

Contemporary perspectives on electrical processes in different types of secretory cells and their stress-induced changes

Катерина Тарасова
Ighor Karvatsky

НМУ імені О.О. Богомольця
Bogomolets National Medical University

Relevance. Electrical processes in secretory cells are crucial for their function, and studying these processes, along with their changes under stress, can provide insights into various physiological and pathological conditions. Understanding how electrical signals and related proteins change under stress can reveal potential therapeutic targets for medicines and will contribute to the creation of physiologically sound ways to control cellular functions.

Aim. Analysis and generalization of current knowledge about the mechanisms of electrical processes in secretory cells and their stress-induced changes and identification of promising directions for future research.

Materials and methods. Scientific publications of electrophysiological research results were presented in peer-reviewed scientific publications, mainly within the last ten years.

Conclusions. Although research results are not always unambiguous, it has been established that the nature of the electrical activity of secretory cells affects exocytosis. Therefore, the generalization of key mechanisms and interpretation of changes in electrical processes in secretory cells under stress require further research on various models.

Вступ

За ультраструктурними характеристиками до секреторних клітин належать серозні, нейроендокринні і секреторні клітини без війок. А за морфофункціональними характеристиками до секреторних відносять слизові і серозні клітини поверхневого і залозистого епітелію, бронхіолярні екзокриноцити і нейроендокринні клітини [1].

Інтерес дослідників до електричних процесів, що відбуваються на мембранах секреторних клітин, здебільшого припав на 70-80-ті роки минулого сторіччя, коли вдосконалювалися методи реєстрації і вивчався вплив іонного складу розчину на параметри потенціалу дії секреторних клітин і екзоцитоз з метою оцінки доцільності вивчення проблеми зв'язку стимул-секреція [2], цій темі присвячено і фундаментальні праці [3], докладно описано реакції нейроендокринних клітин на стрес [4], проте ґрунтовні огляди літератури, присвячені стрес-індукованим змінам саме електричних процесів у секреторних клітинах на той час були практично відсутні. Але протягом останніх 10-15 років з'явилося багато публікацій результатів експериментального вивчення електричних процесів і їхніх стрес-індукованих змін у різних типах секреторних клітин, що свідчить про актуальність теми.

В цій статті нами здійснена спроба проаналізувати результати присвячених цій проблемі публікацій зарубіжних досліджень, виданих переважно протягом останніх 5-10 років. Ідеться, зокрема, про електричні процеси в клітинах, для яких секреторна функція є провідною: нейроендокринні (мозкова речовина надниркових залоз, аденогіпофіз) і епітеліальні (α , β і δ -

клітини підшлункової залози, клітини шлунково-кишкового тракту, деякі інші).

Серед сучасних методів дослідження електричних процесів у секреторних клітинах використовують електрофізіологічні [5,6,7,8], оптичні [9], класичні молекулярно-біологічні [10], математичне моделювання [11,12,13], оміксні технології [14,15] тощо.

Натепер у фізіологічних дослідженнях використовуються численні моделі стресу (тепловий, травматичний, іммобілізаційний, депривація сну, психологічний тощо) [5,10, 16, 17, 18]. За тривалістю дії стресора виділяють гострий (менше 1 години), тривалий (понад 1 годину) і хронічний стрес (повторювані стресові дії протягом щонайменше 2 днів), хоча межа між визначеннями гострого і тривалого впливу стресового чинника доволі м'яка [19].

Серед електричних процесів, що, залежно від функціонального стану секреторних клітин можуть бути наявні, є мембранний потенціал спокою (МПС), його збільшення (гіперполяризація) чи зменшення (деполяризація) і потенціал дії (ПД). ПД відіграє ключову роль у передачі інформації як в межах однієї секреторної клітини, так і між елементами клітинної мережі і його параметри у різних клітин відрізняються, у деяких з них ПД не має овершуту і має дві фази: початковий швидкий сплеск, за яким слідує фаза вторинної деполяризації. Дуан та ін. з метою дослідження впливу параметрів ПД (ПД-код) на секрецію запровадили ємнісний метод. Патерн ПД визначали чотирма параметрами «кодової функції», серед яких ефективними модуляторами секреції виявилися частота ПД для заданої кількості ПД і кількість ПД як така, що впливали на виснаження пулу речовини, що вивільняється та інактивацію Ca^{2+} -каналів [20].

Загалом для клітин секреторного епітелію властива кальцієва природа ПД і його велика тривалість для забезпечення достатньої тривалості вхідного кальцієвого струму і секреції, а фізіологічні стимулятори секреції гормонів, медіаторів, ферментів тощо насамперед викликають зміни електричних процесів на мембрані секреторних клітин. У разі деполяризації приблизно до $-40mV$ активуються потенціалзалежні Ca^{2+} -канали L-типу і, аналогічно до поєднання збудження зі скороченням у м'язах, вони відіграють вирішальну роль у вивільненні речовин шляхом екзоцитозу і чутливі до низки препаратів для лікування артеріальної гіпертензії тощо, застосування яких може позначитися на секреторних процесах.

Клітини більшості нейроендокринних систем пов'язані між собою електричними синапсами і потенціал-незалежними процесами, які сприяють синхронізації електричних процесів і вивільнення гормонів. Необхідність цих зв'язків особливо важлива, коли йдеться про гормони, які беруть участь в регуляції процесів росту, фізичного, статевого і психічного розвитку, обміну речовин і адаптації до стресу, отже, їхня секреція має бути своєчасною.

Реакція на стрес – це еволюційно обумовлена (природний відбір) здатність організму визначати й ефективно реагувати на дію небезпечних стимулів мобілізацією нервової, нейроендокринної, імунної систем тощо для підтримання життєдіяльності. Інформація про вплив на організм стресових чинників передається нейронними шляхами у вигляді імпульсів збудження і досягає специфічних структур лімбічної системи (мигдалеподібне тіло, перегородка, преоптична ділянка та інші ядра гіпоталамуса тощо), в яких відбувається синтез і виділення низки задіяних в адаптації пептидних гормонів та опіоїдів [4]. Одночасно підвищується виділення гормонів адено- і нейрогіпофізом, наднирковими залозами тощо для підтримання необхідного рівня артеріального тиску, мобілізації енергетичних субстратів і, отже, забезпечення неспецифічної (не залежної від природи стресора) адаптації організму.

За стресових умов особливого значення набувають механізми, що регулюють рівень глюкокортикоїдів: найголовніший з них кортизол пригнічує виділення як адренкортикотропного гормону (АКТГ) аденогіпофізом («короткий» негативний зворотний зв'язок), так і кортикотропін-релізінг-гормону (КРГ) гіпоталамусом («довгий» негативний зворотний зв'язок). Але у разі тривалої дії стресового чинника зниження рівня тропних

гормонів аденогіпофіза супроводжується порушенням нормального пульсівного характеру їх виділення, а рівень кортизолу залишається підвищеним незважаючи на зниження вивільнення АКТГ [21]. Внаслідок цього погіршується метаболізм жирних кислот, посилюється втрата білків, порушуються функції лімфоцитів і моноцитів, що призводить до катаболічного стану і поліорганної дисфункції. В цих ефектах задіяні електричні процеси: в огляді Riker та ін. ще у 1982 р., відмічено, що кортизол, нанесений методом мікроелектрофорезу безпосередньо на мембрани нейронів гіпоталамуса інгібує їхню спонтанну електричну активність [8]. На сьогодні продовжують вивчатися можливі механізми впливу пов'язаних зі стресом гормонів, зокрема їхня властивість регулювати харчову поведінку, вуглеводний і ліпідний обмін [10].

Проте адаптація людини до хронічної дії стресових чинників недостатньо вивчена. Здебільшого хронічний стрес спостерігається при переході гострого захворювання у хронічну фазу, коли після істотного підвищення рівня гормонів стресу настає пульсівна, більш наближена до стану фізіологічного спокою картина їх виділення. Kolcz та ін., визнаючи, що нормальні межі рівня нейрогормонів у плазмі у відповідь на стрес невідомі, зазначають, що недостатня їхня концентрація може призвести до шоку [21].

