

DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-2-76-83

ТАРГЕТНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ СИГНАЛЬНОЙ ТРАНСДУКЦИИ В РЕГЕНЕРАТОРНО-КОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТКАХ

Г. Н. Зюзьков, В. В. Жданов, В. В. Удут¹

Представлено научно-теоретическое обоснование перспективности разработки оригинального направления таргетной терапии в регенеративной медицине — “Стратегии фармакологической регуляции внутриклеточной сигнальной трансдукции в регенераторно-компетентных клетках”. Предлагается использование внутриклеточных сигнальных молекул, играющих важную роль в регуляции пролиферативно-дифференцировочного статуса прогениторных клеток и элементов микроокружения, в качестве мишеней для средств с регенеративной активностью. Избирательность стимуляции регенерации отдельных тканей при этом определяется особенностями внутриклеточной сигнализации в гистогенетически и функционально разнородных клетках-предшественниках и/или тканеспецифичностью экспрессии тех или иных типов и изоформ сигнальных белков. Дан обзор результатов собственных фундаментальных исследований по выявлению роли ряда сигнальных молекул (потенциальных мишеней) в регуляции клеточного цикла родоначальных клеток различных типов и в функционировании элементов тканевого микроокружения. На моделях некоторых патологических состояний (ЦНС, кожи и кроветворной ткани) продемонстрирована эффективность реализации предлагаемой концепции фармакотерапии. Полученные результаты имеют основополагающее значение для создания принципиально новых таргетных лекарственных средств для терапии заболеваний дегенеративного характера.

Ключевые слова: регенеративная медицина; таргетная терапия; внутриклеточная сигнальная трансдукция; стволовые клетки.

ВВЕДЕНИЕ

Механизм действия имеющихся лекарственных средств (ЛС) в подавляющем большинстве случаев заключается в модуляции функций, сохранившихся в условиях патологии зрелых клеточных элементов [6, 12]. Однако данная концепция фармакологического вмешательства при лечении ряда заболеваний, в первую очередь дегенеративного характера, оказывается несостоятельной [5, 6]. В связи с этим актуальной является разработка принципиально новых ЛС.

Полученные в последние годы знания о роли и функциях поли(мульти)потентных клеток-предшественников (стволовых клеток — СК) открыли перспективу возможности реализации клеточной терапии ряда заболеваний [3, 5, 6]. Однако нерешенность ряда сложных, в первую очередь, научных проблем в данной области представляет собой в настоящее время практически непреодолимые преграды для этого. Причем, речь в данном случае идет не о опухолевой опасности клеточных продуктов [16, 28] и не об отсутствии в настоящее время технологий, позволяющих быть уверенным в хоминге трансплантируемых клеток в органах или тканях, нуждающихся во вмешательстве, и/или технических приемов, обеспечивающих раз-

витие трансплантированных клеток в требуемые элементы [6]. Существуют другие факторы, определяющие невозможность (по крайней мере, в среднесрочной перспективе) эффективного осуществления технологии трансплантаций СК.

Дело в том, что трансплантация аутологичных прогениторных клеток в подавляющем большинстве случаев предполагает наличие предварительного этапа их культивирования. Однако хорошо известен факт появления практически всех видов мутаций (от хромосомных aberrаций до точечных мутаций и др.) даже при краткосрочном культивировании клеток с высокой пролиферативной активностью. Возникающие при этом генетические изменения, безусловно, далеко не всегда несут в себе опасность опухолевой трансформации. Однако практически всегда их облигатным результатом является резкое снижение жизнеспособности вновь образуемых клеточных элементов [16, 17, 28].

Аллогенные трансплантации имеют еще более критичные недостатки для их эффективного масштабного применения в практическом здравоохранении. Мультипотентные СК (в том числе, CD105+CD90+CD73+ и др.) в оптимальных условиях жизнедеятельности действительно не имеют на своей поверхности антигенов главного комплекса гистосовместимости (HLA) [30]. Вместе с тем их взаимодействие с иммунокомпетентными клетками и продуктами жизнедеятельности последних (в первую очередь, интерфероном-гамма) в

¹ Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е. Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Россия, 634028, Томск, пр. Ленина, д. 3.

организме реципиента запускает каскад биохимических реакций, сопровождающихся их экспрессией [32]. Поэтому технологии, основанные на использовании пролиферативно-дифференцировочного потенциала донорских СК, несомненно, должны разрабатываться с учетом требованиям антигенной совместимости трансплантатов.

Доказательством справедливости данного постулата является использование (на протяжении уже практически 70 лет) в здравоохранении единственного эффективного, и в ряде случаев безальтернативного, метода клеточной терапии — трансплантация гемопоэтических СК [2]. Причем, кроме обязательности соблюдения требований по антигенной совместимости, трансплантация костного мозга имеет еще одну важную особенность. В подавляющем большинстве случаев она осуществляется на фоне иммунодепрессии, являющейся следствием основного заболевания (например, гемобластоза), либо носящей ятрогенный характер (вследствие цитостатической и/или лучевой терапии). Указанное обстоятельство является существенным фактором для эффективного энграфтинга (“приживления”) трансплантируемых клеток, т.к. абсолютная антигенная совместимость практически исключена [6]. При этом намеренное формирование иммунодепрессивного состояния у пациентов, например, при лечении дегенеративных заболеваний, которое бы позволило игнорировать антигенную несовместимость, безусловно, не представляется возможным по очевидным объективным обстоятельствам.

