

УДК 616.832-004.2:612.017.1-085:615.37:547.435

3.3.3 Патологическая физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.4.2 EDN: BFPVVS

**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ОСНОВА ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ  
ФИНГОЛИМОДА (FTY720) – МОДУЛЯТОРА СФИНГОЗИН-1-ФОСФАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ**

© Уракова М.А., Брындина И.Г.

*Ижевская государственная медицинская академия, Россия, 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 287**Резюме*

**Цель.** Анализ результатов научных исследований эффективности финголимода (FTY720) – модулятора сфингозин-1-фосфатных рецепторов.

**Методика.** Сбор, систематизация и сравнительная оценка данных литературы и результатов собственных исследований по экспериментальному и клиническому изучению финголимода – неспецифического модулятора сфингозин-1-фосфатных рецепторов.

**Результаты.** В обзорной статье представлены современные данные о сфингомиелиновом цикле внутриклеточного метаболизма сфинголипидов; локализации и функционировании пяти изоформ сфингозин-1-фосфатного рецептора. Подробно изложены современные сведения о первом неселективном модуляторе сфингозин-1-фосфатных рецепторов – финголимоде. По данным литературы показано протективное действие финголимода при терапии рассеянного склероза и цереброваскулярных патологиях. По результатам собственных исследований показано дифференцированное действие финголимода на нереспираторные функции лёгких при аутоиммунной (экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит, антифосфолипидный синдром) и сосудистой (ишемия мозга, внутримозговое кровоизлияние) патологии головного мозга.

**Заключение.** Финголимод как неселективный модулятор сфингозин-1-фосфатных рецепторов обладает широким спектром действия при различных, в том числе аутоиммунных, патологиях. Широкое распространение сфингозин-1-фосфатных рецепторов в организме млекопитающих и их вовлеченность в реализацию многих биологических процессов открывают большие перспективы для изучения потенциальных терапевтических возможностей финголимода и других модуляторов сфингозин-1-фосфатных рецепторов.

**Ключевые слова:** сфингозин-1-фосфатный рецептор, финголимод (FTY720), рассеянный склероз, инсульт, антифосфолипидный синдром, нереспираторные функции лёгких.

**THE PATHOPHYSIOLOGICAL BASIS OF THE THERAPEUTIC EFFECTS  
OF FINGOLIMOD (FTY720), A MODULATOR OF SPHINGOSINE-1-PHOSPHATE RECEPTORS**

Urakova M.A., Bryndina I.G.

*Izhevsk State Medical Academy, 287, Kommunarov St., 426034, Izhevsk, Russia**Abstract*

**Objective.** Analysis of the results of scientific research on the effectiveness of fingolimod (FTY720), a modulator of sphingosine-1-phosphate receptors.

**Methods.** Collection, systematization and comparative evaluation of literature data and the results of our own research on the experimental and clinical study of fingolimod, a non-specific modulator of sphingosine-1-phosphate receptors.

**Results.** The review article presents current evidence on the sphingomyelin cycle of intracellular metabolism of sphingolipids; localization and functioning of five isoforms of the sphingosine-1-phosphate receptor. The current information about the first non-selective modulator of sphingosine-1-phosphate receptors, fingolimod, is described in detail. According to the literature, the protective effect of fingolimod has been shown in the treatment of multiple sclerosis and cerebrovascular pathologies.

According to the results of our own research, the differentiated effect of fingolimod on non-respiratory lung functions in autoimmune (experimental autoimmune encephalomyelitis, antiphospholipid syndrome) and vascular (cerebral ischemia, intracerebral hemorrhage) pathology of the brain has been shown.

**Conclusion.** Fingolimod, as a non-selective modulator of sphingosine-1-phosphate receptors, has a wide spectrum of action in various pathologies, including autoimmune ones. The widespread use of sphingosine-1-phosphate receptors in the mammalian body and their involvement in the implementation of many biological processes open up great prospects for studying the potential therapeutic possibilities of fingolimod and other modulators of sphingosine-1-phosphate receptors.

**Keywords:** sphingosine-1-phosphate receptor, fingolimod (FTY720), multiple sclerosis, stroke, antiphospholipid syndrome, non-respiratory lung functions.

## Введение

В настоящее время изучение сфинголипидных механизмов регуляции клеточных функций является одним из актуальнейших направлений научных исследований. Несмотря на то, что с 1884 года, когда J.L.W. Thdichum назвал класс недавно открытых соединений сфинголипидами, прошло достаточное количество времени, вопрос о выполняемых этими веществами функциях остаётся до конца не выясненным [33]. Если для J.L.W. Thdichum отсутствие информации о механизмах действия группы липидов было подобно загадке сфинкса и послужило основной причиной для их названия, то современные исследования направлены на поиск потенциальных терапевтических возможностей сфинголипидов.