Електричні процеси на мембрані нейроендокринних клітин

Аденогіпофіз

Аденогіпофіз - це організована у щільно з'єднану у широкомасштабні мережі сукупність клітин, які реагують на вплив рилізинг-гормонів гіпоталамуса секрецією тропних гормонів. Ці п'ять типів клітин взаємодіють між собою двома способами: гомотипним і гетеротипним: міжмолекулярні взаємодії, відповідно, між однаковими і різними їхніми молекулами (механізми і значення цих типів взаємодії описано в роботах Jhaveri та ін. [22] і Park та ін. [23]). Взаємодія секреторних клітин аденогіпофіза дає змогу залозі швидко адаптуватися до мінливих фізіологічних вимог, але спонтанна передача сигналів між ними важлива і для базального вивільнення гормонів [24]. Клітини аденогіпофіза відрізняються між собою за моделями активації і секретованими гормонами. Так, соматотрофи, що секретують соматотропін і лактотрофи, що секретують пролактин, спонтанно і без зв'язку з вивільненням кальцію з внутрішньоклітинних депо генерують ПД, які викликають достатню амплітуду вхідних кальцієвих струмів, аби ті забезпечили стабільну секрецію відповідних гормонів. Водночас активатори стимулювального (G_s) та інгібувального (G_i)-білків слугують лише додатковими регуляторами секреції.

Особливе місце в умовах стресу посідають кортикотрофи, які секретують АКТГ: МПС цих клітин насамперед визначається дифузією калію через канали витоку і становить -58 ± 4 мВ, з коливаннями амплітудою 5-10 мВ і поодинокими ПД [25]. Maita та ін. вперше зареєстрували *in vitro* неоднорідні електричні сигнали, що за відсутності стимуляції генеруються мережею цих клітин, встановивши, що амплітуда їхніх ПД невелика і не перевищує 60-80 мВ [26]. Амплітуда і частота цих ПД залежать від позаклітинної концентрації Ca^{2+} , а неоднорідність спонтанної активності обумовлена різницею у часі і місці активації потенціал- і кальцій-залежних калієвих каналів великої провідності (ВК) [5]. Властивості ВК докладно описані Echeverría та ін. [27], а їхні функції точно регулюються шляхом гострого (секунди, хвилини) впливу гіпоталамічного кортикотропін-рилізинг-гормону (КРГ) і короткочасного (десятки хвилин, годин) впливу кортизолу [5]. Водночас гіпоталамічний гормон аргінін-вазопресин потенціює стимулювальну дію КРГ на секрецію АКТГ кортикотрофами шляхом блокади потенціалзалежних K^+ -каналів [25].

Виходячи з функціонального зв'язку ВК з кальцієвими каналами L-типу [28,29], і враховуючи, що КРГ діє на ВК через протеїнкіназу А, для моделювання його впливу на ВК-канали збільшують провідність мембран клітин для Ca^{2+} .

У відсутності стресу у кортикотрофах збільшення кальцієвого струму через канали L-типу

призводить лише до збільшення частоти одиночних ПД [5]. Duncan та ін., передбачивши, що хронічний стрес змінює електричну активність кортикотрофів, порівнювали величину МПС і параметрів ПД клітин інтактних тварин (контроль) і тварин, що перебували в умовах хронічного стресу (його моделювали щоденним 30-хвилинним обмеженням рухової активності протягом 14 днів), у вихідному стані і під дією гіпоталамічного КРГ. Так, в стресових умовах МПС кортикотрофів становив $-51,7 \pm 7,0$ мВ, а КРГ викликав деполяризацію до $-47,9 \pm 4,2$ мВ. Для порівняння, МПС контрольних клітин у вихідному стані і під впливом КРГ мало відрізнявся і становив $-52,5 \pm 5,0$ і $-50,3 \pm 6,3$ мВ відповідно. Отже, відсутній істотний вплив на МПС ні КРГ, нанесеного безпосередньо на клітини, ні хронічного стресу на організм в цілому. Очевидно, зміни секреції цих клітин в умовах хронічного стресу не залежать від величини їхнього МПС. Не було виявлено і стрес-індукованих змін параметрів (амплітуда 58-67 мВ, і тривалість 22-23 мс) одиночних ПД і здатності до спонтанної спайкової активності порівняно з контролем, проте при хронічному стресі змінювався характер такої активності: ПД генерувалися пачками («електричні вибухи з епізодами розриву»), на відміну від тонічних спайків, що спостерігалися в умовах без стресу [5]. Появу таких розривів зареєстровано і під дією в умовах стресу КРГ, і це пов'язують з посиленням вихідного струму через ВК-канали, причому більші за розміром клітини мають більшу тенденцію до такого розриву [13]. Отже, що в умовах стресу значно збільшується варіабельність електричної активності кортикотрофів: на зміну поодиноких ПД розвивається «стресовий вибух», а причиною переходу «від спайку до вибуху» є збільшення швидкості активації ВК-каналів і колокалізація їх з Ca^{2+} -каналами [28,29].

Важливий в адаптації до стресу гормон вазопресин викликає складні зміни МПС кортикотрофів: спочатку виникає гіперполяризація (МПС збільшувався на 24 ± 6 мВ), тривалістю 20-40 с, а потім стійка деполяризація на 13 ± 3 мВ. У разі попередньої дії блокатора Ca^{2+} -чутливих K^{+} -каналів низької провідності апаміну вазопресин викликав істотнішу (на $30 \text{ мВ} \pm 3 \text{ мВ}$) тривалу деполяризацію, якій не передувала гіперполяризація, що свідчить про те, що ця гіперполяризація зумовлена активацією калієвих каналів внаслідок вивільнення Ca^{2+} з депо [25].

Навпаки, гонадотрофи (вони секретують гонадотропні гормони – фолікулостимулюючий і лютеїнізуючий) генерують лише поодинокі високоамплітудні ПД, які мало впливають на надходження кальцію в клітини і, отже, на екзоцитоз. Але у разі активації лігандом рецепторів, пов'язаних з протеїном Gs поодинокі ПД перетворюються на тип електричної активності «плато-вибух», запускаючи періодичні високоамплітудні кальцієві потоки й екзоцитоз попередньо збережених секреторних везикул. Так, при активації рецепторів до гіпоталамічного гонадотропін-релізинг-гормону (ГРГ) періодичні коливання внутрішньоклітинної концентрації кальцію досягають такої амплітуди, як у спонтанно активних соматотрофів і лактотрофів, періодично активуючи кальційзалежні калієві канали малої провідності (апамін-чутливі K^{+} -канали) і призводячи до тимчасової гіперполяризації мембрани. Проте, якщо концентрація Ca^{2+} в клітині відповідає базовому рівню, калієві канали не активуються, і гонадотрофи генерують 1-5 ПД, подібно до плато-вибухового типу електричної активності соматотрофів і лактотрофів [30]. Апамін-чутливі K^{+} -канали гонадотрофів менш потенціал-чутливі порівняно з ВК-каналами, але більш чутливі до дії агоністів вивільнення Ca^{2+} із депо, а хемочутливі канали пуринових рецепторів і проводять Ca^{2+} і сприяють електричній активності: така подвійна дія збільшує швидкість екзоцитозу, яка залежить не лише від кальцію, але і від інших внутрішньоклітинних посередників (протеїнкіназ А і С тощо).

Отже, в умовах стресу особливістю електричної активності клітин аденогіпофізу є зміна характеру генерації ПД кортикотрофів з ритмічної на пачкову. Це відображається на пов'язаному з активністю кальцієвих каналів L-типу, колокалізованих з ВК-каналами, кальцій-залежному вивільненні АКТГ під впливом КРГ.

Мозковий шар надниркових залоз

Навіть якщо організм перебуває у стані спокою, хромафінні клітини мозкового шару надниркових залоз, МПС яких становить приблизно $-54,3\text{мВ}$ [31], генерують ПД, але частота їх низька, приблизно $1,36\text{ Гц}$ і оборотно пригнічується блокатором потенціалзалежних натрієвих каналів тетродотоксином. Причиною виникнення ПД вважають вплив прегангліонарних симпатичних волокон, тому адреналін є у крові навіть за відсутності стресу [32].

Вочевидь, що за умов стресу частота ПД вказаних клітин збільшується, отже підвищення секреції вимагає безперервного поповнення пулів везикул, що виділяються шляхом екзоцитозу. До механізмів, які сприяють як вивільненню катехоламінів, викликане тривалими стимулами, так і швидкому поповненню пулу везикул шляхом активації швидкого ендоцитозу, залучені Ca^{2+} -канали L-типу. Водночас у відповідь на дію короткотривалих прямокутних електричних імпульсів струму катодного напрямку швидкий екзоцитоз катехоламінів опосередковується дифузією Ca^{2+} у ендоплазматичний ретикулум через Ca^{2+} -канали P/Q-типу [33].