Поэтому, трансплантируемые после культивирования аутологичные (со сниженной жизнеспособностью), или аллогенные (иммунологически несовместимые) клетки при их введении в организм гибнут в течение нескольких суток — 2 недели [15, 32]. Регистрируемые эффекты при этом реализуются исключительно за счет выработки ими регуляторов физиологических функций [22]. Таким образом, трансплантируемые клетки представляют собой, по сути, лишь особые “системы доставки” фармакологически активных соединений — комплекса эндогенных регуляторов функций в биологической мембране. При этом среди них существуют вещества, которые могут обладать нежелательными эффектами, в том числе канцерогенностью (ряд раннедействующих факторов роста) и/или потенцирующим рост опухолей действием. Кроме того, при использовании данного, фактически фармакологического, подхода возникает очевидное противоречие с одним из основных современных требований фармакологии — “одно лекарственное средство — одно активное вещество — одна мишень” [4, 6]. Применение “коктейлей” из биологически активных факторов, особенно белковой природы, всегда несет высокие риски развития побочных эффектов и осложнений.

В то же время доказательство реализации терапевтических эффектов при клеточных трансплантациях за

счет секреции клетками гуморальных факторов нашло отражение в разработке одного из подходов фармакологической стратегии регенеративной медицины [4, 5] — “Технологии получения клеточных везикул и продуктов жизнедеятельности прогениторных элементов” [25]. При этом, безусловно, предполагаемые к получению таким путем ЛС — потенциальные высокотехнологичные продукты (особенно, препараты на основе отдельных типов клеточных везикул). Однако, сложность их состава (везикулы также содержат большой спектр фармакологически активных веществ) и невозможность адекватной (полной) стандартизации подобных “смесей” не позволяют считать их лишенными всех вышеизложенных недостатков, характерных для многокомпонентных ЛС. Кроме того, по научно-технической сущности, с точки зрения фармакологии — это существенный “шаг назад”. Начиная с 70-х годов XX века был создан ряд препаратов на основе экстрактов клеток вилочковой железы и костного мозга (тактивин, тималин, миелопид и пр.) — лиофилизированные, в том числе стандартизованные, супернатанты клеточных культур, содержащие продукты жизнедеятельности соответствующих клеток. Данные комплексные ЛС представляют собой достаточно эффективные иммуностимуляторы [12]. Причем некоторые из них в отношении ряда тканей обладают и регенеративной активностью (за счет содержания в их составе раннедействующих ростовых факторов). Однако из-за высокого риска развития осложнений и побочных эффектов в настоящее время их не применяют.

Актуальной является разработка высокоселективных ЛС с регенеративной активностью. При этом подразумевается необходимость избирательного действия подобных препаратов в отношении не только молекулярной мишени, но и конкретного органа или ткани за счет воздействия на, в той или иной мере, специфичные клеточные и/или субклеточные структуры. Исходя из химической структуры, происхождения и механизмов действия регуляторов процессов регенерации, в рамках реализации подхода таргетного воздействия на эндогенные регенераторно-компетентные клетки целесообразно выделять 3 основных направления [6]:

1) Разработка ЛС на основе генно-инженерных аналогов цитокинов, либо других регуляторов физиологических функций белковой природы, стимулирующих реализацию ростового потенциала прогениторных клеток различного класса.

Рецепторы к ранне-действующим либо линейно рестриктивным факторам роста выглядят наиболее комплаентными мишенями ЛС для регенеративной медицины [5]. Данное направление наиболее реализовано сегодня на практике. Однако все разработки ограничены исключительно областью гемо- и иммуностимуляторов [2, 12]. Указанное обстоятельство связано с тем, что препараты на основе цитокинов не способны в полной мере соответствовать, как минимум, перспективным требованиям фармакологии, в том числе

по селективности воздействия и лекарственной безопасности [19, 34]. Практически все ростовые факторы, в той или иной мере, плейотропные и полифункциональные регуляторы функций [13]. Данное обстоятельство делает избирательность их действия весьма относительной. Кроме того, белковая природа ростовых факторов предопределяет их иммуногенность и токсичность [4]. В ряде случаев также неприемлемы их фармакокинетические характеристики. Например, невозможность приема внутрь, хотя в регенеративной медицине, именно, пероральное применение ЛС, является наиболее подходящим, так как предполагается их длительное, многократно повторяющимися курсами, использование. Важным недостатком является неспособность факторов роста проникать в “забарьерные ткани”, в первую очередь, через гематоэнцефалический барьер, что делает невозможным их использование для терапии нейродегенеративных заболеваний [1, 19]. Модифицированные цитокины (конъюгированные с различными носителями), представляющие собой пролонгированные формы аналогов факторов роста, помимо вышеуказанных, имеют и другие, специфические, сложности применения. В частности, отсутствие возможности быстрой, в случае необходимости (при развитии тяжелых побочных эффектов) — экстренной элиминации вещества из организма. В связи с этим аналоги ростовых факторов (в том числе генно-инженерные) не могут рассматриваться в качестве оптимальных кандидатов в ЛС для регенеративной медицины.

