

© БРОДСКИЙ В.Я., 2024

Бродский В.Я.**ЛЕКАРСТВА — ОРГАНИЗАТОРЫ КЛЕТОЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ**

ФГБУН Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Москва, Россия

Цель обзора — привлечь внимание к многостороннему биологическому действию лекарств, особенно к их влиянию на прямые межклеточные взаимодействия. Суммированы данные о том, что распространенные лекарства, такие как дофамин, глутаминовая кислота, мелатонин, средства, содержащие фенилэфрин, могут в зависимости от стимулированных рецепторов как организовать, так и дезорганизовать межклеточные связи. Действие можно предвидеть, учитывая сведения об агонизме или антагонизме влияния рецепторов на внутриклеточный кальций или цАМФ. Приводятся сведения о возможности купировать нежелательные эффекты. Суммированы данные о перспективах использования ганглиозидов в терапии.

Ключевые слова: межклеточные взаимодействия; фенилэфрин; мелатонин; глутаминовая кислота; дофамин; ганглиозиды; пептиды.

Для цитирования: Бродский В.Я. Лекарства — организаторы клеточных популяций. *Клиническая медицина*. 2024;102(2): 118–124. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-2-118-124>

Для корреспонденции: Бродский Всеволод Яковлевич — e-mail: brodsky.vsevolod@mail.ru

Vsevolod Ya. Brodsky**MEDICATIONS AS ORGANIZERS OF CELL POPULATIONS**

N.K. Koltsov's Institute of Developmental Biology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

The aim of the review is to draw attention to the multifaceted biological action of medications, especially their influence on direct intercellular interactions. The data are summarized on the fact that common medications such as dopamine, glutamic acid, melatonin, phenylephrine-containing agents can, depending on the stimulated receptors, both organize and disorganize intercellular connections. The action can be predicted considering information on agonism or antagonism of receptor effects on intracellular calcium or cAMP. Information is provided on the possibility of mitigating unwanted effects. The data on the prospects of using gangliosides in therapy are summarized.

Key words: intercellular interactions; phenylephrine; melatonin; glutamic acid; dopamine; gangliosides; peptides.

For citation: Brodsky V.Ya. Drugs as organizers of cell populations. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(2):118–124. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-2-118-124>

For correspondence: Vsevolod Ya. Brodsky — e-mail: brodsky.vsevolod@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The work is included in topic No. 4 of the research work of the IBR RAS, number GZ 0088-2021-0016, number NIOKTR AAAA-A21-121011490124-0

Received 12.09.2023

Accepted 26.09.2023

О том, что клетки общаются друг с другом, предполагал еще Рудольф Вирхов. Но долгое время это лишь предполагалось, а затем интенсивное исследование мозга и нервных регуляций сделало представление о прямых межклеточных связях чем-то второстепенным или вообще ненужным. К тому же привели и данные о гормональных эндокринных сигналах. Положение изменилось с конца 1950-х гг. с обнаружением окологласовых (ультрадианных) клеточных ритмов с периодами от 20 до 120 мин (последний обзор [1], из которого взяты и некоторые экспериментальные данные, дополнительные для темы настоящей статьи). Такие ритмы определили для важнейших функций — синтеза белка, активности около двадцати изученных ферментов, АТФ, дыхания клеток (усвоения кислорода), внутриклеточного рН, иногда для колебаний клеточных размеров. Нашли их в изменениях функций желудочно-кишечного тракта, в поведении животных и человека. Окологласовые ритмы разных показателей определили в клеточных культурах, то есть вне нервных и также центральных гормональных

влияний. Ритм в клеточной культуре может организоваться только самими клетками.

Сложилась модель для исследования прямых связей — редкие и плотные культуры (рис. 1). Сначала это были первичные культуры гепатоцитов крысы. Потом основные выводы подтвердили на культурах кератиноцитов, клеток слюнной железы, мезенхимных стромальных клеток. Из данных, представленных на рис. 1, следует, что ритм синтеза белка может быть маркером прямых межклеточных взаимодействий. Какие-либо факторы, организующие ритм в редких культурах, являются сигнальными в установлении связей между клетками. При этом факторы, ликвидирующие ритм в плотных культурах, являются дезорганизаторами межклеточных взаимодействий.

Используя окологласовые ритмы и культуры разной плотности как инструмент для определения прямых межклеточных взаимодействий, нашли сигнальные факторы, которые запускают процессы согласования колебаний цитоплазме, а затем и цепь этих процессов. Сигнал с ре-

