. (2006) Regulated overexpression of the A1-adenosine receptor in mice results in adverse but reversible changes in cardiac morphology and function. *Circulation*, **114**(21), 2240-2250. DOI: 10.1161/circulationaha.106.620211
88. Robin E., Sabourin J., Benoit R., Pedretti S., Raddatz E. (2011) Adenosine A1 receptor activation is arrhythmogenic in the developing heart through NADPH oxidase/ERK- and PLC/PKC-dependent mechanisms. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **51**(6), 945-954. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.08.023
89. Soattin L., Lubberding A.F., Bentzen B.H., Christ T., Jespersen T. (2020) Inhibition of adenosine pathway alters atrial electrophysiology and prevents atrial fibrillation. *Front. Physiol.*, **11**, 493. DOI: 10.3389/fphys.2020.00493
90. Maille B., Lalevée N., Marlinge M., Vahdat J., Mottola G., Degioanni C., de Maria L., Klein V., Thuny F., Franceschi F., Deharo J.C., Guieu R., Fromonot J. (2022) Adenosine and adenosine receptors: Advances in atrial fibrillation. *Biomedicines*, **10**(11), 2963. DOI: 10.3390/biomedicines10112963
91. Wirth A.N., Tsutsui K., Maltsev V.A., Lakatta E.G. (2022) Adenosine reduces sinoatrial node cell action potential firing rate by uncoupling its membrane and calcium clocks. *Front. Physiol.*, **13**, 977807. DOI: 10.3389/fphys.2022.977807
92. Jackson E.K., Gillespie D.G., Mi Z., Cheng D. (2018) Adenosine receptors influence hypertension in Dahl salt-sensitive rats: Dependence on receptor subtype, salt diet, and sex. *Hypertension*, **72**(2), 511-521. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10765
93. Nomura H., Nagashima K., Kusaka H., Karasawa A. (1995) Antihypertensive effects of KW-3902, an adenosine A1-receptor antagonist, in Dahl salt-sensitive rats. *Jpn. J. Pharmacol.*, **68**(4), 389-396. DOI: 10.1254/jjp.68.389
94. Nayeem M.A., Hanif A., Geldenhuys W.J., Agba S. (2022) Crosstalk between adenosine receptors and CYP450-derived oxylipins in the modulation of cardiovascular, including coronary reactive hyperemic response. *Pharmacol. Ther.*, **240**, 108213. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2022.108213
95. Nayeem M.A., Geldenhuys W.J., Hanif A. (2023) Role of cytochrome P450-epoxygenase and soluble epoxide hydrolase in the regulation of vascular response. *Adv. Pharmacol.*, **97**, 137-131. DOI: 10.1016/bs.apha.2022.12.003
96. Kunduri S., Dick G., Nayeem M., Mustafa S. (2013) Adenosine A1 receptor signaling inhibits BK channels through a PKC α -dependent mechanism in mouse aortic smooth muscle. *Physiol. Rep.*, **1**(3), e00037. DOI: 10.1002/phy2.37
97. Kunduri S.S., Mustafa S.J., Ponnoth D.S., Dick G.M., Nayeem M.A. (2013) Adenosine A1 receptors link to smooth muscle contraction via CYP4a, PKC- α , and ERK1/2. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **62**(1), 78. DOI: 10.1097/FJC.0b013e3182919591
98. Carrettiero D.C., Fior-Chadi D.R. (2004) Adenosine A1 receptor distribution in the nucleus tractus solitarius of normotensive and spontaneously hypertensive rats. *J. Neural Transm.*, **111**(4), 465-473. DOI: 10.1007/s00702-003-0104-9
99. de Paula P.M., Machado B.H. (2001) Antagonism of adenosine A1 receptors in the NTS does not affect the chemoreflex in awake rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **281**(6), R2072-R2078. DOI: 10.1152/ajpregu.2001.281.6.R2072
100. Scislo T.J., O'Leary D.S. (2002) Mechanisms mediating regional sympathoactivatory responses to stimulation of NTS A1 adenosine receptors. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **283**(4), H1588-H1599. DOI: 10.1152/ajpheart.00897.2001
101. Chaparro S., Dittrich H.C., Tang W.H.W. (2008) Rolofylline (KW-3902): A new adenosine A1-receptor antagonist for acute congestive heart failure. *Future Cardiol.*, **4**(2), 117-123. DOI: 10.2217/14796678.4.2.117
102. Ortiz-Capisano M.C., Atchison D.K., Harding P., Lasley R.D., Beierwaltes W.H. (2013) Adenosine inhibits renin release from juxtaglomerular cells via an A1 receptor-TRPC-mediated pathway. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, **305**(8), F1209-F1219. DOI: 10.1152/ajprenal.00710.2012