2) Разработка ЛС на основе низкомолекулярных синтетических веществ либо индивидуальных соединений растительного происхождения (прежде всего алкалоидов), способных выступать в качестве лигандов к рецепторам цитокинов или взаимодействовать с другими поверхностными регуляторными клеточными структурами, участвующими в регуляции функций СК.

На сегодняшний день существует единственный зарегистрированный препарат, который соответствует всем критериям данной группы и может являться ее эталоном — таргетный гемостимулятор элтромбопаг [23]. Указанное низкомолекулярное синтетическое вещество воздействует на мембранный домен рецептора к тромбопоэтину. При этом, несмотря на то, что элтромбопаг связывается с рецептором к тромбопоэтину, он лишен ряда принципиально важных недостатков, в том числе, не вызывает агрегацию тромбоцитов. Кроме того, примером успешной реализации данного подхода в среднесрочном периоде могут явиться результаты работ сотрудников НИИ фармакологии им. В. В. Закусова по созданию пептидных миметиков NGF и BDNF для лечения нейродегенеративных заболеваний [14]. Данное направление имеет несомненную перспективу, а ключевым фактором его развития является разработка новых высокопродуктивных методов и технологий мишень-ориентированного поиска и синтеза кандидатов в ЛС.

3) Разработка ЛС на основе модификаторов активности/экспрессии внутриклеточных сигнальных молекул, играющих важную роль в регуляции функций прогениторных клеток и элементов микроокружения тканей.

В последние 2 десятилетия активно изучается возможность использования в качестве фармакологических мишеней ключевых звеньев внутриклеточной сигнальной трансдукции [24]. В онкофармакологии данное направление представляет собой один из основных трендов создания противоопухолевых ЛС. Разработано несколько десятков антибластных ЛС на основе ингибиторов внутриклеточных сигнальных молекул, ответственных за рост и развитие трансформированных клеток. Одним из преимуществ указанных ЛС является их селективность, в том числе не только в отношении вида пораженной патологическим процессом ткани (органа), но и в ряде случаев - в отношении типа опухолевого процесса. Например, руксолитиниб (ингибитор JAKs) эффективен в отношении миелофиброза, истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитозии, а имагиниб (ингибитор тирозинкиназы BCR-ABL) — в отношении хронического миелолейкоза [6, 33].

Ярким примером возможности избирательного воздействия на те, или иные ткани путем модификации экспрессии/активности отдельных сигнальных молекул служат ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ). Например, селективные ингибиторы ФДЭ 3 пентоксифиллин, цилостазол — это антиагрегантные средства, а ингибитор ФДЭ 3 милринон обладает кардиотоническим эффектом. Ингибиторы ФДЭ 4 — рофлумиласт и циломиласт — реализуют свои эффекты за счет противовоспалительного действия преимущественно в легочной ткани, в то время как ингибитор ФДЭ 4 апремиласт — является ЛС, применяемым при псориазе [12, 34]. При этом до сих пор нет однозначного ответа на вопрос, чем именно обусловлена избирательность действия различных ингибиторов ФДЭ. Наиболее приемлемым объяснением является предположение о том, что различные фармакологические вещества оказывают селективное воздействие на разные изоформы ФДЭ (всего известно более 100 изоформ ФДЭ). Причем специфика их экспрессии зачастую наблюдается даже в рамках одной ткани. Например, ФДЭ 4А и ФДЭ 4В встречаются в разных областях ЦНС млекопитающих, ФДЭ 4С экспрессируется только в коре головного мозга, зрительном бугре и мозжечке головного мозга, а ФДЭ 4D — преимущественно в гиппокампе [20].

Тканевая специфичность выявлена также для ряда изоформ внутриклеточных протеинкиназ [27]. Например, JAK3, PI3K-дельта и PI3K-гамма экспрессируются в основном в клетках системы крови [26, 30], а JNK3, как считается, характерна для нервной ткани [34]. Поэтому селективность фармакологических веществ в отношении отдельных изоформ сигнальных молекул может являться дополнительным фактором,