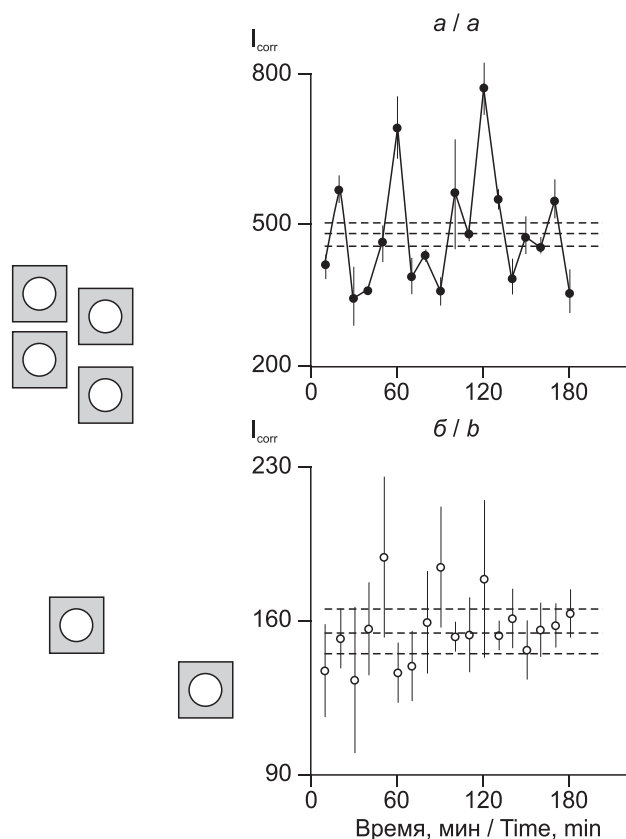


Рис. 1. Модель для исследования прямых межклеточных взаимодействий. Кинетика интенсивности синтеза белка в плотных культурах (а) и в редких культурах (б):

горизонтальная линия — средняя для всех точек кривой; пунктир $\pm$ ошибка этой средней

Fig. 1. Model for studying direct intercellular interactions. Kinetics of protein synthesis intensity in dense cultures (a) and sparse cultures (b):

horizontal line — average for all points of the curve; dashed line $\pm$ error of this average

цептора повышает сначала концентрацию ионов кальция в цитоплазме, стимулируя выделение их из внутренних депо или (и) активирует аденилатциклазу в плазматической мембране и увеличивает содержание цАМФ и АТФ. Следствие — стимуляция активности протеинкиназ С и А. Результатом чего становится согласование около-часовых колебаний (синтеза белка, активности ферментов и т.д.) в суммарный ритм клеточной популяции (рис. 2).

Сигнальными факторами оказались постоянные компоненты крови млекопитающих, в том числе и человека, — нейротрансмиттеры, мелатонин, ганглиозиды. Со временем выяснилось, что ряд обычных лекарств, помимо того, что обладают терапевтическими свойствами, являются и организаторами или дезорганизаторами прямых межклеточных взаимодействий. Ранее неизвестные свойства некоторых распространенных лекарств заслуживают внимания.

Лекарства как факторы межклеточных взаимодействий

Фенилэфрин — фармакологический аналог норадреналина — первый обнаруженный сигнальный фактор организации клеточных популяций, что найдено в исследованиях редких культур гепатоцитов. Как обычно, в таких суточных культурах ритм синтеза белка не выявлялся, кинетика синтеза была линейной (в пределах ошибок индивидуальных точек). Добавление в среду таких культур 2 мкМ фенилэфрина на 2 мин с последующей отмывкой культур и переносом их в свежую среду привело к определению четкого ритма. Организует ритм и природный норадреналин — компонент крови.

Фенилэфрин входит в состав около 30 лекарств. В виде капель, спрея или порошка назначают при различных болезнях с воспалительным синдромом для уменьшения отеков, облегчения дыхания (ОРВИ, грипп и др.).

СИНХРОНИЗИРУЮЩИЕ СИГНАЛЫ/ SYNCHRONIZING SIGNALS

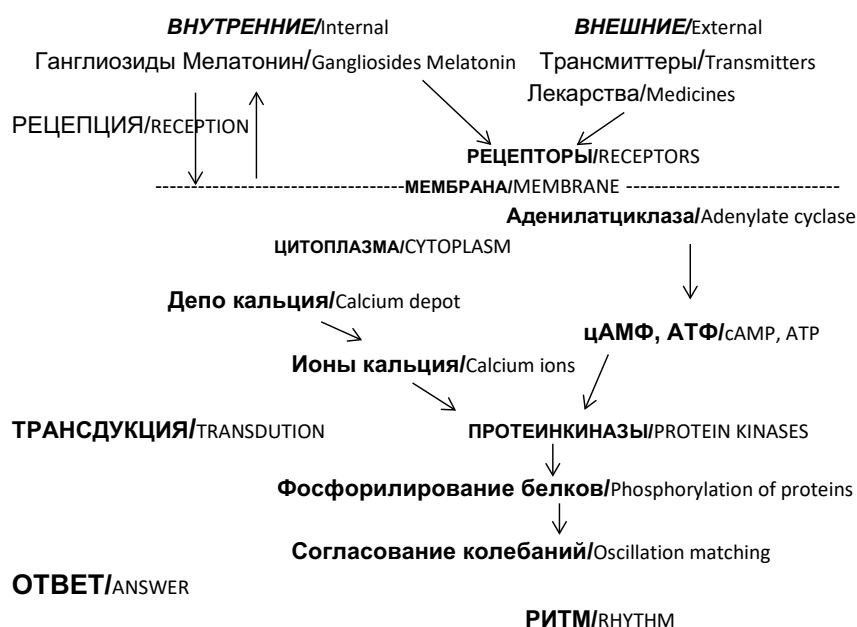


Рис. 2. Механизм стимуляции прямых межклеточных взаимодействий на примере организации ритма синтеза белка в клеточной культуре, подтвержденный опытами in vivo. По материалу [13]

