

НЕЙРОЛЕПТИКИ ПОДАВЛЯЮТ Ca^{2+} -ОТВЕТЫ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ГЛУТОКСИМОМ И МОЛИКСАНОМ В МАКРОФАГАХ

Миленина Л.С.¹, Крутецкая З.И.¹, Антонов В.Г.², Крутецкая Н.И.¹, Бадюлина В.И.¹,
Симомян А.О.¹

¹ Санкт-Петербургский государственный университет
Университетская наб., 7/9, г. Санкт-Петербург, 199034, РФ;
e-mail: l.milenina@spbu.ru z.krutetskaya@spbu.ru

² Военно-Медицинская академия им. С.М. Кирова
ул. Академика Лебедева, 6, 194044, г. Санкт-Петербург, РФ
Поступила в редакцию 27.06.2022. DOI: 10.29039/rusjbpс.2022.0494

Аннотация. Галоперидол (производное бутирофенона) и производные фенотиазина хлорпромазин и трифлуоперазин относятся к первому поколению типичных нейролептиков и широко используются в клинической практике для терапии шизофрении и других психических заболеваний. Известно многогранное влияние этих нейролептиков на клеточные процессы. Так, выявлено высокое сродство типичных нейролептиков к рецепторам сигма-1. Рецепторы сигма-1 – повсеместные многофункциональные лигандрегулируемые молекулярные шапероны в мембране эндоплазматического ретикулума, имеющие уникальную историю, структуру и фармакологический профиль. Выполняя функции шаперонов, рецепторы сигма-1 модулируют широкий спектр клеточных процессов в норме и патологии, включая процессы Ca^{2+} -сигнализации. Для выявления участия рецепторов сигма-1 в регуляции процессов Ca^{2+} -сигнализации в макрофагах, исследовали влияние лигандов рецепторов сигма-1 на Ca^{2+} -ответы, вызываемые дисульфидсодержащими иммуномодуляторами глутоксимом и моликсаном в перитонеальных макрофагах крысы. С использованием флуоресцентного Ca^{2+} -зонда Fura-2AM показано, что галоперидол, хлорпромазин и трифлуоперазин значительно подавляют мобилизацию Ca^{2+} из внутриклеточных Ca^{2+} -депо и последующий депозависимый вход Ca^{2+} в клетку, индуцируемые глутоксимом и моликсаном в перитонеальных макрофагах. Полученные данные свидетельствуют о возможном участии рецепторов сигма-1 в комплексном сигнальном каскаде, вызываемом глутоксимом или моликсаном и приводящем к увеличению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в макрофагах, а также об участии рецепторов сигма-1 в регуляции депозависимого входа Ca^{2+} в макрофагах.

Ключевые слова: нейролептики, рецепторы сигма-1, внутриклеточная концентрация Ca^{2+} , макрофаги.

ВВЕДЕНИЕ

Галоперидол (производное бутирофенона) и производные фенотиазина хлорпромазин (ХП, аминазин, торазин) и трифлуоперазин (ТФП, трифтазин, стелазин) относятся к первому поколению типичных нейролептиков (антипсихотических агентов) и имеют долгую историю использования в клинике для терапии шизофрении и других психических заболеваний [1,2]. Известно многогранное влияние этих нейролептиков на клеточные процессы. Так, выявлено высокое сродство типичных нейролептиков к рецепторам сигма-1 [3]. Рецепторы сигма-1 представляют собой уникальные многофункциональные лигандрегулируемые молекулярные шапероны, локализованные в мембране эндоплазматического ретикулума, на границе с митохондриями (МАМ – mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane) [4-8]. Они могут также транслоцироваться к плазмалемме и взаимодействовать с другими рецепторами и ионными каналами; встречаются и в ядерной оболочке, где участвуют в регуляции транскрипции [5]. Эти рецепторы экспрессированы в клетках различных типов, включая иммунные [6,8,9]. Рецепторы сигма-1 имеют очень широкий фармакологический профиль. Их лигандами являются различные по химической структуре и фармакологическому действию соединения: антидепрессанты (флувоксамин, сертралин, имипрамин), нейролептики (галоперидол, хлорпромазин), анальгетики (пентазоцин), анксиолитики (афобазол), противосудорожные (фенитоин), противокашлевые (декстрометорфан, карбеттапентан) и антигистаминные (хлорфенамин) препараты, наркотические средства (метамфетамин и кокаин) и препараты, применяемые при лечении нейродегенеративных заболеваний (амантадин, мемантин, донепезил) [10-12].

Выполняя функции шаперонов, рецепторы сигма-1 взаимодействуют с белками-мишенями (ионными каналами, рецепторами в плазмалемме и др.) и модулируют многие клеточные процессы, включая процессы Ca^{2+} -сигнализации [4,5,7,13]. В плазмалемме они взаимодействуют с потенциал-зависимыми Ca^{2+} -, Na^{+} - и K^{+} -каналами, протон-активируемыми ионными каналами (ASICs), NMDA-рецепторами, рецепторами, связанными с G-белками (мускариновыми ацетилхолиновыми рецепторами, μ -опиоидными и D1- и D2-дофаминовыми рецепторами) и другими белками-мишенями [4,5,7]. В мембране эндоплазматического ретикулума рецептор сигма-1 взаимодействует с рецептором инозитол-1,4,5-трифосфата 3-го типа, с другим молекулярным шапероном белком BiP (binding immunoglobulin protein) [14] и Ca^{2+} -сенсором белком STIM1 [15]. Обнаружено, что, взаимодействуя с рецепторами инозитол-1,4,5-трифосфата, рецепторы сигма-1 модулируют процессы Ca^{2+} -

сигнализации в клетках: мобилизацию Ca^{2+} из депо [16] и вход Ca^{2+} из наружной среды [13,14,17]. Выявлено их участие в регуляции депозависимого входа Ca^{2+} в клетках [15,18,19].

Фармакологические аналоги окисленного глутатиона глутоксим® (динатриевая соль окисленного глутатиона с d-металлом в наноконцентрации, «ФАРМА-ВАМ», Санкт-Петербург) и моликсан® (комплекс глутоксиима и нуклеозида инозина) используются как иммуномодуляторы и цитопротекторы в комплексной терапии бактериальных, вирусных и онкологических заболеваний [20-23]. Клинические исследования показали, что моликсан эффективен в профилактике и лечении коронавирусной инфекции COVID-19. Приводит к более быстрому регрессу тяжести заболевания в более легкую форму [24]. Ранее нами было впервые показано, что дисульфидсодержащие иммуномодуляторы глутоксим и моликсан увеличивают внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} , $[\text{Ca}^{2+}]_i$, вызывая мобилизацию Ca^{2+} из тапсигаргинчувствительных Ca^{2+} -депо и последующий депозависимый вход Ca^{2+} в перитонеальные макрофаги крысы [25,26]. Для выявления участия рецепторов сигма-1 во влиянии глутоксиима и моликсана на $[\text{Ca}^{2+}]_i$ в макрофагах и в регуляции процессов Ca^{2+} сигнализации в макрофагах в целом, представлялось целесообразным исследовать влияние лигандов рецепторов сигма-1 на Ca^{2+} -ответы, индуцируемые глутоксимом и моликсаном в перитонеальных макрофагах крысы, что и составило предмет настоящего исследования.

МЕТОДИКА

Эксперименты проводили на культивируемых резидентных перитонеальных макрофагах крыс линии Wistar при комнатной температуре 20 – 22 °С через 1 – 2 сут. после начала культивирования клеток. Подробно процедура культивирования макрофагов и автоматизированная установка для измерения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , $[\text{Ca}^{2+}]_i$, на базе флуоресцентного микроскопа Leica DM 4000B (Leica Microsystems, Германия) описаны нами ранее [5]. Для измерения $[\text{Ca}^{2+}]_i$ использовали флуоресцентный зонд Fura-2AM (Sigma-Aldrich, США). Возбуждение флуоресценции объекта производили при длинах волн 340 и 380 нм, эмиссию регистрировали при длине волны 510 нм. Для избежания фотовыгорания измерения проводили через каждые 20 с, облучая объект в течение 2 с. Значения $[\text{Ca}^{2+}]_i$ рассчитывали по уравнению Гринкевича [13]. Статистический анализ проводили с применением критерия t Стьюдента. Достоверными считали различия при $p \leq 0,05$. На рисунках приведены результаты типичных экспериментов. Данные представлены в виде графика изменения отношения интенсивностей флуоресценции Fura-2AM при длинах волн возбуждающего излучения 340 и 380 нм (отношение F_{340}/F_{380}) во времени, отражающего динамику изменения $[\text{Ca}^{2+}]_i$ в клетках в зависимости от времени измерения [14].