Електричні процеси в епітеліальних клітинах.

Кора надниркових залоз.

У спокої мембрана клітин клубочкової зони надниркових залоз гіперполяризована (-80мВ) завдяки високій проникності її для K^+ через низку K^+ -каналів, як каналів витоку, так і потенціалзалежних каналів внутрішнього випрямлення [34, 35]. МПС цих клітин пропорційний концентрації K^+ і при збільшенні такої у 10 разів зменшується до $-53,7\text{ мВ}$. Головним стимулятором цих клітин, окрім K^+ , є ангіотензин II (АТ II), який теж викликає деполяризацію, знижуючи активність всіх названих каналів [35]. Деполяризація, зі свого боку, активує Ca^{2+} -канали T-типу (ефекти обох стимуляторів блокуються мибефрадилом) [36] й індукує експресію гена ферменту альдостеронсинтази, посилення якої підвищує секрецію альдостерону [37]. До секреції гормону залучені також кальцієві канали L-типу: їхній блокатор ніфедипін знижує синтез альдостерону [38]. Водночас високі концентрації K^+ і АТ II активують канали L-типу, а T-типу – інактивують, але АТ II викликає складну деполяризацію у вигляді сталого повільного компонента, що накладається на низькоамплітудні флуктуації [36].

МПС клітин пучкової зони надниркових залоз становить $-63 \pm 2\text{ мВ}$ з незначними коливаннями в межах 5 мВ . Головний стимулятор виділення цими клітинами кортизолу АКТГ деполяризує їхні мембрани максимум до -36 мВ завдяки інгібуванню K^+ струму й активації Ca^{2+} -нечутливого цАМФ-залежного Cl^- струму, внесок якого вагомий як у розвиток деполяризації, так і у спричинену нею секрецію кортизолу [39]. Наряду з АКТГ АТ II теж стимулює секрецію кортизолу [34].

Важливість цих ефектів зростає в умовах стресу, адже провідну роль в життєзабезпеченні виконує, наряду з гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковою системою (ГГНС) ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС), отже зростає потреба організму до вироблення і кортизолу, і альдостерону, яка реалізується завдяки стимуляції кори надниркових залоз як з боку АКТГ, так і АТ II.

β -клітини підшлункової залози

На відміну від нервових і м'язових клітин, МПС яких обумовлений функціонуванням K^+ каналів витоку, МПС β -клітин підшлункової залози, який становить близько -70 мВ , визначається калієвим рівноважним потенціалом і забезпечується активністю АТФ-залежних ($\text{K}_{\text{АТФ}}$) калієвих каналів [40, 41, 42]. За низької концентрації глюкози ці канали спонтанно активні, забезпечуючи вхідний калієвий струм у разі гіперполяризованої мембрани і вихідний калієвий струм, коли заряд мембрани хоча б дещо більший за калієвий рівноважний потенціал [43].

Унікальним є те, що $K_{AT\Phi}$ -канали, які експресуються в інших клітинах (кардіоміоцитах, клітинах мозку, гладеньких м'язях судин тощо), тільки в β -клітинах функціонують саме так, за винятком нейронів-сенсорів глюкози, що містять транспортер глюкози (GLUT) і фермент глюкокіназу, а зниження їх щільності або активності можуть бути пов'язані з резистентністю до інсуліну [42] і збільшувати ризик розвитку хвороби Альцгеймера [43].

Оскільки активність $K_{AT\Phi}$ -каналів знижується внаслідок збільшення (після надходження глюкози в β -клітину) внутрішньоклітинного співвідношення АТФ/АДФ, дифузія K^+ через ці канали зменшується, тому мембрана повільно деполяризується до порогу активації Ca^{2+} -каналів L-типу і формування ПД як основного електричного сигналу β -клітин, але надходження в β -клітину Ca^{2+} триває довше, ніж тривалість ПД [40].

Слід уточнити, що стимуляція β -клітин підшлункової залози глюкозою викликає двофазну електричну відповідь [12,44]. Коротка початкова фаза триває кілька хвилин, характеризується безперервною генерацією ПД і потужною секрецією інсуліну. Друга фаза (фаза вибуху) триваліша: рееструються ритмічні серії ПД 10 - 20 секунд кожна з періодами спокою між ними такої самої тривалості. Секреція інсуліну, порівняно з початковою фазою, під час другої фази значно нижча і так само, як електричні процеси, набуває імпульсного характеру, збігаючись у часі з серією ПД [44]. Водночас, підвищення внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} наряду з формуванням ПД, викликає відкриття Ca^{2+} - залежних K^+ -каналів і, отже, реполяризацію мембрани.

Водночас при блокаді і потенціалзалежних і кальцій-залежних калієвих каналів збільшується як амплітуда і тривалість окремих ПД, так і періоди спокою між ними [40]. Отже, в процесі реполяризації ПД задіяно декілька K^+ -каналів, але головна роль належить калієвим каналам затриманого випрямлення [45].

Окрема роль у функціонуванні β -клітини належить електричній активності ендоплазматичного ретикулуму (ЕР), що характерно і для інших клітинних процесів (проліферація, диференціація, загибель тощо): є гіпотеза, що картина відповіді на глюкозу генерується саме електричною активністю мембрани ЕР [12]. Ця гіпотеза мала достатньо підстав, виходячи з функцій ЕР: енергозалежний синтез, модифікація і транспортування білків до місця їх використання в клітині тощо. Отже, надходження в β -клітину глюкози як енергетичного субстрату викликають зміни в ЕР, а порушення кальцієвого або окислювально-відновного балансу спричиняють стрес ЕР як одну з причин розвитку метаболічного синдрому [46]. Так, на математичній моделі β -клітини (вона генерує ПД з частотою природніх клітин, дає двофазну відповідь на симульовану гіперглікемію тощо) показано, що, залежно від функціонального стану клітини і швидкості транспортування Ca^{2+} в ЕР і з нього є три можливі динамічні стани мембрани ЕР: гіперполяризація (підтримує клітину в спокої і секреція інсуліну відсутня), періодичні коливання електричного потенціалу (забезпечує пульсівний характер секреції інсуліну) і деполяризація (викликає спалах секреції як початкову фазу відповіді β -клітин на глюкозу), а при спотворенні електричної реакції ЕР модельована клітина набуває властивостей такої у хворих на цукровий діабет 2 типу [12].

Отже, цілком імовірно, що індукована стресом тривала гіперглікемія, викликана низкою гормонів (адреналін, глюкагон, соматотропін шляхом прямої дії і, насамперед, кортизол) збільшує тривалість деполяризованого стану мембрани ЕР β -клітин, потенціуює у них апоптоз і може бути однією з головних причин розвитку діабету 2-го типу.

З метою вивчення стрес-індукованих змін у β -клітинах застосовується низка речовин-індукторів стресу ЕР (антибіотик тунікамідин, блокатор кальцієвого насосу ЕР тапсигаргін, органічний відновник дитіотреїтол тощо), після тривалого впливу яких в експерименті в ЕР знижується концентрація Ca^{2+} , а клітини зазнають апоптозу [47]. Аналогічний ефект викликає і тривала гіперглікемія. Водночас фармакологічне інгібування кальцієвих каналів L-типу усуває секрецію інсуліну, адже саме вони відіграють істотну роль в електричній активності

острівців підшлункової залози - формуванні ПД з частотою, яка збільшується у міру підвищення ступеня гіперглікемії [48]. Якщо ж надходження Ca^{2+} блокується, наприклад, ніфедипіном, ПД не виникає [40]. І, зрештою, блокада кальцієвих каналів L-типу амлодипіном у клітинах сітківки, в сироватці крові пацієнтів і у клітинних культурах збільшує концентрацію фактору росту ендотелію судин, який відіграє ключову роль у діабетичній ретинопатії [49].

