

УДК 577.121:616-018.7-092.18

DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-42-60

Для цитирования: Пономарчук О.О., Максимов Г.В., Орлов С.Н. Регуляция объема клеток эпителия в норме и при патологии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (4): 42–60.

Регуляция объема клеток эпителия в норме и при патологии

Пономарчук О.О.^{1,2}, Максимов Г.В.¹, Орлов С.Н.¹

¹ *Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
Россия, 119991, г. Москва, Ленинские Горы, 1/12*

² *Научно-исследовательский центр Монреальского университета
Канада, H2X 0A9, г. Монреаль, ул. Сент-Дени, 900*

РЕЗЮМЕ

Способность регулировать объем в ответ на изменения внутриклеточной и внеклеточной осмолярности среды является одной из фундаментальных функций клеток. Изменения клеточного объема приводят к запуску множества внутриклеточных сигнальных каскадов, активирующих защитные и адаптивные механизмы. Как правило, регулирование объема происходит за счет транспорта осмолитов, результатом которого является восстановление объема внутриклеточной воды и нормализация клеточных функций. В данном обзоре показано физиологическое значение процессов регуляторного уменьшения объема и регуляторного увеличения объема в ответ на флуктуации вне- и внутриклеточной осмолярности на примере эпителиальных клеток.

Ключевые слова: регуляция объема, эпителиальные клетки, пролиферация, миграция, канцерогенез.

ВВЕДЕНИЕ

Клетки животных характеризуются отсутствием нерастяжимой клеточной стенки (как, например, клетки растений или бактерий) и высокой проницаемостью плазматической мембраны для воды. Неравномерное распределение осмолитов или изменения внеклеточной тоничности создают осмотический градиент на плазматической мембране, согласно которому происходит движение воды, приводящее к набуханию или сжатию клетки. В этой связи клетки животных выработали способность адаптироваться к изменениям объема за счет систем его регуляторного восстановления, механизм которых, а также их физиологическое и патофизиологическое значение в данном обзоре будут изложены на примере клеток эпителиального происхождения. Выбор объекта настоящего обзора обусловлен тем, что

процессы всасывания и выделения ионов и осмотически связанной воды как основные физиологические функции эпителия напрямую связаны с процессом изменения объема клетки. Кроме того, именно клетки эпителия подвержены изменениям осмолярности внеклеточной жидкости, приводящим к изменению их объема.

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯТОРНОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ ОБЪЕМА

Так как мембрана клетки непроницаема для большинства органических молекул, но проницаема для ионов и воды, между внеклеточной и внутриклеточной средой создается значительная осмотическая сила, движущая поток воды в клетку. В стационарных условиях накопление воды компенсируется за счет выведения неорганических ионов (в основном Na^+ и Cl^- , рис. 1, *b*) [1]. Na^+/K^+ -АТФаза откачивает три иона натрия (Na^+) в обмен на два иона калия (K^+). Такое распределение ионов натрия и калия, а также высо-

✉ Орлов Сергей Николаевич, e-mail: sergeiorlov@yandex.ru.

кая проницаемость мембраны для K^+ определяют отрицательный потенциал на мембране, движущий Cl^- вне клетки, что также компенсирует наличие отрицательно заряженных органических молекул внутри клетки. В результате вышеописанных процессов создается асимметричное распределение органических и неорганических ионов на мембране, что получило название «равновесие Гиббса – Доннана» [2, 3].

Так, например, в эпителиальных клетках легкого второго типа (АТII) $NaCl$ поступает в клет-

ку за счет Na^+/H^+ - и Cl^-/HCO_3^- -обменников, расположенных на базальной мембране, а также через Na^+ - и Cl^- -каналы, локализованные на апикальной мембране [4]. Ионы натрия выводятся Na^+/K^+ -АТФазой [5, 6], в то время как K^+ и Cl^- выходят через каналы, расположенные на базальной мембране, при этом ионы калия возвращаются обратно в клетку Na^+/K^+ -насосом (рис. 2). Таким образом, вход вышеупомянутых ионов уравновешен с их выходом, что поддерживает систему в стационарном состоянии.

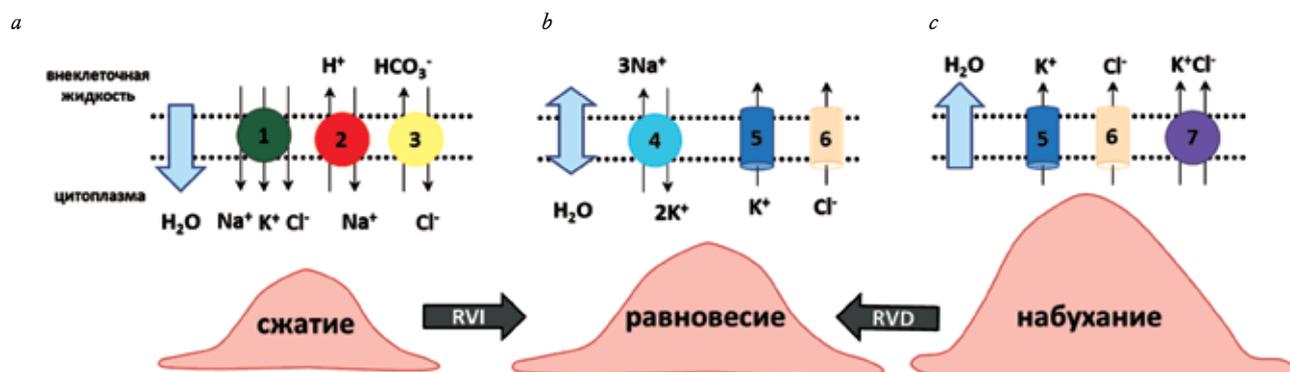


Рис. 1. Ион-транспортные системы, участвующие в регуляции объема клеток: *a* – регуляторное увеличение объема (RVI); *b* – стационарное состояние; *c* – регуляторное уменьшение объема (RVD). 1 – Na^+ , K^+ , $2Cl^-$ -котранспортер, 2 – Na^+ , H^+ -обменник, 3 – анионный обменник (АЕ), 4 – Na^+ , K^+ -АТФаза, 5 – K^+ -каналы, 6 – Cl^- -каналы, 7 – K^+ , Cl^- -котранспорт. Схема адаптирована из [183]

Fig. 1. Ion transport systems involved in the regulation of cell volume: *a* – regulatory increase in volume (RVI); *b* – stationary state; *c* – in regulatory volume reduction (RVD). 1 – Na^+ , K^+ , $2Cl^-$ -cotransporter, 2 – Na^+ , H^+ -exchanger, 3 – anion exchanger (AE), 4 – Na^+ , K^+ -ATPase, 5 – K^+ channels, 6 – Cl^- channels, 7 – K^+ + Cl^- -cotransport. The circuit is adapted from [183]

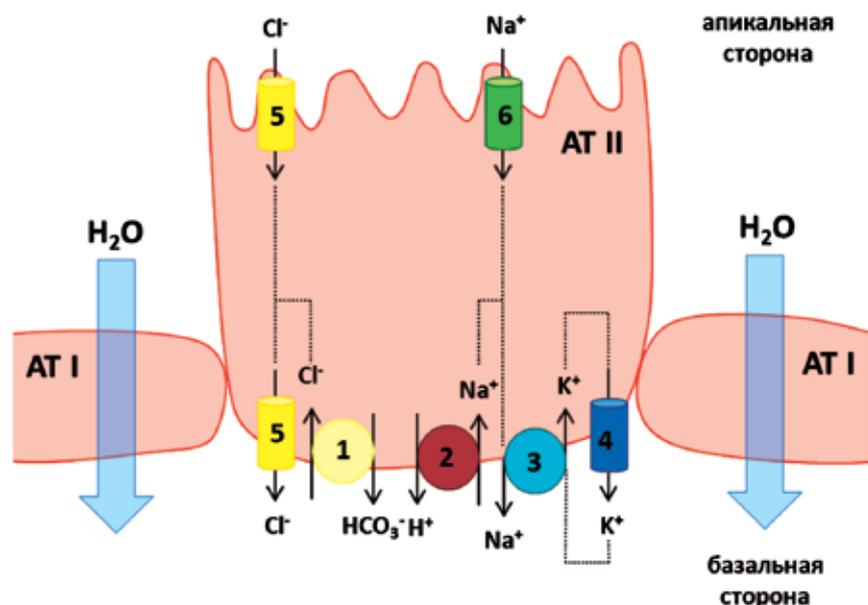


Рис. 2. Регуляция объема альвеолярными клетками второго типа АТII в стационарных условиях. Схема построена согласно [4]. 1 – анионный обменник (АЕ), 2 – Na^+ , H^+ -обменник, 3 – Na^+ , K^+ -АТФаза, 4 – K^+ -каналы, 5 – Cl^- -каналы, 6 – Na^+ -каналы (ENaC)

Fig. 2. Volume regulation by alveolar cells of the second type АТII in stationary conditions. The circuit was constructed according to [4]. 1 – Anion exchanger (AE), 2 – Na^+ , H^+ -exchange, 3 – Na^+ , K^+ -ATPase, 4 – K^+ -channels, 5 – Cl^- -channels, 6 – Na^+ -channels (ENaC)

В нестационарных условиях клетки способны противостоять изменениям объема за счет системы его регуляторного восстановления. Механизм регуляции объема включает сенсор клеточного объема, запускающий внутриклеточные системы сигнализации, которые активируют мембранные транспортеры, осуществляющие поглощение или высвобождение осмотически активных веществ в ответ на сжатие или набухание. При увеличении объема клетки компенсируют изменения объема посредством выброса осмолитиков в процессе, называемом «регуляторное уменьшение объема» (regulatory volume decrease, RVD) [7]. В ответ на сжатие клетки восстанавливают объем за счет накопления осмолитиков – процесс, называемый «регуляторное увеличение объема» (regulatory volume increase, RVI) [7].