Для выявления участия рецепторов сигма-1 во влиянии глутоксиима и моликсана на $[\text{Ca}^{2+}]_i$ в макрофагах использовали лиганды рецепторов сигма-1 - галоперидол (производное бутирофенона) [10,27,28] и два производных фенотиазина ХП [29,30] и ТФП [31,32].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В контрольных экспериментах показано, что инкубация макрофагов в течение 20 мин со 100 мкг/мл глутоксиима (рис. 1а, 3а) или 100 мкг/мл моликсана (рис. 2а, 4а) в бескальциевой среде вызывает медленно нарастающее увеличение $[\text{Ca}^{2+}]_i$, отражающее мобилизацию Ca^{2+} из внутриклеточных Ca^{2+} -депо. Через 20 мин после добавления агентов $[\text{Ca}^{2+}]_i$ в среднем увеличивалась от базального уровня, равного 90 ± 18 , до 135 ± 18 нМ ($n = 7$; $P < 0,05$) для глутоксиима и 134 ± 20 нМ ($n = 6$; $P < 0,05$) для моликсана. При введении в наружную среду 2 мМ Ca^{2+} наблюдали дальнейшее повышение $[\text{Ca}^{2+}]_i$, отражающее депозависимый вход Ca^{2+} в цитозоль (рис. 1а, 2а, 3а, 4а). В среднем увеличение $[\text{Ca}^{2+}]_i$ во время входа Ca^{2+} составило 223 ± 22 нМ ($n = 7$; $P < 0,05$) и 202 ± 20 нМ ($n = 6$; $P < 0,05$) для глутоксиима и моликсана соответственно.

Влияние галоперидола на Ca^{2+} -ответы, вызываемые глутоксимом и моликсаном в макрофагах.

Обнаружено, что предварительная инкубация макрофагов с 30 мкг/мл галоперидола в течение 6 мин до введения 100 мкг/мл глутоксиима приводила к значительному подавлению как мобилизации Ca^{2+} из депо (на $50,3 \pm 8,4\%$, $n = 7$; $P < 0,05$), так и последующего депозависимого входа Ca^{2+} в клетку (на $54,5 \pm 9,5\%$, $n = 7$, $P < 0,05$), индуцируемых глутоксимом (рис. 1б). Сходные данные были получены в опытах по влиянию 30 мкг/мл галоперидола на Ca^{2+} -ответы, вызываемые 100 мкг/мл моликсана (рис. 2б). В среднем по данным 7 экспериментов галоперидол вызывал подавление мобилизации Ca^{2+} из депо на 49,3 % и подавление депозависимого входа Ca^{2+} в клетку на 47,6 %, индуцируемых моликсаном. Это свидетельствует о возможном участии рецепторов сигма-1 в активации депозависимого входа Ca^{2+} , индуцируемого глутоксимом или моликсаном, в макрофагах.

Кроме того, выявлено, что добавление 50 мкг/мл галоперидола на фоне развившегося входа Ca^{2+} , индуцированного глутоксимом или моликсаном, вызывает значительное (на $51,4 \pm 9,0\%$, $n = 12$; $P < 0,05$) подавление депозависимого входа Ca^{2+} в макрофаги (рис. 1а, 2а). Это свидетельствует о возможном участии рецепторов сигма-1 не только в активации, но и в поддержании депозависимого входа Ca^{2+} в макрофаги, а также подтверждает полученные нами ранее данные о том, что галоперидол подавляет депозависимый вход Ca^{2+} , индуцируемый ингибиторами эндоплазматических Ca^{2+} -АТФаз тапсигаргином и циклопязониковой кислотой, в перитонеальных макрофагах крысы [39].

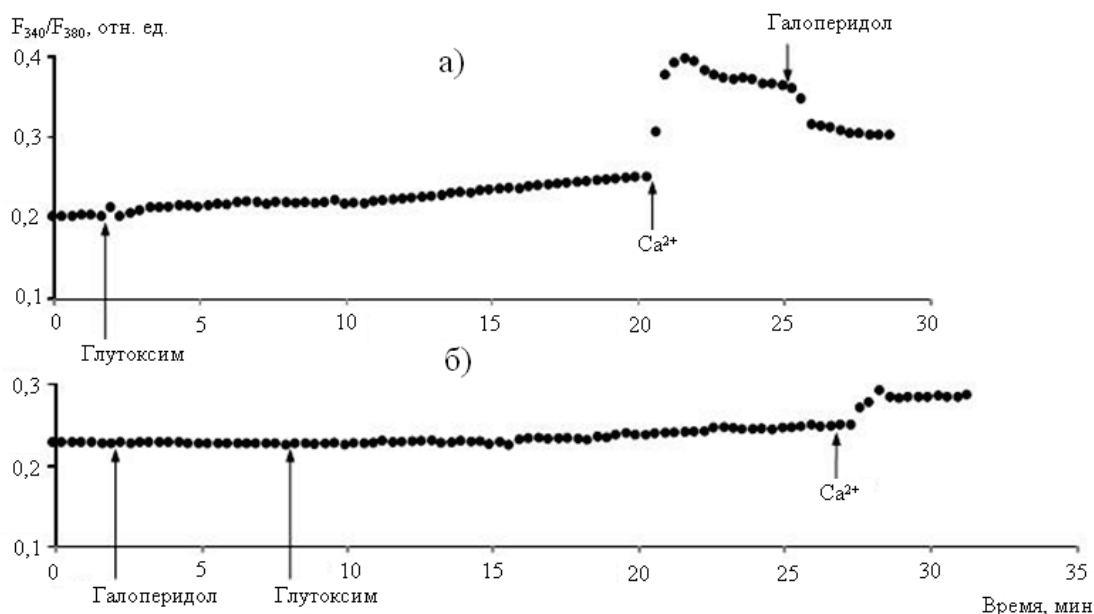


Рисунок 1. Влияние галоперидола на увеличение $[Ca^{2+}]_i$, вызываемое глутоксимом в перитонеальных макрофагах крысы. Здесь и на рис. 2-4 – по оси ординат – отношение интенсивностей флуоресценции Fигу-2АМ F_{340}/F_{380} при длинах волн возбуждающего излучения 340 и 380 нм соответственно (относительные единицы, отн. ед.). По оси абсцисс – время (мин). а – клетки инкубировали в течение 20 мин в присутствии 100 мкг/мл глутоксима в номинально бескальциевой среде, затем вход Ca^{2+} инициировали введением в наружную среду 2 мМ Ca^{2+} ; на фоне развившегося входа Ca^{2+} добавляли 50 мкг/мл галоперидола; б – макрофаги предварительно инкубировали в течение 6 мин с 30 мкг/мл галоперидола в бескальциевой среде, затем добавляли 100 мкг/мл глутоксима, через 20 мин вход Ca^{2+} инициировали введением в наружную среду 2 мМ Ca^{2+} . Здесь и на рис. 2-4 каждая регистрация получена для группы из 40-50 клеток и представляет собой типичный вариант из 6-8 независимых экспериментов.

Влияние ХП и ТФП на Ca^{2+} -ответы, индуцируемые глутоксимом и моликсаном в макрофагах.