Альфа-клітини підшлункової залози

В α -клітинах підшлункової залози (як і в β -клітинах), наявні $\text{K}_{\text{ATФ}}$ -канали, але у відкритому стані їх може бути не більше восьми. Низька активність $\text{K}_{\text{ATФ}}$ -каналів збільшує вхідний опір мембрани, тому відкриття навіть кількох із них істотно змінює МПС і спричиняє формування ПД, а, отже, секрецію глюкагону. Проте, підвищення концентрації глюкози, активуючи в клітині фермент глюкокіназу (але не гексокінази I-III, експресії яких в цих клітинах не виявлено [50]), підвищує рівень АТФ і, отже, знижує провідність $\text{K}_{\text{ATФ}}$ каналів [51]. Наслідком цього стає деполяризація мембрану приблизно на 10 мВ (з -55 мВ при концентрації глюкози 1 ммоль/л до -45 мВ при 6 ммоль/л), а тривала деполяризація знижує активність потенціалзалежних Na^+ -каналів, тому виникає низькоамплітудний ПД, який відкриває лише частину потенціалзалежних кальцієвих каналів P/Q-типу, пов'язаних з екзоцитозом, отже виділення глюкагону значно зменшується і стає зрозумілим, чому інгібітори $\text{K}_{\text{ATФ}}$ -каналів (похідні сульфонілсечовини) пригнічують його секрецію [52].

На мембранах α -клітин експресуються численні потенціалзалежні іонні канали, функція яких детально охарактеризована Gao та ін. і полягає в забезпеченні належного рівня збудливості для екзоцитозу глюкагону. Серед них найважливішими є потенціалзалежні Na^+ -канали, які відкриваються при деполяризації мембрани в діапазоні від -70 мВ до 0 мВ: дифузія іонів натрію в клітину, прискорюючи деполяризацію, формує ПД з овершутом, але ці канали швидко (за 2 мс) інактивуються, відновлюючи здатність до активації лише після реполяризації мембрани до рівня МПС, а при їх блокаді тетродотоксином зменшується не лише амплітуда ПД, а і стимульована гіпоглікемією секреція глюкагону [52]. Секреція глюкагону порушується також при діабеті 1 типу, її викликає втрата електричного зв'язку β -клітин з δ -клітинами [53], а підвищений рівень глюкагону може свідчити про нечутливість α -клітин до паракринного інгібування при гіперглікемії [54].

δ -клітини підшлункової залози

Соматостатин, що виділяється δ -клітинами підшлункової залози при підвищенні рівня глюкози, паракринно пригнічує секрецію як інсуліну, так і глюкагону [55]. Цьому сприяє їхня форма: на відміну від сферичної форми β - і α -клітин, нейроноподібні відростки довжиною десятки мікрон δ -клітини утворюють контакти з кількома β - або α -клітинами [56].

МПС δ -клітини за рівня глюкози 1 мМ становить близько -72 мВ, тобто мембрана гіперполяризована і ПД не генеруються, а за рівня глюкози 10 мМ мембрана деполяризується до потенціалу плато (-55 \pm 3 мВ) і виникає безперервна електрична активність: генерація ПД з овершутом +14 \pm 4 мВ частотою 0,5 \pm 0,1 Гц. Зважаючи на те, що δ -клітини експресують $\text{K}_{\text{ATФ}}$ -канали, які за кількістю і структурою подібні до таких в β -клітинах, їхній блокатор толбутамід проявляє, хоча й у 2,5 рази менш ефективну порівняно з глюкозою, але глюкозоподібну дію: деполяризує мембрану до -46 \pm 3 мВ з формуванням ПД з овершутом +5 \pm 2 мВ і частотою 0,8 \pm 0,1 Гц [57].

Denwood та ін. показали, що індукована глюкозою секреція соматостатину включає потенціалзалежний і потенціал-незалежний шляхи. Перший з них аналогічний до такого в β -клітині і відбувається у декілька послідовних етапів: 1. Фермент глюкокіназа (експресію гексокінази в цих клітинах не виявлено [50]) як "сенсор" глюкози перетворює її на глюкозо-6 фосфат, підвищуючи в клітині утворення АТФ. 2. Підвищення рівня АТФ закриває $\text{K}_{\text{ATФ}}$ -канали, деполяризує мембрану. 3. Деполяризація відкриває потенціалзалежні Ca^{2+} канали,

збільшуючи концентрацію кальцію в клітині, але це слабо стимулює екзоцитоз, на відміну від β -клітин.

Потенціал-незалежний шлях полягає у стимуляції високим рівнем глюкози Ca^{2+} -індукованого вивільнення кальцію з ЕР двома шляхами. По-перше, індукована глюкозою стимуляція виробництва АТФ збільшує активність кальцієвого насоса (SERCA), підвищуючи вміст Ca^{2+} в просвіті ЕР. По-друге, метаболізм глюкози підвищує внутрішньоклітинну концентрацію цАМФ, який активує два ферменти - протеїнкіназу А (вона безпосередньо потенціює екзоцитоз соматостатину) і Ерас2 (посилує закриття $\text{K}_{\text{АТФ}}$ -каналів).

Обидва незалежні шляхи діють синергічно, забезпечуючи повноцінну стимуляцію секреції соматостатину. Електрична активність δ -клітини має менший вплив, ніж потенціал-незалежні шляхи, які підтримують секрецію навіть за відсутності регенеративної електричної активності, і більше корелює з вивільненням кальцію з депо [57], але речовини, що вивільняються з β -клітин (ГАМК і уркортин-3) підвищують викликану глюкозою електричну активність у δ -клітинах, додатково стимулюючи секрецію соматостатину [55].

Секреторні клітини шлунково-кишкового тракту

МПС секреторних клітин шлунково-кишкового тракту (ШКТ) становить від -46 до -80 мВ залежно від типу і фізіологічного стану епітелію, він визначає трансмембранний потік води і секретованих речовин, модулює проліферацію і диференціювання. Підтримання МПС цих клітин відбувається завдяки транспортуванню у цитоплазму Na^+ , K^+ , Cl^- і роботі Na^+/K^+ насосу, водночас збільшення внутрішньоклітинної концентрації Cl^- зсуває рівноважний потенціал далі від такого для калію, деполяризує мембрану і діє як рушійна сила для секреції іонів і води через апікальну мембрану [58]. Складні механізми, що задіяні в процесах секреції гормонів ШКТ, також вимагають участі електрогенних транспортерів, іонних каналів і рецепторів [59].

Парієтальні клітини шлунку виявляють електричну активність через зміни МПС внаслідок переміщення іонів через мембрану за участю численних транспортерів: Cl^- і K^+ канали, $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ і Na^+/H^+ обмінники. Головна функція цих клітин - секреція хлористоводневої кислоти (HCL) вимагає, щонайменше, функціонування H^+/K^+ -АТФ-ази, секреції Cl^- , рециркуляції K^+ через апікальну мембрану і обміну $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ на базолатеральній мембрані [60]. Регуляція секреції HCL забезпечується завдяки узгодженню між транспортуванням іонів і злиттям тубуловезикул, що містять H^+/K^+ -АТФ-азу, з апікальною мембраною у стані спокою та їх ендозитозом після припинення впливу стимуляторів секреції. Ще 35 років тому Tsunoda та ін. показали, що гастрин, потужний стимулятор секреції HCL, завдяки вивільненню Ca^{2+} з депо парієтальних клітин, індукує деполяризацію їхніх мембран посиленням транспортування з клітин Cl^- [61]. Можливо, що деполяризація і як така впливає на секрецію HCL, адже потенціалзалежні K^+ -канали ко-локалізуються з H^+/K^+ -АТФазою протягом усього секреторного циклу, і зниження їхньої активності збільшує швидкість секреції HCL [62].

МПС парієтальної клітини становить в середньому -23 мВ, і збільшується (гіперполяризація до -27 мВ) під дією форсколіну, який безпосередньо активує фермент аденілатциклазу і тим підвищує рівень цАМФ в клітині, подібно до дії потужного стимулятора шлункової секреції гістаміну через H_2 рецептори. Але услід за початковою гіперполяризацією, викликану посиленням виходом калію через потенціалзалежні канали (KCNQ1) розвивалася деполяризація через збільшення транспортування з клітини хлору [62].

Яку ж роль виконує зміна іонної проникності через різні канали і зумовлена цим динаміка змін електричних процесів на мембрані парієтальної клітини для її секреторної функції? Встановлено, що K^+ -канали внутрішнього випрямлення (Kir) не задіяні у процесі стимуляції секреції кислоти. Їхня функція проявляється наприкінці секреторного циклу, коли завдяки H^+/K^+ -АТФ-азі концентрація калію в секреторних каналцях висока, а апікальна мембрана

деполяризована, тому електрохімічний градієнт сприяє поглинанню K^+ [62]. Отже ці канали забезпечують відновлення МПС парієтальної клітини до рівноважного калієвого потенціалу, запобігаючи надлишковій втраті нею іонів калію. Це важливо, адже позаклітинний K^+ і як такий обмежує швидкість секреції HCL. При абляції K_{ir} -каналів мембрана стає більш депольаризованою, а депольаризація сприяє активації KCNQ1-каналів і призводить, завдяки гіперполяризації, до надлишкової секреції HCL.