Fig. 2. Mechanism of stimulation of direct intercellular interactions with the use of the example of organizing the rhythm of protein synthesis in cell culture, confirmed by in vivo experiments. Based on material [13]

Мелатонин (N-ацетил-5-метоксисеротонин) — производное серотонина. Серотонин — первый нейротрансмиттер, обнаруженный вне нервной системы (в раннем эмбриональном развитии) Г.А. Бузниковым в начале 1960-х гг. В настоящее время опубликованы сотни работ разных лабораторий о ненервных транскмиттерах. Основное производство серотонина у млекопитающих и, соответственно, образование из него мелатонина происходит в энтерохромаффинных клетках кишечника; значительно меньшее его количество образуется в эпифизе, сетчатке, в костном мозге, яичнике и семеннике. Серотонин и мелатонин — постоянные компоненты крови млекопитающих. В отличие от серотонина, мелатонин проникает в мозг через гематоэнцефалический барьер. Мелатонин — сильный антиоксидант (среди природных, возможно, самый сильный). Он участвует в организации и поддержании состояния цитоскелета. Показано влияние мелатонина на транспорт ионов, особенно кальция, участника многих метаболических процессов.

Как сигнальный фактор организации ритма синтеза белка мелатонин эффективен в дозах, тысячекратно меньших, чем другие сигнальные факторы. Лузиндол — ингибитор рецепторов мелатонина — ликвидировал его действие. Следовательно, несмотря на то что мелатонин легко проникает в клетку через плазматическую мембрану, его действие на кинетику синтеза белка не прямое, а путем активации рецепторов. В опытах с введением мелатонина крысам и последующей постановкой редких культур определили ритм через 2–3 сут после введения, когда экзогенного мелатонина в крови давно не было. Следовательно, организующий сигнал запоминается клетками какое-то время.

Разрушается мелатонин в печени. Метаболит — 6-гидроксимелатонин — не менее мощный антиоксидант, чем сам мелатонин.

Отмечено положительное влияние мелатонина на пациентов при различных заболеваниях: при болезнях желудка и кишечника [2], в кардиологической [3], неврологической [4] и онкологической [5, 6] клиниках, при нарушениях иммунной системы [7]. Само перечисление болезней, на течение которых благотворно влияет мелатонин, по-видимому, говорит о неспецифическом его действии, не столько лечебном, сколько подкрепляющем силы организма. Антиоксидантная функция мелатонина представляется ведущей в его влиянии на человека.

Заслуживают внимания рекомендации использования мелатонина в геронтологии [6, 8]. С возрастом концентрация мелатонина в крови человека снижается. Уже у 20-летних гормона существенно меньше, чем у детей. В крови стариков примерно десятая часть «молодого» уровня. Таблетки мелатонина, доступные в аптеке, могут улучшать состояние старых людей.

Глутаминовая кислота — аминокислота, необходимый компонент синтеза белка и нейротрансмиттер, постоянный компонент крови. Рецепторы глутаминовой кислоты нашли как в нервных, так и во многих других клетках. В нашей лаборатории их действие определили в гепатоцитах и кератиноцитах. Глутаминовая кислота;

из периферической крови в мозг через гематоэнцефалический барьер. Важная функция глутаминовой кислоты — участие в детоксикации организма, она обезвреживает аммиак в процессе образования глутамината. Для мозга это единственный механизм удаления аммиака. Глутаминовая кислота повышает устойчивость организма к гипоксии и способствует транспорту ионов калия. Глутаматдекарбоксилаза превращает глутаминовую кислоту в еще один транскмиттер и участник метаболизма — гамма-аминомасляную кислоту (GABA).

Глутаминовая кислота — давно использующееся лекарство (для своих опытов мы покупали реактив в обычной аптеке). Назначают ее для улучшения метаболизма и детоксикации нервной системы. Эффективна при депрессии. Используют в клинике детских болезней, например при болезни Дауна.

Влияние глутаминовой кислоты на кинетику синтеза белка мы показали в исследованиях редких культур гепатоцитов. В контроле в суточных редких культурах ритм не выявляется (см. выше). После введения в среду таких культур глутаминовой кислоты ритм был обнаружен. Дозу выбрали близкой к использующейся в медицинской клинике. Ингибитор рецепторов глутаминовой кислоты MCPG блокировал действие кислоты. Опыты с ингибитором показали, что организующий эффект глутаминовой кислоты не прямой, а состоит в активации рецепторов. Такого же было действие мелатонина (см. выше). Известно, что глутаминовая кислота свободно проникает в клетку через плазматическую мембрану.