Обнаружено, что преинкубация перитонеальных макрофагов с 25 мкг/мл ХП в течение 10 мин до введения 100 мкг/мл глутоксима приводила к значительному подавлению как мобилизации Ca^{2+} из депо (на $58,5 \pm 4,6\%$, $n = 7$; $P < 0,05$), так и последующего депозависимого входа Ca^{2+} в клетки (на $59,1 \pm 6,1\%$, $n = 7$; $P < 0,05$), индуцируемых глутоксимом (рис. 3б). Предварительная инкубация клеток с 2 мкг/мл ТФП в течение 15 мин до введения 100 мкг/мл глутоксима также вызывала подавление фазы мобилизации Ca^{2+} из депо (на $36,2 \pm 5,7\%$, $n = 8$; $P < 0,05$) и депозависимого входа Ca^{2+} в макрофаги (на $60,7 \pm 7,1\%$, $n = 7$; $P < 0,05$), вызываемых глутоксимом (рис. 3в). Сходные результаты были получены в экспериментах по влиянию ХП и ТФП на Ca^{2+} -ответы, вызываемые в макрофагах 100 мкг/мл моликсана (рис. 4б, 4в). Так, подавление фазы мобилизации Ca^{2+} из депо составило в среднем $43,2 \pm 8,9\%$ ($n = 8$; $P < 0,05$) и $63,3 \pm 2,4\%$ ($n = 7$; $P < 0,05$), а подавление депозависимого входа Ca^{2+} в макрофаги – $52,3 \pm 9,1\%$ ($n = 8$; $P < 0,05$) и $65,3 \pm 5,0\%$ ($n = 7$; $P < 0,05$) для ХП и ТФП соответственно.

Таким образом, в настоящей работе мы впервые на перитонеальных макрофагах крысы показали, что лиганды рецепторов сигма-1 нейролептики галоперидол, ХП и ТФП подавляют обе фазы Ca^{2+} -ответов, вызываемых глутоксимом и моликсаном в перитонеальных макрофагах. Результаты согласуются с данными исследований других авторов, которые обнаружили, что лиганды рецепторов сигма-1 ХП и ТФП подавляют мобилизацию Ca^{2+} из депо и последующий депозависимый вход Ca^{2+} , вызываемые АТФ или тапсигаргином, в клетках лейкоза человека (линия HL-60) [40,41]. Показано также, что ХП ингибирует депозависимый вход Ca^{2+} , индуцируемый брадикинином или тапсигаргином в клетках феохромоцитомы крысы (линия PC12) [42], а преинкубация клеток с ТФП приводит к существенному подавлению депозависимого входа Ca^{2+} , вызываемого тапсигаргином, в клетках эмбриональной почки человека (линия НЕК-293) [43]. Обнаружено также, что антагонисты сигма-1 рецепторов (вещества BD1063 и BD1047) ингибируют депозависимый вход Ca^{2+} , индуцируемый гистамином в эндотелиальных клетках подкожной вены ноги человека [44], а BD1063 значительно подавляет депозависимый вход Ca^{2+} , вызываемый тапсигаргином, в клетках аденокарциномы молочной железы человека (линия MCF7) [45].

Кроме того, известно, что галоперидол, ХП и ТФП ингибируют потенциалзависимые Ca^{2+} -каналы в клетках разных типов. Так, ХП обратимо и дозозависимо блокирует потенциалзависимые Ca^{2+} -каналы L- и T-типов в клетках нейробластомы мыши (линия N1E-115) [46,47], потенциалзависимые Ca^{2+} -каналы R-типа в нейронах человека [48] и Ca^{2+} -каналы L-типа в клетках феохромоцитомы крысы (линия PC12) [49], а ТФП блокирует Ca^{2+} -каналы L-типа в гладкомышечных клетках крысы [50] и нейронах улитки *Helix aspersa* [51]. ХП и галоперидол блокируют потенциалзависимые Ca^{2+} -каналы в гладкомышечных клетках аорты кролика [52].

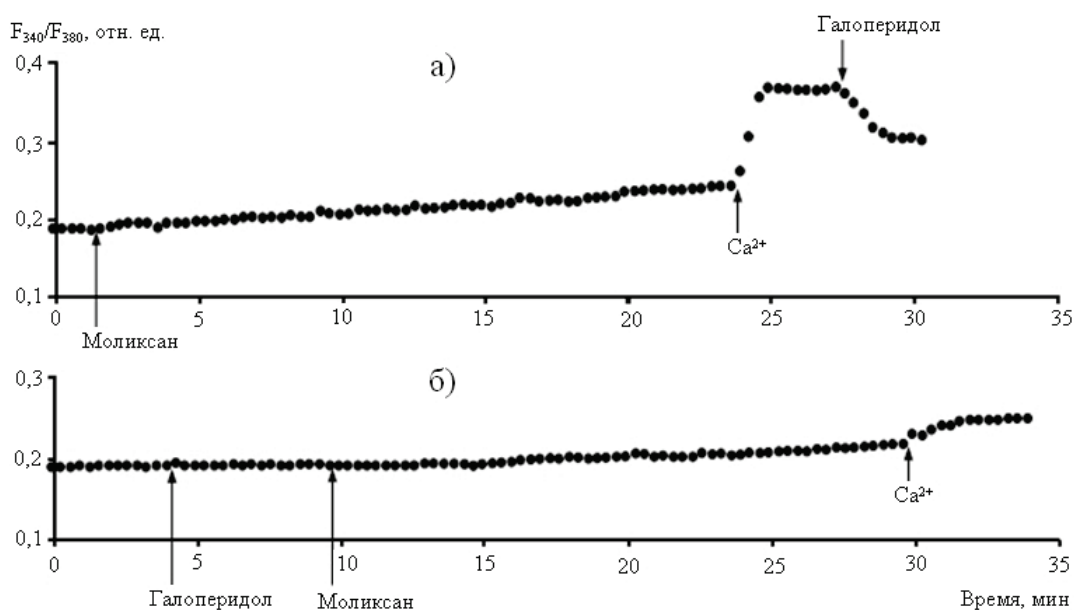


Рисунок 2. Влияние галоперидола на увеличение $[Ca^{2+}]_i$, вызываемое моликсаном в перитонеальных макрофагах крысы. *а* – клетки инкубировали в течение 20 мин в присутствии 100 мкг/мл моликсана в номинально бескальциевой среде, затем вход Ca^{2+} инициировали введением в наружную среду 2 мМ Ca^{2+} ; на фоне развившегося входа Ca^{2+} добавляли 50 мкг/мл галоперидола; *б* – макрофаги предварительно инкубировали в течение 6 мин с 30 мкг/мл галоперидола в бескальциевой среде, затем добавляли 100 мкг/мл моликсана, через 20 мин вход Ca^{2+} инициировали введением в наружную среду 2 мМ Ca^{2+} .

Галоперидол ингибирует Ca^{2+} -каналы L-типа в нейронах гиппокампа мыши [53] и кардиомиоцитах крысы [54], Ca^{2+} -каналы N-, L-, P/Q- и R-типов в симпатических и парасимпатических нейронах крысы [55] и Ca^{2+} -каналы T-типа в клетках эмбриональной почки человека (линия HEK293) [56].

Результаты настоящей работы о подавлении лигандами рецепторов сигма-1 Ca^{2+} -ответов, вызываемых глутоксимом и моликсаном в макрофагах, свидетельствуют о возможном участии рецепторов сигма-1 в комплексном сигнальном каскаде, запускаемом глутоксимом или моликсаном и приводящем к увеличению $[Ca^{2+}]_i$ в перитонеальных макрофагах крысы. Результаты указывают также на нежелательность совместного применения в клинической практике препаратов глутоксим или моликсан и нейролептиков галоперидол, ХП и ТФП.

Полученные нами данные свидетельствуют также о возможном участии рецепторов сигма-1 в регуляции депозависимого входа Ca^{2+} , индуцируемого дисульфидсодержащими иммуномодуляторами, в перитонеальных макрофагах крыс и позволяют рассматривать рецепторы сигма-1 в качестве нового регуляторного компонента сигнального комплекса депозависимого входа Ca^{2+} в макрофагах. Рецепторы сигма-1 могут влиять на депозависимый вход Ca^{2+} , модулируя связывание между основными компонентами белкового комплекса депозависимого входа Ca^{2+} – белками STIM1 в мембране эндоплазматического ретикулума и Orai1 в плазмалемме [15].