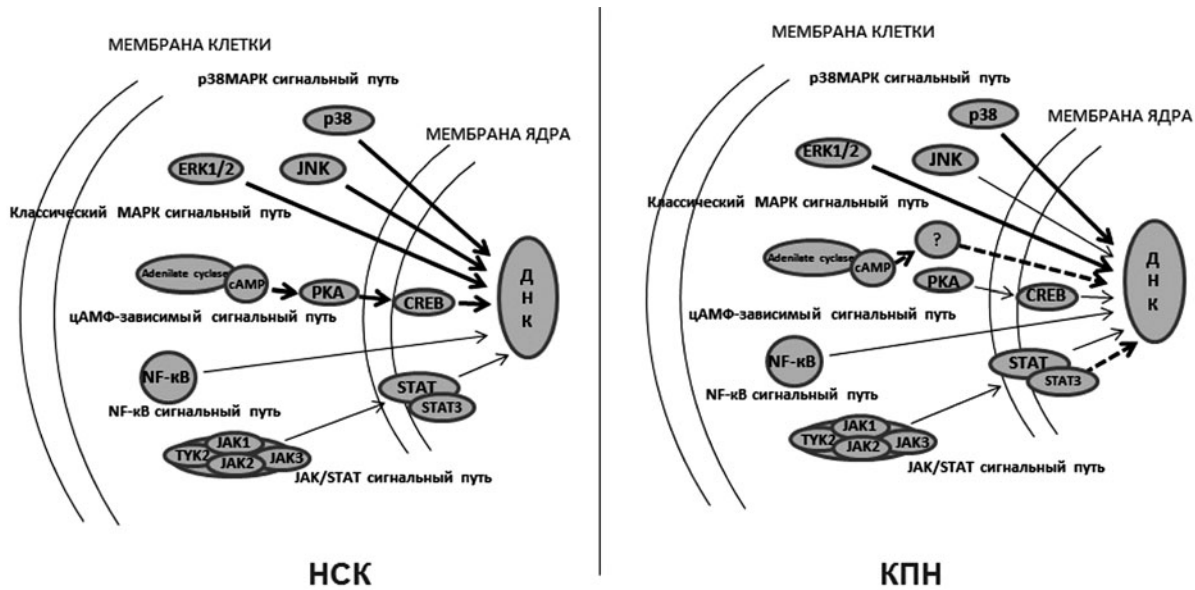


Рис. 1. Схема участия отдельных внутриклеточных сигнальных путей в регуляции пролиферативной активности регенераторно-компетентных клеток нервной ткани. НСК — нейральные стволовые клетки; КПН — коммитированные предшественники нейронов. Стрелки, обозначенные простой линией — не задействованные в регуляции пути; стрелки, обозначенные толстой линией — стимулирующие пути; стрелки, обозначенные штриховой линией — ингибирующие пути. NF-κB — ядерный фактор “каппа-би”; МАРК — митоген активированные протеинкиназы; ERK 1/2 — экстрацеллюлярная митоген активированная киназа; Adenilate cyclase — аденилатциклаза; cAMP — циклический аденозинмонофосфат; PKA — протеинкиназа А; CREB — транскрипционный фактор; р38 — митоген активированная протеинкиназа р38; JNK — митоген активированная протеинкиназа c-Jun N-terminal kinase; JAK — Янус киназы; STAT — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции.

обеспечивающим избирательность их регенеративной активности. Таким образом, существуют не только теоретические основания, но и практические примеры возможности избирательного воздействия на ткани и органы с помощью модификаторов активности/экспрессии внутриклеточных сигнальных молекул или других вторичных мессенджеров.

В 2013 г. в НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга была предложена “Стратегия фармакологической регуляции внутриклеточной сигнальной трансдукции в регенераторно-компетентных клетках”. Данный подход предполагает использование в качестве мишеней отдельных сигнальных молекул регенераторно-компетентных клеток [7, 34]: прогениторных элементов и клеток микроокружения тканей, опосредовано определяющих течение репаративных процессов в тканях [4]. При этом реализация данного направления требует детального понимания специфики внутриклеточной сигнализации и экспрессии отдельных форм сигнальных молекул в клетках-предшественниках и элементах микроокружения разных тканей.

В последние годы в ходе выполненного нами цикла исследований [35, 37 – 41, 44 – 47] была выявлена существенная специфика участия и роли отдельных звеньев внутриклеточной сигнальной трансдукции в реализации функций гистогенетически и функционально разнородных родоначальных элементов (мезенхимальных СК, нейральных СК, коммитированных

нейрональных, кроветворных, стромальных и других клеток-предшественников).

Например, было обнаружено, что в процессах реализации ростового потенциала мультипотентных мезенхимальных прогениторных элементов (МСК) важную роль играют JAKs/STAT-, PI3K-, NF-κB-, МАРК-зависимые сигнальные пути [37, 40]. Однако передача сигнала посредством PI3K и NF-κB в них осуществляется через альтернативные вторичные мессенджеры — без участия протеинкиназ В, С и IKK, а из МАРК-киназных путей задействован только “классический путь”, также как и среди JAKs — в процесс сигнализации вовлечены лишь JAK2 и JAK3. Кроме того, была выявлена потенциальная бивалентность цАМФ-опосредованного сигналинга [34], заключающаяся в отсутствии влияния базового уровня цАМФ (при блокаде аденилатциклазы) на пролиферативную активность родоначальных клеток. В то же время накопление цАМФ в клетке в результате нарушения его взаимодействия с блокированной PKA стимулирует митотическую активность за счет, вероятно, активации Ca²⁺/кальмодулин-зависимой протеинкиназы и/или Ераp (Exchange Protein Directly Activated by cAMP) [18]. Было обнаружено негативное влияние JNK на пролиферацию СК, роль которой в ряде других, в том числе и опухолевых, клетках сводится к обратному эффекту [32]. Стимуляция функций МСК посредством фактора роста фибробластов развивается за счет дополнительного вовлечения в процесс передачи сигнала