Так же как в случае с мелатонином, показательным было введение глутаминовой кислоты крысе с последующей постановкой культур. В редких культурах гепатоцитов, выделенных от крыс, предобработанных глутаминовой кислотой, обнаружили ритм. Примечательно, что так же как в случае с мелатонином, ритм находили через 2–3 дня после введения крысе кислоты. Введенный реактив в организме давно распался, сигнал запомнили клетки.

Дофамин — катехоламин, предшественник норадреналина и адреналина. Повышает систолическое артериальное давление, увеличивает силу сердечных сокращений. Применяют при шоковых состояниях различной этиологии, потерях крови, сердечной и сосудистой недостаточности.

Семь рецепторов дофамина разделяют на два семейства. При связи дофамина с D1-рецепторами стимулируется аденилатциклаза и образуется цАМФ. При этом активируется протеинкиназа А. В этом случае дофамин влияет на кинетику синтеза белка как организатор, подобно фенилэфрину, мелатонину или глутаминовой кислоте, действующих через свои рецепторы на протеинкиназу С и А. Принципиально иной результат D2-рецепторов дофамина. При этом блокируется аденилатциклаза и, соответственно, не активируется протеинкиназа.

В нейронах могут быть как D1-, так и D2-рецепторы дофамина, причем в клетках одного и того же отдела мозга. В других органах и клетках (да и в нервной системе) рецепторы дофамина изучены недостаточно. Судя по на-

шим данным, в печени и в покровах тела клетки имеются D2-рецепторы дофамина.

После введения в среду с плотными культурами гепатоцитов дофамина (от 1 до 10 мкМ) ритм синтеза белка в плотных культурах не выявлялся. В контрольных плотных культурах (в среде без экзогенного дофамина) всегда видели типичный ритм.

Блокатор D2-рецепторов дофамина метоклопрамид (действующий компонент известного лекарства Церукал) снимал эффект дофамина в плотных культурах гепатоцитов.

Введение в среду с плотными культурами дофамина и затем ганглиозидов восстанавливало ритм. Ганглиозиды — единственный организатор ритма синтеза белка в печени (см. далее). Следовательно, дофамин нарушает транспорт ганглиозидов в среду, активация которых влияет на кальций в цитоплазме гепатоцитов и, соответственно, на протеинкиназы C и другие протеинкиназы, включая протеинкиназу A.

Через сутки после введения дофамина в среду с плотными культурами, отмывания культур и содержания их в нормальной среде ритм синтеза белка восстанавливался.

Введение дофамина крысам (в дозах, близких к используемым в медицинской практике) дезорганизовало ритм синтеза белка в плотных культурах, полученных от таких крыс.

Как лекарство, дофамин важен в восстановлении организма человека при значительных кровопотерях. Предшественник дофамина диоксифенилаланин (ДОФА), проникающий в мозг через гематоэнцефалический барьер, назначают при болезни Паркинсона, один из признаков которой — потери дофаминовых нейронов. Использование дофамина во многих случаях благотворно или даже необходимо. Новые данные о дезорганизации некоторых клеточных популяций при активации D2-рецепторов дофамина (печень, покровы тела, почки, некоторые нейроны) позволяют предложить купирование этого эффекта. Назначение мелатонина или глутаминовой кислоты через несколько часов после действия дофамина может нормализовать межклеточные взаимодействия.

Ганглиозиды — гликолипиды — организуют околочасовые ритмы столь же эффективно, как транмиттеры. Ганглиозиды — компонент клеточных мембран. Свободные ганглиозиды постоянно циркулируют в крови млекопитающих, включая человека. Обнаружено более сотни различных ганглиозидов, но в определенных клетках мажорных ганглиозидов не более 5–7. Влияют на активность различных рецепторов: факторов роста, серотонина, инсулина. Как компоненты клеточной мембраны, ганглиозиды могут быть рецепторами токсинов. Например, холерный токсин специфически связывается с одним из ганглиозидов — GM1.

В наших работах организация ритма синтеза белка в редких культурах гепатоцитов сначала получена при введении в их среду аптечной смеси ганглиозидов, выделенных из мозга крупного рогатого скота, — BBG (bovine brain gangliosides). Такая смесь содержит пять мажорных

(по 20–40%) ганглиозидов и много минорных (всего 4%). Все пять мажорных были изучены отдельно по способности организовывать ритм синтеза белка в редких культурах. Оказалось, что таким свойством обладают только два из них: GM1 и GD1a.

Использование ингибитора синтеза ганглиозидов PPPP ликвидировало ритм синтеза белка в плотных культурах гепатоцитов. Если вслед за PPPP ввести в среду мелатонин, ритм остается. Следовательно, ганглиозиды являются единственным природным организатором ритма в печени. Если бы печень синтезировала и выделяла какой-нибудь другой организатор кроме ганглиозидов, блокирование синтеза ганглиозидов не дезорганизовало бы ритм в плотных культурах. Действие PPPP на культуры гепатоцитов обратимо — через сутки ритм восстанавливается.

В отличие от перечисленных ранее сигнальных факторов организации ритма синтеза белка ганглиозиды не используются широко в медицинской практике. Включить их в обзор позволяют открывшиеся перспективы.

