

Н.М. Енгенов

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ КАХАЛЯ: КАЛЬЦИЙ-ОПОСРЕДОВАННЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ

Современные методы лечения пациентов с нарушениями моторики желудочно-кишечного тракта весьма ограничены, что приводит к хроническому течению изнуряющих желудочно-кишечных симптомов и длительному снижению трудоспособности и ухудшению качества жизни. На сегодняшний день установлено, что интерстициальные клетки Кахаля (interstitial cells of Cajal – ICC) необходимы для нормальной моторики желудочно-кишечного тракта, а нарушения их функционального состояния могут служить патогенетическими факторами при некоторых заболеваниях желудочно-кишечного тракта [67].

Интерстициальные клетки Кахаля впервые были идентифицированы и описаны испанским нейроанатомом, гистологом и патологом Сантьяго Рамоном-и-Кахалем в 1892 году как примитивные нейроны, расположенные в стенке кишечника между нервными окончаниями и гладкомышечными клетками [4, 33, 41]. Их характерными ультраструктурными признаками являются вытянутая веретеновидная форма, длина от 40 до 100 мкм, толщина 0,2-0,5 мкм, наличие 2-5 отростков. Длина отростков колеблется от нескольких десятков до сотни мкм, часть из них имеет вторичное и третичное ветвление, образуя трехмерную сеть. Согласно современной Международной гистологической терминологии [49, 50], клетки со свойствами ICC и ICLC следует называть интерстициальными пейсмейкерными клетками, характерными иммуногистохимическими маркерами которых являются CD117, CD34, S100, виментин [27].

Мезенхимное происхождение ИКК было установлено лишь в 80-е годы прошлого столетия благодаря использованию электронной микроскопии [3, 8]. Применение молекулярных маркеров для идентификации мезенхимальных клеток в стенке органов пищеварительной трубки позволило выявить, что ICC и продольные гладкомышечные клетки входят в состав одного дифферона клеток, эмбриональной родоначальной клеткой которого является мезенхималь-

ная клетка [43]. При изучении мышечных эмбрионов с 14-го до 18-го дня развития установили, что родоначальные мезенхимальные клетки-предшественницы могут дифференцироваться по 2 линиям: лейомиоцитов -экспрессируют c-kit (трансмембранный тирозинкиназный рецептор типа III) и SM-MHC (smooth muscle myosin-heavy chain – тяжелую цепь гладкомышечного миозина) и CD117 [1, 73]. В процессе дифференцировки в гладкомышечных клетках содержание маркера постепенно нарастает, в то время как CD117 исчезает. ICC, напротив, характеризуются низким содержанием SM-MHC и высоким CD117 [61]. Выбор пути дифференцировки данных мезенхимальных клеток млекопитающих определяет фактор стволовых клеток (SCF) – лиганд c-Kit: клетки, подвергшиеся стимулирующему воздействию SCF превращаются в ИКК кишечника (ICC MY), клетки, не взаимодействующие с SCF развиваются в продольные гладкомышечные клетки тонкой кишки [35]. Возможно блокирование передачи сигналов c-kit препятствует развитию сети ICC, вероятно, за счет трансдифференцировки ICC MY в гладкомышечный клеточный фенотип [29]. В ранних исследованиях было показано, что передача сигналов c-kit (через SCF) необходима для развития и поддержания зрелой функциональной ICC, и что ICC необходимы для инициации электрической активности в желудочно-кишечном тракте [58]. Однако c-kit экспрессируется не только в ICC. Недавно был установлен более селективный маркер ICC в желудочно-кишечном тракте – аноктамин 1 (ANO1) – активируемый кальцием хлоридный канал [22]. Более того, было показано, что ANO1 необходим для генерации медленноволновой активности в мышцах ЖКТ [72].

Принимая во внимание общий источник развития гладкомышечных клеток и ICC, а также выявленные сходные ультрамикроскопические

признаки данных клеток, например, развитый гладкий эндоплазматический ретикулум [50], можно предположить существование сходных механизмов регуляции обмена кальция в данных клетках, а также значимую роль ионов кальция в реализации их клеточных функций. Большинство работ, посвященных пониманию физиологии ICC, являются экспериментальными и выполнены на мышах, тогда как исследования ICC человека находятся в начале пути. Во многом это связано с ограниченным доступом к нормальной ткани желудочно-кишечного тракта человека и клинической вариабельностью хирургически резецированной ткани. На сегодняшний день опубликован только один транскрипционный анализ ICC человека: анализ микроматрицы желудочного, очищенного с помощью FACS, Kit+ ICC человека [43]. В другом исследовании сообщается о морфологическом и гистологическом анализе FACS-очищенных предшественников Kit+ ICC из резекций рака толстой кишки человека [2].

На разных уровнях желудочно-кишечного тракта, в частности, в пищеводе, желудке, поджелудочной железе и толстой кишке выявлены различные типы ICC [35]. Типирование по молекулярным маркерам позволило идентифицировать два типа интерстициальных клеток, идентифицируемых антителами к c-Kit (собственно интерстициальные клетки Кахалю; ICC) или рецептором фактора роста тромбоцитов-альфа (PDGFR α + клетки, фибробластоподобные клетки, телоциты).

В основу многочисленных классификаций ИКК в пищеварительном тракте были положены особенности их локализации, согласно которой в стенке органов желудочно-кишечного тракта описаны несколько типов ICC [42]:

- 1) в соединительнотканых перегородках между циркулярным и продольным слоями мышечной оболочки, формирующие сети вокруг нервного межмышечного (Ауэрбахова) сплетения (пищевод, желудок, кишечник);
- 2) в подслизистой (пилорический отдел желудка, поперечно-ободочная кишка);
- 3) в серозной оболочке органов, производных эмбриональной пищеварительной трубки.
- (4) в области глубокого внутримышечного нервного сплетения (тонкая кишка).

Внутримышечные ICC локализуются в круговом или продольном слоях (ICC IM) мышечной оболочки полых органов желудочно-кишечного тракта и играют ключевую роль в обеспечении кишечной нейротрансмиссии [29]. В тонком кишечнике ICC связаны с двумя нервными сплетениями, в основном в межмышечном пространстве между двумя мышечными слоями в миэн-

териальном сплетении Ауэрбаха (ICC MY) или в области глубокого мышечного сплетения между круговыми тонкими и толстыми мышечными слоями (ICC DMP). Предполагается, что ICC-MY являются первичными клетками-пейсмекерами мышц желудка и тонкого кишечника, участвующими в генерации и распространении медленноволновой активности гладкомышечных клеток. Подобно ICC-IM, ICC-DMP также опосредуют кишечную нейротрансмиссию [68]. Рецептор нейрокинина-1 (NK1R) используют в качестве маркера для идентификации и выделения мышечного набора Kit+ ICC-DMP [66]. Субсерозные ICC (ICC SS) обнаруживаются в тонком и толстом кишечнике. Еще один тип ICC обнаружен на границе подслизистой и мышечной оболочки привратника и толстой кишки (ICC SM), который выполняет роль водителя ритма сокращения гладких миоцитов [47]. Септальный ICC (ICC-SEP) расположен между мышечными пучками и окружающими их прослойками соединительной ткани, участвует в распространении пейсмекерной активности в мышечные пучки тощей кишки человека [36].

Из-за центральной роли ICC в качестве стимуляторов кишечника и посредников нейротрансмиссии, данные клетки являются фундаментальными регуляторами эмбрионального и постэмбрионального развития органов ЖКТ, а их структурно-функциональные изменения и нарушения межклеточных коопераций могут лежать в основе патогенеза нарушений моторики органов желудочно-кишечного тракта [71].