103. Lou Q., Hansen B.J., Fedorenko O., Csepe T.A., Kalyanasundaram A., Li N., Hage L.T., Glukhov A.V., Billman G.E., Weiss R., Mohler P.J., Györke S., Biesiadecki B.J., Carnes C.A., Fedorov V.V. (2014) Upregulation of adenosine A1 receptors facilitates sinoatrial node dysfunction in chronic canine heart failure by exacerbating nodal conduction abnormalities revealed by novel dual-sided intramural optical mapping. *Circulation*, **130**(4), 315-324. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007086
104. Tofovic S.P., Salah E.M., Smits G.J., Whalle E.T., Ticho B., Deykin A., Jackson, E.K. (2016) Dual A1/A2B receptor blockade improves cardiac and renal outcomes in a rat model of heart failure with preserved ejection fraction. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **356**(2), 333-340. DOI: 10.1124/jpet.115.228841
105. Jacobson K.A., Tosh D.K., Jain S., Gao Z.-G. (2019) Historical and current adenosine receptor agonists in preclinical and clinical development. *Front. Cell. Neurosci.*, **13**, 124. DOI: 10.3389/fncel.2019.00124
106. Pasquini S., Contri C., Cappello M., Borea P.A., Varani K., Vincenzi F. (2022) Update on the recent development of allosteric modulators for adenosine receptors and their therapeutic applications. *Front. Pharmacol.*, **13**, 1030895. DOI: 10.3389/fphar.2022.1030895
107. Nguyen A.T.N., Tran Q.L., Baltos J.-A., McNeill S.M., Nguyen D.T.N., May L.T. (2023) Small molecule allosteric modulation of the adenosine A1 receptor. *Front. Endocrinol.*, **14**, 1184360. DOI: 10.3389/fendo.2023.1184360
108. Гуцин И.С. (2021) Рецепторы специализированных проразрешающих медиаторов — вероятная мишень фармакологического восстановления гомеостаза при аллергическом воспалении. *Иммунология*, **42**(3), 277-292. [Gushchin I.S. (2021) Receptors of specialized pro-resolving mediators — a probable target of pharmacological restoration of homeostasis in allergic inflammation. *Immunologiya*, **42**(3), 277-292.] DOI: 10.33029/0206-4952-2021-42-3-277-292
109. Belardinelli L., Shryock J.C., Song Y., Wang D., Srinivas M. (1995) Ionic basis of the electrophysiological actions of adenosine on cardiomyocytes. *FASEB J.*, **9**(5), 359-365. DOI: 10.1096/fasebj.9.5.7896004
110. Deb P.K., Deka S., Borah P., Abed S.N., Klotz K.-N. (2019) Medicinal chemistry and therapeutic potential of agonists, antagonists and allosteric modulators of A1 adenosine receptor: Current status and perspectives. *Curr. Pharm. Des.*, **25**(25), 2697-2715. DOI: 10.2174/1381612825666190716100509
111. Hayes E.S. (2003) Adenosine receptors and cardiovascular disease: The adenosine-1 receptor (A1) and A1 selective ligands. *Cardiovasc. Toxicol.*, **3**, 71-88. DOI: 10.1385/CT:3:1:71
112. Lee H.T., Thompson C.I., Hernandez A., Lewy J.L., Belloni F.L. (1993) Cardiac desensitization to adenosine analogues after prolonged R-PIA infusion *in vivo*. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **265**(6), H1916-H1927. DOI: 10.1152/ajpheart.1993.265.6.H1916
113. Roman V., Keijser J.N., Luiten P.G.M., Meerlo P. (2008) Repetitive stimulation of adenosine A1 receptors *in vivo*: Changes in receptor numbers, G-proteins and A1 receptor agonist-induced hypothermia. *Brain Res.*, **1191**, 69-74. DOI: 10.1016/j.brainres.2007.11.044
114. May L.T., Leach K., Sexton P.M., Christopoulos A. (2007) Allosteric modulation of G protein-coupled receptors. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **47**, 1-51. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.47.120505.105159
115. Slosky L.M., Caron M.G., Barak L.S. (2021) Biased allosteric modulators: New frontiers in GPCR drug discovery. *Trends Pharmacol. Sci.*, **42**(4), 283-299. DOI: 10.1016/j.tips.2020.12.005
116. Wold E.A., Zhou J. (2018) GPCR allosteric modulators: Mechanistic advantages and therapeutic applications. *Curr. Top. Med. Chem.*, **18**(23), 2002. DOI: 10.2174/1568026619999190101151837
117. Draper-Joyce C.J., Bhola R., Wang J., Bhattarai A., Nguyen A.T.N., Cowie-Kent I., O'Sullivan K., Chia L.Y., Venugopal H., Valant C., Thal D.M., Wootten D., Panel N., Carlsson J., Christie M.J., White P.J., Scammells P., May L.T., Sexton P.M., Danev R., Miao Y., Glukhova A., Imlach W.L., Christopoulos A. (2021) Positive allosteric mechanisms of adenosine A1 receptor-mediated analgesia. *Nature*, **597**(7877), 571-576. DOI: 10.1038/s41586-021-03897-2
118. Miao Y., Bhattarai A., Nguyen A.T.N., Christopoulos A., May L.T. (2018) Structural basis for binding of allosteric drug leads in the adenosine A1 receptor. *Sci. Rep.*, **8**(1), 16836. DOI: 10.1038/s41598-018-35266-x
119. Draper-Joyce C.J., Khoshouei M., Thal D.M., Liang Y.L., Nguyen A.T.N., Furness S.G.B., Venugopal H., Baltos J.A., Plitzko J.M., Danev R., Baumeister W., May L.T., Wootten D., Sexton P.M., Glukhova A., Christopoulos A. (2018) Structure of the adenosine-bound human adenosine A1 receptor-Gi complex. *Nature*, **558**(7711), 559-563. DOI: 10.1038/s41586-018-0236-6
120. Butcher A., Scammells P.J., White P.J., Devine S.M., Rose-Meyer R.B. (2013) An allosteric modulator of the adenosine A1 receptor improves cardiac function following ischaemia in murine isolated hearts. *Pharmaceuticals*, **6**(4), 546-556. DOI: 10.3390/ph6040546
121. Gao Z.G., Tosh D.K., Jain S., Yu J., Suresh R.R., Jacobson K.A. (2018) A1 adenosine receptor agonists, antagonists, and allosteric modulators. In: *The Adenosine Receptors* (Borea P., Varani K., Gessi S., Merighi S., Vincenzi F. (eds.)). Humana Press, Cham., pp. 59-89. DOI: 10.1007/978-3-319-90808-3_4
122. Schenone S., Brullo C., Musumeci F., Bruno O., Botta M. (2010) A1 receptors ligands: Past, present and future trends. *Curr. Top. Med. Chem.*, **10**(9), 878-901. DOI: 10.2174/156802610791268729