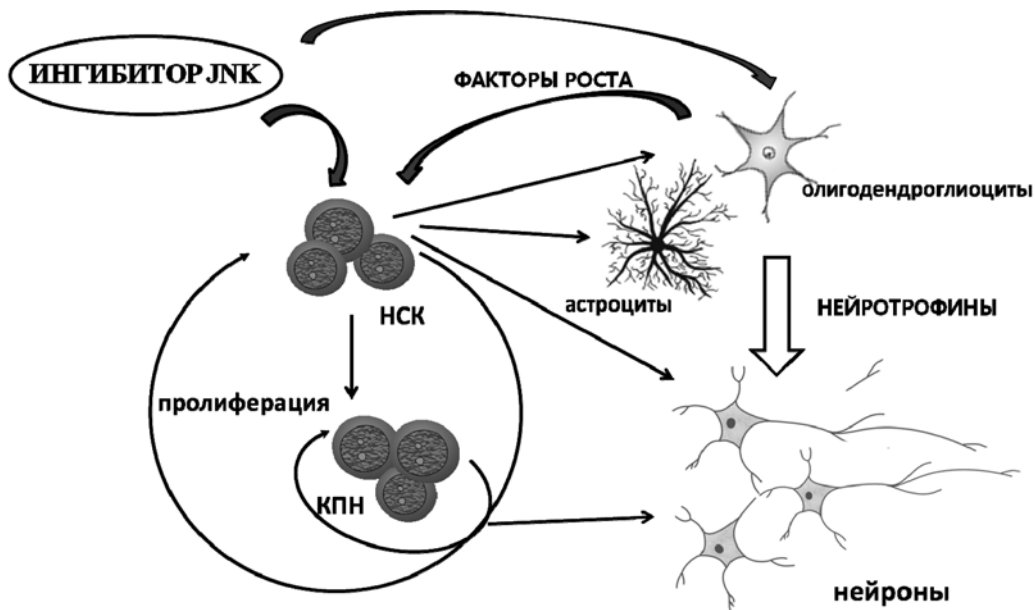


Рис. 2. Схема нейротекторного и нейрорегенераторного действия ингибитора JNK при постгипоксической энцефалопатии. НСК — нейральные стволовые клетки; черные стрелки — направления развития НСК; фигурные серые стрелки — воздействие фармакологического вещества.

ла РКС, ИКК и JAK1 в соответствующие пути [35, 38, 41]. Еще более выраженная прогрессия клеточного цикла МСК происходит в результате сопряженной активации р38-зависимого (“альтернативного”) MAPK-сигналинга и протеинкиназы В (при использовании в качестве стимулятора полусинтетического алкалоида на основе зонгорина) [37, 40].

У других типов прогениторных клеток были выявлены свои особенности участия и роли отдельных сигнальных молекул в реализации их функций [39, 45 – 47]. Ряд принципиально важных различий в паттернах внутриклеточной сигнализации имеет место в разных типах гемопоэтических прекурсоров (эритроидных и гранулоцитарных), а также в мультипотентных нейральных СК и коммитированных предшественниках нейронов (рис. 1).

Кроме того, воздействие патогенных факторов способно существенно изменять (вплоть до полной инверсии) значение некоторых звеньев сигнальной трансдукции в реализации функций регенераторно-компетентных клеток. Например, хроническая интоксикация этанолом приводит к утрате способности NF-κB-сигналинга поддерживать мультипотентность постнатальных нейральных СК [45], к инверсии роли цАМФ и РКА в регуляции их клеточного цикла [42], а также изменению значения ERK1/2 в отношении пролиферации коммитированных предшественников нейронов [39] и пр. В связи с этим, при поиске мишеней для терапии алкогольной энцефалопатии, необходимо учитывать не только значение отдельных сигнальных молекул в функционировании разных типов регенераторно-компетентных клеток нервной ткани (потенциальные мишени, как минимум, не должны иметь про-

тивоположного значения в регуляции функций НСК и коммитированных предшественников нейронов), но и характер изменений их роли в условиях формирования патологического состояния. Данное обстоятельство представляется важным, так как исходя из предполагаемых закономерностей реализации разрабатываемой концепции, лекарственное вмешательство должно повлечь за собой саногенетическую трансформацию (“нормализацию”) паттерна внутриклеточной сигнализации в образуемых de novo регенераторно-компетентных клетках. Поэтому изменения активности/экспрессии данных сигнальных молекул (мишеней) под влиянием фармакологического вещества не должны нарушать функционирование интактных прогениторных элементов.

Таким образом, при выборе потенциальных мишеней среди вовлекаемых в каскад сигнальной трансдукции внутриклеточных молекул необходимо проведение детального анализа их значения в разных типах прогениторных элементов и клеток микроокружения при различных условиях их жизнедеятельности.

На основании полученных результатов фундаментальных исследований нами были определены потенциальные мишени ЛС с регенеративной активностью, одни из которых для достижения необходимого эффекта следовало активировать (либо увеличить их экспрессию), а другие, напротив — блокировать (либо ингибировать их синтез).

Для подтверждения справедливости выдвинутых предположений некоторые модификаторы отдельных сигнальных молекул были изучены на предмет наличия у них регенеративной активности на моделях патологических состояний. В условиях моделирования