В дополнение к их вкладу в перистальтику, которая способствует продвижению содержимого кишечника, и сегментации тонкой кишки, обеспечивающей переваривание и всасывание питательных веществ, ICC выполняют и другие важные функции в желудочно-кишечном тракте: (а) обеспечение активности водителя ритма для гладких мышц желудочно-кишечного тракта; (б) преобразование входных сигналов от мотонейронов и рецепторов растяжения [60].

Благодаря структурно-функциональному взаимодействию интерстициальных клеток с гладкомышечными клетками посредством щелевых соединений образуется электрический синцитий, известный как SIP синцитий (т.е. SMC, ICC, PDGFR α +клетки) [20]. Взаимодействия ICC с соседними ICC и гладкомышечными клетками (через щелевые соединения) и с кишечными нейронами (через варикозное расширение нервов) были описаны по всему желудочно-кишечному тракту у мышей и людей [9, 28]. Электрофизиологические ответы, формирующиеся в любой из клеток SIP синцития, могут управлять и модулировать поведение других клеток. Таким об-

разом, интегрированный функциональный ответ SIP синцития определяет то, что традиционно называют миогенной регуляцией моторики. Клетки SIP синцития иннервируются кишечными двигательными нейронами, причем каждый тип клеток демонстрирует определенные паттерны экспрессии рецепторов и эффекторов, которые реализуются определенными компонентами нервной регуляции [29, 63]. Таким образом, функциональная иннервация мышц желудочно-кишечного тракта включает клеточно-специфическую трансдукцию множества нейротрансмиттеров, высвобождаемых энтеральными мотонейронами, и интеграцию этих ответов в SIP синцитии для генерации сложных региональных моторных паттернов моторики желудочно-кишечного тракта.

В реализации вышеперечисленных функций клеток SIP главным участником являются ионы кальция (Ca^{2+}) [23]. Ионы кальция и фосфора необходимы для функционирования мышечных волокон, а также для регуляции нейрональной и нервно-мышечной активности [18]. Поскольку кальций-фосфатный гомеостаз имеет фундаментальное значение для функционирования всех типов клеток в организме, плазменный уровень ионов кальция и фосфора является жесткой константой гомеостаза, которая поддерживается за счет регуляции притока в кишечнике, экскреции почками и депонирования в костях. Постоянное повторяющееся высвобождение Ca^{2+} из клетки поддерживается градиентом Ca^{2+} через плазматическую мембрану и притоком Ca^{2+} через поступление Ca^{2+} из рецептор-управляемого депо [19].

В нестимулированных тканях многочисленные клеточные механизмы обеспечивают поступление в цитоплазму Ca^{2+} и выведение из нее, чтобы поддерживать гомеостаз внутриклеточных базальных концентраций Ca^{2+} ($b[\text{Ca}^{2+}]$), явление, которое происходит почти во всех клетках [18]. В гладкомышечных клетках в состоянии покоя $b[\text{Ca}^{2+}]$ должна быть плотно в диапазоне от 100 до 150 нМ [13, 25], чтобы поддерживать равновесие между сокращением и расслаблением. В этих клетках процессы притока и оттока Ca^{2+} сохраняют миогенный тонус, мембранный потенциал покоя и наполнение саркоплазматического ретикула Ca^{2+} [19]. Было высказано предположение, что процесс притока включает в себя вход внеклеточного Ca^{2+} через потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы L-типа (L-VDCCs) [55], активируемые агонистами рецептор-зависимые Ca^{2+} -каналы (ROCCs) [21, 39], а также входные емкостные Ca^{2+} каналы саркоплазматического ретикула, активированные кальциевым источником (Sr-Ca^{2+}) [5, 65]. Кроме того, механиче-

ское растяжение гладкомышечных увеличивает внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} ($i[\text{Ca}^{2+}]$) за счет активации неселективных катионных каналов, активируемых растяжением, при этом степень увеличения $i[\text{Ca}^{2+}]$ в значительной степени зависела от амплитуды растяжения [30]. Дополнительным цитозольным источником Ca^{2+} является саркоплазматический ретикулум, который является основным внутриклеточным хранилищем Ca^{2+} , активируемым через инозитол-1,4,5-трифосфатные (IP3) рецепторные каналы [10] и рианодин-рецепторные (RyR) каналы [40, 69]. Выведение Ca^{2+} из цитоплазмы осуществляется посредством действия мембранных и саркоплазматических Ca^{2+} -АТФаз и $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменника (NCX) [38, 44].

В возбудимых тканях основное явление электрической ритмичности – это спонтанные переходные внутренние токи (STIC), вызванные локализованным высвобождением Ca^{2+} из внутриклеточных депо. При визуализации динамики Ca^{2+} в сетях ИСС установили, что электрическая связь между клетками является фундаментальным механизмом распространения переходных процессов Ca^{2+} [6]. Высвобождение Ca^{2+} из внутриклеточных хранилищ и переходные процессы внутриклеточного Ca^{2+} являются фундаментальными для генерации возбуждения в ИСС [12]. Высвобождение Ca^{2+} , поддерживаемое притоком Ca^{2+} , связано с активацией ANO1, активированного Ca^{2+} Cl-канала, избирательно экспрессируемого в ИСС [37, 72]. Основным источником Ca^{2+} , управляющего активацией Ca^{2+} -активированного Cl-канала (ANO1) в плазматической мембране для генерации STIC, являются каналы, закрытые IP3 (IP3R) [51]. STIC проводятся к другим клеткам синцития SIP, вызывая деполяризацию, которая увеличивает возбудимость гладкомышечных клеток сократительного фенотипа [56]. В любом случае поступление Ca^{2+} в гладкие миоциты инициирует сокращение (связь возбуждения-сокращения), и в обоих случаях цикл деполяризации/реполяризации медленных волн определяет период повышенной вероятности открытия каналов Ca^{2+} L-типа в SMC (сокращение) и период времени, в течение которого вероятность открытия Ca^{2+} -канала низкая (релаксация) [59].

Ca^{2+} -зависимые токи Cl- представляют собой универсальное реле между сигнализацией Ca^{2+} и физиологической реакцией клеток, вносят вклад в большое разнообразие регуляторных процессов, включая секреторную активность в различных эпителиях, контроль артериального давления гладкими миоцитами сосудов и регуляцию активности нейронов [10, 37]. [53] обнаружили, что ANO1 и ANO2 обеспечивают потоки

Cl⁻ при активации внутриклеточным Ca²⁺. Различия между двумя ANO каналами заключаются в чувствительности к Ca²⁺: ANO2 примерно в 10 раз менее чувствителен, чем ANO1. Для открытия каналов ANO2 требуются концентрации Ca²⁺ более 1 мкМ, тогда как каналы ANO1 активируются при 0,1-0,3 мкМ Ca²⁺. Сообщалось о доказательствах идентификации N-терминального домена, который участвует в регуляции каналов с помощью Ca²⁺, однако до сих пор не изучены до конца природа взаимодействия каналов с Ca²⁺, механизмы открытия каналов ANO1 и ANO2 ионами кальция и механизм стробирования [64]. Механизмы обработки Ca²⁺, которые контролируют активацию каналов ANO1, в настоящее время недостаточно изучены. Биофизические исследования каналов ANO показали существование различных способов модификации их активности – обратимой Ca²⁺-зависимой инактивации [54], а также регулирующие эффекты кальмодулина и АТФ [59].

