УДК 61:001(043.2)(476)
ББК 5:72
В 67

ВНУТРИКЛЕТОЧНАЯ ПЕРЕДАЧА Ca^{2+} СИГНАЛОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Галкина Т. А., Солодов Ю. Ю.

Кафедра факультетской хирургии Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Оренбург

Ключевые слова: *острый панкреатит, содержание внутриклеточного Ca^{2+} панкреатоцитов, кальциевые каналы, панкреонекроз.*

Резюме: *содержание внутриклеточного Ca^{2+} играет решающую роль в патогенезе острого панкреатита. Противодействие повышения внутриклеточного содержания ионов кальция в настоящее время является одной из наиболее многообещающих направлений терапии данного патологического процесса.*

Resume: *the content of intracellular Ca^{2+} plays a decisive role in the pathogenesis of acute pancreatitis. Opposing the use of intracellular calcium treatment as one of the most promising uses for this pathological process.*

Актуальность. Острый панкреатит — это воспалительное заболевание экзокринной части поджелудочной железы, связанное с повреждением и некрозом тканей [4]. Данное заболевание остается актуальной проблемой в структуре хирургической патологии [6]. Течение заболевания может быть относительно легким, однако летальность при отечном панкреатите все равно остается достаточно высокой и составляет 4-20%, а при деструктивном панкреатите достигает 70% [1,2]. Доказано, что устойчивое повышение внутриклеточного Ca^{2+} играет центральную роль в развитии клеточного повреждения при остром панкреатите, независимо от этиологии [7,15,18].

Цель: проанализировать современные данные о роли кальциевых каналах в патогенезе острого панкреатита.

Задачи: изучить основные этапы повреждения панкреатоцитов; проследить результат предотвращения повышения внутриклеточного содержания ионов кальция в панкреатоците.

Материал и методы. Анализ литературных источников и интернет-ресурсов по теме исследования, обобщение и систематизация теоретических данных.

Результаты и их обсуждение. В отличие от нервных и эндокринных, а также мышечных клеток, экзокринные клетки не имеют потенциал-управляемых кальциевых каналов, а цитозольные сигналы, управляющие секрецией ферментов поджелудочной железы, в основном генерируются опосредованным инозитолтрифосфатным и рианодиновым рецепторами высвобождением Ca^{2+} из внутриклеточных хранилищ (в основном из эндоплазматического ретикулума), что играет ключевую роль в инициировании и течении острого панкреатита [9,13].

Содержание внутриклеточного Ca^{2+} играет решающую роль в инициации этого патологического процесса, но и так же является важным в физиологической регуляции нормальной экзоцитотической секреции пищеварительных проферментов поджелудочной железы [16]. Высвобождение Ca^{2+} из кислотных хранилищ

активирует приток внеклеточного Ca^{2+}, который в физиологических условиях помогает поддерживать секреторный ответ железы [14]. Однако присутствие различных токсинов, повреждающих митохондрии, приводит к нарушению АТФ-зависимой экструзии ионов кальция, а также нарушение обратного захвата Ca^{2+} посредством саркоплазматического ретикулума [8,21]. В результате пространственно-временная локализация кальциевого сигнала теряется, и внутри клетки развивается стойкое повышение Ca^{2+}, что может привести к преждевременной активации трипсиногена в ацинарных клетках поджелудочной железы и нарушить секрецию HCO_3^- в клетках протоков [12]. Повышенное и несбалансированное производство активных форм кислорода, вызванное устойчивым повышенным внутриклеточным содержанием Ca^{2+}, также способствует дисфункции клеток, что приводит к повреждению митохондрий и гибели клеток [5, 20].

Исследования патогенеза острого панкреатита выявили несколько потенциальных молекул-мишеней, на которые теоретически возможно воздействие для предотвращения перегрузки ацинарных клеткок внутриклеточным Ca^{2+} [10,11,21].

Принимая во внимание сложность передачи сигналов Ca^{2+} в ацинарных клетках поджелудочной железы, блокада Ca^{2+} -селективных каналов входа Ca^{2+} в ацинарную клетку предположительна эффективна в качестве терапии острого панкреатита, о чем свидетельствуют результаты ряда исследований [3,16,17,19]. Фармакологическая блокада может обеспечить эффективную защиту от патологических генераций Ca^{2+} сигнала и их последствий в интактных ацинарных клетках поджелудочной железы, что предотвратит пакреонекроз, вызываемый агентами, инициирующими панкреатит, будет доказательством принципа того, что специфическая терапия может быть разработана.

Выводы: воспалительные заболевания поджелудочной железы представляют собой серьезную клиническую проблему, поскольку в настоящее время не существует специальных лекарственных препаратов. Желчные кислоты, неокислительные метаболиты алкоголя и другие этиологические факторы могут вызывать нарушение внутриклеточной передачи сигналов Ca^{2+}, что является известным признаком панкреатита, далее провоцировать повышенную продукцию активных форм кислорода, повреждение митохондрий, активацию внутриацинарных пищеварительных ферментов и гибель клеток поджелудочной железы.

Таким образом, зная и представляя механизм действия указанного заболевания, предотвращение повышения внутриклеточного содержания ионов кальция в настоящее время является одной из наиболее многообещающих терапевтических целей.