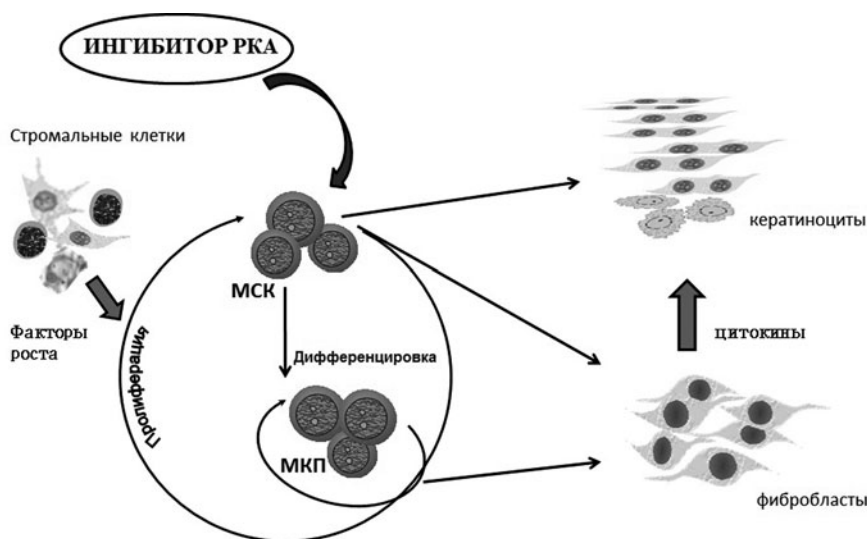


Рис. 3. Схема ранозаживляющего действия ингибитора РКА. МСК — мезенхимальные стволовые клетки; МКП — мезенхимальные коммитированные предшественники; фигурные серые стрелки — воздействие фармакологического вещества.

постгипоксической энцефалопатии была выявлена выраженная церебропротекторная активность ингибиторов JNK [10, 36]. Коррекция функциональных расстройств деятельности ЦНС (ориентировочно-исследовательского поведения, улучшение мнестических функций) и морфологии головного мозга (снижение интенсивности перичеселлюлярного и периваскулярного отека, числа нейронов с вакуольной дистрофией и нейронов в состоянии фагоцитоза (особенно в гиппокампе)) при этом были сопряжены с увеличением содержания и повышением функциональной активности нейральных СК в субвентрикулярной зоне головного мозга на фоне возрастания выработки нейротрофных ростовых факторов глиальными клетками (рис. 2).

На модели плоскостной кожной раны обнаружена ранозаживляющая активность ингибитора РКА, связанная с повышением реализации регенераторного потенциала стромальных предшественников грануляционной ткани [34]. Наружное применение данного вещества приводило к значительному сокращению сроков репарации тканевого дефекта (рис. 3).

Показана принципиальная возможность применения указанного подхода для коррекции миелосупрессивных состояний цитостатического генеза [8, 9, 11, 44]. При этом обнаружено, что сопоставление роли отдельных сигнальных молекул в регуляции функций различных типов кроветворных клеток и элементов гемопоз-индуцирующего микроокружения в условиях воздействия на них разных по механизму действия цитостатиков позволяет с высокой долей вероятности прогнозировать различную избирательность эффектов тех или иных модификаторов активности сигнальных молекул. Например, наличие гемопротекторных (профилактическое использование препарата — до цитостатической терапии) и/или гемостимулирующих (терапевтическое применение — после развития цитоста-

тической миелосупрессии) свойств и потенциала специфической активности в отношении отдельных ростков кроветворения, причем, с учетом типа используемого противоопухолевого ЛС [34]. Указанные обстоятельства при практической реализации подобных разработок могут иметь важное значение в конкретных клинических случаях. Создание подобных селективных ЛС востребовано здравоохранением и в полной мере соответствует принципам персонализированной медицины.

Особый интерес среди полученных результатов в области гематологии представляют данные о принципиальной возможности и эффективности использования: ингибиторов JNK в качестве как гемостимуляторов, так и гемопротекторов в условиях цитостатической терапии антиметаболитом — 5-фторурацилом [9, 44]; а также активаторов РКА для предотвращения развития миелосупрессии, вызванной алкилирующим цитостатиком циклофосфамидом [11]. Известно, что ингибиторы JNK [21] и 8-Cl-цАМФ, используемый в качестве активатора РКА [29], в ряде случаев обладают самостоятельной противоопухолевой активностью. Поэтому, при создании на их основе гемостимуляторов, помимо предупреждения развития побочных эффектов химиотерапии, теоретически возможным оказывается повышение эффективности лечения основного заболевания (опухоль) (за счет суммации противоопухолевого действия цитостатика и гемостимулятора). Для гемостимуляторов на основе цитокинов подобное сочетание фармакологических свойств практически исключено. Разработка ряда препаратов на основе ростовых факторов (фактора стволовой клетки, фактора роста фибробластов и др.) была прекращена, напротив, из-за потенцирования ими роста опухолей и/или канцерогенных эффектов [6].

Представленные сведения свидетельствуют о перспективности разработки “Стратегии фармакологической регуляции внутриклеточной сигнальной трансдукции в регенераторно-компетентных клетках”. При этом следует учитывать, что в случае использования высокоселективных в отношении ткане-специфичных изоформ молекул фармакологических агентов избирательность регенеративной активности препаратов на их основе будет максимально выраженной. Поэтому основополагающее значение для реализации данного направления имеет углубленное изучение специфики внутриклеточной сигнализации и экспрессии отдельных изоформ сигнальных молекул в клетках-предшественниках и элементах микроокружения разных тканей. Обозначенные исследования способны обеспечить создание надлежащей научно-теоретической платформы для разработки принципиально новых ЛС с регенеративной активностью. Селективность и избирательность действия данных инновационных препаратов позволят им отвечать не только современным, но и перспективным требованиям фармакологии (в т.ч. по канцерогенной безопасности) и критериям персонализированной медицины. Новизна и отечественный приоритет предлагаемой стратегии фармакотерапии определяют возможности достижения при ее практической реализации лидерских позиций в перспективном разделе фармакологии — ЛС для регенеративной медицины [6].