Регуляторное уменьшение объема (RVD). Гипотонические условия приводят к набуханию и последующему RVD в эпителиальных клетках кишечника [8], бронхов [9], трахеи [10], роговицы [11], эпителиальных клетках линии Calu-3 [12]. В большинстве эпителиальных клеток RVD осуществляется путем одновременной активации калиевых и анионных каналов (рис. 1, *с*), ионные токи которых связаны между собой мембранным потенциалом. Отток K^+ приводит к гиперполяризации мембраны, что увеличивает движущую силу для выхода ионов хлора [13]. В противоположность этому выход ионов хлора приводит к деполяризации мембраны, что в свою очередь усиливает отток ионов калия. Результатом вышеописанного является электронейтральный выход KCl и осмотически связанной воды.

Электрофизиологическое описание объем-чувствительного тока хлора впервые было предпринято на клетках кишечника линии 407 [14]. Впоследствии опосредующие этот ток объем-чувствительные анионные каналы (volume-regulated anion channel, VRAC) были найдены во всех изученных клетках [13, 15]. В клетках воздухоносного эпителия отток ионов хлора в процессе RVD может осуществляться через потенциал-зависимые хлорные каналы (chloride channels, ClC) [16]. Есть данные о том, что Ca^{2+} -активируемые Cl^- -каналы аноктамин-1 (anoctamin-1, $Ano\ 1$; также называемые transmembrane member 16A, TMEM16A) участвуют в процессе RVD после стимуляции клеток гипотоническим шоком [15, 17]. Результаты исследований при муковисцидозе о вовлечении в регуляцию объема клеток эпителия регулятора трансмембранной проводимости (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR), осуществляющего

высвобождение ионов хлора, противоречивы. В пользу этого свидетельствуют результаты экспериментов на клетках линии Calu-3 (характеризующиеся большим количеством CFTR), в которых показано, что фармакологическое ингибирование CFTR значительно уменьшало способность клеток восстанавливать объем в ответ на гипотоническое набухание [12]. Последние эксперименты на клетках линии Calu-3, клетках линии СНО и на изолированных из двенадцатиперстной кишки криптах поддерживают необходимость активности CFTR-канала во время RVD [18].

Известно также несколько видов K^+ -каналов, участвующих в процессах RVD. Так, например, показано участие потенциал-зависимых K^+ -каналов KCNQ1 в RVD эпителиальных клеток молочной железы линии MCF-7 [19] и гепатоцитов крысы [20]. Фармакологические эксперименты показывают ключевую роль потенциал-активируемых K^+ -каналов $Kv4.1$ и (или) $Kv4.3$ в RVD клеток Calu-3 [12]. Установлено также, что Ca^{2+} -активируемые K^+ -каналы большой $K_{Ca}1.1$ и средней $K_{Ca}3.1$ проводимости (big potassium, BK, и intermediate potassium, IK, соответственно) тоже участвуют в восстановлении объема этих клеток [12]. Восстановление объема в гипотонической среде путем активации каналов BK и IK было показано в эпителиальных клетках бронхов и трахеи [9, 10]. Активирование BK продемонстрировано при набухании клеток проксимального извитого канальца и толстого сегмента восходящей части петли Генле [21], в то время как вовлечение IK отмечено в эпителиальных клетках почек линии A6 [22], клетках кишечника линии 407 [23] и эпителия человеческого хрусталика [24]. Результаты исследований R. Roman et al. [25] предполагают, что Ca^{2+} -активируемые K^+ -каналы низкой проводимости (small potassium, SK) активируются в ответ на увеличение объема и участвуют в RVD эпителиальных клеток печени человека.

Электронейтральный котранспорт K^+ и Cl^- (KCC) также может быть задействован в процессе RVD в ряде эпителиальных клеток, имеющих достаточно высокую концентрацию Cl^- и направленный наружу электрохимический градиент K^+ и Cl^- [1]. Изоформы данного котранспортера широко экспрессированы в различных типах клеток [26, 27], и, как правило, активируются набуханием [28, 29]. Установлено, что активность $KCC1$ является необходимым условием для регуляции объема эпителиальных клеток роговицы человека [30]. Изоформы $KCC3$ и $KCC4$ обнаружены в базальной мембране клеток эпителия почечных канальцев и их роль в RVD не установлена.

Если внутриклеточная концентрация хлора является низкой, то активация анионных каналов низкой селективности в ответ на набухание клеток сопровождается высвобождением органических анионов [31, 32]. Так, например, при набухании клеток эпителиального рака легкого человека линии A 549 был показан транспорт таких органических осмолитов, как таурин и α -(метиламино)изомасляная кислота, осуществляемый VRAC [33].

Регуляторное увеличение объема (RVI). Быстрые процессы RVI осуществляются, как правило, за счет накопления Na^+ и Cl^- [3]. В большинстве клеток RVI опосредован активацией котранспортера Na^+ , K^+ , 2Cl^- (NKCC) и (или) Na^+/H^+ -обменника (NHE) (рис. 1, а) [13]. Обусловленная работой данных транспортеров увеличенная проницаемость для Na^+ , как следствие, стимулирует Na^+/K^+ -АТФазу [13]. NKCC осуществляет электронейтральный котранспорт ионов (1 Na^+ , 1 K^+ и 2 Cl^-), нетто-поток которых направлен в клетку. У млекопитающих известно две изоформы котранспортера (NKCC1 и NKCC2), при этом обе они активируются сжатием клетки [34]. Отметим, что в некоторых типах клеток активация изоформы NKCC1 (также известной как SLC12A2) гипертоническим сжатием не сопровождается RVI предположительно в связи с отсутствием направленного в клетку градиента ионов Na^+ , K^+ , 2Cl^- [1]. Примером могут быть клетки линии Calu-3, помещение которых в гипертонические условия приводило к сжатию, но не характеризовалось компенсаторным восстановлением их объема [12]. Изоформа NKCC2 (SLC12A1) в основном экспрессирована в клетках толстого сегмента восходящей части петли Генле в почках, где располагается на апикальной мембране и опосредует реабсорбцию ионов [35]. Ее роль в регуляции объема клеток эпителия остается малоизученной.

Как упоминалось ранее, другая транспортная система, участвующая в RVI, – Na^+/H^+ -обменник. Стимуляция NHE приводит к закислению внутриклеточной среды, что активирует анионный обмен $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, как правило опосредованный изоформой обменника AE2 (SLC4A2) [13]. Результатом спаренной работы данных обменников является накопление NaCl и выведение H_2CO_3 [3, 36]. Снаружи клетки H_2CO_3 превращается в CO_2 , который посредством диффузии возвращается в клетку и пополняет резерв H^+ и HCO_3^- . Существует около десятка изоформ NHE, образующих семейство SLC9A [7]. Учитывая повсеместную распространенность и ярко выраженную активацию

сжатием, универсальная изоформа NHE1 выполняет, как правило, главную роль в процессе RVI в большинстве клеток. Изоформы NHE2 и NHE4 могут также вносить вклад в процесс RVI, что играет особенную роль в тканях, подверженных воздействию внеклеточной среды с высокой осмолярностью, как например мозговое вещество почек [37, 38]. В противоположность NHE1, -2, и -4, NHE3 ингибируется сжатием в большинстве эпителиальных клеток [39, 40]. Активация набуханием этой изоформы была показана в большинстве клеток, включая клетки толстого сегмента восходящего отдела петли Генле [39] и клетки эпителия собаки линии MDCK [41]. Однако есть данные, указывающие на то, что чувствительность изоформы NHE3 к изменениям объема может зависеть от типа клеток [7]. Как правило, NHE1 и NKCC1 коэкспрессированы и оба переносчика вносят вклад в RVI [42].

Отметим, что в некоторых клетках NKCC1 отсутствует, и RVI осуществляется за счет NHE1 параллельно с анионным обменником [43], в то время как в других клетках NHE1 может быть минимально экспрессирован или отсутствовать вовсе, и NKCC1 является единственным переносчиком, осуществляющим RVI [43].