Приток ионов кальция извне клеток обеспечивают каналы плазматической мембраны, проницаемые для кальция – лиганд-управляемые мембранные кальциевые каналы. В ИСС присутствуют специфические рецепторы нейромедиаторов, обеспечивающих функциональную связь этих клеток с соседними нейронами [62]. Так, в ИКК, выделенных из желудочно-кишечного тракта мышей, была обнаружена экспрессия мускариновых рецепторов ацетилхолина (M2 и M3) и рецепторов субстанции P [29]. Кроме того, пуринергический рецептор P2X (подтипы P2X2 и P2X5) был обнаружен с помощью иммунофлуоресценции в ИСС кишечника морских свинок [14]. Более того, было установлено, что брадикинин модулирует активность водителя ритма в культивируемых ИСС посредством активации рецептора брадикинина B2 за счет внешнего притока Ca²⁺ и внутреннего высвобождения Ca²⁺ посредством механизма, независимого от протеинкиназы C или циклооксигеназы [15]. Гистамин также модулирует активность водителя ритма через H1 рецептор-опосредованный путь регуляции внешнего притока Ca²⁺ и освобождение Ca²⁺ из внутриклеточных депо [31].

Среди каналов мембран, через которые проникает внеклеточный кальций, в ИСС тонкого и толстого кишечника человека были идентифицированы каналы меластина с переходным рецепторным потенциалом, в частности TRPM7 [32, 57]. Однако другие мембранные каналы, такие как потенциал-зависимые кальциевые каналы [11] и активируемые кальцием хлоридные каналы, включая ANO1 [71], участвуют в механизме генерации и поддержания «внешних» кальциевых колебаний.

Роль ИСС в качестве электрических пейсмейкерных клеток, а также промежуточного звена в передаче сигнала между нервными и мышечными клетками была установлена для органов желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей и мужских половых органов [24, 52]. Эти виды функциональной активности данных клеток сопровождаются генерацией кальциевых волн определенной амплитуды и частоты. Механизмы передачи сигналов кальция, участвующие в генерации этих волн, плохо изучены, но включают основные пути, включающие высвобождение кальция из внутренних запасов и последующее открытие каналов мембран, управляемых кальцием [16, 17]. На сегодняшний день было высказано предположение, что для создания пейсмекерной активности в ИСС важно высвобождение Ca²⁺, опосредованное рианодиновыми (RyR) и инозитолтрифосфатными рецепторами (InsP3R) [73]. Была продемонстрирована взаимозависимость между RyR и InsP3R в генерации транзиентов Ca²⁺ и доминирующая экспрессия транскриптов *Itp1* и *Ryr2* в ИСС [7]. В пейсмекерных ИСС клетках активен осцилляторный механизм IP3/ Ca²⁺ [32, 52], связанный с притоком Ca²⁺ посредством временного рецепторного потенциал-подобного канала 4 (TRP4) в кавеолах [48]. Вместе с тем пейсмекерная активность находится под влиянием многих гормонов и медиаторов. Так, ацетилхолин и норадреналин усиливают осцилляторную активность ИСС. В то же время NO, напротив, способствует ее снижению [34]. В экспериментальных исследованиях была показана возможность избирательной модуляции пейсмекерной активности блокаторами кальциевых каналов, а также ингибиторами кальцийсвязывающего белка кальмодулина. Последние уменьшали частоту осцилляций в культуре ИСС, выделенных из разных мышечных слоев стенки кишечника [53, 59].

Результаты [45] подтвердили гипотезу о том, что ИСС-МУ генерирует медленные волны, и эти события распространяются как на циркулярные, так и на продольные слои гладких мышц тонкого кишечника. Данное заключение базировалось на фактах, установленных при одновременной записи от ИСС и соседних гладкомышечных клеток, а именно, что медленные волны в ИСС предшествовали событиям в гладкомышечных клетках. В эксперименте с моделированием потери ИСС на мышцах выявили отсутствие медленноволновой активности у животных, получавших антитела с-Kit [26, 58, 61].

Электрические медленные волны, записанные от гладкомышечных клеток в различных областях желудочно-кишечного тракта, представляют собой интегрированное электрическое

поведение – суммация медленных волн, генерируемых ИСС и проводимых к клеткам гладких мышц, а также ответов гладкомышечных клеток в виде Ca^{2+} -потенциала действия. Однако, Ca^{2+} -потенциалы действия активируются при достижении критического уровня деполяризации в гладкомышечных клетках лишь отдельных органов желудочно-кишечного тракта – тонкой и толстой кишки, а также в терминальной части антрального отдела и пилорического сфинктера, где имеются потенциал-зависимые Ca^{2+} каналы [6]. Таким образом, активация каналов Ca^{2+} обеспечивает переключение между возбуждением и сокращением в мышечной оболочке.

Однако, при всей очевидности иницирующей роли высвобождения Ca^{2+} из депо через рецепторы IP3 для генерации медленных волн [18], сохраняется ряд вопросов. Каковы источники Ca^{2+} для восполнения внутриклеточных запасов? Каков механизм иницирования или усиления переходных процессов Ca^{2+} – за счет входа Ca^{2+} или рианодинных рецепторов? Какова роль обмена Na^+ / Ca^{2+} ? Афферентное звено регуляции баланса внутриклеточного уровня Ca^{2+} присущ ANO1 либо предоставлен дополнительным белком?

На основании уже полученных научных фактов для ИСС в желудочно-кишечном тракте был предложен сложный кальций-зависимый сигнальный механизм, включающий несколько этапов:

- 1) высвобождение Ca^{2+} через рецепторы IP3 и рианодина в мембране эндоплазматического ретикулума;
- 2) активация каналов ANO1 в плазматической мембране;
- 3) поток электрического тока через каналы ANO1;
- 4) генерацию спонтанных переходных деполяризаций посредством спонтанных переходных внутренних токов;

5) приток Ca^{2+} через потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы Т-типа;

6) дальнейшее высвобождение Ca^{2+} через внутриклеточные IP3 и рианодинные рецепторы;

7) усиленное высвобождение Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума и синхронизированное открытие дополнительных каналов ANO1;

8) генерация медленноволнового тока, который распространяется к соседним гладкомышечным клеткам через белки щелевых соединений;

9) деполяризация гладкомышечных клеток медленноволновым током;

10) инициация сокращения стенки желудочно-кишечного тракта [46, 54].

Таким образом, в зависимости от расположения в стенке полых органов желудочно-кишечного тракта клетки Кахаля также имеют различные структурно-функциональные характеристики. ИСС желудочно-кишечного тракта, обладающие спонтанной электрической (пейсмекерной) активностью, необходимы для генерации и распространения медленных волн, сопрягая процессы возбуждения и сокращения гладких миоцитов. В основе физиологии пейсмекерных и гладкомышечных клеток лежат механизмы контроля внутриклеточного баланса Ca^{2+} : приток ионов из внеклеточного матрикса, высвобождение Ca^{2+} из внутриклеточных хранилищ и его депонирование. Фундаментальным для генерации медленноволнового тока в ИСС и сопряжения с сокращением гладких миоцитов является кальций-зависимый сигнальный механизм, включающий несколько этапов и зависящий от состояния рецепторов (IP3 и рианодина), потенциал-зависимых и ANO-каналов в плазмолемме интерстициальной клетки.