Отмечен дефицит двух ганглиозидов — GM1 и GD1a — при болезни Паркинсона [9–12]. Выше было указано, что именно эти два ганглиозида из изученных пяти участвуют в организации прямых межклеточных отношений. Исследование мышинных моделей болезни Паркинсона показало положительное влияние инъекций GM1 на симптомы болезни [10, 13], продлевалась жизнь мышей. Стоит обратить внимание на эти сведения. Лечение болезни Паркинсона сложная и не до конца решенная проблема, достижением было бы даже снижение ее проявлений.

В работах группы Ledeen [9–12] отмечено влияние ганглиозида GM1 на разные регуляторные факторы нервной системы, включая нейротрофические. GM1 модулирует транспорт кальция в нейроне и перемещения ионов внутри него, поддерживая постоянство содержания кальция в клетке. GM1 влияет на активность аденилатциклазы в плазматической мембране и, следовательно, на содержание цАМФ и АТФ.

В других работах конца прошлого — начала нового века показаны изменения содержания ганглиозидов в злокачественных опухолях [14–18]. Так, намного больше ганглиозидов и активнее ферменты их синтеза в раковой опухоли прямой кишки и лимфоме человека, меланоме мыши, нейробластоме крысы сравнительно с нормальными тканями. Усилено и выделение ганглиозидов в среду [19, 20]. В быстрорастущих метастазах ганглиозидов больше, чем в медленно растущих. Одно из следствий изменений ганглиозидов — подавление защитной роли иммунных клеток [21]. Их функции в значительной мере восстанавливались, а рост опухоли тормозился после подавления синтеза и выделения ганглиозидов ингибитором ключевого фермента их синтеза — PPPP. По данным группы Ladisch при изучении опухолей и нашим исследованиям эффекта нормальной печени (см. выше), выделение ганглиозидов в среду тормозилось PPPP на 90% и более. Сильно снижался синтез ганглиозидов. Положительное влияние PPPP в терапии опухолей отмечено и в других работах [22–24].

Удивительно, но перспективные исследования ганглиозидов в онкологии, так же как в невропатологии, не нашли продолжения в последние годы.

Регуляторные пептиды

Лекарственные свойства двух пептидов исследовали ранее под руководством И.Ф. Мясоедова и Ю.А. Золотарева в Институте молекулярной генетики РАН. Затем в нашей лаборатории в совместной работе определили организующее влияние этих пептидов на межклеточные связи.

Гептапептид метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин обладает ноотропной и нейропротекторной активностью [25–27]. При утомлении пептид улучшает внимание, ускоряет восстановление умственной работоспособности после инсульта и др. В клинике этот гептапептид используют как адаптоген широкого действия.

Другой пептид — HLDF-6 — также нейропротектор, облегчающий течение болезни Альцгеймера и следствия ишемического инсульта [28, 29]. Показано практически полное восстановление памяти при различных нейродегенеративных патологиях после курса HLDF-6. Этот пептид обладает также противоопухолевой активностью.

В опытах на редких культурах гепатоцитов показана организация ритма синтеза белка обеими пептидами в микрограммовых дозах. Примечательно восстановление кинетики синтеза белка, нарушенной при старении [30]. Блокирование протеинкиназ полностью снимает эффекты пептидов, то есть механизм их действия на межклеточные связи такой же, как у других сигнальных факторов (мелатонина, глутаминовой кислоты, ганглиозидов). Однократный сигнал пептида сохранялся по меньшей мере сутки без подкрепления. Как и мелатонин, Семакс снимал дезорганизующий эффект дофамина.

Обсуждение

В крови человека содержатся все известные сигнальные факторы прямых межклеточных взаимодействий: норадреналин, серотонин, мелатонин, глутаминовая кислота, дофамин, ганглиозиды. Концентрация их меняется в течение суток и в разные сезоны года, с возрастом человека, но они всегда есть. Влияние их на организацию клеточных популяций определяется составом и активностью специфических рецепторов и обычно образует физиологическую норму. Но мало кто считается с тем, что в пище людей содержатся сигнальные факторы, иногда в избытке. Так, в основе давней приправы кушаний некоторых народов находится глутамат натрия, которого много в сое. Соевый соус веками использовали в Японии и Китае, затем в других странах Юго-Восточной Азии, а в последние десятилетия и в Европе. Глутамат придает приятный для людей вкус кисломолочным продуктам. Много серотонина и триптофана, из которого образуется серотонин, в бананах и помидорах, а дофамина — в некоторых сырах. Еще более сигнальных факторов в лекарствах, в состав которых могут входить фенилэфрин (аналог норадреналина), дофамин и т.д. Люди иногда прини-

мают их регулярно. Заслуживает внимание избыточное повышение концентрации сигнального фактора в межклеточных средах. При шоковых состояниях это необходимо (дофамин), но бывает и бездумное влияние на межклеточные взаимодействия при поглощении избытка сигналов с пищей. Важно отметить, что на выработку дофамина в мозге влияют наркотические вещества.