Сфинголипиды являются важными компонентами внешней оболочки мембран эукариотических клеток и одними из наиболее разнообразных по биологической активности липидных молекул [22]. В то время как большинство сфинголипидов функционируют как структурные компоненты, образуя микродомены в плазматической мембране, некоторые метаболиты сфингомиелинового цикла, такие как сфингозин-1-фосфат (S1P) действуют как сигнальная молекула, присутствующая в клетке в чрезвычайно низких концентрациях [22]. Сфингомиелин в составе клеточной мембраны расщепляется сфингомиелиназой до церамида, а затем гидролизуется церамидазой до сфингозина [22]. Сфингозин может обратимо фосфорилироваться сфингозинкиназой до S1P [22]. Помимо этого, S1P может быть получен в результате биосинтеза *de novo*, который начинается с реакции конденсации серина и пальмитоил-коэнзима А, катализируемой серин-пальмитоилтрансферазой, и завершается образованием церамида. В дальнейшем путём обратимого фосфорилирования сфингозинкиназами 1 и 2 типов из сфингозина синтезируется S1P [14]. Находясь в клетке, S1P может дефосфорилироваться обратно до сфингозина под действием фосфатаз или катаболизироваться до фосфоэтаноламина и гексадеканала под действием S1P-лиазы [9, 14]. Известно, что в отличие от других регуляторов – факторов роста и цитокинов, липидные медиаторы не кодируются геномом, а физиологическая активность S1P определяется пространственно-временным контролем ферментов, рецепторов и внутриклеточных мишеней [14, 18]. Таким образом, при взаимодействии ферментов синтеза и распада S1P создаётся его концентрация в органах и тканях – фундаментальная основа физиологических и патологических механизмов действия S1P.

Синтезируемый в клетке S1P транспортируется во внеклеточный компартмент целым рядом транспортёров, включая ABC-транспортёры A1 и C1, транспортёр MFSD2B и транспортёр сфинголипидов SPNS2 [14, 18]. Взаимодействие S1P с S1P-рецептором на поверхности клеточной мембраны может приводить как к аутокринной, так и паракринной передаче сигнала для реализации многочисленных функций [14, 18]. В научных исследованиях была доказана важная роль S1P в механизмах нейропротекции, проницаемости эндотелия, регуляции сосудистого тонуса и частоты сердечных сокращений и, что принципиально важно, в циркуляции периферических лимфоцитов [34]. Этот широкий спектр биологических функций S1P вовлекает сфингозин-фосфатные механизмы в патогенез иммунных и неиммунных состояний и способствует разработке новых терапевтических мишеней для профилактики и лечения заболеваний через S1P-рецепторные влияния.

На сегодняшний день, на поверхности клетки идентифицировано пять подтипов S1P-рецепторов (S1P<sub>1-5</sub>), которые принадлежат к суперсемейству родопсиновых рецепторов, связанных с G-белком [25, 33]. Каждый подтип данных рецепторов обладает уникальными механизмами активации и биологического действия [33].

Изоформа 1 S1P-рецептора (S1P<sub>1</sub>) распространена повсеместно и экспрессируется практически в каждой клеточной линии, однако наибольший интерес исследователей вызывает рецептор S1P<sub>1</sub>, локализующийся на лимфоцитах [25]. Взаимосвязь этого рецептора с лигандом создает условия, необходимые для движения лимфоцитов по градиенту концентрации [25]. Примечательно, что концентрация S1P<sub>1</sub> в плазме крови и лимфе выше, чем в тканях. Так, в плазме крови его концентрация составляет примерно 1 мкмоль, в лимфе примерно 0,1 мкмоль, тогда как в периферических тканях концентрация S1P<sub>1</sub> колеблется от нескольких до десятков наномолей [25]. Такой феномен создаётся за счёт разницы активности ферментов сфингомиелинового цикла, описанного нами выше. В тканях, с высокой активностью ферментов катаболизма S1P<sub>1</sub>, в том числе лимфатических органах, его концентрация наиболее низкая. Понимание биологического смысла наличия такого градиента концентрации S1P между периферическими органами иммунной системы и кровью, позволило S.R. Schwab et al. (2005) открыть S1P-механизм выхода лимфоцитов из лимфатических узлов [17]. Авторами было продемонстрировано, что высокий уровень S1P в лимфе способствует хемотаксису из лимфатических узлов клеток, экспрессирующих S1P<sub>1</sub>-рецепторы.