Результаты могут также способствовать более детальному пониманию молекулярных механизмов фармакологического действия нейролептиков первого поколения. Кроме того, полученные данные могут иметь значение для терапии заболеваний, опосредованных нарушением функционирования рецепторов, сигма-1. Так, известно, что изменения субклеточной локализации, экспрессии и сигнальных функций рецепторов сигма-1 приводят к развитию широкого ряда заболеваний человека [4-8]. Выявлено участие этих рецепторов в патофизиологии нейропсихиатрических (шизофрении, тревожных расстройств, депрессивных состояний и деменции) [30,57-61], нейродегенеративных (болезней Альцгеймера, Хантингтона и Паркинсона, бокового амиотрофического склероза) [7,9,62-65], онкологических [13,66] и сердечнососудистых [8] заболеваний, болевых синдромов [67] и ретинопатий [68]. Это позволило рассматривать рецепторы сигма-1 как перспективные фармакологические мишени для терапии этих заболеваний.

В последнее время изучается также возможная роль сигма-1 рецепторов в патофизиологии коронавирусной инфекции (COVID-19). Появляются данные, что рецепторы сигма-1 могут быть перспективной терапевтической мишенью при лечении пациентов с COVID-19. Полагают, что рецепторы сигма-1 регулируют ключевые механизмы адаптивного стрессового ответа клеток-хозяев и принимают участие в ранних стадиях репликации вируса [69,70]. Многие перепрофилированные лекарства, включенные в схемы комплексной терапии пациентов с COVID-19, часто идентифицируются как лиганды рецепторов сигма-1. К их числу относятся нейролептики галоперидол, ХП и ТФП [69,71]. Полагают, что наиболее перспективным препаратом является ХП [71–75]. Имеются данные, что катионные амфифильные соединения, к которым относятся фенотиазиновые нейролептики, имеют противовирусную активность и подавляют вход и репликацию РНК

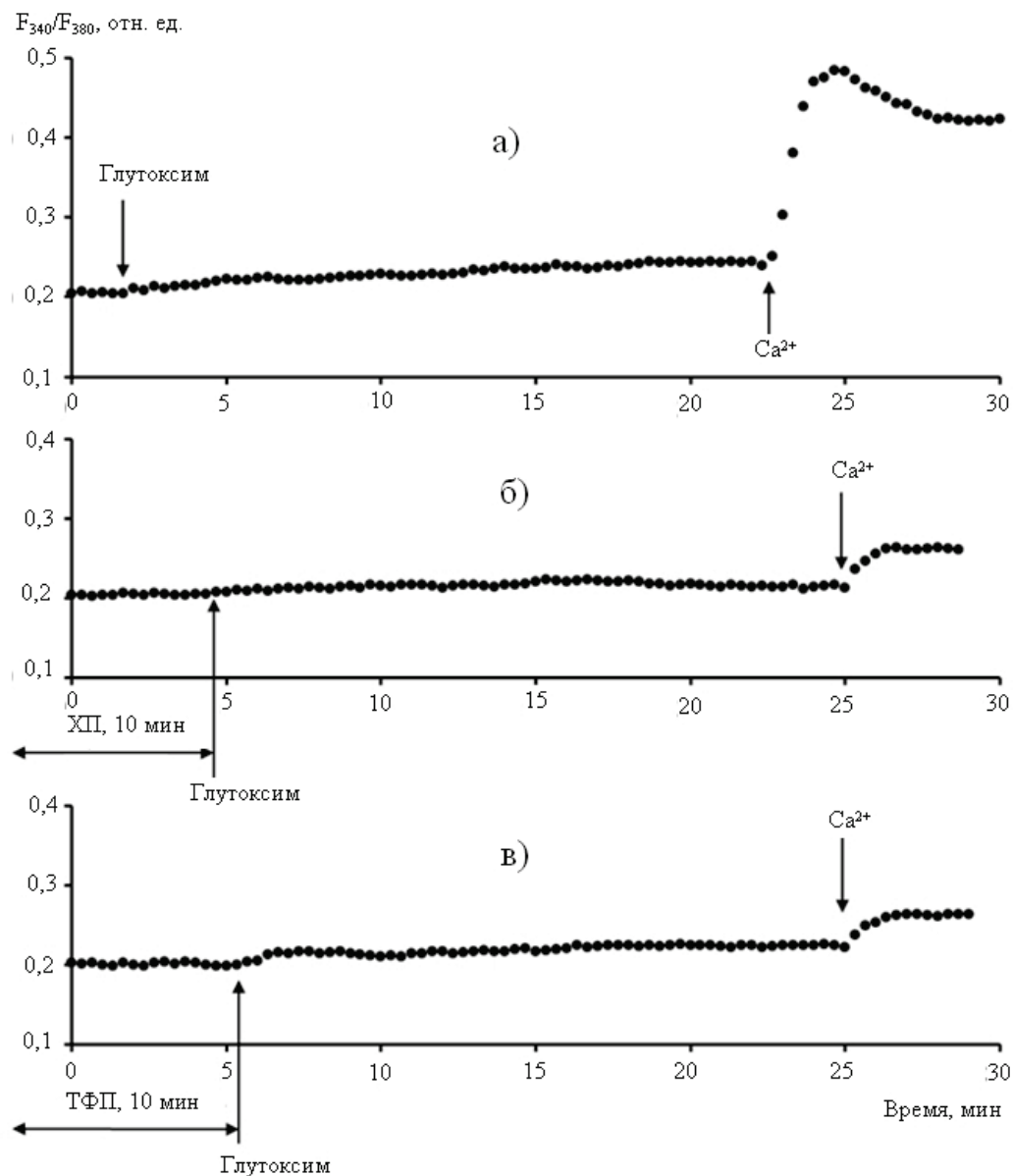


Рисунок 3. Влияние хлорпромазина (ХП) и трифлуоперазина (ТФП) на увеличение $[Ca^{2+}]_i$, вызываемое глутоксимом в перитонеальных макрофагах крысы. *a* – макрофаги инкубировали в течение 20 мин в присутствии 100 мкг/мл глутоксима в номинально бескальциевой среде, затем вход Ca^{2+} инициировали введением в наружную среду 2 мМ Ca^{2+} ; *б, в* – макрофаги, находящиеся в бескальциевой среде, инкубировали в течение 10 мин с 25 мкг/мл ХП (*б*) или в течение 15 мин с 2 мкг/мл ТФП (*в*), затем добавляли 100 мкг/мл глутоксима, через 20 мин вход Ca^{2+} инициировали введением в наружную среду 2 мМ Ca^{2+} .

вирусов [69,76,77]. Так, показано, что ХП ингибирует репликацию SARS-CoV-2 в клетках обезьяны (линия VeroE6) и клетках эпителия альвеол человека (линия A549-ACE2) [78]. Кроме того, лиганды рецепторов сигма-1 галоперидол [79] и ХП [80] уже прошли клинические испытания в качестве препаратов для терапии пациентов с COVID-19.

Известно также, что вирусы выработали механизмы нарушения Ca^{2+} -гомеостаза клеток хозяев и увеличивают $[Ca^{2+}]_i$, поскольку Ca^{2+} необходим для проникновения вируса в клетку, для репликации, созревания и освобождения вируса [81,82]. В связи с этим, блокирование вызванного вирусом увеличения $[Ca^{2+}]_i$ путем ингибирования каналов кальциевого выброса в мембране эндоплазматического ретикулума (рецепторов инозитол-1,4,5-трифосфата и риаудиновых рецепторов) или каналов входа Ca^{2+} в плазмалемме (потенциалзависимых и депозависимых Ca^{2+} -каналов) является одним из подходов в терапии вирусных инфекций [82]. Так, обнаружено, что блокаторы потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов нифедипин и амлодипин снижают смертность и уменьшают риск необходимости искусственной вентиляции легких у пожилых пациентов с COVID-19 и гипертонией [83,84]. Показано также, что внутривенное введение пациентам с тяжелой пневмонией при COVID-19 блокатора депозависимых Ca^{2+} -каналов соединения Аухога стабилизирует эндотелий легких и ингибирует выделение провоспалительных цитокинов, тем самым существенно облегчая и ускоряя выздоровление пациентов [85,86].