В начале статьи отмечена серия исследований, определивших биохимический механизм прямых межклеточных взаимодействий. Ключевым процессом определена активация протеинкиназ (рис. 2). В общей физиологии давно разделяют этапы действия любого сигнального фактора на организм: восприятие (рецепция), биохимические изменения в организме — трансдукция и, наконец, эффект — реакция организма. Теперь такие эффекты определили на клеточном уровне в восприятии сигнала и внутриклеточных его превращениях. После ингибирования протеинкиназ мелатонин или ганглиозиды не организуют клеточные связи.

Привлекает внимание согласованное поведение животных в группе. В одной среде это может быть подражанием, но при изоляции стоит вспомнить примеры запоминания сигналов клетками (см. выше). Нельзя исключить, что сигнал не только действует на эффекторные мембраны, но, входя в ядро, запоминается какое-то время эпигенетически. Влияние таких сигнальных факторов, как серотонин или мелатонин, на поведение животных и человека общеизвестно. Определение эпигенетических регуляций — дело будущего.

Ключевой процесс организации межклеточных взаимодействий — активация протеинкиназ, а селективность выбора связей (действует или не действует) определяется рецепторами на мембране определенных клеток. Выше отмечалось два семейства из семи рецепторов дофамина. Стимуляция рецепторов одного семейства, изменяя уровень кальция или цАМФ в цитоплазме, активирует соответствующие протеинкиназы. Стимуляция рецепторов другого семейства дофамина, напротив, инактивирует протеинкиназы. Изучено действие более десяти рецепторов серотонина [31, 32]. Семь из них активируют аденилатциклазу и через цАМФ протеинкиназу А. Три рецептора этой группы активируют и протеинкиназу С. Стимуляция шести других рецепторов серотонина ингибирует аденилатциклазу и, соответственно, протеинкиназу. Судя по нашим данным организации ритма синтеза белка при введении в среду с редкими культурами серотонина, гепатоциты имеют рецепторы-агонисты аденилатциклазы.

Основные сведения о рецепторах серотонина, ферментах его синтеза и распада, некоторых генах серотонинергической системы получены в бывшей лаборатории Г.А. Бузникова, получившего в начале 1960-х гг. первые данные о ненервных трансмиттерах. В последние годы определены разные компоненты метаболизма серотонина на ранних стадиях эмбриогенеза морского ежа, лягушки и мыши [33, 34].

Исследование тканевой принадлежности рецепторов сигнальных факторов лишь начинается. Важно

определить не только наличие того или иного рецептора, но, главное, его активность в разных состояниях клеток.

Учитывая известные данные о влиянии некоего лекарства на изменения кальция и цАМФ в клетках, можно предвидеть действие этого лекарства на прямые межклеточные отношения. Так, некоторые кардиологические средства снижают концентрацию кальция в клетках, другие увеличивают [35]. Среди кальциевых антагонистов, расширяющих сосуды и снижающих давление, в России используют амлодипин, нифедипин, дилтиазем и верапамил. Повышают концентрацию кальция такие сердечные средства, как строфантин или дигоксин. По нашему критерию межклеточных взаимодействий — ритму синтеза белка — от антагонистов кальция можно ожидать ликвидацию ритма, а от стимуляторов кальция его организацию.

Околочасовой ритм использован как инструмент для выявления прямых межклеточных взаимодействий (рис. 1). Значимость этого ритма и других биологических ритмов неизмеримо выше. Ритмы являются фундаментальным явлением жизни. Разные по периодичности — сезонные, суточные, околочасовые, минутные, секундные — ритмы разных клеточных и организменных функций разделяют несовместимые процессы, сменяют во времени запасание и расходование энергии, пролиферацию и покой. Все более становится понятным, что колебания интенсивности процессов может быть способом поддержания оптимального среднего уровня. Идея гомеостаза удачно дополняется представлением о гомеодинамике [36, 37].

Итак, статья обращает внимание на влияние многих лекарств — агонистов и антагонистов кальция и цАМФ — на прямые межклеточные взаимодействия. Рассмотрена значимость таких эффектов и возможный их механизм. Предложен способ купирования неблагоприятных действий.