Наряду с участием S1P<sub>1</sub> в механизмах иммунной толерантности и аутоиммунитета, нельзя не упомянуть высокую экспрессию S1P-рецепторов 1 типа клетками ЦНС: астроцитами, олигодендроцитами, микроглией [10, 14]. Его эффекты варьируются от вида клеток и пока недостаточно изучены, но считается, что S1P<sub>1</sub>-рецептор индуцирует высокую экспрессию глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) и, следовательно, непосредственно участвует в активации и пролиферации астроцитов [25]. В периферических органах и тканях S1P<sub>1</sub> участвует в ангиогенезе, регуляции целостности эндотелиального и эпителиального барьера [9].

Изоформа 2 S1P-рецептора (S1P<sub>2</sub>) также широко экспрессируется во многих органах и клетках [9]. Предполагается, что данная изоформа играет важную роль в ингибировании апоптоза, ремоделировании актина, проницаемости сосудов, а также развитии сердца, слуховой и вестибулярной систем [9]. Тем не менее, эти биологические эффекты остаются недостаточно изученными [9].

S1P<sub>3</sub>-рецептор экспрессируется в сердечно-сосудистой системе, лёгких, почках, селезёнке, кишечнике и хрящевой ткани [29]. Он также выполняет важную роль в регуляции сосудистого тонуса, артериального давления и сохранении целостности эндотелия. Этой изоформе отводится значимая роль в развитии таких осложнений как брадикардия и блокада сердца при приёме модуляторов S1P-рецептора [29].

S1P<sub>4</sub>-рецептор специфически экспрессируется в периферических лимфоидных органах, а также в органах кроветворения, где он играет важную роль в активации лимфоцитов, дифференцировке мегакариоцитов и образовании тромбоцитов [19]. В ЦНС S1P<sub>4</sub> опосредует активацию и созревание дендритных клеток. Показано, что S1P<sub>4</sub> также является отрицательным регулятором пролиферации клеток и участвует в снижении выработки провоспалительных цитокинов [19].

Изоформа 5 S1P-рецептора (S1P<sub>5</sub>) наиболее широко представлена в олигодендроцитах и миелинизирующих клетках головного мозга [39]. Активация S1P<sub>5</sub> на олигодендроцитах может защищать от демиелинизации и гибели клеток при рассеянном склерозе. S1P<sub>5</sub>-рецепторы, локализующиеся на эндотелиальных клетках головного мозга, могут быть вовлечены в формирование целостности гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) [39].

История открытия препаратов, влияющих на сфингозинфосфатные механизмы, необычна. Первые фундаментальные научные исследования роли S1P-рецепторов совпали во временном интервале с другим научным направлением: модификацией грибковых метаболитов для синтеза препаратов, обладающих иммуносупрессивной активностью. В 1995 г. исследовательская группа под руководством Т. Fujita синтезировала метаболит энтомопатогенного гриба *Ascomycota Isarii sinclarii* – мириоцин, а последующие химические модификации мириоцина для снижения его токсичности способствовали получению нового препарата – финголимода (FTY720, Gilenya) [из обзора 25]. Было выявлено, что мириоцин ингибирует серин-пальмитойлтрансферазу – первый фермент в биосинтезе сфинголипидов, в то время как механизмы действия финголимода предположительно были связаны со S1P-рецепторами и не затрагивали этот фермент [25].

Ранние доклинические исследования показали, что финголимод является цитотоксическим иммуносупрессивным средством, который снижает количество CD4<sup>+</sup> лимфоцитов в крови по неизвестному молекулярному механизму, что могло быть перспективным при трансплантации органов и лечении аутоиммунных заболеваний [12]. Несмотря на то, что в экспериментах на животных при аллотрансплантации кожи финголимод по эффективности более чем в 30 раз

превосходил аналогичные иммуносупрессивные средства, клиническое исследование этого препарата у пациентов с трансплантацией почки не показало его преимуществ по сравнению со стандартной терапией [12].

Только в 2002 г. в исследованиях S. Mandala et al. было высказано предположение о молекулярной основе функционирования финголимода: его взаимодействие со S1P<sub>1</sub>-рецепторами способствовало секвестрации Т лимфоцитов в лимфатических узлах и сопровождалось лимфопенией [из обзора 25]. Финголимода был предложен для новой иммуносупрессивной терапии при аутоиммунной патологии ЦНС – рассеянного склероза [25]. Дальнейшие клинические исследования FTY720 у пациентов с рецидивирующими формами рассеянного склероза выявило значительное снижение очагов демиелинизации в головном мозге по результатам МРТ [24]. В 2010 г финголимода (*Gilenya, Novartis*) получил одобрение FDA и вошёл в перечень препаратов первой линии, используемых для лечения отдельных форм рассеянного склероза [24, 25].