Поступила в редакцию: 20. 07. 2023.
После доработки: 01. 11. 2023.
Принята к печати: 10. 11. 2023.

**PROBLEMS AND PROSPECTS FOR FINDING NEW PHARMACOLOGICAL AGENTS AMONG
ADENOSINE RECEPTOR AGONISTS, ANTAGONISTS, OR THEIR ALLOSTERIC MODULATORS
FOR THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES**

V.N. Perfilova^{1,2}, E.A. Muzyko^{1}, A.S. Taran¹, A.A. Shevchenko¹, L.V. Naumenko¹*

¹Volgograd State Medical University,

1 Pavshih Bortsov sq., Volgograd, 400131 Russia; *e-mail: muzyko.elena@mail.ru

²Volgograd Medical Research Center, 1 Pavshih Bortsov sq., Volgograd, 400131 Russia

A1-adenosine receptors (A1AR) are widely distributed in the human body and mediate many different effects. They are abundantly present in the cardiovascular system, where they control angiogenesis, vascular tone, heart rate, and conduction. This makes the cardiovascular system A1AR an attractive target for the treatment of cardiovascular diseases (CVD). The review summarizes the literature data on the structure and functioning of A1AR, and analyzes their involvement in the formation of myocardial hypertrophy, ischemia-reperfusion damage, various types of heart rhythm disorders, chronic heart failure, and arterial hypertension. Special attention is paid to the role of some allosteric regulators of A1AR as potential agents for the CVD treatment.

The whole English version is available at <http://pbmc.ibmc.msk.ru>.

Key words: A1-adenosine receptors; cardiovascular diseases; agonists; antagonists and allosteric modulators of A1-adenosine receptors

Funding. The authors declare no external funding.

Received: 20.07.2023; revised: 01.11.2023; accepted: 10.11.2023.