Работа входит в тему №4 НИР ИБРАН, номер ГЗ 0088-2021-0016, номер НИОКТР АААА-А21-121011490124-0.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brodsky V.Ya. Ultradian signals and direct cell-to-cell communication. 2022. M. Pero.
2. Kvetnoy I.M., Ingel I.E., Kvetnaya T.V., Malinovskaya N.K., Rapoport S.I., Raikhlin N.T., Trovimon A.V., Yuzakov V.V. Gastrointestinal melatonin. Cellular identification and biological role. *Neuroendocrinology Lett.* 2002;23:121–132.
3. Заславская Р.М., Щербakov Е.А., Логвиненко С.И. Развитие различных методов лечения пациентов при стенокардии с гипертензией. *Клиническая медицина.* 2007;85(8):40–43. [Zaslavskaya R.M., Tscherbakov E.A., Logvinenko S.I. Development of different methods of therapy during stenocardia along hypertension. *Klinicheskaya meditsina.* 2007;85(8):40–43. (In Russian)].
4. Srinivasan V., Pandi-Perumal S.R., Maestroni G.J. Role of melatonin in neurodegenerative diseases. *Neurotox. Res.* 2005;7(4):293–318.
5. Anisimov V.A., Egormin P.A., Piskunova T.S., Popovich I.G., Tyndyk M.L., Yurova M.N., Zabezhinski M.A., Anikin I.V., Karkach A.S., Romanyukha A.A. Metformin extends life span of HER-2/neu transgenic mice and in combination with melatonin inhibits growth of transplantable tumors in vivo. *Cell Cycle.* 2010;9(1):188–197.
6. Vinogradova I.A., Anisimov V.N., Bukalev A.V., Semchenko A.V., Zabezhinski M.A. Circadian disruption induced by light at night accelerates aging and promotes tumorigenesis in rats. *Aging.* 2009;1(10):855–865.
7. Giannoulia-Karantana A., Vlachou A., Polychronopoulou S., Papassotiropoulos I., Chrousos G.P. Melatonin and immunomodulation: connections and potential clinical applications. *Neuroimmunomodulation.* 2006;13(3):133–144.
8. Karasek M. Melatonin, human aging, and age-related diseases *Exper. Gerontol.* 2004;39:1723–1729.
9. Ledeen R.W., Wu G. Gangliosides, α -synuclein and Parkinson's disease. *PNAS.* 2017;106:9483–9488.
10. Ledeen R.W., Wu G. The multi-tasked life of GM1 ganglioside, a true factotum of nature. *Trends Biochem. Sci.* 2015;1148:1–12.
11. Wu G, Lu Z-H, Kulkarni N, Amin R, Ledeen R.W. Mice lacking major brain gangliosides develop parkinsonism. *Neurochem. Res.* 2011;36:1706–1714.
12. Wu G., Lu Z-H., Kulkarni N., Ledeen R.W. Deficiency of ganglioside GM1 correlates with Parkinson's disease in mice and humans. *J. Neurosci. Res.* 2012;90:1997–2008.
13. Schneider J.S., Sendec S., Dascalakis C., Cambi F. (2010) GM1 ganglioside in Parkinson's disease: results of a five year open study. *J. Neurol. Sci.* 2010;292:45–51.
14. Ladisch S. The role of tumor gangliosides in the immune distinctions of cancer. In: *Cancer immunotherapy at the crossroad* (J.H. Funke and R.M. Bukowski, eds.). Humana Press, Totowa, NY. 2004:145–156.
15. Li R., Ladisch S. Inhibition of endogenous ganglioside synthesis does not block neurite formation by retinoic acid-treated neuroblastoma cells. *J. Biol. Chem.* 1997;272:1349–1354.
16. Olshefski R., Ladisch S. Synthesis, shedding, and intracellular transfer of human medulloblastoma gangliosides: abrogation by new inhibitor of glycosylceramide synthase. *J. Neurochem.* 1998;70:467–472.
17. Segui B., Andrieu-Abadie N., Jaffrezou J., Benoist H., Levade T. Sphingolipids as modulators of cancer cell death. *Bioch. Biophys. Acta.* 2006;1758(12):2104–2120.
18. Wen Deng, Li R., Ladisch S. Influence of cellular ganglioside depletion on tumor formation. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000;92:912–917.
19. Bergelson L.D., Dyatlovitskaya E.V., Klyuchareva T.E., Kryukova E.V., Lemenovskaya A.F., Matveeva V.A., Sinityna E.V. The role of glycosphingolipids in natural immunity. Gangliosides modulate the cytotoxicity of natural killer cells. *Eur. J. Immunol.* 1989;19:1979–1983.
20. Shaposhnikova G.I., Prokazova N.V., Buznikov G.A., Zvezdina N.D., Teplitz N.A., Bergelson L.D. (1984) Shedding of gangliosides from tumor cells depends on cell density. *Europ. J. Biochem.* 1984;140(3):567–570.
21. Li R., Villacreses N., Ladisch S. Human tumor gangliosides inhibit murine immune responses in vivo. *Cancer Res.* 1995;55(2):211–214.
22. Inokuchi J., Masayuki L., Momosaki K., Shimeno H., Nagamatsu A., Radin N.S. Inhibition of experimental metastasis of murine Lewis lung carcinoma by an inhibitor of glucosylceramide synthase and its possible mechanism of action. *Cancer Res.* 1990;50:6731–6737.
23. Kyogashima M., Inoue M., Seto A., Inokuchi J. Glucosylceramide synthetase inhibitor, D-threo-1-phenyl-2-decanoilamino-3-morpholino-1-propanol exhibits a novel decarboxigenic activity against Shope carcinoma cells. *Cancer Letters.* 1996;10:25–30.
24. Radin N.S. Rationales for cancer chemotherapy with PDMP, a specific inhibitor of glucosylceramide synthase. *Mol. Chem. Neuropathol.* 1994;21(2):111–127.
25. Иванов А.В., Бобынцев И.И., Шепелева О.М., Крюков А.А., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. Влияние АКТИП-РР (семакса) на морфофункциональное состояние гепатоцитов в условиях хронического эмоционально-болевого стресса. *Бюл. эксп. биол. мед.* 2017;163(1):123–127. [Ivanov A.V., Bobianzev I.I., Myasoedov N.F. et al. Influence of AKTG-PDG (semax) on hepatocyte state under chronic emotional and painful stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2017;161(1):123–127. (In Russian)].
26. Мясоедов Н.Ф., Гривенников И.А. Нейропептиды и их аналоги в регуляции функций нервной системы млекопитающих, включая человека. В книге «Проблемы и перспективы молекулярной генетики». М., Наука, 2004;195–236. [Myasoedov N.F., Grivennikov I.A. Neuropeptides and their analogs on regulation of functions of nerve system of mammals including human. In: *Problems and perspectives of the molecular genetics.* M., Nauka, 2004;195–236. (In Russian)].
27. Dmitrieva V.G., Povarova O.V., Skvortsova V.I., Limborska S.A., Myasoedov N.F., Dergunova L.V. Semax and Pro-Gly-Pro activate