Наслідки стресу часто проявляються в ШКТ. Враховуючи, що першою при стресі активується симпато-адреналова система, звуження судин шлунку через альфа-1 адренорецептори і під дією ангіотензину II значно зменшує приплив крові до нього, роблячи слизову оболонку вразливішою до впливів HCL, пепсину, токсичних радикалів, порушує здатність її до відновлення і призводить до атрофії [63]. І це при тому, що секреція HCL і пепсиногену під час емоційного стресу значно підвищується, зокрема у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки [64,65]. Цілком імовірно, що окрім впливу на парієтальні клітини автономної нервової системи і кортизолу, це може бути обумовлене і посиленою секрецією в ШКТ гастрин-релізінг-пептиду, аналогічно до такого в мигдалеподібному тілі [16].

Leigh та ін. проаналізовано механізми стрес-індукованих функціональних змін в ШКТ, включаючи моторику кишечника, вісцеральну чутливість тощо і роль в цих процесах ентеральної нервової системи, нейрони якої експресують рецептори до головних гормонів, пов'язаних зі стресом. Авторами приділено увагу і змінам секреції (на прикладі келихоподібних клітин), з урахуванням того, що хронічний стрес модулює їхню функцію і це найкраще документується у разі дослідження саме цих клітин [19]. Крім того, деякі кишкові бактерії метаболізують стероїдні гормони, зокрема гормон стресу кортизол: їхній фермент десмолаза, аналогічний ферментам господаря, розщеплює бічний ланцюг як природних глюкокортикоїдів [66,67] так і синтетичних кортикостероїдів [68]. Продукти реакції, всмоктуючись в кров, можуть чинити на фізіологічні процеси вплив, ступінь і значущість якого досі невідомі, проте механізми і значення електричних процесів на мембранах епітелію травного каналу активно вивчається. Sun та ін. показали, що транспортування хлору відіграє головну роль як в підтриманні осмотичного балансу кишкового епітелію, так і в забезпеченні належного рівня трансмембранного потенціалу: насамперед ідеться про білок-транспортер під назвою регулятор трансмембранної провідності кістозного фіброзу (CFTR). Цей цАМФ-регульований хлорний канал відкривається при фосфорилуванні його протеїнкіназою А і здійснює не первинно-активний транспорт, а полегшену дифузію Cl^- з епітеіальних клітин в просвіт кишки [69]. Цей процес є одним з механізмів протидії ураженню ворсинок епітелію сальмонелами, коли на захист стає фолікул-асоційований епітелій (ФАЕ). Іонні струми навколо ФАЕ утворені потоком іонів Cl^- з клітин, куди вони надійшли завдяки Cl^-/HCO_3^- обміннику. ФАЕ завдяки постійному вихідному іонному струму має невеликий трансепітеліальний потенціал, водночас ворсинки, що його оточують, завдяки вхідним іонним струмам депольаризовані, і ця різниця потенціалів «притягує» сальмонелу до ФАЕ незалежно від хемотаксису, а компонент нормальної мікрофлори – кишкова паличка локалізується на ворсинках завдяки гальванотаксису. Фармакологічне інгібування CFTR зменшує можливість локалізації на ФАЕ для сальмонели, збільшуючи його для кишкової палички. Отже, нормальна конфігурація біоелектричного поля в епітелії кишечника не тільки сприяє «спрямуванню» сальмонел до ФАЕ, але й запобігає випадковому потраплянню туди звичної мікробіоти, тримаючи її «подалі від небезпечної зони». У разі порушення величини або полярності біоелектричного поля потрапляння у нього кишкової палички може спричинити спотворену імунну відповідь і, як наслідок – запальний процес [69]. Du та ін. висвітлено новітні електрофізіологічні підходи до картування моторної функції ШКТ: останні досягнення в техніці багатоканального відображення, порівняння нових методів запису у різних фізіологічних та експериментальних умовах [6] і, вочевидь, ці та інші методи можуть бути адаптовані для аналізу секреторних процесів [70].

Хондроцити

Хондроцити – це клітини, розташовані в капсулах, які їх захищають від тиску, що діє на хрящову тканину, оточені гідрогенізованим матриксом, компоненти якого вони синтезують і виділяють: молекули колагену, глікопротеїну тощо. МПС хондроцитів становить у собак, коней, крупної рогатої худоби від -6 до -11 мВ [71], а у людини, за різними даними -30 - -60 мВ [72] і -20 мВ [73]. Є гіпотеза, що хондроцити підтримують відносно «позитивний» МПС для їхньої здатності витримувати зміни осмотичного тиску: розтягнення мембрани активує калієві канали, а витік з клітини калію протистоїть надходженню в неї води. За «дуже негативного» МПС відтік калію незначний: клітини, гіперполяризовані до -80 мВ, в умовах зниженого осмотичного тиску середовища набрякають удвічі більше, ніж при деполяризації до $+10$ мВ, отже «позитивний» МПС дозволяє хондроцитам у разі різких осмотичних змін мінімально змінювати об'єм [71]. На мембрані хондроцитів експресуються два типи Ca^{2+} -активованих K^+ каналів, які можуть значно гіперполяризувати мембрану, а гіперполяризація, зі свого боку, збільшує приплив Ca^{2+} через потенціал-незалежні Ca^{2+} канали і, отже, регулює секрецію суглобового мастила та цитокінів [73]. Якщо первинні суглобові хондроцити піддавати лише короточасним змінам умов гравітації, ні концентрація кальцію в цитозолі, ні МПС не змінюються [74], але надмірне навантаження (механічний стрес) в хондроцитах стимулює запальні реакції [75,76]. Стрес-індуковані зміни електричних властивостей і функцій хондроцитів можуть відбуватися також внаслідок тривалого постільного режиму, невагомості, в експериментальних моделях механічного розвантаження суглобів, яке призводить до незворотної деградації хряща.

Електростимуляція секреторних клітин і перспективи її застосування

Загальноприйнятим уже є той факт, що більшість досліджень зв'язку стимул-реакція проводяться з використанням штучних електричних стимулів, які, викликаючи індукований трансмембранний потенціал, призводять до гіперполяризації або деполяризації. Реакція на електричну стимуляцію може відбуватися на рівні клітини, мембрани або навіть білка, отже цей метод можна вважати перспективним терапевтичним засобом. В найновішому огляді Tang та ін. підкреслено актуальність вивчення механізмів поєднання екзогенних електричних сигналів і відповіді на них з боку біологічних систем, що сприяє розробці нових медичних пристроїв і методів лікування [78].

В електротаксисі електричне поле функціонує як компас для клітин але, на відміну від електрофорезу, воно не спрямовує клітини в певному напрямку: різні типи клітин проявляють міграцію в напрямку як катоду, так і аноду. Наприклад, хондроцити раннього пасажу переважно мігрують до катода, клітини пізнішого пасажу – до анода [79], а у фібробластів індукована електричною стимуляцією міграція залежить від функціональності інтегрину і внутрішньоклітинного шляху передачі сигналів за участю фосфоліпази C і, отже індукованому утворенням інозитолтрифосфату вивільненню кальцію з депо [80].

Електростимуляцію проводять за допомогою спеціальних пристроїв, причому до вибору параметрів стимулу висуваються серйозні вимоги, щоб забезпечити формування рівномірного електромагнітного поля з контрольованою частотою та амплітудою [81], враховуючи, що збільшення напруги і тривалості імпульсу наряду з підвищенням мобілізації Ca^{2+} посилює також виробництво активних форм кисню, що може запускати додаткові сигнальні шляхи.