Н.М. Енгенов

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ КАХАЛЯ: КАЛЬЦИЙ-ОПОСРЕДОВАННЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ

Обзор посвящен анализу известных физиологических механизмов кальциевой регуляции функции интерстициальных клеток Кахаля желудочно-кишечного тракта. Обсуждены особенности развития, иммунохимические маркеры и типы клеток Кахаля, варианты их локализации в различных органах пищеварительной системы. Показано, что регуляцию моторной активности желудка и тонкой киш-

ки обеспечивает межклеточный функциональный комплекс – SIP синцитий, включающий интерстициальные пейсмекерные клетки, гладкомышечные клетки и интерстициальные PDGFR α ⁺-клетки. ИСС желудочно-кишечного тракта, обладающие спонтанной электрической (пейсмекерной) активностью, необходимы для генерации, распространения, регуляции частоты и амплитуды медленных волн, сопря-

гая процессы возбуждения и сокращения гладких миоцитов. В основе физиологии пейсмекерных и гладкомышечных клеток лежат механизмы контроля внутриклеточного баланса Ca^{2+} : приток ионов из внеклеточного матрикса, высвобождение Ca^{2+} из внутриклеточных хранилищ и его депонирование. Фундаментальным для генерации медленноволнового тока в ИСС и сопряжения с сокращением гладких миоцитов

является кальций-зависимый сигнальный механизм, включающий последовательную активацию рецепторов (IT3 и рианодина), потенциал-зависимых и ANO-каналов в плазмолемме интерстициальной клетки.

Ключевые слова: интерстициальные клетки Кахаля, пейсмекерная активность, Ca^{2+} , внутриклеточные сигнальные механизмы.

N.M. Engenov

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

**INTERSTITIAL CELLS OF KAJAL:
CALCIUM-MEDIATED MECHANISMS OF FUNCTIONS REGULATION**

The review devoted to analysis of the known physiological mechanisms of calcium regulation of the Cajal interstitial cells function of the gastrointestinal tract. Features of development, immunochemical markers and types of Cajal cells, variants of their localization in various organs of the digestive system are discussed. Regulation of the motor activity of the stomach and small intestine is provided by an intercellular functional complex – SIP syncytium, which includes interstitial pacemaker cells, smooth muscle cells, and interstitial PDGFR α + cells it has been shown. ICCs of the gastrointestinal tract, which have spontaneous electrical (pacemaker) activity, are necessary for the generation, propagation, regulation of the frequency and amplitude of slow waves, conjugat-

ing the processes of excitation and smooth muscle cells contraction. The physiology of pacemaker and smooth muscle cells are based on mechanisms for controlling the intracellular Ca^{2+} balance: the ions influx from the extracellular matrix, the release of Ca^{2+} from intracellular stores and its deposition. A calcium-dependent signaling mechanism, including the sequential activation of receptors (IT3 and ryanodine), voltage-dependent and ANO channels in the plasma membrane of the interstitial cell, is fundamental for the generation of a slow-wave current in the ICC and conjugation with the smooth muscle cells contraction.

Key words: Cajal interstitial cells, pacemaker activity, Ca^{2+} , intracellular signaling mechanisms

ЛИТЕРАТУРА

1. Воротников А.В., Щербakov О.В., Кудряшова Т.В., Тарасова О.С., Ширинский В.П., Г.П. Фитцер и др. Фосфорилирование миозина как основной путь сокращения гладких мышц. Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2009; 95 (10): 1058-1073.
2. Егоров В.И., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И., Дубова Е.А., Яшина Н.И., Осипова Н.Ю. и др. Значение предоперационной визуализации для выбора хирургической тактики при гастроинтестинальных стромальных опухолях. Медицинская визуализация. 2007; 2: 34-43.
3. Низяева Н.В., Щёголев А.И., Марей М.В., Сухих Г.Т. Интерстициальные пейсмекерные клетки. Вестник РАМН. 2014; 7-8: 17-24.
4. Студницкий В.Б., Пелюх П.Ф. Роль некоторых производных мезенхимальной ткани в формировании периодической деятельности пищеварительного тракта. Вестник науки Сибири. 2015. Спецвыпуск (15). 326-332.
5. Avila-Medina J., Mayoral-González I., Domínguez-Rodríguez A., Gallardo-Castillo I., et al. The complex role of store operated calcium entry pathways and related proteins in the function of cardiac, skeletal and vascular smooth muscle cells. Front Physiol. 2018;9:257.
6. Baker S. A., Leigh W. A., Del Valle G., De Yturriaga I. F., et al. Ca^{2+} signaling driving pacemaker activity in submucosal interstitial cells of Cajal in the murine colon. eLife. 2021; 10: e64099.
7. Baker S.A., Drumm B.T., Saur D., Hennig G.W., et al. Spontaneous Ca^{2+} transients in interstitial cells of cajal located within the deep muscular plexus of the murine small intestine. J. Physiol. 2016;594:3317-3338.
8. Ball E.R., Matsuda M.M., Dye L., Hoffmann V., et al. Ultrastructural identification of interstitial cells of Cajal in the

REFERENCES

1. Vorotnikov A.V., SHCHerbakov O.V., Kudryashova T.V., Tarasova O.S., SHirinskij V.P., G.P. Fitzer i dr. Fosforilirovanie miozina kak osnovnoj put' sokrashcheniya gladkih myshc. Ross. fiziol. zhurn. im. I.M. Sechenova. 2009; 95 (10): 1058-1073 (in Russian).
2. Egorov V.I., Karmazanovskij G.G., SHCHegolev A.I., Dubova E.A., YAshina N.I., Osipova N.YU. i dr. Znachenie predoperacionnoj vizualizacii dlya vybora hirurgicheskoy taktiki pri gastrointestinal'nyh stromal'nyh opuholyah. Medicinskaya vizualizaciya. 2007; 2: 34-43 (in Russian).
3. Nizyaeva N.V., SHCHyogolev A.I., Marej M.V., Suhih G.T. Interstitial'nye pejsmejkernye kletki. Vestnik RAMN. 2014; 7-8: 17-24 (in Russian).
4. Studnickij V.B., Pelyuh P.F. Rol' nekotoryh proizvodnyh mezenhimal'noj tkani v formirovanii periodicheskoy deyatel'nosti pishchevaritel'nogo trakta. Vestnik nauki Sibiri. 2015. Specvypusk (15). 326-332 (in Russian).
5. Avila-Medina J., Mayoral-González I., Domínguez-Rodríguez A., Gallardo-Castillo I., et al. The complex role of store operated calcium entry pathways and related proteins in the function of cardiac, skeletal and vascular smooth muscle cells. Front Physiol. 2018;9:257.
6. Baker S. A., Leigh W. A., Del Valle G., De Yturriaga I. F., et al. Ca^{2+} signaling driving pacemaker activity in submucosal interstitial cells of Cajal in the murine colon. eLife. 2021; 10: e64099.
7. Baker S.A., Drumm B.T., Saur D., Hennig G.W., et al. Spontaneous Ca^{2+} transients in interstitial cells of cajal located within the deep muscular plexus of the murine small intestine. J. Physiol. 2016;594:3317-3338.
8. Ball E.R., Matsuda M.M., Dye L., Hoffmann V., et al. Ultrastructural identification of interstitial cells of Cajal in the zebrafish Danio rerio. Cell Tissue Res. 2012; 349: 483-491.