ФАКТОРЫ, ПРИВОДЯЩИЕ К ИЗМЕНЕНИЯМ ОБЪЕМА

В физиологических условиях клетки животных точно регулируют осмолярность внеклеточной среды (около 285 мосм/кг H_2O), поэтому большинство клеток животных не подвергается значительным осмотическим градиентам [7]. Тем не менее некоторые типы клеток все-таки подвержены изменениям внеклеточной осмолярности. Например, анизоосмотическим условиям подвержены эпителиальные клетки кишечника в процессе абсорбции [44]. Клетки мозгового вещества почек претерпевают резкие изменения осмолярности внеклеточной жидкости в процессе антидиуреза [45]. Клетки эпителия легкого могут быть подвержены внеклеточным изменениям осмолярности вследствие утопления в пресной или морской воде [46], учитывая, что пресная вода является гипотонической средой в сравнении с плазмой крови (20 мосм/кг H_2O), а морская вода – гипертонической (1 000 мосм/кг H_2O) [47].

В действительности клетки более часто подвержены изменениям во внутриклеточной осмолярности, чем внеклеточной. Причинами изменения внутриклеточной осмолярности могут быть несбалансированный транспорт ионов и органических

осмолитов через мембрану или сдвиги во внутриклеточном балансе между высокомолекулярными полимерами и их осмотически активными низкомолекулярными прекурсорами и метаболитами [1]. Например, клетки регулируют объем в процессе трансэпителиального транспорта, накопления питательных веществ и продуктов распада, или в результате нейрональной, гормональной или аутокринной активации объем-чувствительных ионных транспортеров и каналов [48].

Изменения объема могут происходить также при ряде патологических состояний. Например, набухание происходит при гипонатриемии, что случается в случае нарушения гормональной и почечной функций; при гипотермии, приводящей к ингибированию Na^+/K^+ -АТФазы; при увеличении внутриклеточной концентрации калия; при внутриклеточном ацидозе или диабетическом кетоацидозе [7]. Напротив, сжатие происходит при гипернатриемии, при сниженной внутриклеточной концентрации калия, гипергликемии и алкалозе [7].

Как правило, при патологии анизоосмотические условия развиваются медленно [7], что дает возможность клетке адаптироваться к новым условиям за счет системы регуляторного восстановления объема. Длительная подверженность анизоосмотическим условиям способствует изменению в клетках уровня экспрессии белков, являющихся объем-чувствительными транспортерами, и ферментов, вовлеченных в процесс синтеза и (или) деградации органических осмолитиков [49]. Например, органические осмолитики играют особенно важную роль в мозговом веществе почек [50], где внеклеточная осмолярность может увеличиваться в 4–5 раз по сравнению с изотоническими условиями [51].

ЗНАЧЕНИЕ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Одной из основных функций эпителия является транспорт ионов, питательных веществ, жидкости в процессе секреции или абсорбции, что тесно связано с изменениями объема клеток. Трансэпителиальный транспорт и регулирование объема осуществляются за счет скоординированной работы ионных транспортеров [52]. Так как задействованные в регуляции объема транспортные системы могут участвовать в нескольких физиологических процессах, регуляция объема клетки сложным образом связана с другими клеточными функциями [13]. Изменение объема оказывает влияние на целый ряд реакций клетки, включая пролиферацию, дифференцировку,

смерть и миграцию клеток как в норме, так и при патологии [48]. Изменения объема влияют на частоту биения ресничек в клетках бронхов [53], секрецию сурфактанта и абсорбцию Na^+ в альвеолярных клетках [4]. В данном обзоре рассмотрены лишь некоторые примеры, актуальные в контексте эпителиальной ткани.

Трансэпителиальный транспорт. Как упоминалось выше, характерной особенностью эпителиальной ткани является постоянный транспорт ионов, питательных веществ и жидкости. Вход или выход осмотически активных веществ в процессе эпителиального транспорта приводит к изменениям объема клеток, что обычно компенсируется регуляторной системой восстановления объема [13]. При этом изменения объема эпителиальных клеток могут быть полностью скомпенсированы системами RVI и RVD и быть неотъемлемой частью эпителиальной функции [7]. Так, например, известно, что изменения объема задействованы в процессе сопряжения транспорта ионов и жидкости через базолатеральную и апикальную мембраны эпителиальной клетки [54]. Следует отметить, что объем не является единственным фактором в данном процессе [55] и в нем принимают участие такие параметры, как рН и $[\text{Ca}^{2+}]_i$ [56].

Известно, что в процессах эпителиального транспорта задействованы транспортные системы, участвующие в регуляции объема, – NHE1, NKCC1, катионные каналы семейства transient receptor potential vanilloid (TRPV), а также анионные каналы VRAC, K^+ -каналы KCNQ1 , $\text{K}_{2\text{P}}$, BK и IK [7].

Во всасывающем эпителии транспорт ионов, как правило, осуществляется за счет апикально расположенных каналов и транспортеров, использующих градиент натрия для транспорта солей и питательных веществ, результатом чего является набухание клетки [48]. Предполагается, что изоосмотический транспорт и восстановление объема происходят за счет активации базолатерально расположенных калиевых каналов, VRAC и Na^+ , K^+ -АТФазы, что приводит к выходу ионов и осмотически связанной воды [57]. Например, в эпителиальных клетках проксимального извитого канальца почек и желчного пузыря на апикальной мембране происходит поглощение Na^+ , сопряженного с субстратом, в роли которого может быть глюкоза или аминокислота, что приводит к набуханию клеток и последующей активации базолатерально расположенных K^+ -каналов (рис. 3, а) [58, 59]. Активация K^+ -каналов в свою очередь препятствует

набуханию клеток и поддерживает тем самым электродвижущую силу для поглощения указанных выше соединений. Другим примером могут быть эпителиальные клетки толстой кишки, где поглощение натрия через апикально расположенные Na^+ -каналы скоординировано с работой базолатерально расположенных Na^+ , K^+ -АТФазы и K^+ -каналов [60].

Секреторные клетки испытывают значительные изменения объема, так как выбрасывают содержимое гранул и большое количество внутриклеточных осмолитиков [12]. Например, серозные клетки подслизистых желез воздухоносных путей ответственны за секрецию ионов и воды, муцинов, антимикробных пептидов в люмен железы, что поддерживает стерильность среды в легком [61]. Секреция экзокринными железами опосредована открытием Cl^- - и K^+ -каналов, результатом чего является уменьшение внутриклеточной концентрации Cl^- и объема, что в свою очередь стимулирует активность NKCC1 и NHE1 [62, 63]. В темных вестибулярных клетках (dark vestibular cells) (рис. 3, *b*) секреция K^+ осуществляется за счет базолатерально расположенных NKCC и Na^+ , K^+ -АТФазы, Cl^- -каналов, а также апикально локализованных потенциал-зависимых K^+ -каналов KCNE1 [64]. Увеличение котранспорта NKCC приводит к набуханию клетки, что в свою очередь активирует апикально расположенные K^+ -каналы, в то же время увеличенная активность K^+ -каналов стимулирует NKCC , результатом чего является сопряжение транспорта на двух противоположных мембранах эпителиальной клетки [3]. Следует указать, что некоторые клетки секреторного эпителия (поджелудочной железы, слюнных желез, прямой кишки, желудка) не могут полностью восстанавливать свой объем в процессе секреции [52]. Например, стимуляция секреции приводит к уменьшению объема клеток ацинусов околоушной слюнной железы более чем на 20%, при этом клетки остаются в сжатом состоянии до момента окончания секреторного воздействия [65].

Участие объем-чувствительных транспортных систем было отмечено в процессе адаптации всасывающего или экскретирующего соль эпителия к большим изменениям внеклеточной осмолярности. Например, в поглощающем NaCl эпителии толстого сегмента восходящей части петли Генле (рис. 3, *c*) вход NaCl сопровождается работой люминально расположенного NKCC2 , базолатерально расположенных Cl^- -каналов и Na^+ , K^+ -АТФазы, а также апикально и базолатерально локализованных K^+ -каналов [66].