Финголимода считается структурным аналогом сфингозин-фосфата и, поступая в организм в виде пролекарства, служит субстратом для сфингозинкиназы 2, образуя активный метаболит – финголимода-фосфат [25]. Финголимода-фосфат высвобождается во внеклеточный компартмент через транспортёр сфинголипидов SPNS2 и с высокой аффинностью связывается с четырьмя из пяти подтипов S1P-рецепторов (S1P<sub>1</sub>-S1P<sub>5</sub>, кроме S1P<sub>2</sub>) [25].

Парадоксально, но несмотря на первоначально выявленный агонизм финголимода-фосфата с S1P<sub>1</sub>-рецепторами, окончательный эффект лекарства проявляется в виде функционального антагонизма [12, 25]. Так, сначала финголимода, активирует S1P<sub>1</sub>-рецептор, индуцирует внутриклеточную мобилизацию кальция, ингибирование аденилатциклазы и активацию митоген-активируемой протеинкиназы (MAP-киназы). Впоследствии индуцируется опосредованная β-аррестином интернализация и деградация S1P<sub>1</sub>-рецепторов, и развивается функциональный антагонизм [25, 34]. Интернализация S1P<sub>1</sub>-рецепторов, экспрессированных на лимфоцитах, лежит в основе главного молекулярного эффекта финголимода при рассеянном склерозе [15, 39]. Введение препарата блокирует миграцию CCR7-положительных наивных лимфоцитов и центральных Т-лимфоцитов памяти по градиенту концентрации S1P<sub>1</sub> из лимфатических узлов [15, 39]. Снижается количество циркулирующих в крови лимфоцитов, их миграция в головной мозг, следовательно, уменьшается и инфильтрация ЦНС аутореактивными лимфоцитами [15].

Следует отметить, что S1P-рецепторы широко экспрессируются на всех клетках ЦНС [17]. Учитывая липофильность финголимода, его возможность легко проходить через ГЭБ [10], можно предположить и локальные эффекты препарата в головном мозге помимо его системного иммуномодулирующего действия. В экспериментальных исследованиях при введении финголимода животным с ЭАЭ механизмы влияния препарата на клетки ЦНС изучены довольно детально. Например, взаимодействие финголимода со S1P<sub>1</sub>-рецепторами астроцитов приводит к повышенной продукции этими клетками нейротрофических факторов и снижению их проапоптотической и провоспалительной активности [32]. Помимо этого, снижая способность астроцитов секретировать IL-6, TNF-α, NO, препарат повышает стабильность ГЭБ [32].

Известно, что в механизмы развития и прогрессирования рассеянного склероза может быть вовлечена провоспалительная активность микроглии [32]. Выявлено, что введение препарата животным уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1β, IL-6) клетками микроглии и регулирует выделение ими нейротрофических факторов [32]. Продемонстрировано усиление нейрогенеза, а также возрастание количества нейронов в гиппокампе при введении финголимода экспериментальным животным [14, 17].

Наряду с развитием периферической лимфопении финголимода может играть значимую роль в подавлении аутоиммунных реакций организма посредством других механизмов. Так, продемонстрировано перераспределение фракций Т-лимфоцитов в сторону увеличения регуляторных Т-лимфоцитов (T reg) при введении финголимода [28]. Помимо этого, препарат может снижать провоспалительный компонент аутоиммунного процесса за счёт усиления продукции IL-10 В-лимфоцитами [20].

На сегодняшний день продемонстрировано положительное влияние препарата на клинические проявления других аутоиммунных патологий: системной красной волчанки, болезни Крона [8]. В ранее опубликованных нами работах было изучено влияние финголимода на нереспираторные функции лёгких в условиях органной (экспериментальной) аутоиммунной энцефаломиелиит – ЭАЭ) и системной (антифосфолипидный синдром – АФС) аутоиммунной патологии. Выявлено, что ЭАЭ и АФС сопровождалась снижением поверхностной активности лёгочного сурфактанта;

уменьшением коагуляционной и нитроксидазной активности эндотелия малого круга кровообращения и увеличением экстравазкулярной жидкости и кровенаполнения лёгких [1, 3].