- zebrafish *Danio rerio*. *Cell Tissue Res.* 2012; 349: 483-491.
9. Beckett E.A., Takeda Y., Yanase H., Sanders K.M., Ward S.M. Synaptic specializations exist between enteric motor nerves and interstitial cells of Cajal in the murine stomach. *J. Comp. Neurol.* 2005;493:193-206.
 10. Berridge M.J. Inositol trisphosphate and calcium signalling mechanisms. *Biochim. Biophys. Acta.* 2009;1793:933-940.
 11. Beyder A., Farrugia G. Targeting ion channels for the treatment of gastrointestinal motility disorders. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2012;5:5-21.
 12. Blaustein M.P., Lederer W.J. Sodium/calcium exchange: Its physiological implications. *Physiol Rev.* 1999;79:763-854.
 13. Braunstein T.H., Inoue R., Cribbs L., Oike M., et al. The role of L- and T-type calcium channels in local and remote calcium responses in rat mesenteric terminal arterioles. *J Vasc Res.* 2009;46:138-151.
 14. Burnstock G., Lavin S. Interstitial cells of cajal and purinergic signalling. *Auton Neurosci.* 2002;97:68-72.
 15. Choi S., Park D.Y., Yeum C.H., Chang I.Y., et al. Bradykinin modulates pacemaker currents through bradykinin b2 receptors in cultured interstitial cells of cajal from the murine small intestine. *Br. J. Pharmacol.* 2006;148:918-926.
 16. Deng J., He P., Zhong X., Wang Q., Li L., Song B. Identification of t-type calcium channels in the interstitial cells of cajal in rat bladder. *Urology.* 2012;80:e1381-e1387.
 17. Drumm B.T., Koh S.D., Andersson K.E., Ward S.M. Calcium signalling in cajal-like interstitial cells of the lower urinary tract. *Nat. Rev. Urol.* 2014;11:555-564.
 18. Dubois Ch., Prevarskaya N., Abeele F.V. The calcium-signaling toolkit: Updates needed. *BiochimicaetBiophysicaActa.* 2016; 1863:1337-1343.
 19. Flores-Soto E., Reyes-Garcia J., Sommer B., Montaño L.M. Sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ refilling is determined by L-type Ca²⁺ and store operated Ca²⁺ channels in guinea pig airway smooth muscle. *Eur J Pharmacol.* 2013;721:21-28.
 20. Foong D., Zhou J., Zarrouk A., Ho V., et al. Understanding the Biology of Human Interstitial Cells of Cajal in Gastrointestinal Motility. *Int J Mol Sci.* 2020 Jun; 21(12): 4540.
 21. Godin N., Rousseau E. TRPC6 silencing in primary airway smooth muscle cells inhibits protein expression without affecting OAG-induced calcium entry. *Mol Cell Biochem.* 2007;296:193-201.
 22. Gomez-Pinilla P.J., Gibbons S.J., Bardsley M.R., Lorincz A., et al. Ano1 is a selective marker of interstitial cells of Cajal in the human and mouse gastrointestinal tract. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2009;296:G1370-G1381.
 23. Hallam T.J., Rink T.J.. Receptor-mediated Ca²⁺ entry: Diversity of function and mechanism. *Trends Pharmacol Sci.* 1989;10:8-10.
 24. Hashitani H., Lang R.J. Functions of icc-like cells in the urinary tract and male genital organs. *J. Cell. Mol. Med.* 2010;14:1199-1211.
 25. Hu Z., Ma R., Gong J. Investigation of testosterone-mediated non-transcriptional inhibition of Ca²⁺ in vascular smooth muscle cells. *Biomed Rep.* 2016;4:197-202.
 26. Huizinga J.D., Thuneberg L., Kluppel M., et al. W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity. *Nature.* 1995; 373: 347-349.
 27. Hunziker M., Gosemann J-H., O'Donnell A-M., Corcionivoschi N. Altered Anoctamin-1 (ANO 1) Tyrosine Phosphorylation In Congenital Ureteropelvic Junction Obstruction. Conference: 2012 American Academy of Pediatrics National Conference and Exhibition. October 2012.
 28. Ibba Manneschi L., Pacini S., Corsani L., Bechi P., Faussonne-Pellegrini M.S. Interstitial cells of Cajal in the human stomach: Distribution and relationship with enteric innervation. *Histol. Histopathol.* 2004;19:1153-1164.
 29. Iino S., Horiguchi K. Interstitial cells of cajal are involved in neurotransmission in the gastrointestinal tract. *Acta Histochem. Cytochem.* 2006;39:145-153.
 30. Ito S., Kume H., Naruse K., Kondo M., et al. A novel Ca²⁺ influx pathway activated by mechanical stretch in human airway smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2008 Apr;38(4):407-413.
 9. Beckett E.A., Takeda Y., Yanase H., Sanders K.M., Ward S.M. Synaptic specializations exist between enteric motor nerves and interstitial cells of Cajal in the murine stomach. *J. Comp. Neurol.* 2005;493:193-206.
 10. Berridge M.J. Inositol trisphosphate and calcium signalling mechanisms. *Biochim. Biophys. Acta.* 2009;1793:933-940.
 11. Beyder A., Farrugia G. Targeting ion channels for the treatment of gastrointestinal motility disorders. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2012;5:5-21.
 12. Blaustein M.P., Lederer W.J. Sodium/calcium exchange: Its physiological implications. *Physiol Rev.* 1999;79:763-854.
 13. Braunstein T.H., Inoue R., Cribbs L., Oike M., et al. The role of L- and T-type calcium channels in local and remote calcium responses in rat mesenteric terminal arterioles. *J Vasc Res.* 2009;46:138-151.
 14. Burnstock G., Lavin S. Interstitial cells of cajal and purinergic signalling. *Auton Neurosci.* 2002;97:68-72.
 15. Choi S., Park D.Y., Yeum C.H., Chang I.Y., et al. Bradykinin modulates pacemaker currents through bradykinin b2 receptors in cultured interstitial cells of cajal from the murine small intestine. *Br. J. Pharmacol.* 2006;148:918-926.
 16. Deng J., He P., Zhong X., Wang Q., Li L., Song B. Identification of t-type calcium channels in the interstitial cells of cajal in rat bladder. *Urology.* 2012;80:e1381-e1387.
 17. Drumm B.T., Koh S.D., Andersson K.E., Ward S.M. Calcium signalling in cajal-like interstitial cells of the lower urinary tract. *Nat. Rev. Urol.* 2014;11:555-564.
 18. Dubois Ch., Prevarskaya N., Abeele F.V. The calcium-signaling toolkit: Updates needed. *BiochimicaetBiophysicaActa.* 2016; 1863:1337-1343.
 19. Flores-Soto E., Reyes-Garcia J., Sommer B., Montaño L.M. Sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ refilling is determined by L-type Ca²⁺ and store operated Ca²⁺ channels in guinea pig airway smooth muscle. *Eur J Pharmacol.* 2013;721:21-28.
 20. Foong D., Zhou J., Zarrouk A., Ho V., et al. Understanding the Biology of Human Interstitial Cells of Cajal in Gastrointestinal Motility. *Int J Mol Sci.* 2020 Jun; 21(12): 4540.
 21. Godin N., Rousseau E. TRPC6 silencing in primary airway smooth muscle cells inhibits protein expression without affecting OAG-induced calcium entry. *Mol Cell Biochem.* 2007;296:193-201.
 22. Gomez-Pinilla P.J., Gibbons S.J., Bardsley M.R., Lorincz A., et al. Ano1 is a selective marker of interstitial cells of Cajal in the human and mouse gastrointestinal tract. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2009;296:G1370-G1381.
 23. Hallam T.J., Rink T.J.. Receptor-mediated Ca²⁺ entry: Diversity of function and mechanism. *Trends Pharmacol Sci.* 1989;10:8-10.
 24. Hashitani H., Lang R.J. Functions of icc-like cells in the urinary tract and male genital organs. *J. Cell. Mol. Med.* 2010;14:1199-1211.
 25. Hu Z., Ma R., Gong J. Investigation of testosterone-mediated non-transcriptional inhibition of Ca²⁺ in vascular smooth muscle cells. *Biomed Rep.* 2016;4:197-202.
 26. Huizinga J.D., Thuneberg L., Kluppel M., et al. W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity. *Nature.* 1995; 373: 347-349.
 27. Hunziker M., Gosemann J-H., O'Donnell A-M., Corcionivoschi N. Altered Anoctamin-1 (ANO 1) Tyrosine Phosphorylation In Congenital Ureteropelvic Junction Obstruction. Conference: 2012 American Academy of Pediatrics National Conference and Exhibition. October 2012.
 28. Ibba Manneschi L., Pacini S., Corsani L., Bechi P., Faussonne-Pellegrini M.S. Interstitial cells of Cajal in the human stomach: Distribution and relationship with enteric innervation. *Histol. Histopathol.* 2004;19:1153-1164.
 29. Iino S., Horiguchi K. Interstitial cells of cajal are involved in neurotransmission in the gastrointestinal tract. *Acta Histochem. Cytochem.* 2006;39:145-153.
 30. Ito S., Kume H., Naruse K., Kondo M., et al. A novel Ca²⁺ influx pathway activated by mechanical stretch in human airway smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2008 Apr;38(4):407-413.