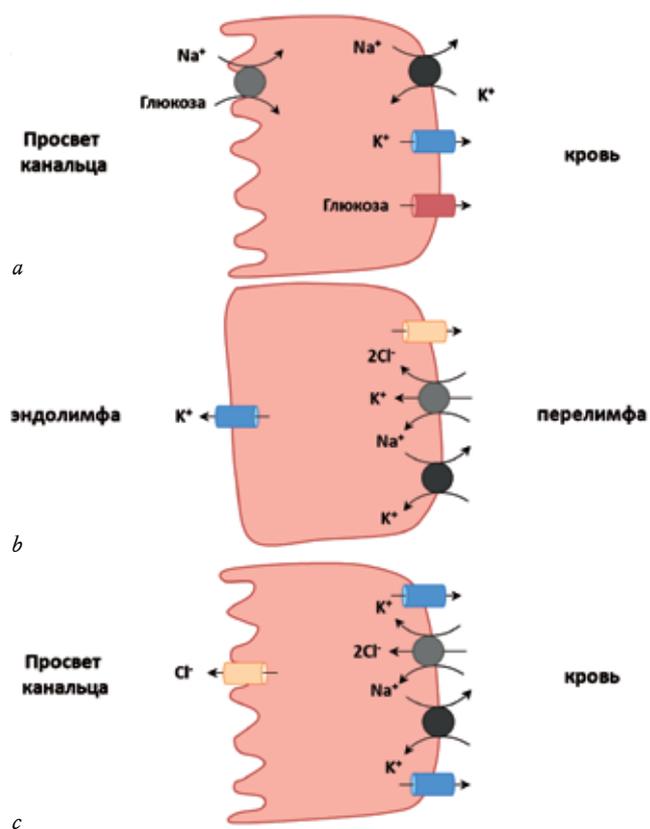


Рис. 3. Вовлечение объема в процесс сопряжения транспорта ионов и жидкости на апикальной и базолатеральной мембранах: *a* – в эпителиальных клетках проксимального канальца нефрона спаренный транспорт натрия и субстрата (в роли которого может быть, например, глюкоза или аминокислота) на апикальной мембране приводит к увеличению объема, что активирует базолатерально расположенные K^+ -каналы; *b* – в темных вестибулярных клетках ушной улитки поглощение ионов Na^+ , K^+ , Cl^- за счет базолатерально расположенного NKCC котранспортера приводит к набуханию и последующей активации люминальных K^+ -каналов; *c* – в секреторных клетках канальца нефрона стимуляция апикально расположенных Cl^- -каналов приводит к потере ионов хлора и ионов калия как следствие деполяризации. Результатом вышеописанного является сжатие, что стимулирует базолатерально расположенные NKCC -котранспортеры. Изображения заимствованы из [3] и модифицированы

Fig. 3. Involvement of the volume in the process of ion conjugation and liquid transport on the apical and basolateral membranes: *a* – in the epithelial cells of the nephron proximal tubule, the paired sodium transport and the substrate (for example, glucose or amino acid) on the apical membrane leads to an increase in volume, which activates the basolaterally located K^+ -channels; *b* – in the dark vestibular cells of the ear snail, the uptake of Na^+ , K^+ , Cl^- ions due to the basolateral located NKCC cotransporter results in swelling and subsequent activation of the luminal K^+ – channels; *c* – in the secreting cells of the nephron tubule, stimulation of apical Cl^- channels leads to the loss of chloride ions and potassium ions, as a result of depolarization. The result of the above described is compression, which stimulates the basolaterally located NKCC cotransporter. Images are borrowed from [3] and modified

Изменения объема могут быть задействованы также в процессе изоосмотического транспорта, при котором эпителий сохраняет изоосмотичность транспортируемой жидкости по отношению к внеклеточным растворам [7]. Объяснение данному явлению было предложено Н. Ussing и К. Eskesen и заключалось в том, что регулируемый кругооборот активно выбрасываемого иона натрия контролирует тоничность транспортируемой жидкости [67]. Позже Н. Ussing дополнил эту гипотезу, объясняя изоосмотичность транспортируемой жидкости следующим образом: «рециркулирование натрия регулируется осмолярностью секретируемой жидкости за счет действия на объем клетки и, как следствие, на объем-чувствительные транспортеры и каналы натрия» [68]. Чрезмерная гипотоничность секретируемой жидкости приводит к набуханию клетки и сниженной рециркуляции натрия, в результате чего секреция NaCl повышается и, как следствие, увеличивается тоничность секретируемой жидкости. Чрезмерная гипертоничность секретируемой жидкости приводит к сжатию клетки, что активирует транспорт Na^+ и увеличивает его рециркуляцию. В результате снижается секреция NaCl, что понижает тоничность секретируемой жидкости. Эта теория впоследствии получила название «круговорот натрия» [69–71].

Результатом изменений объема может быть также стимуляция транспорта осмолитиков [72]. Например, в клетках печени набухание стимулирует трансэпителиальный перенос таурохолата и лейкотриенов [73, 74]. В почечных клетках гиперосмолярность стимулирует транспорт мочевины [75] в клетках эпителия собирательных трубочек почечного канальца [76] и клетках подчелюстной слюнной железы [77] ингибирует транспорт NaCl. Предполагается, что гипотонические условия стимулируют секрецию гуморального фактора в легочном эпителии, что приводит к расширению бронхов [78].

Пролиферация клеток. Процесс пролиферации характеризуется увеличением размера родительской клетки, результатом которого являются деление и образование двух дочерних клеток [7]. Изменение клеточного объема считается необходимым фактором в продвижении клетки по клеточному циклу [79], что подкрепляется следующими фактами. Во-первых, на различных типах клеток показано, что пролиферация коррелирует с увеличением объема клетки [80, 81]. Во-вторых, множество митогенных факторов активируют NHE и стимулируют НКСС [82], что приводит к увеличению объема клеток [83, 84]. В третьих,

отмечено, что изменения объема, вызванные анизоосмотическими условиями, могут оказывать действие на пролиферацию клеток [79]. Как правило, пролиферация клеток стимулируется набуханием [85, 86] и ингибируется сжатием [87, 88]. Например, сжатие клеток мозгового вещества почек приводило к увеличению количества клеток, находящихся в фазах S и G_2/M клеточного цикла [89]. В клетках асцитной карциномы Эрлиха (ELA) поглощение воды и набухание наблюдались во время S-фазы [90]. Изменения объема на протяжении клеточного цикла также отмечены в клетках линии CNE-2Z [7], где клетки имели наибольший объем в течении M-фазы и наименьший во время G_1 -фазы.

Известно, что концентрация внутриклеточного кальция $[\text{Ca}^{2+}]_i$ варьирует на протяжении клеточного цикла [91]. Есть предположение, что катионные каналы TRPC1 определяют приток кальция, RVD и продвижение по клеточному циклу. Осцилляции $[\text{Ca}^{2+}]_i$ могут активировать НКСС1 и NHE1, что приводит к увеличению объема и стимулирует пролиферацию клеток [88]. С другой стороны, изменения $[\text{Ca}^{2+}]_i$ оказывают влияние на Ca^{2+} -зависимые K^+ -каналы, активация которых приводит к сжатию клеток [92]. Эти и множество других типов K^+ -каналов вовлечены в регуляцию пролиферации [81, 93] и продвижения по клеточному циклу [94]. Увеличенная активность K^+ -каналов характерна для карцином эпителиального происхождения [93, 95], где особая роль отводится двупоровым K^+ -каналам K_{2p} [96]. На примере раковых клеток простаты показано, что увеличенная экспрессия канала $\text{K}_{2p.2.1}$ (TREK-1), являющегося представителем семейства двупоровых каналов, связана с нарушениями пролиферации клеток [97]. Есть данные, что активация потенциал-зависимых K^+ -каналов (KV10.1) является необходимой для продвижения клеточного цикла [98]. Помимо потенциал-зависимых K^+ -каналов [99] в процесс пролиферации в клетках аденокарциномы поджелудочной железы вовлечены Ca^{2+} -зависимые K^+ -каналы средней проводимости [100]. Cl^- -каналы также часто вовлечены в регуляцию пролиферации. Так, установлено, что блокаторы хлорных каналов ингибируют пролиферацию клеток назофарингеальной карциномы (рак носоглотки) [101] и клеток Эрлиха [90]. Известно, что экспрессия каналов VRAC [90, 102] и CIC-3 [103] зависит от стадии клеточного цикла (Wang, Chen et al., 2004). В раковых клетках носоглотки активность VRAC-каналов играет ключевую роль при прохождении клеток через точку рестрикции в G_1 -фазе клеточного цикла [101].

Вовлечение в процесс пролиферации Ca^{2+} -активируемых Cl^- -каналов ANO1/TMEM16A, а также увеличенная экспрессия этих каналов были показаны на клетках карциномы простаты человека [104], клетках плоскоклеточного рака головы и шеи [105], клетках рака молочной железы [106]. Учитывая высокую пролиферативность эпителиальных клеток, изучение специфичных блокаторов K^+ - и Cl^- -каналов может быть полезным при поиске новых лекарственных средств лечения рака [52, 107].

Миграция клеток. Миграция эпителиальных клеток может иметь как физиологическое, так и патологическое значение. Миграция клеток является одним из первых событий в процессе восстановления целостности эпителиальной ткани при заживлении ран, например на слизистой желудочно-кишечного тракта [108, 109]. Миграция опухолевых клеток является одним из определяющих шагов в метастатическом каскаде, который влечет распространение опухоли по всему орга-

низму [110, 111].