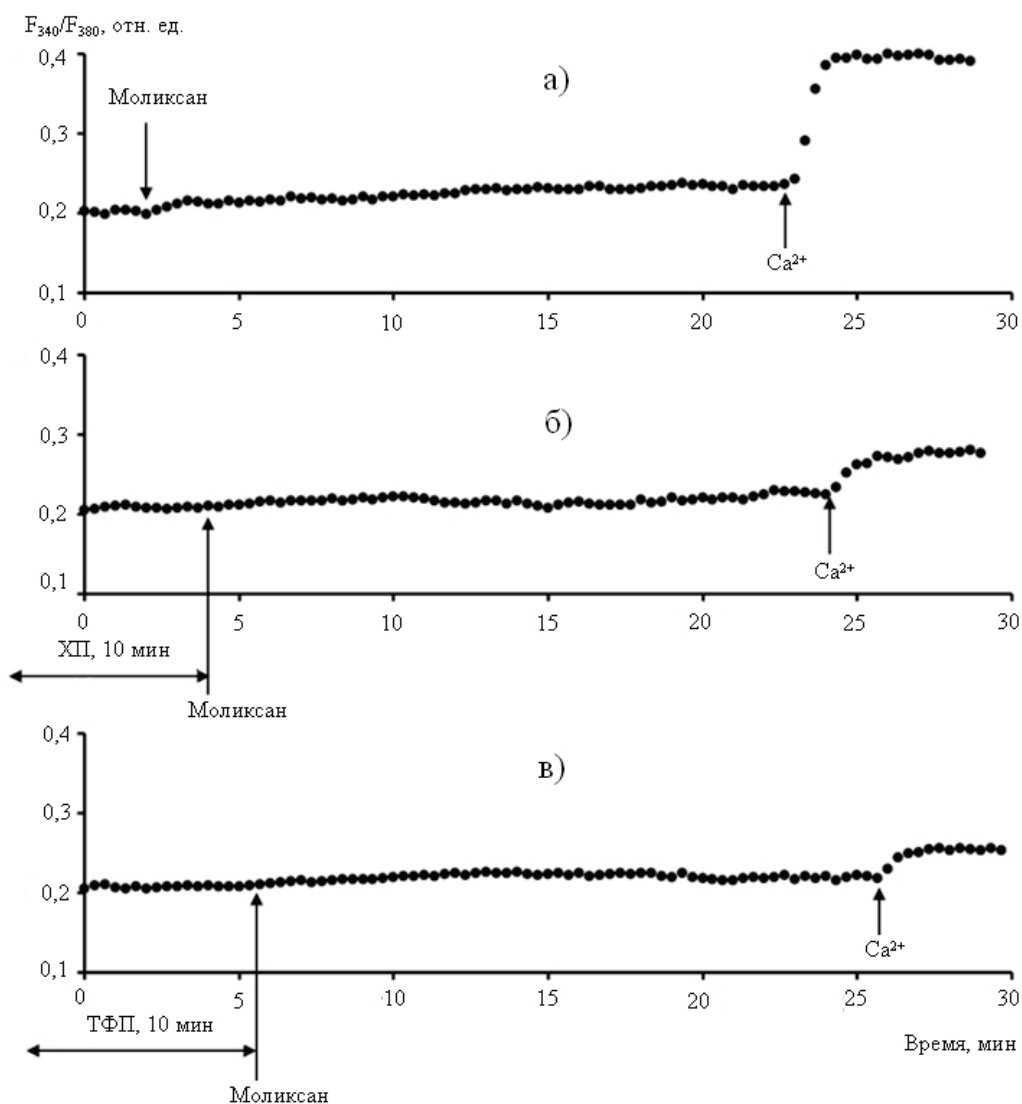


Рисунок 4. Влияние ХП и ТФП на увеличение $[Ca^{2+}]_i$, вызываемое моликсаном в перитонеальных макрофагах крысы. *а* – макрофаги инкубировали в течение 20 мин в присутствии 100 мкг/мл моликсана в номинально бескальциевой среде, затем вход Ca^{2+} инициировали введением в наружную среду 2 мМ Ca^{2+} ; *б, в* – клетки, находящиеся в бескальциевой среде, инкубировали в течение 10 мин с 25 мкг/мл ХП (*б*) или в течение 15 мин с 2 мкг/мл ТФП (*в*), затем добавляли 100 мкг/мл моликсана, через 20 мин вход Ca^{2+} инициировали введением в наружную среду 2 мМ Ca^{2+} .

Таким образом, полученные нами данные о подавлении лигандами рецепторов сигма-1 при действии галоперидола, ХП и ТФП обеих фаз Ca^{2+} -ответов, индуцируемых дисульфидсодержащими иммуномодуляторами в перитонеальных макрофагах крысы, дополнительно подтверждают многогранность эффектов нейролептиков и свидетельствуют в пользу их терапевтического потенциала, как лигандов рецепторов сигма-1.

Работа выполнена в рамках Договоров СПбГУ на выполнение научно-исследовательских работ № 01/18-НИОКР от 05.03.2018 и 05/03-20 от 12.03.2020.

Список литературы / References:

1. Dilsaver S.C. Antipsychotic agents: a review. *Amer. Fam. Phys.*, 1993, vol. 47, pp. 199-204.
2. Ayano G. First generation antipsychotics: pharmacokinetics, pharmacodynamics, therapeutic effects and side effects: A review. *Res. Rev. J. Chem.*, 2016, vol. 5, pp. 53-63.
3. Tam S.W., Cook L. Sigma opiates and certain antipsychotic drugs mutually inhibit (+)-[3H]SKF 10,047 and [3H]haloperidol binding in guinea pig brain membranes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1984, vol. 81, pp. 5618-5621.
4. Su T.-P., Hayashi T., Maurice T., Buch S., Ruoho A.E. The sigma-1 receptor chaperone as an inter-organelle signaling modulator. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2010, vol. 31, pp. 557-566.
5. Su T.-P., Su T.-C., Nakamura Y., Tsai S.-Y. The sigma-1 receptor as a pluripotent modulator in living systems. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2016, vol. 37, no. 4, pp. 262-278.
6. Rousseaux C.G., Greene S.F. Sigma receptors [σ Rs]: Biology in normal and diseased states. *J. Recept. Signal Transduct. Res.*, 2016, vol. 36, no. 4, pp. 327-388.