- 2008 Apr;38(4):407-413.
31. Kim B.J., Kwon Y.K., Kim E., So I. Effects of histamine on cultured interstitial cells of cajal in murine small intestine. *Korean J. Physiol. Pharmacol.* 2013;17:149-156.
 32. Kim B.J., Park K.J., Kim H.W., Choi S., et al. Identification of trpm7 channels in human intestinal interstitial cells of cajal. *World J. Gastroenterol.* 2009;15:5799-5804.
 33. Kluppel M., Huizinga J.D., Malysz J., Bernstein A. Developmental origin and Kit-dependent development of the interstitial cells of Cajal in the mammalian small intestine. *Develop. Dyn.* 1998; 211 (1): 60-71.
 34. Koh S.D., Jun J.Y., Kim T.W., Sanders K.M. A Ca²⁺-inhibited non-selective cation conductance contributes to pacemaker currents in mouse interstitial cell of Cajal. *J. Physiol.* 2002; 540 (3): 803-814.
 35. Komuro T. Comparative morphology of interstitial cells of Cajal: Ultrastructural characterization. *Microsc. Res. Tech.* 1999;47:267-285.
 36. Lee H.T., Hennig G.W., Fleming N.W., Keef K.D., et al. Septal interstitial cells of Cajal conduct pacemaker activity to excite muscle bundles in human jejunum. *Gastroenterology.* 2007;133:907-917.
 37. Lipskaia L., Bobe R., Chen J., Turnbull I.C., et al. Synergistic role of protein phosphatase inhibitor 1 and sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase in the acquisition of the contractile phenotype of arterial smooth muscle cells. *Circulation.* 2014;129:773-785.
 38. Liu B., Zhang B., Huang S., Yang L., et al. Ca²⁺ Entry through reverse mode Na⁺/Ca²⁺ Exchanger contributes to store operated channel-mediated neointima formation after arterial injury. *Can J Cardiol.* 2018;34:791-799.
 39. Martinsen A., Dessy C., Morel N. Regulation of calcium channels in smooth muscle: New insights into the role of myosin light chain kinase. *Channels (Austin).* 2014;8:402-413.
 40. Matsuki K., Kato D., Takemoto M., Suzuki Y., et al. Negative regulation of cellular Ca²⁺ mobilization by ryanodine receptor type 3 in mouse mesenteric artery smooth muscle. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2018;315:C1-C9.
 41. Mei F., Han J., Huang Y., Jiang Z.Y., et al. Plasticity of interstitial cells of Cajal: A study in the small intestine of adult Guinea pigs. *Anat Rec (Hoboken).* 2009; 292 (7): 985-993.
 42. Metzger R., Schuster T., Till H., Franke F.E., Dietz H.G. Cajal-like cells in the upper urinary tract: comparative study in various species. *Pediatr. Surg. Int.* 2005; 21 (3): 169-174.
 43. Miettinen M., Fletcher C.D.M., Kindblom L.-G., Tsui W.M.S. et al. Mesenchymal tumors of the small intestine. WHO classification of tumours of the digestive system. F.T. Bosman, F. Carneiro, R.H. Hruban et al. (eds.). Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2010. P. 115-118.
 44. Nishiyama K., Azuma Y.T., Morioka A., Yoshida N., et al. Roles of Na⁺/Ca²⁺ exchanger isoforms NCX1 and NCX2 in motility in mouse ileum. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2016;389:1081-1090.
 45. Ordog T., Ward S.M., Sanders K.M. Interstitial cells of cajal generate electrical slow waves in the murine stomach. *J Physiol.* 1999;518: 257-269.
 46. Pappas A., Wellman G.C. Setting the pace for gi motility: Ryanodine receptors and ip3 receptors within interstitial cells of cajal. Focus on "intracellular Ca²⁺ release from endoplasmic reticulum regulates slow wave currents and pacemaker activity of interstitial cells of cajal" *Am. J. Physiol.* 2015;308:C606-C607.
 47. Popescu L.M., Gherghiceanu M., Cretoiu D., Radu E. The connective connection: interstitial cells of Cajal (ICC) and ICC-like cells establish synapses with immunoreactive cells. Electron microscope study in situ. *J. Cell Mol. Med.* 2005; 9 (3): 714-730.
 48. Radu B.M., Banciu A., Banciu D. D., Radu M., et al. Calcium Signaling in Interstitial Cells: Focus on Telocytes. *Int J Mol Sci.* 2017 Feb; 18(2): 397.
 49. Rumessen J.J., Mikkelsen H.B., Thuneberg L. Ultrastructure of interstitial cells of Cajal associated with deep muscular plexus of human small intestine. *Gastroenterology.* 2007;133:907-917.
 50. Kim B.J., Kwon Y.K., Kim E., So I. Effects of histamine on cultured interstitial cells of cajal in murine small intestine. *Korean J. Physiol. Pharmacol.* 2013;17:149-156.
 51. Kim B.J., Park K.J., Kim H.W., Choi S., et al. Identification of trpm7 channels in human intestinal interstitial cells of cajal. *World J. Gastroenterol.* 2009;15:5799-5804.
 52. Kluppel M., Huizinga J.D., Malysz J., Bernstein A. Developmental origin and Kit-dependent development of the interstitial cells of Cajal in the mammalian small intestine. *Develop. Dyn.* 1998; 211 (1): 60-71.
 53. Koh S.D., Jun J.Y., Kim T.W., Sanders K.M. A Ca²⁺-inhibited non-selective cation conductance contributes to pacemaker currents in mouse interstitial cell of Cajal. *J. Physiol.* 2002; 540 (3): 803-814.
 54. Komuro T. Comparative morphology of interstitial cells of Cajal: Ultrastructural characterization. *Microsc. Res. Tech.* 1999;47:267-285.
 55. Lee H.T., Hennig G.W., Fleming N.W., Keef K.D., et al. Septal interstitial cells of Cajal conduct pacemaker activity to excite muscle bundles in human jejunum. *Gastroenterology.* 2007;133:907-917.
 56. Lipskaia L., Bobe R., Chen J., Turnbull I.C., et al. Synergistic role of protein phosphatase inhibitor 1 and sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase in the acquisition of the contractile phenotype of arterial smooth muscle cells. *Circulation.* 2014;129:773-785.
 57. Liu B., Zhang B., Huang S., Yang L., et al. Ca²⁺ Entry through reverse mode Na⁺/Ca²⁺ Exchanger contributes to store operated channel-mediated neointima formation after arterial injury. *Can J Cardiol.* 2018;34:791-799.
 58. Martinsen A., Dessy C., Morel N. Regulation of calcium channels in smooth muscle: New insights into the role of myosin light chain kinase. *Channels (Austin).* 2014;8:402-413.
 59. Matsuki K., Kato D., Takemoto M., Suzuki Y., et al. Negative regulation of cellular Ca²⁺ mobilization by ryanodine receptor type 3 in mouse mesenteric artery smooth muscle. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2018;315:C1-C9.
 60. Mei F., Han J., Huang Y., Jiang Z.Y., et al. Plasticity of interstitial cells of Cajal: A study in the small intestine of adult Guinea pigs. *Anat Rec (Hoboken).* 2009; 292 (7): 985-993.
 61. Metzger R., Schuster T., Till H., Franke F.E., Dietz H.G. Cajal-like cells in the upper urinary tract: comparative study in various species. *Pediatr. Surg. Int.* 2005; 21 (3): 169-174.
 62. Miettinen M., Fletcher C.D.M., Kindblom L.-G., Tsui W.M.S. et al. Mesenchymal tumors of the small intestine. WHO classification of tumours of the digestive system. F.T. Bosman, F. Carneiro, R.H. Hruban et al. (eds.). Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2010. P. 115-118.
 63. Nishiyama K., Azuma Y.T., Morioka A., Yoshida N., et al. Roles of Na⁺/Ca²⁺ exchanger isoforms NCX1 and NCX2 in motility in mouse ileum. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2016;389:1081-1090.
 64. Ordog T., Ward S.M., Sanders K.M. Interstitial cells of cajal generate electrical slow waves in the murine stomach. *J Physiol.* 1999;518: 257-269.
 65. Pappas A., Wellman G.C. Setting the pace for gi motility: Ryanodine receptors and ip3 receptors within interstitial cells of cajal. Focus on "intracellular Ca²⁺ release from endoplasmic reticulum regulates slow wave currents and pacemaker activity of interstitial cells of cajal" *Am. J. Physiol.* 2015;308:C606-C607.
 66. Popescu L.M., Gherghiceanu M., Cretoiu D., Radu E. The connective connection: interstitial cells of Cajal (ICC) and ICC-like cells establish synapses with immunoreactive cells. Electron microscope study in situ. *J. Cell Mol. Med.* 2005; 9 (3): 714-730.
 67. Radu B.M., Banciu A., Banciu D. D., Radu M., et al. Calcium Signaling in Interstitial Cells: Focus on Telocytes. *Int J Mol Sci.* 2017 Feb; 18(2): 397.
 68. Rumessen J.J., Mikkelsen H.B., Thuneberg L. Ultrastructure of interstitial cells of Cajal associated with deep muscular plexus of human small intestine. *Gastroenterology.* 2007;133:907-917.