Миграция клеток представляет собой повторяющийся цикл выпячивания ламеллоподий и втягивания задней части клетки, результатом чего является продвижение клетки вперед [112]. На ведущем конце мигрирующей клетки преобладает полимеризация актиновых филаментов, а на заднем конце актиновые филаменты деполяризуются [113, 114]. Сообщается, что в процесс миграции вовлечены объем-регулируемые транспортеры и каналы (рис. 4) [115]. Известно также, что осмотический стресс влияет на процессы миграции клеток. Так, например, гипотонически стимулированное набухание и гипертонически вызванное сжатие приводят к ингибированию миграции трансформированных клеток эпителия почек [116]. Предполагается, что процесс миграции основан на взаимозависимых процессах перестройки цитоскелета, а также увеличения активности объем-чувствительных транспортеров и каналов [117].

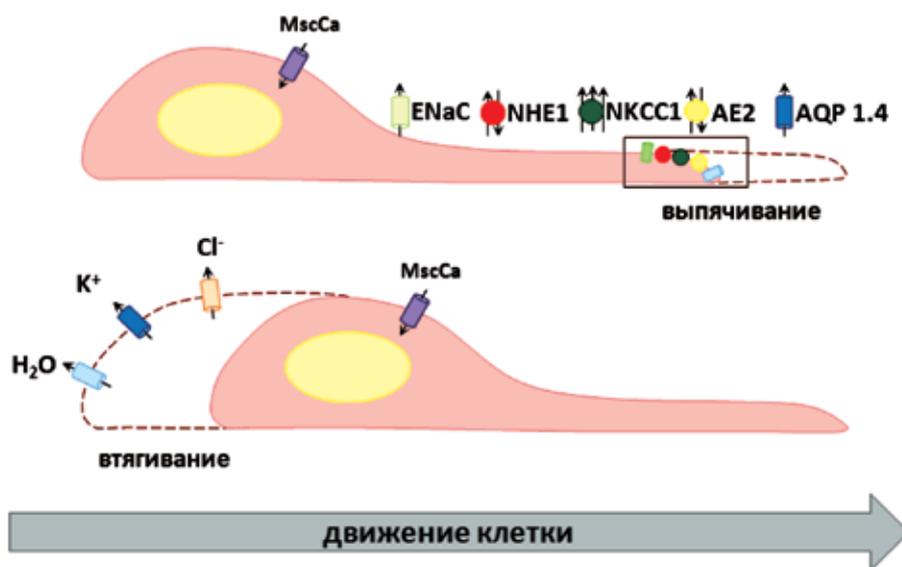


Рис. 4. Предполагаемая модель вовлечения изменения объема в процесс миграции клеток: миграция клеток может быть описана как изоосмотическое увеличение объема на переднем конце клетки и изоосмотическое уменьшение объема на заднем. Изображение модифицировано из [112]

Fig. 4. The proposed model of involving volume changes in the process of cell migration: cell migration can be described as an isoosmotic increase in volume at the anterior end of the cell and an isoosmotic decrease in volume in the posterior end of the cell. The image was modified from [112]

Как правило, активируемые сжатием транспортеры располагаются на ведущем конце мигрирующей клетки, а активируемые набуханием каналы – на ведомом конце, в результате чего ведущий конец клетки набухает и ведомый сжимается, облегчая продвижение клетки (см. рис. 4) [112]. На различных типах клеток была установлена ведущая роль NHE1 в процессах миграции и хемотаксиса [118, 119]. Этот обмен-

ник, активируемый сжатием, располагается на ведущем конце мигрирующей клетки [120, 121]. Ингибирование NHE1 приводит к нарушению набухания клеток и подвижности, необходимых для миграции [122]. Котранспортер Na^+ , K^+ , 2Cl^- является одним из первых переносчиков, для которых была установлена роль в процессе миграции клеток. На клетках глиомы показано, что NKCC1 располагается на ведущем конце

клетки [123]. Ингибирование НКСС буметанидом предотвращало миграцию трансформированных эпителиальных клетках почек [124].

Как упоминалось выше, на ведомом конце происходит уменьшение объема за счет выхода K^+ и Cl^- . Действительно, в нескольких исследованиях было продемонстрировано, что для миграции клеток необходима активация объем-чувствительного хлорного тока [125, 126]. В поддержку этого свидетельствуют эксперименты, где использование блокаторов анионных каналов VRAC приводит к ингибированию миграции клеток карциномы носоглотки [127]. В некоторых мигрирующих раковых клетках отток Cl^- может осуществляться за счет котранспортера K^+ , Cl^- [128]. Как и в случае пролиферации, множество K^+ -каналов вовлечены в процессы миграции клеток [112]. Так, например, потенциал-активируемые калиевые каналы Kv1.1 задействованы при заживлении ран в эпителиальных клетках кишечника и желудка [129, 130]. На эпителиальных клетках почек и бронхов показано вовлечение в процесс миграции IK (K_{Ca} 3.1), которые также активируются при набухании клеток [116, 131]. Кроме того, в эпителиальных клетках толстой кишки экспрессия Ca^{2+} -зависимых K^+ -каналов SK (K_{Ca} 2.3) коррелирует с подвижностью клеток [132]. За последнее время достаточно быстро накопился материал, позволяющий утверждать, что катионные каналы семейства TRP также являются важным элементом в процессе миграции [112]. Так, например, TRPV1-каналы вовлечены в процесс миграции эпителиальных клеток роговицы [133]. Осмотически чувствительные каналы TRPV1 и TRPV4 ускоряют миграцию клеток гепатобластомы [134].

Одним из значительных достижений в данной области исследования является обнаружение участия водных каналов (аквапоринов) в процессах миграции клеток [135–137]. Это было показано для ряда клеток, включая клетки проксимального канальца почек [138], эпителиальные клетки роговицы [139], эпителиальные клетки желудка [140], кератоциты [141], клетки аденокарциномы легкого [142]. Несколько исследований показали сосредоточенность аквапоринов на ведущем конце мигрирующей клетки [138, 143]. По-видимому, аквапорины облегчают осмотический поток воды в выпячиваемой части мембраны, обеспечивая ее продвижение.

Таким образом, для успешного осуществления процесса миграции клетки необходима согласованная работа целого набора зависящих друг от друга транспортирующих систем, что получило название «транспорт» (transportome) [112]. Аквапорины,

Ca^{2+} -активируемые K^+ -каналы (K_{Ca} 3.1), обменник NHE1 найдены в большинстве мигрирующих клеток [112]. Другие же транспортные системы, как например протонные каналы [144], экспрессируются в зависимости от типа мигрирующей клетки.

Программируемая клеточная смерть. Как упоминалось ранее, в физиологических условиях в ответ на осмотические изменения клетки набухают или сжимаются, после чего следует регуляторное восстановление объема. В условиях патологии, когда регуляция объема нарушена, клетки претерпевают постоянное некомпенсированное RVD и RVI (сжатие или набухание), что демонстрирует начальные этапы апоптоза или некроза клетки соответственно [107, 145]. Считается, что апоптотическое уменьшение объема (AVD) осуществляется за счет потери KCl через калиевые и хлорные каналы [107, 145, 146]. В некоторых типах клеток сжатие может быть вторичным после увеличения $[Ca^{2+}]_i$ [147], что приводит к активации Ca^{2+} -зависимых каналов [148]. На клетках Эрлиха [149] и эндотелиальных клетках линии ECV304 [150] было показано вовлечение в AVD анионных каналов VRAC. В клетках аденокарциномы человека линии KB добавление запускающего апоптоз цисплатина вызывало стимуляцию токов, опосредованных VRAC [151]. Огромное разнообразие K^+ -каналов участвует в AVD: потенциал-зависимые K^+ -каналы, BK, IK, K2P [146, 152].

В ряде случаев AVD предшествует высвобождению цитохрома c, активации каспаз и фрагментации ДНК [153]. Данный факт привел к предположению, что раннее сжатие участвует в запуске механизмов клеточной смерти (рис. 5) [154].

Эта гипотеза подтверждается результатами исследований, в которых длительное сжатие в гипертонических условиях приводило к смерти альвеолярных клеток II типа крысы [155], клеток HeLa [156], мозгового вещества почек [89], эпителия проксимального извитого канальца почек [157] и карциномы Эрлиха [158]. В гепатоцитах гипертонические условия вызывали перемещение рецептора смерти CD95 на плазматическую мембрану [159]. Предполагается существование трех механизмов проведения сигнала, связывающего сжатие клетки и апоптоз [145]. В первом случае сжатие клетки активирует ГТФ-связывающий белок Rac и сигнальный путь, задействующий митоген-активируемые протеинкиназы MAPK p38, что влечет за собой фосфорилирование транскрипционного фактора p53 и его перенос в ядро, конечным результатом чего является активация каспазы 3 [160]. Во втором случае сжатие,

вызванное гипертоническими условиями, блокирует активацию рецептора фактора роста тромбоцитов PDGF_{ββ} и зависимую от него активацию протеинкиназ MEKS-ERKS и протеинкиназы B (Akt/ПКВ), что приводит к снижению выживаемости клеток [161]. Третий случай предполагает,

что гиперосмотическое сжатие стимулирует перемещение расположенного внутриклеточно рецептора смерти CD95 на плазматическую мембрану, что влечет активацию каспаз и повышает чувствительность клеток к CD95L-индуцированному апоптозу [159].

