

## ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ КАХАЛЯ: ЧТО ЛЕЖИТ В ОСНОВЕ ИХ РАБОТЫ?

Обсуждаются современные клеточные механизмы пейсмекерной активности интерстициальных клеток Кахаля (ICC) в развитии периодической деятельности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

В восьмидесятых годах прошлого столетия интерстициальные клетки Кахаля привлекли внимание гастроэнтерологов-физиологов и клиницистов тем, что они могут генерировать ритмическую электрическую активность, которая наблюдается от желудка до прямой кишки в ЖКТ. Более того, обсуждали уникальные ультраструктурные особенности этих клеток, которые отличают их от гладкомышечных клеток (ГМК) и фибробластов. Было показано, что ICC связаны друг с другом и с ГМК плотными щелевыми соединениями, а нервные терминалы образуют синапсодобные варикозные образования с ICC. Однако все усилия точно определить источник генерации медленных деполяризационных потенциалов и функцию этих клеток нивелировались сложностью их выделения и изоляции.

Основной прорыв в изучении и понимании роли ICC был сделан в 1992 г., когда было показано, что эти клетки экспрессируют c-Kit рецептор тирозинкиназы. Мутации в Kit-гене или Kit-иммунонейтрализация проявляются в нарушении формирования миоэлектрического ритма. Стала понятна роль ICC в нормальных и патофизиологических условиях, а использование петч-клемпа позволило изучить ионные токи этих клеток. Работы с потенциалометрией изолированных ICC показали, что эти клетки, в отличие от желудочно-кишечных гладкомышечных клеток, демонстрируют спонтанные, ритмичные входящие токи и, следовательно, могут выполнять роль пейсмекерных клеток в мускулатуре ЖКТ. Более того, работы с использованием иммунокрасителей для c-Kit выявили, что плотность сети ICC является сниженной при различных расстройствах моторики ЖКТ, таких, как диабетические гастропорезы и проходящая локальная непроходимость.

Важность ICC как пейсмекеров в формировании миоэлектрического ритма всё ещё обсуждается, но самая главная загадка этих клеток состоит в том, что заставляет их формиро-

вать ритмическую спонтанную активность? Другими словами, какие клеточные механизмы отвечают за их пейсмекерную активность?

Исследование ионных токов этих клеток привело к описанию определённых участников развития спонтанных потенциалов, включая Ca<sup>2+</sup>-каналы Т-типа, Cl<sup>-</sup>-каналы, неселективные катионные каналы и Na<sup>+</sup>-каналы. Однако различия в экспериментальных препаратах и межвидовые вариации не позволяют выработать единую модель гипотезы пейсмейкинга, хотя, возможно, что единый общий механизм может и не существовать. Так, функциональная активность Cl<sup>-</sup>-каналов зависит от условий культурального выращивания ICC *in vitro*, а недавно это было показано *in situ*. Кроме этого, Na<sup>+</sup>-каналы экспрессируются в ICC человека и собаки, но не определяются в ICC грызунов.

Недавно был сделан ещё один прорыв в специфическом определении ICC. Успехи в определении профилей генной экспрессии показали, что одним из белков, экспрессированных на ICCs, является аноктамин 1 (ANO1), ранее известный как FLJ10261, DOG-1 и TMEM16A (трансмембранный белок 16A). ANO1 является одним из членов семейства 10 генных продуктов (ANO1-ANO10 или TMEM16A-TMEM16K), имеющих сходство основных аминокислотных последовательностей и установленных вторичных структур. цДНК (сDNA) TMEM16A из сетчатки грызунов имеет остов, состоящий из 2880 нуклеотидов, и кодирует белок из 960 аминокислотных остатков на 91 % гомологичной последовательности TMEM16A человека. ANO1 был первым членом этого семейства, идентифицированный как субъединица классического Ca<sup>2+</sup>-активированного Cl<sup>-</sup>-канала (CaCC). Гетерологичная экспрессия TMEM16A/аноктамин 1 белка выражалась наличием Cl<sup>-</sup>-токов, чувствительных к внутриклеточному Ca<sup>2+</sup>, и характерной степенью выходящего выпрямления, ионной избирательностью и фармакологическим профилем (нифлумовая кислота, 4,4'-диизотиоциано-2,2'-стилбен-дисульфоновая кислота (DIDS)), типичным для нативного I<sub>CaCC</sub>. Точно неизвестно, участвуют ли другие члены TMEM16 семейства в формировании CaCCs, кроме TMEM16B/аноктамин 2.

Подавление ANO1 тока ассоциируется с нарушением медленноволнового тока и сокращений, а Tmem 16A-нулевые мыши показывают снижение медленноволновой электрической активности. Проведение этих работ стало возможным с появлением новых трансгенных мышей с экспрессированной в ICC сорGFP составляющей, что позволяет проводить определение ICC в смешанных клеточных популяциях. Это важный инструмент в работах по определению их интегральной функции в формировании медленноволновой электрической активности в ЖКТ. Наличие ANO1 Cl<sup>-</sup>-токов стало важным моментом в

формировании общей схемы пейсмейкерных механизмов в ICC. Однако точное понимание роли всех “ключевых игроков” и четкая последовательность действия внутриклеточных мессенджеров и мембранных каналов, которые генерируют медленные волны в ICC, ещё остаются гипотетическими. Поскольку виды моторики в разных регионах ЖКТ выполняют различные функции, связанная пейсмейкерная активность может быть не идентичной. По этой причине единая модель пейсмейкинга, приложимая для всех регионов ЖКТ и для различных видов животных, может не существовать.

**М. В. Дікал**

*БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ЧЕРНІВЦІ*

### **ВПЛИВ ЕКЗОГЕННОГО МЕЛАТОНІНУ НА СТУПІНЬ ОКИСНОМОДИФІКОВАНИХ БІЛКІВ У НИРКАХ ЗА УМОВ УВЕДЕННЯ 2,4-ДИНІТРОФЕНОЛУ**

Гостру тканинну гіпоксію моделювали шляхом уведення 0,1 % розчину 2,4-динітрофенолу 30 білим нелінійним щурам-самцям масою 0,16–0,20 кг внутрішньочеревно в дозі 3 мг/кг одноразово. Для оцінки окисної модифікації білків зрізи нирок гістохімічно забарвлювали бромфеноловим синім за Мікель-Кальво. Комп'ютерну спектрометрію здійснювали за допомогою комп'ютерної програми “ColorPic” (“Graphic Art Tools”, 2004). Визначали співвідношення між основними та кислими групами білків за інтенсивністю червоного і синього кольорів спектра при комп'ютерно-спектральному аналізі цифрових зображень мікроскопічних об'єктів і розрахунку коефіцієнта R/B як співвідношення інтенсивності забарвлення у ділянці червоного спектра (R) до інтенсивності забарвлення у ділянці синього спектра (B).

Уведення 2,4-динітрофенолу викликає розвиток гострої тканинної гіпоксії через розщеплення процесів окиснення і фосфоритування, призводить до посилення окисної модифікації білків за зростанням показника R/B у проксимальних канальцях, мозкових товстих висхідних частинах петлі нефрону, збірних канальцях сосочка нирок.

При введенні тваринам мелатоніну в дозі 3,5 мг/кг одноразово, який є донором електронів, синергістом багатьох антиоксидантів, зв'язує вільні радикали, стимулює активність антиоксидувальних ферментів, захищає ядра клітин від пошкодження, виявлено гальмування окисної модифікації білків за зниженням показника R/B у проксимальних канальцях, мозкових товстих висхідних частинах петлі нефрону, збірних канальцях сосочка нирок.