- cular plexus of human small intestine. *Gastroenterology*. 1992;102:56-68.
50. Rumessen J.J., Thuneberg L. Interstitial Cells of Cajal in Human Small Intestine: Ultrastructural Identification and Organization Between the Main Smooth Muscle Layers. *Gastroenterology*. 1991;100:1417-1431.
 51. Sanders K. M., Ward S. M., Koh S. D.. Interstitial Cells: Regulators of Smooth Muscle Function. *Physiol Rev*. 2014; 94(3): 859-907.
 52. Sanders K.M., Koh S.D., Ward S.M. Interstitial cells of cajal as pacemakers in the gastrointestinal tract. *Ann. Rev. Physiol*. 2006;68:307-343.
 53. Schreiber R., Ousingsawat J., Wanitchakool P., Sirianant L., et al. Regulation of TMEM16A/ANO1 and TMEM16F/ANO6 ion currents and phospholipid scrambling by Ca²⁺ and plasma membrane lipid. *J Physiol*. 2018 Jan 15; 596(2): 217-229.
 54. Singh R.D., Gibbons S.J., Saravanaperumal S.A., Du P., et al. Ano1, a Ca²⁺-activated Cl-channel, coordinates contractility in mouse intestine by Ca²⁺ transient coordination between interstitial cells of cajal. *J. Physiol*. 2014;592:4051-4068.
 55. Sommer B., Flores-Soto E., González-Avila G. Cellular Na⁺ handling mechanisms involved in airway smooth muscle contraction (Review) *Int J Mol Med*. 2017;40:3-9.
 56. Sommer B., Flores-Soto E., Reyes-García J., Diaz-Hernández V., et al. Na⁺ permeates through L-type Ca²⁺ channel in bovine airway smooth muscle. *Eur J Pharmacol*. 2016;782:77-88.
 57. Song T., Hao Q., Zheng Y.M., Liu Q.H., Wang Y.X. Inositol 1,4,5-trisphosphate activates TRPC3 channels to cause extracellular Ca²⁺ influx in airway smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015;309:L1455-L1466.
 58. Torihashi S., Nishi K., Tokutomi Y., Nishi T., et al. Blockade of kit signaling induces transdifferentiation of interstitial cells of cajal to a smooth muscle phenotype. *Gastroenterology*. 1999;117:140-148.
 59. Vocke K., Dauner K., Hahn A., Ulbrich A., et al. Calmodulin-dependent activation and inactivation of anoctamin calcium-gated chloride channels. *J Gen Physiol*. 2013 Oct; 142(4): 381-404.
 60. Wang X.Y., Paterson C., Huizinga J.D. Cholinergic and nitrergic innervation of ICC-DMP and ICC-IM in the human small intestine. *Neurogastroenterol. Motil*. 2003;15:531-543.
 61. Ward S.M., Burns A.J., Torihashi S., Sanders K.M. Mutation of the proto-oncogene c-kit blocks development of interstitial cells and electrical rhythmicity in murine intestine. *J Physiol*. 1994; 480: 91-97.
 62. Ward S.M., Harney S.C., Bayguinov J.R., McLaren G.J., Sanders K.M. Development of electrical rhythmicity in the murine gastrointestinal tract is specifically encoded in the tunica muscularis. *Pt 1J. Physiol*. 1997;505:241-258.
 63. Ward S.M., Ordög T., Bayguinov J.R., Horowitz B., et al. Development of interstitial cells of Cajal and pacemaking in mice lacking enteric nerves. *Gastroenterology*. 1999; 117 (3): 584-594.
 64. Wilson C., Lee M. D., Heathcote H. R., Zhang X., et al. Mitochondrial ATP production provides long-range control of endothelial inositol trisphosphate-evoked calcium signaling. *J Biol Chem*. 2019 Jan 18; 294(3): 737-758.
 65. Worley J.F., Kotlikoff M.I. Dihydropyridine-sensitive single calcium channels in airway smooth muscle cells. *Am J Physiol*. 1990;259:L468-L480.
 66. Wu J.J., Rothman T.P., Gershon M.D. Development of the Interstitial Cell of Cajal: Origin, Kit Dependence and Neuronal and Nonneuronal Sources of Kit Ligand. *J. Neurosci. Res*. 2000; 59 (3): 384-401.
 67. Yadak R., Breur M., Bugiani M. Gastrointestinal Dysmotility in MNGIE: from thymidine phosphorylase enzyme deficiency to altered interstitial cells of Cajal. *Orphanet J Rare Dis*. 2019; 14: 33.
 68. Ye J., Zhu Y., Waliul I., Khan W.I., et al. IL-9 enhances growth of ICC, maintains network structure and strengthens rhythmicity of contraction in culture. *J. Cell. Mol. Med*. 2006; 10 (3): 687-694.
 69. Zhao C., Wu A.Y., Yu X., Gu Y., et al. Microdomain ele-
 - 1992;102:56-68.
 50. Rumessen J.J., Thuneberg L. Interstitial Cells of Cajal in Human Small Intestine: Ultrastructural Identification and Organization Between the Main Smooth Muscle Layers. *Gastroenterology*. 1991;100:1417-1431.
 51. Sanders K. M., Ward S. M., Koh S. D.. Interstitial Cells: Regulators of Smooth Muscle Function. *Physiol Rev*. 2014; 94(3): 859-907.
 52. Sanders K.M., Koh S.D., Ward S.M. Interstitial cells of cajal as pacemakers in the gastrointestinal tract. *Ann. Rev. Physiol*. 2006;68:307-343.
 53. Schreiber R., Ousingsawat J., Wanitchakool P., Sirianant L., et al. Regulation of TMEM16A/ANO1 and TMEM16F/ANO6 ion currents and phospholipid scrambling by Ca²⁺ and plasma membrane lipid. *J Physiol*. 2018 Jan 15; 596(2): 217-229.
 54. Singh R.D., Gibbons S.J., Saravanaperumal S.A., Du P., et al. Ano1, a Ca²⁺-activated Cl-channel, coordinates contractility in mouse intestine by Ca²⁺ transient coordination between interstitial cells of cajal. *J. Physiol*. 2014;592:4051-4068.
 55. Sommer B., Flores-Soto E., González-Avila G. Cellular Na⁺ handling mechanisms involved in airway smooth muscle contraction (Review) *Int J Mol Med*. 2017;40:3-9.
 56. Sommer B., Flores-Soto E., Reyes-García J., Diaz-Hernández V., et al. Na⁺ permeates through L-type Ca²⁺ channel in bovine airway smooth muscle. *Eur J Pharmacol*. 2016;782:77-88.
 57. Song T., Hao Q., Zheng Y.M., Liu Q.H., Wang Y.X. Inositol 1,4,5-trisphosphate activates TRPC3 channels to cause extracellular Ca²⁺ influx in airway smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015;309:L1455-L1466.
 58. Torihashi S., Nishi K., Tokutomi Y., Nishi T., et al. Blockade of kit signaling induces transdifferentiation of interstitial cells of cajal to a smooth muscle phenotype. *Gastroenterology*. 1999;117:140-148.
 59. Vocke K., Dauner K., Hahn A., Ulbrich A., et al. Calmodulin-dependent activation and inactivation of anoctamin calcium-gated chloride channels. *J Gen Physiol*. 2013 Oct; 142(4): 381-404.
 60. Wang X.Y., Paterson C., Huizinga J.D. Cholinergic and nitrergic innervation of ICC-DMP and ICC-IM in the human small intestine. *Neurogastroenterol. Motil*. 2003;15:531-543.
 61. Ward S.M., Burns A.J., Torihashi S., Sanders K.M. Mutation of the proto-oncogene c-kit blocks development of interstitial cells and electrical rhythmicity in murine intestine. *J Physiol*. 1994; 480: 91-97.
 62. Ward S.M., Harney S.C., Bayguinov J.R., McLaren G.J., Sanders K.M. Development of electrical rhythmicity in the murine gastrointestinal tract is specifically encoded in the tunica muscularis. *Pt 1J. Physiol*. 1997;505:241-258.
 63. Ward S.M., Ordög T., Bayguinov J.R., Horowitz B., et al. Development of interstitial cells of Cajal and pacemaking in mice lacking enteric nerves. *Gastroenterology*. 1999; 117 (3): 584-594.
 64. Wilson C., Lee M. D., Heathcote H. R., Zhang X., et al. Mitochondrial ATP production provides long-range control of endothelial inositol trisphosphate-evoked calcium signaling. *J Biol Chem*. 2019 Jan 18; 294(3): 737-758.
 65. Worley J.F., Kotlikoff M.I. Dihydropyridine-sensitive single calcium channels in airway smooth muscle cells. *Am J Physiol*. 1990;259:L468-L480.
 66. Wu J.J., Rothman T.P., Gershon M.D. Development of the Interstitial Cell of Cajal: Origin, Kit Dependence and Neuronal and Nonneuronal Sources of Kit Ligand. *J. Neurosci. Res*. 2000; 59 (3): 384-401.
 67. Yadak R., Breur M., Bugiani M. Gastrointestinal Dysmotility in MNGIE: from thymidine phosphorylase enzyme deficiency to altered interstitial cells of Cajal. *Orphanet J Rare Dis*. 2019; 14: 33.
 68. Ye J., Zhu Y., Waliul I., Khan W.I., et al. IL-9 enhances growth of ICC, maintains network structure and strengthens rhythmicity of contraction in culture. *J. Cell. Mol. Med*. 2006; 10 (3): 687-694.
 69. Zhao C., Wu A.Y., Yu X., Gu Y., et al. Microdomain ele-