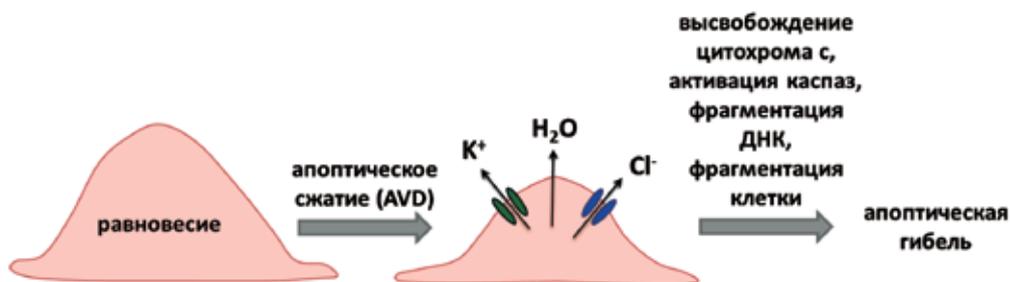


Рис. 5. Схема процессов, происходящих во время апоптоза [154]

Fig. 5. Processes occurring during apoptosis [154]

Нужно отметить наличие случаев, когда PCD может происходить без раннего AVD [162, 163]. Так, например, показано, что гипертоническое сжатие не оказывало влияния на жизнеспособность эпителиальных клеток почек MDCK [164] и клеток линий GH3 и HeLa [165]. Более того, на клетках гладкой мускулатуры, трансфицированных аденовирусом E1A (E1A-VSMC), были продемонстрированы разнонаправленные изменения объема при стимуляции индукторами апоптоза (применение стауроспорина и отсутствие факторов роста) [166]. Исследователи наблюдали увеличение объема клеток перед вызванной отсутствием ростовых факторов апоптотической смертью и сжатие клеток перед апоптозом, стимулированным стауроспорином. Подавление набухания ингибиторами апоптоза уабаином (ингибитор Na⁺/K⁺-АТФазы) и форсколином (активатор аденилатциклазной системы сигнализации) при апоптозе, вызванном отсутствием факторов роста, привело к предположению, что не только сжатие, но и набухание могут быть вовлечены в запуск и процессы апоптоза [166]. Данная гипотеза была опровергнута в экспериментах, где гипоосмотическое набухание, изоосмотическое и гиперосмотическое сжатие клеток E1A-VSMC не вызывали характерных признаков апоптотической гибели (увеличение активности каспазы 3 и разрушение хроматина). Таким образом, результаты исследования показали, что сжатие не является универсальным маркером апоптоза [166].

Взаимосвязь между клеточной гибелью и предшествующими ей изменениями объема также изучалась на клетках эпителия почек *madin-darby canine kidney* (C11-MDCK) [167]. Применение ингибито-

ра Na⁺/K⁺-АТФазы уабаина вызывало набухание клеток вследствие увеличения соотношения $[Na^+]_i/[K^+]_i$ и при длительном воздействии приводило к некрозу клеток C11-MDCK [167]. Сходное увеличение соотношения $[Na^+]_i/[K^+]_i$ наблюдалось при ингибировании Na⁺/K⁺-АТФазы безкальевой средой, однако в этом случае проведенные манипуляции не влияли на выживаемость клеток почек [167]. Для того чтобы установить, являются ли изменения объема причиной разрыва мембраны, исследователи оценивали стимулированное гипотоническими условиями набухание клеток и содержание лактатдегидрогеназы (ЛДГ) во время набухания, выброс которой происходит при разрыве мембраны претерпевающих некроз клеток [167]. Результаты исследований утверждают, что разрушение плазматической мембраны в подвергнутых действию уабаина C11-MDCK клетках не является прямым следствием набухания, стимулированного ингибированием Na⁺, K⁺-АТФазы [167].

Развитие карцином. Характерными чертами эпителиальной ткани являются ее высокая пролиферативная активность и необходимость постоянно регулировать объем, что создает высокий риск вовлечения этого типа клеток в развитие карцином [52]. Действительно, рак эпителиального происхождения составляет около 90% от общего числа злокачественных новообразований [168]. Особенно это характерно для секреторного эпителия различных типов тканей. Примеры включают рак простаты, молочной железы, прямой кишки, легких и бронхов, поджелудочной железы, желудка, матки [168]. В этой связи следует отметить, что в эпителиальных тканях наблюдается изменение уровня экспрессии объем-чув-

ствительных ионных транспортеров и каналов, что используется как маркер канцерогенеза [169].

В здоровом эпителии ионные транспортные системы располагаются в зависимости от их функционального назначения на апикальной или базолатеральной мембране, что создает полярность клеточного монослоя. При начальных стадиях развития рака эпителиальный слой теряет свою организацию, а именно, межклеточные контакты разрушаются, клетки теряют межклеточную адгезию и меняют полярность с апикально-базальной на передне-заднюю, присущую мигрирующим мезенхимальным клеткам (рис. 6). Такое явление известно в литературе как эпите-

лиально-мезенхимальный переход (epithelial-to-mesenchymal transition, EMT) и наиболее полно изучено на примерах аденокарциномы молочной и поджелудочной желез [170, 171]. На данный момент роль и регуляция полярно расположенных ион-транспортных систем во время EMT-перехода не изучена. Известно лишь, что некоторые апикально расположенные каналы и транспортеры перемещаются на задний конец клетки, а расположенные базолатерально перемещаются на передний ее конец [52], что типично для мигрирующих клеток [112]. Предполагается, что дисрегуляция ион-транспортующих систем может быть задействована в процессе EMT [52].

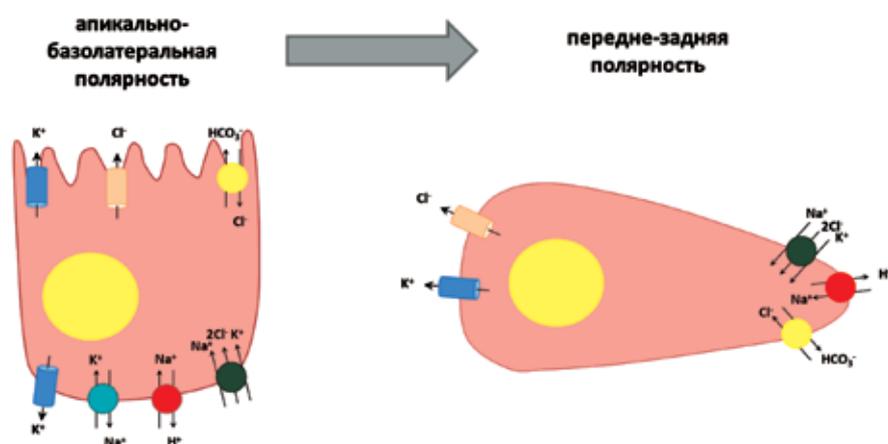


Рис. 6. Эпителиально-мезенхимальный переход, в результате которого клетка теряет апикально-базолатеральную полярность и приобретает передне-заднюю. Ранее апикально расположенные транспортеры перемещаются на задний конец клетки, а базолатеральные каналы – на передний конец клетки. Изображение модифицировано из [52]

Fig. 6. Epithelial-mesenchymal transition, as a result of which the cell loses apical-basolateral polarity and acquires an anterior-posterior one. Previously, the apically placed conveyors move to the posterior end of the cell, and the basolateral channels to the anterior end of the cell. The image was modified from [52]

Химиотерапия на основе проапоптотических соединений (например, цисплатин) – это стандартная процедура при лечении рака, однако ее эффективность строго ограничена развитием устойчивости к противораковому средству. Различные факторы вносят вклад в устойчивость раковых клеток к средствам специфической антибластомной терапии, например, снижение поглощения препарата, ускоренное выведение препарата из организма, удлинение репарации ДНК, нарушение сигнализации, приводящей к апоптозу [172]. S.F. Pedersen et al. [52] утверждают, что дисрегуляция экспрессии или доставки к мембране ион-транспортующих систем приводит к изменениям в регуляции объема и таким образом к увеличению пролиферации раковых клеток и их устойчивости к индукции апоптоза.