ЛИТЕРАТУРА

1. Т. А. Воронина, С. Б. Середенин, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **70**(4), 44 – 58 (2007); doi: 10.30906 / 0869-2092-2007-70-4-44-58.
2. *Гематология. Национальное руководство*, О. А. Рукавицын (ред.), ООО “ГЭОТАР-Медиа”, Москва (2015)ю
3. Е. Д. Гольдберг, А. М. Дыгай, Г. Н. Зюзьков, *Гипоксия и система крови*, Том. ун-т, Томск, (2006).
4. А. М. Дыгай, А. В. Артамонов, А. А. Бекарев и др., *Нанотехнологии в фармакологии*, РАМН, Москва (2011).
5. А. М. Дыгай, Г. Н. Зюзьков, В. В. Жданов и др., *Руководство по проведению доклинических исследований новых лекарственных средств*, А. Н. Миронов (ред.), Гриф и К, Москва (2013), сс. 776 – 787.
6. Г. Н. Зюзьков, *Управление наукой и наукометрия*, **14**(1), 42 – 69 (2019); doi: 10.33873 / 1996-9953.2019.14-1.42-69.
7. Г. Н. Зюзьков, В. В. Жданов, М. Г. Данилец и др., Патент RU 2599289, Бюл. 28 (2016).
8. Г. Н. Зюзьков, Л. А. Мирошниченко, Т. Ю. Полякова и др., Патент RU 2725135, Бюл. 19 (2020).
9. Г. Н. Зюзьков, Е. В. Удут, Л. А. Мирошниченко и др., Патент RU 2647833, Бюл. 8 (2018).
10. Г. Н. Зюзьков, Е. В. Удут, Л. А. Мирошниченко и др., *Бюл. сиб. мед.*, **18**(2), 80 – 88 (2019); doi: 10.20538 / 1682-0363-2019-2-80-88.
11. Г. Н. Зюзьков, Е. В. Удут, Л. А. Мирошниченко и др., Патент RU 2696586, Бюл. 22 (2019).
12. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, 15-е изд., Т. 1 – 2, Новая Волна, Москва (2008).
13. П. В. Сергеев, Н. Л. Шимановский, В. И. Петров, *Рецепторы физиологически активных веществ*, Семь ветров, Волгоград (1999).
14. С. Б. Середенин, Т. А. Гудашева, Патент 2410392 RU, Дипептидные миметики нейротрофинов NGF И BDNF, Бюл. 3 (2011).
15. S. Baldari, G. Di Rocco, M. Piccoli, *Int. J. Mol. Sci.*, **18**(10), 2078 (2017); doi: 10.3390 / ijms18102087.
16. U. Ben-David, N. Benvenisty, *Nat. Rev. Cancer.*, **11**(4), 268 – 277 (2011); doi: 10.1038 / nrc3034.
17. J. C. Biancotti, N. Benvenisty, *Regen. Med.*, **6**(4), 493 – 503 (2011); doi: 10.2217 / rme.11.27.
18. X. Cheng, Z. Ji, T. Tsalkova, et al., *Acta. Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai)*, **40**(7), 651 – 662 (2008); doi: 10.1111 / j.1745-7270.2008.00438.x.
19. C. Faustino, P. Rijo, C. P. Reis, *Pharmacol. Res.*, **120**, 68 – 87 (2017); doi: 10.1016 / j.phrs.2017.03.020.
20. D. M. Halpin, *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, **3**(4), 543 – 561 (2008); doi: 10.2147 / copd.s1761.
21. R. Hariri, D. Stirling, J. Zeldis, Patent US 20040028660 (2004).
22. S. Koniusz, A. Andrzejewska, M. Muraca, et al., *Front. Cell Neurosci.*, **10**, 109 (2016); doi: 10.3389 / fncel.2016.00109.
23. D. J. Kuter, *Blood*, **109**(11), 4607 – 4616 (2007); doi: 10.1182 / blood-2006-10-019315.
24. M. Lacroix, *Targeted Therapies in Cancer*, Nova Sciences Publishers, NY (2014).
25. R. C. Lai, T. S. Chen, S. K. Lim, *Regen. Med.*, **6**(4), 481 – 492 (2011); doi: 10.2217 / rme.11.35.
26. W. J. Leonard, J. J. O’Shea, *Annu. Rev. Immunol.*, **16**, 293 – 322 (1998); doi: 10.1146 / annurev.immunol.16.1.293.
27. G. Manning, D. B. Whyte, R. Martinez, et al., *Science*, **298**(5600), 1912 – 1934 (2002); doi: 10.1126 / science.1075762.
28. M. Miura, Y. Miura, H. M. Padilla-Nash, et al., *Stem Cells*, **24**(4), 1095 – 1103 (2006); doi: 10.1634 / stemcells.2005-0403.
29. D. J. Propper, M. P. Saunders, A. J. Salisbury, et al., *Clin. Cancer Res.*, **5**(7), 1682 – 1689 (1999).
30. T. Sasaki, J. Irie-Sasaki, R. G. Jones, et al., *Science*, **287**(5455), 1040 – 1046 (2000); doi: 10.1126 / science.287.5455.1040.
31. S. Schu, M. Nosov, L. O’Flynn, et al., *J. Cell. Mol. Med.*, **16**(9), 2094 – 2103 (2012); doi: 10.1111 / j.1582-4934.2011.01509.x.
32. G. M. Spaggiari, A. Capobianco, S. Becchetti, et al., *Blood*, **107**(4), 1484 – 1490 (2006); doi: 10.1182 / blood-2005-07-2775.
33. Y. Wang, R. An, X. Dong, et al., *Urol. Int.*, **82**(2), 214 – 221 (2009); doi: 10.1159 / 000200803.
34. G. N. Zyuz’kov, V. V. Zhdanov, E. V. Uдут, et al., *Bul. Exp. Biol. Med.*, **166**(4), 448 – 455 (2019); doi: 10.1007 / s10517-019-04370-x.
35. G. N. Zyuz’kov, V. V. Zhdanov, E. V. Uдут, et al., *Bul. Exp. Biol. Med.*, **159**(4), 479 – 481 (2015); doi: 10.1007 / s10517-015-2997-3.
36. G. N. Zyuz’kov, N. I. Suslov, T. N. Povet’eva, et al., *Bul. Exp. Biol. Med.*, **163**(1), 18 – 21 (2017); doi: 10.1007 / s10517-017-3727-9.
37. G. N. Zyuz’kov, V. V. Zhdanov, L. A. Miroshnichenko, et al., *Bul. Exp. Biol. Med.*, **159**(1), 58 – 61 (2015); doi: 10.1007 / s10517-015-2889-6.
38. G. N. Zyuz’kov, V. V. Zhdanov, E. V. Uдут, et al., *Bul. Exp. Biol. Med.*, **162**(2), 240 – 243 (2016); doi: 10.1007 / s10517-016-3585-x.
39. G. N. Zyuz’kov, L. A. Miroshnichenko, T. Yu. Polyakova, et al., *Bul. Exp. Biol. Med.*, **169**(5), 609 – 613 (2020); doi: 10.1007 / s10517-020-04938-y.
40. G. N. Zyuz’kov, V. V. Zhdanov, E. V. Uдут, et al., *Bul. Exp. Biol. Med.*, **159**(5), 642 – 645 (2015); doi: 10.1007 / s10517-015-3036-0.
41. G. N. Zyuz’kov, M. G. Danilets, A. A. Ligacheva, et al., *Bul. Exp. Biol. Med.*, **157**(3), 353 – 356 (2014); doi: 10.1007 / s10517-014-2564-3.