Введение финголимода нивелировало изменения большинства показателей сурфактанта, водного обмена, наблюдавшиеся при обоих видах аутоиммунной патологии. Отмечалось восстановление фосфолипидного состава и функциональной активности лёгочного сурфактанта, количества экстра- и интраваскулярной жидкости лёгких, лёгочного кровенаполнения. Восстанавливался метаболический потенциал эндотелия малого круга кровообращения по отношению к факторам гемостаза и NO-зависимым процессам [5, 7]. Можно предположить, что влияние финголимода на восстановление нереспираторных функций лёгких в условиях моделирования нами аутоиммунной патологии было обусловлено его системным иммуносупрессивным эффектом, а также путём прямого влияния на клетки ЦНС.

Все изоформы S1P-рецепторов, кроме S1P<sub>4</sub>, широко представлены в головном мозге (табл.), что способствует более пристальному вниманию исследователей к изучению возможных ролей S1P-механизмов в развитии патологических процессов в ЦНС [27]. Так, в работе S.F. Hunter (2016) показано уменьшение неврологического дефицита у крыс с экспериментальной моделью рассеянного склероза даже при отсутствии периферической лимфопении [23].

В последнее десятилетие появились данные об ограничительном влиянии финголимода на очаг повреждения головного мозга при нарушении мозгового кровотока [16, 30, 31]. Известно, что в механизмах прогрессирования инсульта и развития постинсультных осложнений значимый вклад вносит нейровоспаление, сопровождающееся инфильтрацией ткани мозга Т-лимфоцитами. Активированные Т-лимфоциты появляются в ишемизированном участке ЦНС через 24 часа после реперфузии и продуцируют провоспалительные цитокины (IL-17, INF- $\gamma$ ) [26]. Лимфопения, индуцированная финголимомом, снижает прямое нейротоксическое действие адаптивного иммунного ответа на ЦНС, а низкий уровень провоспалительных цитокинов снижает прогрессирование ишемического повреждения [27]. Так, при введении финголимода показано уменьшение размеров очага некроза и улучшение когнитивных функций у экспериментальных животных с окклюзией средней мозговой артерии [31]. Помимо этого, финголимода может снизить активность нейровоспаления за счёт снижения экспрессии молекул межклеточной адгезии (ICAM-1) глиальными клетками, резко усиленной при цереброваскулярной патологии [27, 30].

Таблица. Распределение и функция S1P-рецепторов в ЦНС (из обзора Li W. et al., 2016)

Клетки ЦНС	Изоформа S1P-рецептора	Функция
Нейроны	S1P <sub>1</sub> = S1P <sub>3</sub> > S1P <sub>2</sub> = S1P <sub>5</sub>	Нейрогенез и нейротрансмиссия, защита от эксайтотоксической гибели клеток
Олигодендроциты	S1P <sub>5</sub> > S1P <sub>1</sub> = S1P <sub>2</sub> >> S1P <sub>3</sub>	Выживание, миграция, дифференцировка предшественников олигодендроцитов, ремиелинизация
Астроциты	S1P <sub>3</sub> > S1P <sub>1</sub> >> S1P <sub>2</sub> >>> S1P <sub>5</sub>	Пролиферация, миграция клеток, продукция ими факторов роста
Микроглия	S1P <sub>1</sub> > S1P <sub>2</sub> >> S1P <sub>3</sub> = S1P <sub>5</sub>	Продукция провоспалительных цитокинов

В клиническом исследовании продемонстрировано, что финголимода способствует более быстрому восстановлению неврологических функций у пациентов с ишемией мозга [16]. Выявлено прямое нейропротекторное действие финголимода на нейрональные клетки путём активации антиапоптотических факторов, в том числе антиапоптотического белка Bcl-2 [27].

Известно, что нарушение мозгового кровотока увеличивает проницаемость ГЭБ [27]. Рядом авторов показано, что финголимода способен поддерживать структуру ГЭБ посредством ингибирования перераспределения в цитоплазму адгезивных соединений ZO-1 и VE-кадгерина [35, 36, 37].

К настоящему времени выявлено, что финголимода может оказывать внутриклеточные эффекты, которые не опосредуются рецепторами на поверхности клеточной мембраны. Он активирует внутриклеточные пути посредством эпигенетических механизмов: усиливает программы ацетилирования гистонов и экспрессии генов, связанных с памятью и обучением [21].

Следует отметить наличие работы, в которой не было выявлено уменьшения проницаемости ГЭБ и нейропротективного действия при модуляции S1P<sub>1</sub>-рецепторов в экспериментальных исследованиях при нарушении мозгового кровотока [26].