Останнім часом увагу приділяється вивченню механізмів і ролі електричних процесів в остеобластах, МПС яких становить -60 мВ [82], а на мембрані є як потенціалзалежні Ca^{2+} , так і механочутливі (чутливі до розтягування TRP M7) канали [83]. Вивчення впливу параметрів електричної стимуляції (сила, частота і тривалість імпульсів) на адгезію суспензованих остеобластів показало, що частота 20 Гц і напруга 1-5 В викликають найоптимальніший результат: максимальне підвищення внутрішньоклітинного рівня Ca^{2+} , підвищену мобілізацію Ca^{2+} після додавання АТФ як додаткового тригера і збільшення активності клітин, водночас

важливо, щоб стимуляція електричним полем не змінювала рН вміст кисню і температуру культурального середовища [84], щоб стверджувати, що ефекти стимуляції не обумовлені зміною складу і властивостей клітинного оточення. Bielfeldt та ін., зважаючи на те, що електрохімічні процеси на електродах викликають зниження адгезії, з метою розрізнити вплив електрохімічних та електричних полів на остеобластоподібні клітини, застосували імпульси такої самої частоти (20 Гц) для середовища з культурою клітин і пряму стимуляцію клітин. В обох випадках зменшувалася адгезія і рухливість клітин, однак лише при прямій стимуляції зростала внутрішньоклітинна концентрація кальцію та активних форм кисню [85].

Отже застосування електростимуляції перспективне виходячи з її здатності модулювати активність секреторних клітин, впливаючи на екзоцитоз різних факторів і має потенціал застосування в лікуванні стрес-індукованих станів, сприяючи відновленню тканин [86]. Психологічний стрес теж є фактором ризику розвитку остеопорозу [17,77], проте є обмеження в застосуванні електростимуляції для лікування цієї патології. Вони викликані відсутністю відтворюваності технічних пристроїв для електростимуляції наряду із відсутністю остаточного розуміння біофізичних механізмів її впливу, тому актуальним залишається пошук засобів, які зможуть зробити експерименти з електростимуляцією відтворюваними [87].

Висновки

Хоча результати досліджень не завжди однозначні, загальні моделі свідчать про те, що характер електричної активності впливає на екзоцитоз в секреторних клітинах. На сьогодні цілком зрозуміла наявність зв'язку між стрес-індукованими змінами електричних процесів і змінами секреції, але молекулярні механізми цих процесів перебувають в процесі вивчення, хоча гіпотетично вони можуть бути пов'язані зі зміною активності іонних каналів плазматичної і внутрішньоклітинних мембран секреторної клітини, зокрема ендоплазматичного ретикулу, мітохондрій тощо. Отже, узагальнення ключових механізмів і трактування змін електричних процесів у секреторних клітинах при стресі вимагає подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень та їхнє потенційне клінічне застосування

1. Перспективними є дослідження, що дадуть змогу остаточно визначити роль потенціал-залежних і потенціал-незалежних процесів як засобів реагування δ -клітин підшлункової залози на фактори, що вивільняються локально її α - і β -клітинами і у такий спосіб регулювати секрецію соматостатину.
2. Вивчення ролі змін і можливості фармакологічного посилення або інгібування електричної активності β -клітин при гіперінсулінемії, діабеті та гіпоглікемії
3. Вивчення зв'язку між стрес-індукованими змінами електричної активності нейросекреторних клітин і виділенням гормонів, задіяних в адаптації потребують подальшого вивчення. Зокрема, активація виділення в мигдалеподібному тілі гастрин-релізінг-пептиду як стимулятора впливу дофаміну може бути перспективним підходом до зменшення реакцій пам'яті на страх у терапії тривожних розладів.

References

1. Thakur A, Mei S, Zhang N, et al. Pulmonary neuroendocrine cells: crucial players in respiratory function and airway-nerve communication. *Front Neurosci.*2024;18. <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1438188>
2. Goldring J M, Kater J W, Kater SB. Electrophysiological and morphological identification of action potential generating secretory cell types isolated from the salivary gland of *ariolimax*. *J Exp Biol.*1983;102(1):13-23. <https://doi.org/10.1242/jeb.102.1.13>

3. Poisner AM, Trifaró JM. The electrophysiology of the secretory cell. Amsterdam; Elsevier Science Publishing Company; 1st edition, 312 p.
4. Pantić, VR. (1985). Reaction of neuroendocrine cells to stress. In: McKerns, KW, Pantić V. (eds) neuroendocrine correlates of stress. *Biochem Endocrinol*. Springer, Boston, MA. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-8553-0_17
5. Duncan PJ, Fazli M, Romanò N, Le Tissier P, Bertram R, Shipston MJ. Chronic stress facilitates bursting electrical activity in pituitary corticotrophs. *J Physiol*. 2022;600(2):313-332. <https://doi.org/10.1113/JP282367>.
6. Du P, Liuc J YH, Sukasema A, Qiana A, Caldera S, Rudd JA. Recent progress in electrophysiology and motility mapping of the gastrointestinal tract using multi-channel devices. *J Royal Soc New Zel*. 2020;50(2):316-330. <https://doi.org/10.1080/03036758.2020.1735455>
7. Lindau M. High resolution electrophysiological techniques for the study of calcium-activated exocytosis. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1820(8):1234-1242. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2011.12.011>.
8. Riker WF, Baker Th, Sastre A. Electrophysiologic and clinical aspects of glucocorticoids on certain neural systems. *Curr Top Neuroendocrinol Adren Act Brain*. 1982; 69-105. https://doi.org/10.1007/978-3-642-68336-7_4
9. Zhou L, Liu Z, Chen S, et al. Transcription factor EB mediated autophagy promotes dermal fibroblast differentiation and collagen production by regulating endoplasmic reticulum stress and autophagy dependent secretion. *Int J Mol Med*. 202;47(2):547-560. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4814>
10. Bobrovskikh MA, Gruntenko NE. Mechanisms of neuroendocrine stress response in *Drosophila* and its effect on carbohydrate and lipid metabolism. *Insects*. 2023; 14(5): 474. <https://doi.org/10.3390/insects14050474>
11. Lewis R, Asplin KE, Bruce G, Dart C, Mobasher A, Barrett-Jolley R. The role of the membrane potential in chondrocyte volume regulation. *J Cell Physiol*. 2011 Nov;226(11):2979-86. <https://doi.org/10.1002/jcp.22646>.
12. Gómez-Barriocanal J. Electrical excitability of the endoplasmic reticulum membrane drives electrical bursting and the pulsatile secretion of insulin in a pancreatic beta cell model. *bioRxiv* 249805; <https://doi.org/10.1101/249805>
13. Richards DM, Walker JJ, Tabak J. Ion channel noise shapes the electrical activity of endocrine cells. *PLoS Comput Biol*. 2020;16(4): e1007769. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007769>.
14. Ansaryan S, Liu YC, Li X. et al. High-throughput spatiotemporal monitoring of single-cell secretions via plasmonic microwell arrays. *Nat Biomed Eng*. 2023;7: 943-958. <https://doi.org/10.1038/s41551-023-01017-1>
15. Magro D, Venezia M, Balistreri CR. The omics technologies and liquid biopsies: advantages, limitations, applications. *Medicine in Omics*. 2024;11:100039 <https://doi.org/10.1016/j.meomic.2024.100039>
16. Morishita Y, Fuentes I, Favate J, et al. The gastrin-releasing peptide regulates stress-enhanced fear and dopamine signaling. *bioRxiv* 2020;12.31.424996. <https://doi.org/10.1101/2020.12.31.424996>
17. Langgartner D, Fuchsl AM, Uschold-Schmidt N, Slattery DA, Reber SO. Chronic subordinate colony housing paradigm: a mouse model to characterize the consequences of insufficient glucocorticoid signaling. *Front Psychiatry*. 2015;6:18. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00018>.
18. Reber SO, Langgartner D, Foertsch S, et al. Chronic subordinate colony housing paradigm: a mouse model for mechanisms of PTSD vulnerability, targeted prevention, and treatment-2016 Curt Richter Award Paper. *Psychoneuroendocrinol*. 2016;74:221-230. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.08.031>.
19. Leigh S-J, Uhlig F, Wilmes L, et al. The impact of acute and chronic stress on gastrointestinal physiology and function: a microbiota-gut-brain axis perspective. *J Physiol*. 2023;601(20):4491-4538. <https://doi.org/10.1113/JP281951>
20. Duan K, Yu X, Zhang Ch, Zhou Z. Control of secretion by temporal patterns of action