7. Schmidt H.R., Kruse A.C. The molecular function of σ receptors: past, present, and future. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2019, vol. 40, no. 9, pp. 636-654.
8. Aishwarya R., Abdullah C.S., Morshed M., Remex N.S., Bhuiyan M.S. Sigmar1's molecular, cellular, and biological functions in regulating cellular pathophysiology. *Front. Physiol.*, 2021, vol. 12, doi: 10.3389/fphys.2021.705575.
9. Penke B., Fulop L., Szucs M., Frecska E. The role of sigma-1 receptor, an intracellular chaperone in neurodegenerative diseases. *Curr. Neuropharmacol.*, 2018, vol. 16, pp. 97-116.
10. Cobos E.J., Entrena J.M., Nieto F.R., Cendan C.M., Del Pozo E. Pharmacology and therapeutic potential of sigma (1) receptor ligands. *Curr. Neuropharmacol.*, 2008, vol. 6, no. 4, pp. 344-366.
11. Maurice T., Su T.-P. The pharmacology of sigma-1 receptors. *Pharmacol. Ther.*, 2009, vol. 124, no. 2, pp. 195-206.
12. Chu U.B., Ruoho A.E. Biochemical pharmacology of the sigma-1 receptor. *Mol. Pharmacol.*, 2016, vol. 89, pp. 142-153.
13. Pontisso I., Combettes L. Role of sigma-1 receptor in calcium modulation: possible involvement in cancer. *Genes*, 2021, vol. 12, no. 2, p. 139, doi: 10.3390/genes12020139.
14. Hayashi T., Su T.-P. Sigma-1 receptor chaperones at the ER-mitochondrion interface regulate Ca(2+) signaling and cell survival. *Cell*, 2007, vol. 131, pp. 596-610.
15. Srivats S., Balasuriya D., Pasche M., Vistal G., Edwardson J. M., Taylor C.W., Murrell-Lagnado R.D. Sigma 1 receptors inhibit store-operated Ca²⁺ entry by attenuating coupling of STIM1 to Orai1. *J. Cell Biol.*, 2016, vol. 213, no. 1, pp. 65-79.
16. Hayashi T., Maurice T., Su T.-P. Ca²⁺ signalling via σ 1-receptors: novel regulatory mechanism affecting intracellular Ca²⁺ concentration. *J. Pharmacol. Exper. Ther.*, 2000, vol. 293, pp. 788-798.
17. Monnet F.P. Sigma-1 receptor as regulator of neuronal intracellular Ca²⁺: clinical and therapeutic relevance. *Biol. Cell.*, 2005, vol. 97, pp. 878-883.
18. Brailoiu G.C., Deliu E., Console-Bram L.M., Soboloff J., Abood M.E., Unterwald E.M., Brailoiu E. Cocaine inhibits store-operated Ca²⁺ entry in brain microvascular endothelial cells: Critical role for sigma-1 receptors. *Biochem. J.*, 2016, vol. 473, pp. 1-5.
19. Berlansky S., Humer C., Sallinger M., Frischauf I. More than just simple interaction between STIM and Orai proteins: CRAC channel function enabled by a network of interactions with regulatory proteins. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, vol. 22, p. 471, doi: 10.3390/ijms22010471.
20. Борисов А.Е., Кожемякин Л.А., Антушевич А.Е., Кетлицкая О.С., Кащенко В.А., Чепур С.В., Кацалуха В.В., Васюкова Е.Л., Новиченков А.О., Мотушук И.Е. Клинико-экспериментальное обоснование регионального и системного введения препаратов группы тиопоетинов при циррозе печени. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.*, 2001, т. 4, № 2, с. 32-38. [Borisov A.E., Kozhemyakin L.A., Antushevich A.E., Ketliskaya O.S., Kashchenko V.A., Chepur S.V., Katsalucha V.V., Vasyukova E.L., Novichenkov A.O., Motushchuk I.E. Clinical and experimental grounds of the regional and systemic administration of the thiopoetin group medicines for cirrhosis of the liver. *Vestnic hirurgii im. I.I. Grekova*, 2001, vol. 4, no. 2, pp. 32-38. (In Russ.)]
21. Соколова Г.Б., Сеницын М.В., Кожемякин Л.А., Перельман М.И. Глутоксим в комплексной терапии туберкулёза. *Антибиотики и химиотерапия*, 2002, т. 47, № 2, с. 20-23. [Sokolova G.B., Sinitsyn M.V., Kozhemiakin L.A., Perel'man M.I. Glutoxim in the complex treatment of tuberculosis. *Antibiot. Khimioter.*, 2002, vol. 2, pp. 20-23. (In Russ.)]
22. Антушевич А.А., Антонов В.Г., Гребенюк А.Н., Антушевич А.Е., Ладанова Т.В., Булова Е.Б. Патофизиологические основы эффективности глутоксима как средства сопровождения лучевой терапии рака ротоглотки. *Вестник Рос. Военно-мед. акад.*, 2013, т. 3, № 43, с. 32-37. [Antushevich A.A., Antonov V.G., Grebenyuk A.N., Antushevich A.E., Ladanova T.V., Burova E.B. Pathophysiological rationale of effectiveness of glutoxim supportive therapy add-on to radiotherapy management of oropharyngeal cancer. *Vestnik Rossiiskoi Voenno-meditsinskoi akademii.*, 2013, vol. 3, no. 43, pp. 32-37. (In Russ.)]
23. Толстой О.А., Цыган В.Н., Климов А.Г., Степанов А.В., Антушевич А.Е. Экспериментальная оценка эффективности препарата моликсан по восстановлению работоспособности вирусинфицированных лабораторных животных. *Известия Рос. военно-мед. акад.*, 2019, т. 38, № 1, с. 271-277. [Tolstoy O.A., Tsygan V.N., Klimov A.G., Stepanov A.V., Antushevich A.E. Experimental evaluation of the efficiency of the drug molixan on restoring the operation of virus-infected laboratory animals. *Bull. Russ. Military Med. Acad.*, 2019, vol. 38, no. 1, pp. 271-277. (In Russ.)]
24. Dubina M.V., Gomonova V.V., Taraskina A.E., Vasilyeva N.V., Sayganov S.A. Pathogenesis-based pre-exposure prophylaxis associated with low risk of SARS-CoV-2 infection in healthcare workers at a designated COVID-19 hospital, 2020, doi: 10.1101/2020.09.25.20199562.
25. Курилова Л.С., Крутецкая З.И., Лебедев О.Е., Антонов В.Г. Влияние окисленного глутатиона и его фармакологического аналога препарата глутоксим на внутриклеточную концентрацию Ca²⁺ в макрофагах. *Цитология*, 2008, т. 50, № 5, с. 452-461. [Kurilova L.S., Krutetskaya Z.I., Lebedev O.E., Krutetskaya N.I., Antonov V.G. The effect of oxidized glutathione and its pharmacological analogue glutoxim on intracellular Ca²⁺ concentration in macrophages. *Cell Tiss. Biol.*, 2008, vol. 2, no. 3, pp. 322-332. (In Russ.)]
26. Курилова Л.С., Крутецкая З.И., Лебедев О.Е., Крутецкая Н.И., Антонов В.Г. Влияние препарата моликсан на процессы Ca²⁺-сигнализации в макрофагах. *Цитология*, 2011, т. 53, № 9, с. 708. [Kurilova L.S., Krutetskaya Z.I.,