- the transcription of neurotrophins and their receptor genes after cerebral ischemia. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2010;30(1):71–79.
28. Золотарев Ю.А., Ковалев Г.И., Дадаян А.К., Козик В.С., Кондрахин Е.А., Васильева Е.В., Липкин В.М. Исследование фармакокинетики и фармакодинамики амидной формы нейропротекторного пептида HLDF-6. В кн. «Нейродегенеративные заболевания». М., Научный мир, 2014;763–777. [Zolotarev Y.A., Kovalev G.I., Dadayan A.K. et al. Studies of farm kinetic and dynamic of the amid form the neuroprotector peptide HLDF-6. In: Neurodegenerative diseases. M., Nauchny Mir, 2014;763–777. (In Russian)].
 29. Bogachouk A.P., Storozheva Z.I., Solovjeva O.A., Sherstnev V.V., Zolotarev Y.A., Azev V.N., Rodionov I.L., Surina E.A., Lipkin V.M. Comparative study of the neuroprotective and nootropic activities of the carboxylate and amide forms of the HLDF-6 peptide in animal models of Alzheimer's disease. *J. Psychopharmacol.* 2016;30(1):78–92.
 30. Бродский В.Я., Золотарев Ю.А., Мальченко Л.А., Андреева Л.А., Лазарев Д.С., Буторина Н.Н., Козик В.С., Мясоедов Н.Ф. Нейропротекторные пептиды регулируют кинетику синтеза белка в гепатоцитах крыс разного возраста. *Онтогенез.* 2019;50(5):1–8. [Brodsky V.Y., Zolotarev Y.A., Malchenko L.A., Myasiedov N.F. et al. Neuroprotector peptides regulate kinetic of protein synthesis in hepatocytes of rats of different ages. *Ontogenez.* 2019;50(5):1–8. (In Russian)].
 31. Pytliak M., Vargova V., Mechirova V., Felsoci M. Serotonin receptors — from molecular biology to clinical applications. *Physiol. Res.* 2011;60:15–25.
 32. Raymond J.R., Mukhin Y.V., Gelasco A., Turner J., Collinsworth G., Gettys T.W., Grewal J.S., Garnovskaya M.N. Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction. *Pharmacology and Therapeutics.* 2001;92:179–212.
 33. Никишин Д.А., Семенова М.Н., Шмуклер Ю.Б. Экспрессия генов трансмиссивных рецепторов в раннем развитии морского ежа *Paracentropus lividus*. *Онтогенез.* 2012;43(3):212–216. [Nikishin D.A., Semenova M.N., Shmukler Y.B. Expression of the transmitter receptors genes in early development of sea urchin *Paracentropus lividus*. *Ontogenez.* 2012;43(3):212–216. (In Russian)].
 34. Никишин Д.А., Храмова Ю.В., Багаева Т.С., Семенова М.Л., Шмуклер Ю.Б. Экспрессия компонентов серотонинергической системы в фолликулогенезе и доимплантационном развитии мыши. *Онтогенез.* 2018;49(3):208–216. [Nikishin D.A., Thramova Y.V., Shmukler Y.B. et al., Expression of serotonin system components by folliculogenesis and before implant development of mouse. *Ontogenez.* 2018;49(30):208–216(In Russian)].
 35. Abernethy D.R., Schwartz J.B. Calcium-antagonist drugs. *N. Engl. J. Med.* 1999;341:1447–1457.
 36. Lloyd D., Aon M.A., Cortassa S. Why homeodynamics not homeostasis? *Sci. World.* 2001;1:133–145.
 37. Yates F.E. Order and complexity in dynamical system: homeodynamics as a generalized mechanics for biology. *Math. Comp. Model.* 1994;19:49–74.

Поступила 12.09.2023

Принята в печать 26.09.2023

Информация об авторе/Information about author

Всеволод Яковлевич Бродский — д-р биол. наук профессор, Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН
Vsevolod Ya. Brodsky — Doc. Biol. Sci., professor, Institute of Developmental Biology named after. N.K. Koltsov of the Russian Academy of Sciences