- potentials in adrenal chromaffin cells. *J Neurosci.*2003;35:11235-11243.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.23-35-11235.2003>
21. Kolcz J. Neuroendocrine regulation of stress response in clinical models. From the *Neuroendocrinol Behav. InTech.* 2012; Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/48533>
 22. Jhaveri RJ, Khare P, Kamte YS, et al. Effect of homotypic vs. heterotypic interactions on the cellular uptake of extracellular vesicles. *bioRxiv.*2023;10.23.563628;
[dhttps://doi.org/10.1101/2023.10.23.563628](https://doi.org/10.1101/2023.10.23.563628)
 23. Park M, Youn W, Kim D, et al. Modulation of heterotypic and homotypic cell-cell interactions via zwitterionic lipid masks. *Adv Healthc Mater.*2017;6(15).
<https://doi.org/10.1002/adhm.201700063>.
 24. Santiago-Andres Y, Golan M, Fiordelisio T. Functional pituitary networks in vertebrates. *Front Endocrinol (Lausanne).*2021;11:619352. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.619352>.
 25. Lee A K, Tse FW, Tse A. Arginine vasopressin potentiates the stimulatory action of CRH on pituitary corticotropes via a protein kinase C-dependent reduction of the Background TREK-1 current. *Endocrinology.*2015;156(10):3661-3672.
<https://doi.org/10.1210/en.2015-1293>
 26. Maita F, Maiolo L, Lucarini I, et al. Revealing low amplitude signals of neuroendocrine cells through disordered silicon nanowires-based microelectrode array. *Adv Sci (Weinh).*2023;10(24):e2301925. <https://doi.org/10.1002/advs.202301925>
 27. Echeverría F, Gonzalez-Sanabria N, Alvarado-Sanchez R, Fernández M, Castillo K, Latorre R. Large conductance voltage-and calcium-activated K⁺ (BK) channel in health and disease. *Front Pharmacol.* 2024;15:1373507. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1373507>
 28. Duncan PJ, Sengul S, Tabak J, Ruth P, Bertram R, Shipston MJ. Large conductance Ca²⁺-activated K⁺ (BK) channels promote secretagogue-induced transition from spiking to bursting in murine anterior pituitary corticotrophs. *J Physiol.*2015;593:1197-1211.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2015.284471>
 29. Duncan PJ, Tabak J, Ruth P, Bertram R, Shipston MJ. Glucocorticoids inhibit CRH/AVP-evoked bursting activity of male murine anterior pituitary corticotrophs. *Endocrinol.*2016;157:3108-3121. <https://doi.org/10.1210/en.2016-1115>
 30. Stojilkovic SS. Pituitary cell type-specific electrical activity, calcium signaling and secretion. *Biol Res.*2006;39(3):403-423. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-97602006000300004>
 31. Nassar-Gentina V, Pollard HB, Rojas E. Electrical activity in chromaffin cells of intact mouse adrenal gland. *Am J Physiol.* 1988;254(5Pt1):C675-683.
<https://doi.org/10.1152/ajpcell.1988.254.5.C675>
 32. Lopez Ruiz JR, Ernst SA, Holz RW, Stuenkel EL. Basal and stress-induced network activity in the adrenal medulla in vivo. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:875865.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2022.875865>
 33. Nanclares C, Baraibar AM, Gandía L. L-type calcium channels in exocytosis and endocytosis of chromaffin cells. *Pflugers Arch.* 2018;470(1):53-60.
<https://doi.org/10.1007/s00424-017-2064-1>
 34. Rossi GP, Lenzini L, Caroccia B, Rossitto G, Seccia TM. Angiotensin peptides in the regulation of adrenal cortical function. *Explor Med.* 2021;2:294-304.
<https://doi.org/10.37349/emed.2021.00047>
 35. Gomez-Sanchez CE, Kenji Oki. Minireview: potassium channels and aldosterone dysregulation: is primary aldosteronism a potassium channelopathy? *Endocrinol.* 2014;155(1):47-55. <https://doi.org/10.1210/en.2013-1733>
 36. Lotshaw DP. Role of membrane depolarization and T-type Ca²⁺ channels in angiotensin II and K⁺ stimulated aldosterone secretion. *Mol Cell Endocrinol.* 2001;175(1-2):157-171.
[https://doi.org/10.1016/s0303-7207\(01\)00384-7](https://doi.org/10.1016/s0303-7207(01)00384-7)
 37. Shimada H, Hata S, Yamazaki Y, et al. YM750, an ACAT inhibitor, acts on adrenocortical cells to inhibit aldosterone secretion due to depolarization. *Int J Mol Sci.*2022;23(21):12803. <https://doi.org/10.3390/ijms232112803>
 38. Yang T, He M, Zhang H, Barrett PQ, Hu C. L- and T-type calcium channels control aldosterone production from human adrenals. *J Endocrinol.*2020; 244(1): 237-247.
<https://doi.org/10.1530/JOE-19-0259>

39. Dupré-Aucouturier S, Penhoat A, Rougier O, Bilbaut A. ACTH-induced Cl(-) current in bovine adrenocortical cells: correlation with cortisol secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;282(2):E355-365. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00218.2001>
40. Jacobson DA, Philipson LH. Action potentials and insulin secretion: new insights into the role of Kv channels. *Diabetes Obes Metab.*2007;9(2):89-98. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2007.00784.x>.
41. Shyr ZA, Wang Z, York NW, Nichols CG, Remedi MS. The role of membrane excitability in pancreatic β -cell glucotoxicity. *Sci Rep.* 2019;9(1):6952. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43452-8>.
42. Rodríguez-Rivera NS, Barrera-Oviedo D. Exploring the Pathophysiology of ATP-dependent potassium channels in insulin resistance. *Int J Mol Sci.*2024;25:4079. <https://doi.org/10.3390/ijms25074079>.
43. Grizzanti J, Moritz WR, Pait MC, et al. KATP channels are necessary for glucose-dependent increases in amyloid- β and Alzheimer's disease-related pathology. *JCI Insight.* 2023;8(10):e162454. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.162454>
44. Gilon P, Ravier MA, Jonas JC, Henquin JC. Control mechanisms of the oscillations of insulin secretion in vitro and in vivo. *Diabetes.* 2002;51(1):S144-151. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.2007.s144>
45. Lubberding AF, Juhl CR, Skovhøj EZ, Kanters JK, Mandrup-Poulsen T, Torekov SS. Celebrities in the heart, strangers in the pancreatic beta cell: Voltage-gated potassium channels Kv 7.1 and Kv 11.1 bridge long QT syndrome with hyperinsulinaemia as well as type 2 diabetes. *Acta Physiol (Oxf).* 2022;234(3):e13781. <https://doi.org/10.1111/apha.13781>
46. Masenga SK, Kabwe LS, Chakulya M, Kirabo A. Mechanisms of oxidative stress in metabolic syndrome. *Int J Mo Sci.* 2023;24(9):7898. <https://doi.org/10.3390/ijms24097898>
47. Zhang IX, Ren J, Vadrevu S, Raghavan M, Satin LS. ER stress increases store-operated Ca²⁺ entry (SOCE) and augments basal insulin secretion in pancreatic beta cells. *J Biol Chem.* 2020;295(17):5685-5700. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA120.01272>
48. Rorsman P, Ashcroft FM. Pancreatic beta-cell electrical activity and insulin secretion: of mice and men. *Physiol Rev.*2018;98(1):117-214. <https://doi.org/10.1152/physrev.00008.2017>
49. Kumar A, Mutter S, Parente EB, et al. L-type calcium channel blocker increases VEGF concentrations in retinal cells and human serum. *PLoS One.*2023;18(4): e0284364. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0284364>
50. Moede T, Leibiger B, Vaca Sanchez P, et al. Glucokinase intrinsically regulates glucose sensing and glucagon secretion in pancreatic alpha cells. *Sci Rep.*2020;10: 20145. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76863-z>
51. Basco D, Zhang Q, Salehi A, et al. α -cell glucokinase suppresses glucose-regulated glucagon secretion. *Nat Commun.*2018;9(1):546. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03034-0>
52. Gao R, Acreman S, Ma J, Abdulkader F, Wendt A, Zhang Q. α -cell electrophysiology and the regulation of glucagon secretion. *J Endocrinol.*2023; 258(2):e220295. <https://doi.org/10.1530/JOE-22-0295>
53. Hill TG, Gao R, Benrick A. et al. Loss of electrical β -cell to δ -cell coupling underlies impaired hypoglycaemia-induced glucagon secretion in type-1 diabetes *NatMetab.* 2024;6:2070-2081. <https://doi.org/10.1038/s42255-024-01139-z>
54. Omar-Hmeadi M, Lund PE, Gandasi NR. et al. Paracrine control of α -cell glucagon exocytosis is compromised in human type-2 diabetes. *Nat Commun.*2020;11:1896. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15717-8>
55. Rorsman P, Huising MO. The somatostatin-secreting pancreatic δ -cell in health and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(7):404-414. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0020-6>
56. Brereton MF, Vergari E, Zhang Q, Clark A. Alpha-, Delta- and PP-cells: are they the architectural cornerstones of islet structure and co-ordination? *J Histochem Cytochem.* 2015;63(8):575-591. <https://doi.org/10.1369/0022155415583535>.
57. Denwood G, Tarasov A, Salehi A, et al. Glucose stimulates somatostatin secretion in pancreatic δ -cells by cAMP-dependent intracellular Ca²⁺ release. *J Gen Physiol.* 2019;151(9):1094-1115. <https://doi.org/10.1085/jgp.201912351>
58. Urazaev AK, Wang L, Bai Y, Adissu HA, Lelièvre SA. The epithelial polarity axis controls the