- Lebedev O.E., Krutetskaya N.I., Antonov V.G. The effect of drug molixan on Ca^{2+} signaling processes in macrophages. *Tsitologiya*, 2011, vol. 53, p. 708. (In Russ.)]
27. Whittemore E.R., Ilyin V.I., Woodward R.M. Antagonism of N-methyl-D-aspartate receptors by σ site ligands: potency, subtype-selectivity and mechanisms of inhibition. *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.*, 1997, vol. 282, pp. 326-338.
28. Cobos E.J., Del Pozo E., Baeyens J.M. Irreversible blockade of sigma-1 receptors by haloperidol and its metabolites in guinea pig brain and SH-SY5Y human neuroblastoma cells. *J. Neurochem.*, 2007, vol. 102, pp. 812-825.
29. Itzhak Y., Ruhland M., Krahling H. Binding of umespirone to the sigma receptor: evidence for multiple affinity states. *Neuropharmacol.*, 1990, vol. 29, pp. 181-184.
30. Hayashi T., Su T.-P. Sigma-1 receptor ligands: potential in the treatment of neuropsychiatric disorders. *CNS Drugs.*, 2004, vol. 18, no. 5, pp. 269-284.
31. Schuster D.I., Arnold F.J., Murphy R.B. Purification, pharmacological characterization and photoaffinity labeling of sigma receptors from rat and bovine brain. *Brain Res.*, 1995, vol. 670, pp. 14-28.
32. Hanner M., Moebius F.F., Flandorfer A., Knaus H.G., Striessnig J., Kempner E., Glossman H. Purification, molecular cloning, and expression of the mammalian sigma1-binding site. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, vol. 93, pp. 8072-8077.
33. Conrad R.E. Induction and collection of peritoneal exudate macrophages. In: *Manual of macrophages methodology*. N.-Y.: Marcell Dekker, 1981, pp. 5-11.
34. Randriamampita C., Trautmann A. Ionic channels in murine macrophages. *Cell. Biol.*, 1987, vol. 105, pp. 761-769.
35. Monahan R.A., Dvorak H.F., Dvorak A.M. Ultrastructural localization of nonspecific esterase activity in guinea pig and human monocytes, macrophages and lymphocytes. *Blood*, 1981, vol. 58, pp. 1089-1099.
36. Bruce J.I.E., Elliott A.C. Pharmacological evaluation of the role of cytochrome P450 in intracellular calcium signaling in rat pancreatic acinar cells. *Brit. J. Physiol.*, 2000, vol. 131, pp. 761-771.
37. Xie Q., Zhang Y., Zhai C., Bonanno J.A. Calcium influx factor from cytochrome P-450 metabolism and secretion-like coupling mechanisms for capacitative calcium entry in corneal endothelial cells. *J. Biol. Chem.*, 2002, vol. 277, pp. 16559-16566, doi: 10.1074/jbc.M109518200.
38. Gryniewicz G., Poenie M., Tsien R.Y. A new generation of Ca^{2+} indicators with greatly improved fluorescence properties. *J. Biol. Chem.*, 1985, vol. 260, pp. 3440-3450.
39. Крутецкая З.И., Миленина Л.С., Наумова А.А., Бутов С.Н., Антонов В.Г., Ноздрачев А.Д. Антагонист рецепторов сигма-1 галоперидол подавляет депозависимый вход Ca^{2+} в макрофагах. *Доклады Академии наук*, 2018, т. 480, № 5, с. 613-616. [Krutetskaya Z.I., Milenina L.S., Naumova A.A., Butov S.N., Antonov V.G., Nozdrachev A.D. Sigma-1 receptor antagonist haloperidol attenuates store-dependent Ca^{2+} entry in macrophages. *Doklady Biochem. Biophys.*, 2018, vol. 480, no. 1, pp. 162-165. (In Russ.)]
40. Harper J.L., Shin Y., Daly J.W. Loperamide: A positive modulator for store-operated calcium channels? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, vol. 94, pp. 14912-14917.
41. Harper J.L., Daly J.W. Inhibitors of store-operated calcium channels: Imidazoles, phenothiazines, and other tricyclics. *Drug Dev. Res.*, 1999, vol. 47, pp. 107-117.
42. Choi S.-Y., Kim Y.-H., Lee Y.-K., Kim K.-T. Chlorpromazine inhibits store-operated calcium entry and subsequent noradrenaline secretion in PC12 cells. *British J. Pharmacol.*, 2001, vol. 132, pp. 411-418.
43. Wang L., Zhang L., Li S., Zheng Y., Yan X., Chen M., Wang H., Putney J.W., Luo D. Retrograde regulation of STIM1-Orai1 interaction and store-operated Ca^{2+} entry by calsequestrin. *Sci. Rep.*, 2015, vol. 5, pp. 1-12.
44. Amer M.S., McKeown L., Tumova S., Liu R., AL Seymour V., Wilson L.A., Naylor J., Greenhalgh K., Hou B., Majeed Y., Turner P., Sedo A., O'Regan D. J., Li J., Bon R.S., Porter K.E., Beech D.J. Inhibition of endothelial cell Ca^{2+} entry and transient receptor potential channels by sigma-1 receptor ligands. *Br. J. Pharmacol.*, 2013, vol. 168, pp. 1445-1455.
45. Gasparre G., Abate C., Carlucci R., Berardi F., Cassano G. The σ_1 receptor agonist (+)-pentazocine increases store-operated Ca^{2+} entry in MCF7 σ_1 and SK-N-SH cell lines. *Pharmacol. Rep.*, 2017, vol. 69, pp. 542-545.
46. Ogata N., Yoshii M., Narahashi T. Differential block of sodium and calcium channels by chlorpromazine in mouse neuroblastoma cells. *J. Physiol.*, 1990, vol. 420, pp. 165-183.
47. Ogata N., Narahashi T. Potent blocking action of chlorpromazine on two types of calcium channels in cultured neuroblastoma cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1990, vol. 252, no. 3, pp. 1142-1149.
48. McNaughton N.C.L., Green P.J., Randall A.D. Inhibition of human α_{1E} subunit-mediated Ca^{2+} channels by the antipsychotic agent chlorpromazine. *Acta Physiol. Scand.*, 2001, vol. 173, pp. 401-408.
49. Ito K., Nakazawa K., Koizumi S., Liu M., Takeuchi K., Hashimoto T., Ohno Y., Inoue K. Inhibition by antipsychotic drugs of L-type Ca^{2+} channel current in PC12 cells. *Eur. J. Pharmacol.*, 1996, vol. 314, no. 1-2, pp. 143-150.
50. Nakazawa K., Higo K., Abe K., Tanaka Y., Saito H., Matsuki N. Blockade by calmodulin inhibitors of Ca^{2+} channels in smooth muscle from rat vas deferens. *Br. J. Pharmacol.*, 1993, vol. 109, pp. 137-141.
51. Cruzblanca H., Gamino S.M., Bernal J., Alvarez-Leefmans F.J. Trifluoperazine enhancement of Ca^{2+} -dependent inactivation of L-type Ca^{2+} currents in *Helix aspersa* neurons. *Invert. Neurosci.*, 1998, vol. 3, no. 4, pp. 269-278.
52. Flaim S.F., Brannan M.D., Swioart S.C., Gleason M.M., Muschek L.D. Neuroleptic drugs attenuate calcium influx and tension development in rabbit thoracic aorta: Effects of pimozide, penfluridol, chlorpromazine, and haloperidol. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1985, vol. 82, pp. 1237-1241.

53. Church J., Fletcher E.J. Blockade by sigma site ligands of high voltage-activated Ca^{2+} channels in rat and mouse cultured hippocampal pyramidal neurones. *Brit. J. Pharmacol.*, 1995, vol. 116, pp. 2801-2810.
54. Tarabova B., Novakova M., Lacinova L. Haloperidol moderately inhibits cardiovascular L-type calcium current. *Gen. Physiol. Biophys.*, 2009, vol. 28, pp. 249-259.
55. Zhang H., Cuevas J. Sigma receptors inhibit high-voltage-activated calcium channels in rat sympathetic and parasympathetic neurons. *J. Neurophysiol.*, 2002, vol. 87, pp. 2867-2879.
56. Santi C.M., Cayabyab F.S., Sutton K.G., McRory J.E., Mezeyova J., Hamming K.S., Parker D., Stea A., Snutch T.P. Differential inhibition of T-type calcium channels by neuroleptics. *J. Neurosci.*, 2002, vol. 22, no. 2, pp. 396-403.
57. Tsai S-Y., Hayashi T., Mori T., Su T-P. Sigma-1 receptor chaperones and diseases. *Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem.*, 2009, vol. 9, no. 3, pp. 184-189.
58. Tsai S-Y., Pokrass M.J., Klauer N.R., De Credico N.E., Su T-P. Sigma-1 receptor chaperones in neurodegenerative and psychiatric disorders. *Expert Opin. Ther. Targets.*, 2014, vol. 18, no. 12, pp. 1461-1476.
59. Ishikawa M., Hashimoto K. The role of sigma-1 receptors in the pathophysiology of neuropsychiatric diseases. *J. Receptor, Ligand Channel Res.*, 2010, vol. 3, pp. 25-36.
60. Hayashi T. Sigma-1 receptor: the novel intracellular target of neuropsychotropic drugs. *J. Pharmacol. Sci.*, 2015, vol. 127, no. 1, pp. 2-5.
61. Voronin M.V., Vakhitova Y.V., Seredenin S.B. Chaperone Sigma1R and antidepressant effect. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21, no. 19, doi: 10.3390/ijms21197088.
62. Ryskamp D., Wu J., Geva M., Kusko R., Grossman I., Hayden M., Bezprozvanny I. The sigma 1 receptor mediates the beneficial effects of pridopidine in a mouse model of Huntington disease. *Neurobiol. Dis.*, 2017, vol. 97, pp. 46-59.
63. Ryskamp D.A., Korban S., Zhemkov V., Kraskovskaya N., Bezprozvanny I. Neuronal sigma-1 receptors: signaling functions and protective roles in neurodegenerative diseases. *Front. Neurosci.*, 2019, vol. 13, 862, doi: 10.3389/fnins.2019.00862.
64. Yang K., Wang C., Sun T. The roles of intracellular chaperone proteins, sigma receptors, in Parkinson's disease (PD) and major depressive disorder (MDD). *Front. Pharmacol.*, 2019, vol. 10, doi: 10.3389/fphar.2019.00528.
65. Herrando-Grabulosa M., Gaja-Capdevila N., Vela J.M., Navarro X. Sigma 1 receptor as a therapeutic target for amyotrophic lateral sclerosis. *Br. J. Pharmacol.*, 2020, vol. 178, no. 6, pp. 1336-1352.
66. Kim F.J., Maher C.M. Sigma1 pharmacology in the context of cancer. *Handb. Exp. Pharmacol.*, 2017, vol. 244, pp. 237-308.
67. Merlos M., Burgueño J., Portillo-Salido E., Plata-Salaman C.R., Vela J.M. Pharmacological modulation of the sigma 1 receptor and the treatment of pain. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2017, vol. 964, pp. 85-107.
68. Smith S.B., Wang J., Cui X., Mysona B.A., Zhao J., Bollinger K.E. Sigma 1 receptor: a novel therapeutic target in retinal disease. *Prog. Retin Eye Res.*, 2018, vol. 67, pp. 130-149.
69. Vela J.M. Repurposing sigma-1 receptor ligands for COVID-19 therapy? *Front. Pharmacol.*, 2020, vol. 11, doi: 10.3389/fphar.2020.582310.
70. Hashimoto K. Repurposing of CNS drugs to treat COVID-19 infection: Targeting the sigma-1 receptor. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 2021, vol. 271, no. 2, pp. 249-258.
71. Plaze M., Attali D., Petit A.-C., Blatzer M., Simon-Loriere E., Vinckier F., Cachia A., Chretien F., Gaillard R. Repurposing chlorpromazine to treat COVID-19: The reCoVery study. *L'Encephale.*, 2020, vol. 46, no. 3, pp. 169-172.
72. Muric N.N., Arsenijevic N.N., Milica M., Borovcanin M.M. Chlorpromazine as a potential antipsychotic choice in COVID-19 treatment. *Front. Psychiatry*, 2020, vol. 11, doi: 10.3389/fpsyt.2020.612347.
73. Nobile B., Durand M., Courtet P., Van de Perre P., Nagot N., Moles J.P., Olie E. Could the antipsychotic chlorpromazine be a potential treatment for SARS-CoV-2? *Schizophrenia Res.*, 2020, vol. 223, pp. 373-375.
74. Stip E. Psychiatry and COVID-19: The role of chlorpromazine. *Can. J. Psychiatry*, 2020, vol. 65, no. 10, pp. 739-740.
75. Stip E., Rizvi T.A., Mustafa F., Javaid S., Aburuz S., Ahmed N.N., Abdel Aziz K., Arnone D., Subbarayan A., Al Mugaddam F., Khan G. The large action of chlorpromazine: translational and transdisciplinary considerations in the face of COVID-19. *Front. Pharmacol.*, 2020, vol. 11, doi: 10.3389/fphar.2020.577678.
76. Otręba M., Korsmider L., Rzepecka-Stojko A. Antiviral activity of chlorpromazine, fluphenazine, perphenazine, prochlorperazine, and thioridazine towards RNA-viruses. A review. *Europ. J. Pharmacol.*, 2020, vol. 887, doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173553.
77. Gitahy Falcao Faria C., Weiner L., Petriguet J., Hingray C., Ruiz De Pellon Santamaria A., Villoutreix B.O., Beaune P., Leboyer M., Javelot H. Antihistamine and cationic amphiphilic drugs, old molecules as new tools against the COVID-19? *Med. Hypotheses.*, 2021, vol. 148, doi: 10.1016/j.mehy.2021.110508.
78. Plaze M., Attali D., Prot M., Petit A.-C., Blatzer M., Vinckier F., Levillayer L., Chiaravalli J., Perin-Dureau F., Cachia A., Friedlander G., Chretien F., Simon-Loriere E., Gaillard R. Inhibition of the replication of SARS-CoV-2 in human cells by the FDA-approved drug chlorpromazine. *Int. J. Antimicrobial Agents.*, 2021, vol. 57, no. 3, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106274.
79. Hoertel N., Sanchez-Rico M., Vernet R., Jannot A.-S., Neuraz A., Blanco C., Lemogne C., Airagnes G., Paris N., Daniel Ch., Gramfort A., Lemaitre G., Bernaux M., Bellamine A., Becker N., Limosin F. Observational study of haloperidol in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS One*, 2021, vol. 16, no. 2, e0247122, doi: 10.1371/journal.pone.0247122.