В норме клетки сопротивляются апоптотическому сжатию путем активации RVI [173]. В клетках

HeLa, претерпевающих апоптоз, продемонстрирован ослабленный RVI-ответ [174]. Таким образом, увеличенная экспрессия или функциональность ион-транспортных систем, вовлеченных в RVI (NKCC1, NHE1 и рассмотренные выше ионные каналы), может быть причиной развития устойчивости к апоптозу [52]. Клетки яичников китайского хомячка не имеют NHE1, поэтому для них не характерен RVI-ответ, что делает эти клетки более склонными к апоптозу по сравнению с клетками, экспрессирующими NHE1 [175]. На клетках HeLa было продемонстрировано, что гипертонически стимулируемые катионные каналы препятствуют апоптозу, вызванному стауреспорином [174]. При различных типах рака отмечают подавленную экспрессию потенциал-зависимых K^+ -каналов $K_v1.5$. При этом восстановление их экспрессии способствует апоптозу и ингибированию роста опухоли [176].

Уменьшение проницаемости для K^+ и Cl^- вносит вклад в развитие устойчивости к химиотерапии [52, 177]. Так, например, в раковых клетках желудка человека сниженная экспрессия $K_v1.5$ -каналов увеличивает устойчивость клеток к проапоптотическим веществам, в частности к цисплатину [178]. На линиях клеток рака легкого и гортани было показано, что увеличение проницаемости для калия с помощью калиевого ионофора амфотерицина В препятствует развитию устойчивости к цисплатину [179, 180]. Ингибирование объем-чувствительных двупоровых K^+ -каналов ($K_{2p}5.1$) клофилиумом в клетках Эрлиха нарушало апоптоз, стимулированный цисплатином [149].

Уменьшение хлорной проницаемости мембраны было отмечено также в нескольких клеточных моделях мультирезистентности к лекарственным препаратам [52]. Например, дисфункция объем-чувствительных хлорных каналов вносит вклад в развитие устойчивости к цисплатину в клетках аденокарциномы легкого человека [181]. Устойчивость к цисплатину и сниженная активность VRAC-каналов отмечались в мультирезистентной модели клеток Эрлиха и устойчивых к цисплатину клетках эпидермоидной карциномы [149, 182]. Более того, из экспериментов на клетках эпидермоидной карциномы, проведенных E.L. Lee et al. (2007), известно, что восстановление функциональной активности VRAC-каналов приводит к уменьшению устойчивости к цисплатину [182].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотрены основные механизмы регуляции объема клеток и связанные с этим нарушения клеточного гомеостаза применительно к эпителиальной ткани. Показана взаимосвязь изменений объема с такими функциями эпителиальных клеток, как трансэпителиальный транспорт, обеспечивающий секрецию и абсорбцию солей и осмотически связанной воды, пролиферация, миграция и апоптоз. Проанализирована возможность вовлечения объем-чувствительных транспортных систем в развитие карциномы. Дальнейшие исследования в этом направлении приведут к созданию новых инструментов коррекции патологических процессов, ассоциированных с дисрегуляцией объема клеток.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и по-

тенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mongin A.A. and Orlov S.N. Mechanisms of cell volume regulation and possible nature of the cell volume sensor // *Pathophysiology*. 2001; 8 (2): 77–88.
2. Macknight A.D. and Leaf A. Regulation of cellular volume in Membrane Physiology. Springer, 1987: 311–328.
3. Lang, F. et al. Functional significance of cell volume regulatory mechanisms // *Physiological reviews*. 1998; 78 (1): 247–306.
4. Murao H. et al. Cell shrinkage evoked by Ca^{2+} -free solution in rat alveolar type II cells: Ca^{2+} regulation of Na^+-H^+ exchange // *Experimental physiology*. 2005; 90 (2): 203–213.
5. Hosoi K. et al. Terbutaline-induced triphasic changes in volume of rat alveolar type II cells: the role of cAMP // *The Japanese journal of physiology*. 2002; 52 (6): 561–572.
6. Hosoi K. et al., Delayed shrinkage triggered by the Na^+-K^+ pump in terbutaline-stimulated rat alveolar type II cells // *Experimental physiology*. 2004; 89 (4): 373–385.
7. Hoffmann E.K., Lambert I.H. and Pedersen S.F. Physiology of cell volume regulation in vertebrates // *Physiol Rev*. 2009; 89 (1): 193–277.
8. MacLeod R. and Hamilton J. Ca^{2+} /calmodulin kinase II and decreases in intracellular pH are required to activate K^+ channels after substantial swelling in villus epithelial cells // *Journal of Membrane Biology*. 1999; 172 (1): 59–66.
9. Fernández-Fernández J.M. et al. Maxi K^+ channel mediates regulatory volume decrease response in a human bronchial epithelial cell line // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2002; 283 (6): C1705–C1714.
10. Vázquez E., Nobles M. and Valverde M.A. Defective regulatory volume decrease in human cystic fibrosis tracheal cells because of altered regulation of intermediate conductance Ca^{2+} -dependent potassium channels // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001; 98 (9): 5329–5334.
11. Wu X. et al. Regulatory volume decrease by SV40-transformed rabbit corneal epithelial cells requires ryanodine-sensitive Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release // *Journal of Membrane Biology*. 1997; 158 (2): 127–136.
12. Harron S.A. et al. Volume regulation in the human airway epithelial cell line Calu-3 // *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 2009; 87 (5): 337–346.
13. Jentsch T.J. VRACs and other ion channels and transporters in the regulation of cell volume and beyond//

- Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2016; 17 (5): 293–307.
14. Hazama A. and Okada Y. Ca^{2+} sensitivity of volume-regulatory K^+ and Cl^- -channels in cultured human epithelial cells // *The Journal of Physiology*. 1988; 402 (1): 687–702.
 15. Hoffmann E.K., Holm N.B. and Lambert I.H. Functions of volume-sensitive and calcium-activated chloride channels // *IUBMB life*. 2014; 66 (4): 257–267.
 16. Mummery J.L., Killey J. and Linsdell P. Expression of the chloride channel ClC-K in human airway epithelial cells // *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 2005; 83 (12): 1123–1128.
 17. Almaza J. et al. TMEM16 proteins produce volume-regulated chloride currents that are reduced in mice lacking TMEM16A // *Journal of Biological Chemistry*. 2009; 284 (42): 28571–28578.
 18. Xie C. et al. Mechanosensitivity of wild-type and G551D cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) controls regulatory volume decrease in simple epithelia // *The FASEB Journal*. 2016; 30 (4): 1579–1589.
 19. Missan S. et al. Contribution of KCNQ1 to the regulatory volume decrease in the human mammary epithelial cell line MCF-7 // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2007; 293 (3): C1010–C1019.
 20. Lan W.Z., Wang P.Y. and C.E. Hill, Modulation of hepatocellular swelling-activated K^+ currents by phosphoinositide pathway-dependent protein kinase C // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2006; 291 (1): C93–C103.
 21. Dube L., Parent L. and Sauve R. Hypotonic shock activates a maxi K^+ channel in primary cultured proximal tubule cells // *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 1990; 259 (2): F348–F356.
 22. Urbach V. et al. Mechanosensitive calcium entry and mobilization in renal A6 cells // *The Journal of membrane biology*. 1999; 168 (1): 29–37.
 23. Wang J., S. Morishima and Y. Okada. IK channels are involved in the regulatory volume decrease in human epithelial cells // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2003; 284 (1): C77–C84.
 24. Lauf P.K. et al., Apparent intermediate K conductance channel hyposmotic activation in human lens epithelial cells // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2008; 294 (3): C820–C832.
 25. Roman R. et al. Molecular characterization of volume-sensitive SKCa channels in human liver cell lines // *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2002; 282 (1): G116–G122.
 26. Gamba G. Molecular physiology and pathophysiology of electroneutral cation-chloride cotransporters // *Physiological reviews*. 2005; 85 (2): 423–493.
 27. Hebert S.C., Mount D.B. and Gamba G. Molecular physiology of cation-coupled Cl^- cotransport: the SLC12 family // *Pflügers Archiv*. 2004; 447 (5): 580–593.
 28. Mercado A. et al. Functional comparison of the K^+ - Cl^- cotransporters KCC1 and KCC4 // *Journal of Biological Chemistry*. 2000; 275 (39): 30326–30334.
 29. Race J.E. et al. Molecular cloning and functional characterization of KCC3, a new K - Cl cotransporter // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 1999; 277 (6): C1210–C1219.
 30. Cappy-Aponte J.E., Iserovich P. and Reinach P. Characterization of regulatory volume behavior by fluorescence quenching in human corneal epithelial cells // *Journal of Membrane Biology*. 2005; 207 (1): 11–22.
 31. Strange K., Emma F. and P.S. Jackson. Cellular and molecular physiology of volume-sensitive anion channels // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 1996; 270 (3): C711–C730.
 32. Kirk K. and Strange K. Functional properties and physiological roles of organic solute channels // *Annual Review of Physiology*. 1998; 60 (1): 719–739.
 33. Holm J.B., Grygorczyk R. and Lambert I.H. Volume-sensitive release of organic osmolytes in the human lung epithelial cell line A549: role of the 5-lipoxygenase // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2013; 305 (1): C48–C60.
 34. Di Ciano-Oliveira C. et al. Is myosin light-chain phosphorylation a regulatory signal for the osmotic activation of the Na^+ - K^+ - 2Cl^- cotransporter? // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2005; 289 (1): C68–C81.
 35. Russell J.M. Sodium-potassium-chloride cotransport // *Physiological Reviews*. 2000; 80 (1): 211–276.
 36. O'Neill, W.C., Physiological significance of volume-regulatory transporters // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 1999; 276 (5): C995–C1011.
 37. Bookstein C. et al. Characterization of the rat Na^+/H^+ exchanger isoform NHE4 and localization in rat hippocampus // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 1996; 271 (5): C1629–C1638.
 38. Bookstein, C. et al. A unique sodium-hydrogen exchange isoform (NHE-4) of the inner medulla of the rat kidney is induced by hyperosmolarity // *Journal of Biological Chemistry*. 1994; 269: 29704–29704.
 39. Good D.W., Di Mari J.F. and B.A. Watts. Hyposmolality stimulates Na^+/H^+ exchange and HCO_3^- absorption in thick ascending limb via PI 3-kinase // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2000; 279 (5): C1443–C1454.
 40. Soleimani M. et al. Effect of high osmolality on Na^+/H^+ exchange in renal proximal tubule cells // *Journal of Biological Chemistry*. 1994; 269 (22): 15613–15618.
 41. Alexander R.T. et al. Membrane curvature alters the activation kinetics of the epithelial Na^+/H^+ exchanger, NHE3 // *Journal of Biological Chemistr*. 2007; 282 (10): 7376–7384.
 42. Wehner, F. and H. Tinel, Role of Na^+ conductance, Na^+ - H^+ exchange, and Na^+ - K^+ - 2Cl^- symport in the regulatory