42. G. N. Zyuz'kov, L. A. Miroshnichenko, T. Yu. Polyakova, et al., *Bul. Exp. Biol. Med.*, **167**(6), 223 – 227 (2019); doi: 10.1007 / s10517-019-04608-8.
43. G. N. Zyuz'kov, L. A. Miroshnichenko, E. V. Udut, et al., *Bul. Exp. Biol. Med.*, **166**(3), 317 – 320 (2019); doi: 10.1007 / s10517-019-04341-2.
44. G. N. Zyuz'kov, V. V. Zhdanov, L. A. Miroshnichenko, et al., *Bul. Exp. Biol. Med.*, **169**(3), 332 – 337 (2020); doi: 10.1007 / s10517-020-04880-z.
45. G. N. Zyuz'kov, L. A. Stavrova, L. A. Miroshnichenko, et al., *Biointerface Res. Appl. Chem.*, **11**(1), 8065 – 8074 (2021); doi: 10.33263 / BRIAC111.80658074.
46. G. N. Zyuz'kov, N. I. Suslov, L. A. Miroshnichenko, et al., *Biointerface Res. Appl. Chem.*, **9**(5), 4317 – 4326 (2019); doi: 10.33263 / BRIAC95.317326.
47. G. N. Zyuz'kov, V. V. Zhdanov, E. V. Udut, et al., *Bul. Exp. Biol. Med.*, **167**(2), 201 – 206 (2019); doi: 10.1007 / s10517-019-04491-3.

Поступила 10.12.20

TARGETED REGULATION OF INTRACELLULAR SIGNAL TRANSDUCTION IN REGENERATION-COMPETENT CELLS

G. N. Zyuz'kov¹, V. V. Zhdanov¹, and V. V. Udut¹

¹ Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, ul. Lenina 3, Tomsk, 634028, Russia

Basic theoretical justification for the development of an original direction of targeted therapy in regenerative medicine called “Strategy of pharmacological regulation of intracellular signal transduction in regeneration-competent cells” is presented. It is proposed to use intracellular signaling molecules, which play an important role in the regulation of the proliferative and differentiation status of progenitor cells and microenvironment elements, as targets of drugs with regenerative activity. The selectivity of stimulation of the regeneration of individual tissues is determined by the peculiarities of intracellular signaling in histogenetically and functionally heterogeneous progenitor cells and/or tissue-specific expression of certain types and isoforms of signaling proteins. Results of our own basic research on the role of some signaling molecules (potential targets) in regulation of the cell cycle of progenitors of various types and the functioning of elements of the tissue microenvironment are presented. Experimental models of some pathological conditions (CNS, skin, and hematopoietic tissue) showed the effectiveness of implementation of the proposed concept of pharmacotherapy. The obtained results are fundamental to the creation of basically new targeted drugs for the treatment of degenerative diseases.

Keywords: regenerative medicine; targeted therapy; intracellular signal transduction; stem cells.