80. Hoertel N., Sanchez-Rico M., Vernet R., Jannot A-S., Neuraz A., Blanco C., Lemogne C., Airagnes G., Paris N., Daniel Ch., Gramfort A., Lemaitre G., Bernaux M., Bellamine A., Beeker N. Observational study of chlorpromazine in hospitalized patients with COVID-19. *Clin. Drug Investigation*, 2021, vol. 41, no. 3, pp. 221-233.
81. Zhoua Y., Freyb T.K., Yanga J.J. Viral calciomics: interplays between Ca^{2+} and virus. *Cell Calcium*, 2009, vol. 46, no. 1, pp. 1-17.
82. Chen X., Cao R., Zhong W. Host calcium channels and pumps in viral infections. *Cells*, 2019, vol. 9, iss. 1, 94, doi: 10.3390/cells9010094.
83. Solaimanzadeh I. Nifedipine and amlodipine are associated with improved mortality and decreased risk for intubation and mechanical ventilation in elderly patients hospitalized for COVID-19. *Cureus*, 2020, vol. 12, no. 5, e8069, doi: 10.7759/cureus.8069.
84. Zhang L.-K., Sun Y., Zeng H., Wang Q., Jiang X., Shang W.-J., Wu Y., Li Sh., Zhang Y.-L., Hao Z.-N., Chen H., Jin R., Liu W., Li H., Peng K., Xiao G. Calcium channel blocker amlodipine besylate therapy is associated with reduced case fatality rate of COVID-19 patients with hypertension. *Cell Discovery*, 2020, vol. 6, no. 1, art. no. 96, doi: 10.1038/s41421-020-00235-0.
85. Miller J., Bruen C., Schnaus M., Zhang J., Ali S., Lind A., Stoecker Z., Stauderman K., Hebbbar S. Auxora versus standard of care for the treatment of severe or critical COVID-19 pneumonia: Results from a randomized controlled trial. *Crit. Care*, 2020, vol. 24, art. no. 502, doi: 10.1186/s13054-020-03220-x.
86. Berlansky S., Sallinger M., Grabmayr H., Humer C., Bernhard A., Fahrner M., Frischauf I. Calcium signals during SARS-CoV-2 infection: Assessing the potential of emerging therapies. *Cells*, 2022, vol. 11, art. no. 253, doi: 10.3390/cells11020253.

NEUROLEPTICS ATTENUATE Ca^{2+} RESPONSES INDUCED BY GLUTOXIM AND MOLIXAN IN MACROPHAGES

Milenina L.S.¹, Krutetskaya Z.I.¹, Antonov V.G.², Krutetskaya N.I.¹, Badulina V.I.¹, Simonyan A.O.¹

¹ Saint-Petersburg State University

Universitetskaya emb., 7/9, Saint-Petersburg, 199034, Russia; e-mail: l.milenina@spbu.ru, z.krutetskaya@spbu.ru

² S.M. Kirov Military Medical Academy

Akademik Lebedev st. 6, Saint-Petersburg, 194044, Russia

Received 27.06.2022. DOI: 10.29039/rusjbp.2022.0494

Abstract. Haloperidol (butyrophenone derivative) and phenothiazine derivatives chlorpromazine and trifluoperazine belong to the typical first-generation neuroleptics and are widely used in clinical practice for treatment of schizophrenia and other mental diseases. Their multifaceted effect on cellular processes is well known. Thus, a high affinity of typical neuroleptics for sigma-1 receptors was revealed. Sigma-1 receptors are ubiquitous multifunctional ligand-operated molecular chaperones in the endoplasmic reticulum membrane with a unique history, structure, and pharmacological profile. Acting as chaperones, sigma-1 receptors modulate a wide range of cellular processes in health and disease, including Ca^{2+} signaling processes. To elucidate the involvement of sigma-1 receptors in Ca^{2+} signaling processes in macrophages, the effect of sigma-1 receptor ligands on Ca^{2+} responses induced by disulfide-containing immunomodulators glutoxim and molixan in rat peritoneal macrophages was investigated. Using Fura-2AM microfluorimetry we have shown that haloperidol, chlorpromazine and trifluoperazine significantly suppress both Ca^{2+} mobilization from intracellular Ca^{2+} stores and subsequent store-dependent Ca^{2+} entry, induced by glutoxim or molixan in peritoneal macrophages. The data obtained indicate the possible involvement of sigma-1 receptors in the complex signaling cascade triggered by glutoxim or molixan and leading to intracellular Ca^{2+} concentration increase in macrophages. The results also suggest the involvement of sigma-1 receptors in the regulation of store-dependent Ca^{2+} entry in macrophages.

Key words: neuroleptics, sigma-1 receptors, intracellular Ca^{2+} concentration, macrophages.