В наших экспериментах было впервые изучено влияние финголимода на нереспираторные функции лёгких при цереброваскулярной патологии: ишемии головного мозга (необратимая билатеральная окклюзия общих сонных артерий) и внутримозговом кровоизлиянии (введение аутологичной крови в латеральный желудочек мозга). Нарушение мозгового кровотока сопровождалось уменьшением количества фосфолипидов и ухудшением поверхностной активности сурфактанта, снижением коагуляционной и нитроксидергической активности лёгочного эндотелия и гипергидратацией лёгких [2]. Финголимод не повлиял на ухудшение поверхностноактивных свойств лёгких и низкий уровень альвеолярных фосфолипидов, снижение коагуляционной активности лёгких, выявленные при ишемии и кровоизлиянии в наших экспериментах, но восстанавливал нитроксидергическую активность и водный баланс лёгких. В условиях применения препарата уменьшалось количество экстравазкулярной жидкости и кровенаполнение лёгких [4, 6]. Результаты наших исследований показывают дифференцированное влияние финголимода на нереспираторные функции лёгких в зависимости от вида экспериментальной патологии: аутоиммунной или сосудистой. Наиболее значительное восстановление изучаемых показателей финголимод вызывает в сериях с ЭАЭ и АФС. Как при аутоиммунной, так и при сосудистой патологии головного мозга модуляция S1P-рецепторов восстанавливает показатели водного баланса лёгких [4, 5, 6, 7].

Учитывая плейотропность действия финголимода и широкое распространение S1P<sub>1</sub>-рецепторов в организме млекопитающих, нельзя исключить и локального действия препарата на лёгочный эндотелий. Так, продемонстрированы снижение проницаемости эндотелия лёгких при действии финголимода или его аналогов у животных с острым респираторным дистресс-синдромом [11, 38]. Финголимод относят к неселективным модуляторам S1P-рецепторов. По-видимому, более точные молекулярные механизмы S1P-влияний на дыхательную систему можно выявить при блокаде отдельных изоформ данного рецептора. К настоящему времени разрабатываются селективные модуляторы S1P-рецепторов: сипонимод, озанимод, понесимод [13].

## Заключение

Таким образом, финголимод как модулятор S1P-рецепторов обладает широким спектром действия при различных, в том числе аутоиммунных, патологиях: иммуносупрессивным, противовоспалительным и нейропротекторным. Широкое распространение S1P-рецепторов в организме млекопитающих и их вовлеченность в реализацию многих биологических процессов открывают большие перспективы для изучения потенциальных терапевтических возможностей финголимода и других модуляторов S1P-рецепторов.

## Литература (references)

1. Уракова М.А., Брындина И.Г. Метаболическая активность и водный баланс лёгких при моделировании аутоиммунной патологии у крыс // Вестник Тверского государственного университета. Серия: Биология и экология. – 2013. – Т.29. – С. 272-276. [Urakova M.A., Bryndina I.G. *Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya i ekologiya*. Bulletin of Tver State University. Series: Biology and Ecology. – 2013. – V.29. – P. 272-276. (in Russian)]
2. Уракова М.А., Брындина И.Г., Рамишвили Д.А. и др. Метаболическая и коагуляционная активность лёгких при экспериментальном ишемическом и геморрагическом инсультах // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки. – 2014. – Т.16, №5-4. – С. 1330-1333. [Urakova M.A., Bryndina I.G., Ramishvili D.A. et al. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk. Sotsial'nye, gumanitarnye, mediko-biologicheskie nauki*. The Proceedings of the Samara Academy of Sciences (RAS\*). \*Russian Academy of Sciences Social Sciences, Humanities, biomedical sciences. – 2014. – V.16, N5-4. – P. 1330-1333. (in Russian)]
3. Уракова М.А., Брындина И.Г. Водный баланс лёгких и оксид азота крови при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите в условиях капсаициновой блокады блуждающего нерва // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2016. – Т.60, №3. – С. 18-22. [Urakova M.A., Bryndina I.G. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. Pathological physiology and experimental therapy. – 2016. – V.60, N3. – P. 18-22. (in Russian)]
4. Уракова М.А., Брындина И.Г. Влияние финголимода на кровенаполнение, водный баланс лёгких и дисфункцию эндотелия при экспериментальном ишемическом инсульте // Материалы Всероссийской