Литература

1. Бабаев Д. А., Пушкарев В. П., Лекомцев Б. А., Широбоков С. Н. Рецидивирующий гнойный панкреонекроз. Особенности клиники, диагностики, оперативного лечения // Journal of Siberian Medical Sciences. 2015. №6.

2. Булдаков П. Н., Цеймах Е. А., Бомбизо В. А., Удовиченко А. В., Кундиус С. А., Макин А. А., Бердинских А. Ю. Лечение панкреонекроза // Journal of Siberian Medical Sciences. 2014. №4.

3. Власова Т.И., Гуляева Л.Р., Лещанкина Н.Ю., Турыгина С.А., Власов П.А., Логинов М.А. Патогенетический подход в предупреждении липидных дестабилизаций при остром панкреатите // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 5.;

4. Клинические рекомендации. Острый панкреатит // ред. совет: В. А. Кубышкин [и др.]. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 38 с. : табл.

5. Фролов Б.А., Панфилова Т.В., Железнова А. Д.. Гибель клетки // Учебное пособие, Оренбург, 2013

6. Цеймах Е. А., Бомбизо В. А., Булдаков П. Н., Аверкина А. А. Патогенетические подходы в лечении больных острым тяжелым панкреатитом // Сибирское медицинское обозрение. 2019. №3

7. Barrow, S.L.; Voronina, S.G.; da Silva Xavier, G.; Chvanov, M.A.; Longbottom, R.E.; Gerasimenko, O.V.; Petersen, O.H.; Rutter, G.A.; Tepikin, A.V. ATP depletion inhibits Ca2+ release, influx and extrusion in pancreatic acinar cells but not pathological Ca2+ responses induced by bile. Pflug. Arch. Eur. J. Phys. 2008, 455, 1025–1039.

8. Gerasimenko JV, et al. (2011) Calmodulin protects against alcohol-induced pancreatic trypsinogen activation elicited via Ca2+ release through IP3 receptors. Proc Natl Acad Sci USA 108(14):5873–5878.

9. Gerasimenko, J.V.; Gryshchenko, O.; Ferdek, P.E.; Stapleton, E.; Hebert, T.O.; Bychkova, S.; Peng, S.; Begg, M.; Gerasimenko, O.V.; Petersen, O.H. Ca2+ release-activated Ca2+ channel blockade as a potential tool in antipancreatitis therapy. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2013, 110, 13186–13191.

10. Habtezion A, Gukovskaya AS, Pandol SJ. Acute Pancreatitis: A Multifaceted Set of Organelle and Cellular Interactions. Gastroenterology. 2019 May;156(7):1941-1950.

11. Krishna, S.G.; Kamboj, A.K.; Hart, P.A.; Hinton, A.; Conwell, D.L. The Changing Epidemiology of Acute Pancreatitis Hospitalizations: A Decade of Trends and the Impact of Chronic Pancreatitis. Pancreas 2017, 46, 482–488.

12. Kruger, B.; Albrecht, E.; Lerch, M.M. The role of intracellular calcium signaling in premature protease activation and the onset of pancreatitis. Am. J. Pathol. 2000, 157, 43–50. Raraty, M.; Ward, J.; Erdemli, G.; Vaillant, C.; Neoptolemos, J.P.; Sutton, R.; Petersen, O.H. Calcium-dependent enzyme activation and vacuole formation in the apical granular region of pancreatic acinar cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2000, 97, 13126–13131.

13. Liu, X.; Cotrim, A.; Teos, L.; Zheng, C.; Swaim, W.; Mitchell, J.; Mori, Y.; Ambudkar, I. Loss of TRPM2 function protects against irradiation-induced salivary gland dysfunction. Nat. Commun. 2013, 4, 1515.

14. Maleth, J.; Hegyi, P. Ca2+ toxicity and mitochondrial damage in acute pancreatitis: Translational overview. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci. 2016, 371.

15. Muili, K.A.; Wang, D.; Orabi, A.I.; Sarwar, S.; Luo, Y.; Javed, T.A.; Eisses, J.F.; Mahmood, S.M.; Jin, S.; Singh, V.P.; et al. Bile acids induce pancreatic acinar cell injury and pancreatitis by activating calcineurin. J. Biol. Chem. 2013, 288, 570–580.

16. Pallagi P, Madácsy T, Varga Á, Maléth J. Intracellular Ca2+ Signalling in the Pathogenesis of Acute Pancreatitis: Recent Advances and Translational Perspectives. International Journal of Molecular Sciences. 2020; 21(11):4005.

17. Petersen OH, et al. (2009) Fatty acids, alcohol and fatty acid ethyl esters: Toxic Ca2+ signal generation and pancreatitis. Cell Calcium 45(6):634–642.

18. Petersen OH, Sutton R. Ca2+ signalling and pancreatitis: effects of alcohol, bile and coffee. Trends Pharmacol Sci. 2006 Feb;27(2):113-20.

19. Petrov, M.S.; Yadav, D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2019, 16, 175–184.

20. Sherwood M.W., et al. (2007) Activation of trypsinogen in large endocytic vacuoles of pancreatic acinar cells. Proc Natl Acad Sci USA 104(13):5674–5679.

21. Waldron RT, Lugea A, Pandol SJ. Brake adjustment: Ca2+ entry pathway provides a novel target for acute pancreatitis therapy. Ann Transl Med. 2019 Dec;7(Suppl 8):S284.