- resting membrane potential and Cl⁻ co-transport in breast glandular structures. *J Cell Sci.*2024;137(5):jcs260924. <https://doi.org/10.1242/jcs.260924>.
59. Lu VB, Gribble FM, Reimann F. Nutrient-Induced cellular mechanisms of gut hormone secretion. *Nutrients.* 2021; 13(3):883. <https://doi.org/10.3390/nu13030883>
 60. Yuan D, Ma Z, Tuo B, Li T, Liu X. Physiological significance of ion transporters and channels in the stomach and pathophysiological relevance in gastric cancer. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020;12:2869138. <https://doi.org/10.1155/2020/2869138>.
 61. Tsunoda Y, Matsumiya H. Calcium-activated membrane depolarization via modulation of chloride efflux from parietal cells during gastrin stimulation. *FEBS Lett.*1987;222(1):149-153. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(87\)80209-0](https://doi.org/10.1016/0014-5793(87)80209-0).
 62. Song P, Groos S, Riederer B, et al. Kir4.1 channel expression is essential for parietal cell control of acid secretion. *J Biol Chem.* 2011;286(16):14120-14128. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.151191>.
 63. Megha R, Farooq U, Lopez PP. Stress-Induced Gastritis. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. PMID: 29763101. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499926/>
 64. Nagamachi Y, Tanigucyi A. Effect of emotional stress on gastric secretion its evaluation in peptic ulcerogenesis. *Gakkai zasshi. Jap J gastroenterol.*2007; 72(6):673-683. <https://doi.org/10.11405/nisshoshi1964.72.673>
 65. Di Mario F, Goni E. Gastric acid secretion: changes during a century. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.*2014;28(6):953-965. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.10.006>.
 66. Ly LK, Doden HL, Ridlon JM. Gut feelings about bacterial steroid-17,20-desmolase. *Mol Cell Endocrinol.*2021;525:111174. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111174>.
 67. Liu T, Ji H, Li Z. et al. Gut microbiota causally impacts adrenal function: a two-sample mendelian randomization study. *Sci Rep.*2024;14:23338. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-73420-w>.
 68. Jacoby C, Scorza K, Ecker L, McMillin M, et al. Gut bacteria metabolize natural and synthetic steroid hormones via the reductive OsrABC pathway. *bioRxiv [Preprint].* 2024 Oct 9:2024.10.08.617280. <https://doi.org/10.1101/2024.10.08.617280>.
 69. Sun Y, Ferreira F, Reid B, et al. Gut epithelial electrical cues drive differential localization of enterobacteria. *Nat Microbiol.*2024;9:2653-2665. <https://doi.org/10.1038/s41564-024-01778-8>
 70. O'Grady G, Angeli TR, Paskaranandavadi N, et al. Methods for high-resolution electrical mapping in the gastrointestinal tract. *IEEE Rev Biomed Eng.* 2019;12:287-302. <https://doi.org/10.1109/RBME.2018.2867555>.
 71. Lewis R, Asplin KE, Bruce G, Dart C, Mobasher A, Barrett-Jolley R. The role of the membrane potential in chondrocyte volume regulation. *J Cell Physiol.*2011; 226(11):2979-2986. <https://doi.org/10.1002/jcp.22646>.
 72. Maleckar MM, Clark RB, Votta B, Giles WR. The resting potential and K⁺ currents in primary human articular chondrocytes. *Front Physiol.* 2018;9:974. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00974>.
 73. Suzuki Y, Yamamura H, Imaizumi Y, Clark RB, Giles WR. K⁺ and Ca²⁺ channels regulate Ca²⁺ signaling in chondrocytes: An illustrated review. *Cells.*2020;9(7): 1577. <https://doi.org/10.3390/cells9071577>.
 74. Wuest SL, Cerretti G, Wadsworth JL, et al. Cytosolic calcium and membrane potential in articular chondrocytes during parabolic flight. *Acta Astronautica.*2022; 193(1):287-302.<https://doi.org/10.1016/j.actaastro.2022.01.016>
 75. Hirose N, Okamoto Y, Yanoshita M, et al. Protective effects of cilengitide on inflammation in chondrocytes under excessive mechanical stress. *Cell Biol Int.* 2020;44(4):966-974. <https://doi.org/10.1002/cbin.11293>.
 76. Jin Y, Li Z, Wu Y, et al. Aberrant fluid shear stress contributes to articular cartilage pathogenesis via epigenetic regulation of ZBTB20 by H3K4me3. *J Inflamm Res.* 2021;14:6067-6083. <https://doi.org/10.2147/JIR.S339382>.
 77. Foertsch S, Haffner-Luntzer M, Kroner J, et al. Chronic psychosocial stress disturbs long-bone growth in adolescent mice. *Dis Model Mech.* 2017;10(12):1399-1409.

- <https://doi.org/10.1242/dmm.030916>.
78. Tang Y, Feng S, Yao K, et al. Exogenous electron generation techniques for biomedical applications: Bridging fundamentals and clinical practice. *Biomaterials*. 2025;317:123083. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2025.123083>.
 79. Leal J, Shaner S, Jedrusik N. et al. Electrotaxis evokes directional separation of co-cultured keratinocytes and fibroblasts. *Sci Rep*.2023;13:11444. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-38664-y>.
 80. Sun S., Cho M. Human fibroblast migration in three-dimensional collagen gel in response to noninvasive electrical stimulus. II. Identification of electrocoupling molecular mechanisms. *Tissue Eng*.2004;10:1558-1565. <https://doi.org/10.1089/1076327042500265>.
 81. Wang Y, Worrell GA, Wang HL. It is the frequency that matters: effects of electromagnetic fields on the release and content of extracellular vesicles. *bioRxiv [Preprint]*. 2023; <https://doi.org/10.1101/2023.08.08.552505>.
 82. Pangalos MW, Bintig W, Schlingmann B, et al. Action potentials in primary osteoblasts and in the MG-63 osteoblast-like cell. *J Bioenerg Biomembr*.2011; 43(3):311-322. <https://doi.org/10.1007/s10863-011-9354-7>.
 83. Rohde M, Ziebart J, Kirschstein T, et al. Human osteoblast migration in DC electrical fields depends on store operated Ca²⁺-release and is correlated to upregulation of stretch-activated TRPM7 channels.*Front Bioeng Biotechnol*. 2019;7:422. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00422>.
 84. Staehlke S, Bielfeldt M, Zimmermann J, et al. Pulsed electrical stimulation affects osteoblast adhesion and calcium ion signaling.*Cells*.2022;11(17):2650. <https://doi.org/10.3390/cells11172650>.
 85. Bielfeldt M, Budde-Sagert K, Weis N, et al. Discrimination between the effects of pulsed electrical stimulation and electrochemically conditioned medium on human osteoblasts. *J Biol Eng*.2023;17(1):71. <https://doi.org/10.1186/s13036-023-00393-1>.
 86. Zhang H, Shen Y, Kim I-m, et al. Electrical stimulation increases the secretion of cardioprotective extracellular vesicles from cardiac mesenchymal stem cells. *Cells*.2023;12(6):875. <https://doi.org/10.3390/cells12060875>
 87. Zimmermann J, Farooqi AR, van Rienen U. Electrical stimulation for cartilage tissue engineering - a critical review from an engineer's perspective. *Heliyon*. 2024;10(19):e38112. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e38112>