- научной конференции «Конвергенция в сфере научной деятельности: проблемы, возможности, перспективы». – Ижевск, 2018. – С. 88-92. [Urakova M.A., Bryndina I.G. *Materialy Vserossijskoj nauchnoj konferencii «Konvergenciya v sfere nauchnoj deyatel'nosti: problemy, vozmozhnosti, perspektivy»*. Materials of the Russian Scientific Conference «Convergence in the field of scientific activity: problems, opportunities, prospects». – Izhevsk, 2018. – P. 88-92. (in Russian)]
5. Уракова М.А., Брындина И.Г. Влияние финголимода на сурфактант и гемостаз-регулирующую активность лёгких при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите // Патогенез. – 2020. – Т.18, №4. – С. 43-48. [Urakova M.A., Bryndina I.G. *Pathogenes*. Pathogenesis. – 2020. – V.18, N4. – P. 43-48. (in Russian)]
  6. Уракова М.А. Нереспираторные функции лёгких при экспериментальном внутримозговом кровоизлиянии в условиях введения финголимода // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т.20, №4(80). – С. 70-74. [Urakova M.A. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrocirkulyaciya*. Regional blood circulation and microcirculation. – 2021. – V.20, N4(80). – P. 70-74. (in Russian)]
  7. Уракова М.А., Брындина И.Г. Влияние финголимода на нереспираторные функции лёгких при антифосфолипидном синдроме. Медицина в Кузбассе. – 2021. – Т.20, №3. – С. 89-92. [Urakova M.A., Bryndina I.G. *Meditsina v Kuzbasse*. Medecin in Kuzbass. – 2021. – V.20, N3. – P. 89-92. (in Russian)]
  8. Baker K.F., Isaacs J.D. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2018. – V.77, N2. – P. 175-187.
  9. Blankenbach K.V., Schwalm S., Pfeilschifter J. et al. Sphingosine-1-phosphate receptor-2 antagonists: therapeutic potential and potential risks // *Frontiers in Pharmacology* – 21.06.2016. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27445808/>
  10. Brinkmann V., Billich A., Baumruker T. et al. Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2010. – V.9. – P. 883-897.
  11. Camp S.M., Chiang E.T., Sun Ch. et al. Pulmonary endothelial cell barrier enhancement by novel FTY720 analogs: methoxy-FTY720, fluoro-FTY720, and  $\beta$ -glucuronide-FTY720 // *Chemistry and Physics of Lipids*. – 2015. – V. 191. – P. 16-24.
  12. Chun J., Kihara Y., Jonnalagadda D. et al. Fingolimod: lessons learned and new opportunities for treating multiple sclerosis and other disorders // *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. – 2019. – V.59. – P. 149-170.
  13. Coyle P.K., Freedman M.S., Cohen B.A. et al. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis treatment: a practical review // *Annals of Clinical and Translational Neurology*. – 2024. – V.11, N4. – P. 842-855.
  14. Cui M., Göbel V., Zhang H. Uncovering the 'sphinx' of sphingosine 1-phosphate signalling: from cellular events to organ morphogenesis // *Biological reviews of the Cambridge Philosophical Society*. – 2022. – V.97, N1. – P. 251-272.
  15. Dumitrescu L., Papathanasiou A., Coclitu C. et al. An update on the use of sphingosine 1-phosphate receptor modulators for the treatment of relapsing multiple sclerosis // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2023. – V.24, N4. – P. 495-509.
  16. Fu Y., Zhang N., Ren L. et al. Impact of an immune modulator fingolimod on acute ischemic stroke // *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*. – 2014. – V.111, N51. – P. 18315-18320.
  17. Fukumoto K., Mizoguchi H., Takeuchi H. et al. Fingolimod increases brain-derived neurotrophic factor levels and ameliorates amyloid beta-induced memory impairment // *Behavioural Brain Research*. – 2014. – V. 268. – P. 88-93.
  18. Gaastra B., Zhang J., Tapper W. et al. Sphingosine-1-phosphate signalling in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: basic science to clinical translation // *Journal Translational Stroke Research*. – 2024. – V.15, N2. – P. 352-363.
  19. Golfier S., Kondo S., Schulze T. et al. Shaping of terminal megakaryocyte differentiation and proplatelet development by sphingosine-1-phosphate receptor S1P4 // *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*. – 2010. – V.24. – P. 4701-4710.
  20. Grutzke B., Hucke S., Gross C.C. et al. Fingolimod treatment promotes regulatory phenotype and function of B cells // *Annals of Clinical and Translational Neurology*. – 2015. – V.2, N2. – P. 119-130.
  21. Hait N.C., Wise L.E., Allegood J.C. et al. Active, phosphorylated fingolimod inhibits histone deacetylases and facilitates fear extinction memory // *Nature Neuroscience*. – 2014. – V.17, N7. – P. 971-980.
  22. Hannun Y.A., Obeid L.M. Sphingolipids and their metabolism in physiology and disease // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. – 2018. – V.19. – P. 175-191.
  23. Hunter S.F., Bowen J.D., Reder A.T. The direct effects of fingolimod in the central nervous system: implications for relapsing multiple sclerosis // *CNS Drugs*. – 2016. – V.30, N2. – P. 135-147.
  24. Kihara Y., Mizuno H., Chun J. Lysophospholipid receptors in drug discovery // *Experimental Cell Research*. – 2015. – V.333, N2. – P. 171-177.