69. Zhao C., Wu A.Y., Yu X., Gu Y., et al. Microdomain elements of airway smooth muscle in calcium regulation and cell proliferation. *J Physiol Pharmacol.* 2018;69.
70. Zhao X., Yue C. Gastrointestinal stromal tumor. *J. Gastrointest. Oncol.* 2012; 3 (3): 189-208.
71. Zhou J.J., Linsdell P. Evidence that extracellular anions interact with a site outside the cftr chloride channel pore to modify channel properties. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2009;87:387-395.
72. Zhu M.H., Kim T.W., Ro S., Yan W., et al. Ca²⁺-activated Cl⁻ conductance in interstitial cells of Cajal linked to slow wave currents and pacemaker activity. *J. Physiol.* 2009;587:4905-4918.
73. Zhu M.H., Sung T.S., O'Driscoll K., Koh S.D., Sanders K.M. Intracellular Ca⁽²⁺⁾ release from endoplasmic reticulum regulates slow wave currents and pacemaker activity of interstitial cells of cajal. *Am. J. Physiol.* 2015;308:C608-C620.
- ments of airway smooth muscle in calcium regulation and cell proliferation. *J Physiol Pharmacol.* 2018;69.
70. Zhao X., Yue C. Gastrointestinal stromal tumor. *J. Gastrointest. Oncol.* 2012; 3 (3): 189-208.
71. Zhou J.J., Linsdell P. Evidence that extracellular anions interact with a site outside the cftr chloride channel pore to modify channel properties. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2009;87:387-395.
72. Zhu M.H., Kim T.W., Ro S., Yan W., et al. Ca²⁺-activated Cl⁻ conductance in interstitial cells of Cajal linked to slow wave currents and pacemaker activity. *J. Physiol.* 2009;587:4905-4918.
73. Zhu M.H., Sung T.S., O'Driscoll K., Koh S.D., Sanders K.M. Intracellular Ca⁽²⁺⁾ release from endoplasmic reticulum regulates slow wave currents and pacemaker activity of interstitial cells of cajal. *Am. J. Physiol.* 2015;308:C608-C620.