25. Kihara Y., Chun J. Molecular and neuroimmune pharmacology of S1P receptor modulators and other disease-modifying therapies for multiple sclerosis // *Pharmacology and Therapeutics*. – 4.05.2023. URL: [www.researchgate.net/publication/370545092](http://www.researchgate.net/publication/370545092).
26. Kraft P., Göb E., Schuhmann M.K. et al. FTY720 ameliorates acute ischemic stroke in mice by reducing thrombo-inflammation but not by direct neuroprotection // *Stroke*. – 2013. – V. 44. – P. 3202-3210.
27. Li W., Xu H., Testai F.D. Mechanism of action and clinical potential of fingolimod for the treatment of stroke // *Frontiers in Neurology*. – 26.08.2016. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27617002/>
28. Miller D.C., Whittington K.B., Brand D.D. et al. The CII-specific autoimmune T-cell response develops in the presence of FTY720 but is regulated by enhanced Treg cells that inhibit the development of autoimmune arthritis // *Arthritis Research and Therapy*. – 12.01.2016. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26757712/>.
29. Murakami A., Takasugi H., Ohnuma S. et al. Sphingosine 1-phosphate (S1P) regulates vascular contraction via S1P3 receptor: Investigation based on a new S1P3 receptor antagonist // *Molecular Pharmacology*. – 2010. – V. 77. – P. 704-713.
30. Naseh M., Vatanparast J., Rafati A. et al. The emerging role of FTY720 as a sphingosine 1-phosphate analog for the treatment of ischemic stroke: the cellular and molecular mechanisms // *Brain and Behavior*. – 10.05.21. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33969931/>
31. Nazari M., Keshavarz S., Rafati A. et al. Fingolimod (FTY720) improves hippocampal synaptic plasticity and memory deficit in rats following focal cerebral ischemia // *Brain Research Bulletin*. – 2016. – V. 124. – P. 95-102.
32. Noda H., Takeuchi H., Mizuno T. et al. Fingolimod phosphate promotes the neuroprotective effects of microglia // *Journal of Neuroimmunology*. – 2013. – V. 256. – P. 13-18.
33. Olson D.K., Fröhlich F., Farese R.Jr. et al. Taming the sphinx: mechanisms of cellular sphingolipid homeostasis // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2016. – V. 1861 (Pt B). – P. 784-792.
34. Pérez-Jeldres T., Alvarez-Lobos M., Rivera-Nieves J. Targeting sphingosine-1-phosphate signaling in immune-mediated diseases: beyond multiple sclerosis // *Drugs*. – 2021. – V. 81, N9. – P. 985-1002.
35. Prager B., Spampinato S.F., Ransohoff R.M. Sphingosine 1-phosphate signaling at the blood-brain barrier // *Trends in Molecular Medicine*. – 2015. – V. 21, N6. – P. 354-363.
36. Spampinato S.F., Obermeier B., Cotleur A. et al. S36 // *Public Library of Science*. – 21.06.2015. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26197437/>
37. Wang Z., Higashikawa K., Yasui H. et al. FTY720 protects against ischemia-reperfusion injury by preventing the redistribution of tight junction proteins and decreases inflammation in the subacute phase in an experimental stroke model // *Translational Stroke Research*. – 2020. – V. 11, N5. – P. 1103-1116.
38. Wang L., Chiang E.T., Simmons J.Y. et al. FTY720-induced human pulmonary endothelial barrier enhancement is mediated by c-Abl // *European Respiratory Journal*. – 2011. – V. 38, N1. – P. 78-88.
39. Zhang W., Li Y., Li F. et al. Sphingosine-1-phosphate receptor modulators in stroke treatment // *Journal of Neurochemistry*. – 2022. – V. 162, N5. – P. 390-403.

### Информация об авторах

*Уракова Мария Анатольевна* – доктор медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: [urakova-mariya@yandex.ru](mailto:urakova-mariya@yandex.ru)

*Брындина Ирина Георгиевна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической физиологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: [i\\_bryndina@mail.ru](mailto:i_bryndina@mail.ru)

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 03.11.2024

Принята к печати 12.12.2024