- volume increase of rat hepatocytes // *The Journal of Physiology*. 1998; 506 (1): 127–142.
43. Pedersen S. et al. Physiology and pathophysiology of Na⁺/H⁺ exchange and Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransport in the heart, brain, and blood // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2006; 291 (1): R1–R25.
 44. Haberich F., Aziz O. and Nowacki P. Über einen osmorezeptorisch tätigen Mechanismus in der Leber // *Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*. 1965; 285 (1): 73–89.
 45. Beck F.X., Dürge A. and Thurau K. Cellular osmoregulation in renal medulla // *Kidney and Blood Pressure Research*. 1988; 11 (3–5): 174–186.
 46. Bierens J.J. et al. Physiology of drowning: a review // *Physiology*. 2016; 31 (2): 147–166.
 47. De Boer J. et al. The effects of aspirated and swallowed water in drowning // *Anesthesiology*. 1970; 32 (1): 51–59.
 48. Lambert I., Hoffmann E. and Pedersen S. Cell volume regulation: physiology and pathophysiology // *Acta physiologica*. 2008; 194 (4): 255–282.
 49. Burg M.B., Kwon E.D. and Kultz D. Osmotic regulation of gene expression // *The FASEB Journal*. 1996; 10 (14): 1598–1606.
 50. Burg M.B. Molecular basis for osmoregulation of organic osmolytes in renal medullary cells // *Journal of Experimental Zoology Part A: Ecological Genetics and Physiology*. 1994; 268 (2): 171–175.
 51. Beck F. et al. Intra- and extracellular element concentrations of rat renal papilla in antidiuresis // *Kidney international*. 1984; 25 (2): 397–403.
 52. Pedersen S.F., Hoffmann E.K. and I. Novak. Cell volume regulation in epithelial physiology and cancer // *Frontiers in physiology*. 2013. 4: 233.
 53. Shiima-Kinoshita C. et al. β_2 -adrenergic regulation of ciliary beat frequency in rat bronchiolar epithelium: potentiation by isosmotic cell shrinkage // *The Journal of physiology*. 2004; 554 (2): 403–416.
 54. Reuss L. and Cotton C.U. Volume regulation in epithelia: transcellular transport and cross-talk // *Cellular and Molecular Physiology of Cell Volume Regulation*. 1994: 31–47.
 55. Lang F., Messner G. and Rehwald W. Electrophysiology of sodium-coupled transport in proximal renal tubules // *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 1986; 250 (6): F953–F962.
 56. Harvey B.J. Crosstalk and epithelial ion transport. Current opinion in nephrology and hypertension. 1994; 3 (5): 523–528.
 57. Schultz S. and Dubinsky W. Sodium absorption, volume control and potassium channels: in tribute to a great biologist // *Journal of Membrane Biology*. 2001; 184 (3): 255–261.
 58. Furlong T.J. and Spring K.R. Mechanisms underlying volume regulatory decrease by *Necturus* gallbladder epithelium // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 1990; 258 (6): C1016–C1024.
 59. Breton S. et al. Cell volume increases of physiologic amplitude activate basolateral K and Cl conductances in the rabbit proximal convoluted tubule // *Journal of the American Society of Nephrology*. 1996; 7 (10): 2072–2087.
 60. Bachmann O. et al. Basolateral ion transporters involved in colonic epithelial electrolyte absorption anion secretion and cellular homeostasis // *Acta physiologica*. 2011; 201(1): 33–46.
 61. Verkman A., Song Y. and Thiagarajah J.R. Role of airway surface liquid and submucosal glands in cystic fibrosis lung disease // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2003; 284 (1): C2–C15.
 62. Greger R. et al. The Na⁺ 2Cl⁻-K⁺ cotransporter in the rectal gland of *Squalus acanthias* is activated by cell shrinkage // *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*. 1999; 438 (2): 165–176.
 63. Foskett J.K., Wong M.M. and Robertson M.A. Isosmotic modulation of cell volume and intracellular ion activities during stimulation of single exocrine cells // *Journal of Experimental Zoology Part A: Ecological Genetics and Physiology*. 1994; 268 (2): 104–110.
 64. Wangemann P. Comparison of ion transport mechanisms between vestibular dark cells and strial marginal cells // *Hearing research*. 1995; 90 (1): 149–157.
 65. Dissing S. et al. Inhibitory effects of amitriptyline on the stimulation-induced Ca²⁺ increase in parotid acini // *European journal of pharmacology*. 1990; 177 (1–2): 43–54.
 66. Sun A.M. and Hebert S.C. Volume regulation in renal medullary nephron segments // *Cellular and Molecular Physiology of Cell Volume Regulation*, 1993: 49.
 67. Ussing H. and Eskesen K. Mechanism of isotonic water transport in glands // *Acta Physiologica*. 1989; 136 (3): 443–454.
 68. Hoffmann E.K. and Ussing H.H. Membrane mechanisms in volume regulation in vertebrate cells and epithelia in *Membrane transport in biology*. Springer, 1992: 317–399.
 69. Nedergaard S., Larsen E.H. and Ussing H.H. Sodium recirculation and isotonic transport in toad small intestine // *The Journal of membrane biology*. 1999; 168 (3): 241–251.
 70. Larsen E.H. and Mølbjerg N. Na⁺ recirculation and isosmotic transport // *The Journal of membrane biology*. 2006; 212 (1): 1–15.
 71. Larsen E.H., Smørens J.B. and Smørens J.N. Analysis of the sodium recirculation theory of solute-coupled water transport in small intestine // *The Journal of physiology*. 2002; 542 (1): 33–50.
 72. Wehner F. et al. Cell volume regulation: osmolytes, osmolyte transport, and signal transduction, in *Reviews of physiology, biochemistry and pharmacology*. Springer, 2003: 80.
 73. Haussinger D. et al. Involvement of microtubules in the swelling-induced stimulation of transcellular taurocholate transport in perfused rat liver // *Biochemical Journal*. 1993; 291 (2): 355–360.

74. Wettstein M., Noe B. and Hüssinger D. Metabolism of cysteinyl leukotrienes in the perfused rat liver: the influence of endotoxin pretreatment and the cellular hydration state // *Hepatology*. 1995; 22 (1): 235–240.
75. Gillin A.G., Star R.A. and Sands J.M. Osmolarity-stimulated urea transport in rat terminal IMCD: role of intracellular calcium // *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 1993; 265 (2): F272–F277.
76. Green R.B. et al. Hyperosmolality inhibits sodium absorption and chloride secretion in mIMCD-K2 cells // *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 1996; 271 (6): F1248–F1254.
77. Nakahari T. et al. Osmotic flow transients during acetylcholine stimulation in the perfused rat submandibular gland // *Experimental physiology*. 1997; 82 (1): 55–70.
78. Gao Y. and Vanhoutte P.M. Hypotonic solutions induce epithelium-dependent relaxation of isolated canine bronchi // *Lung*. 1992; 170 (6): p. 339–347.
79. Lang F. et al. Ion channels and cell volume in regulation of cell proliferation and apoptotic cell death, in Mechanisms and Significance of Cell Volume Regulation. Karger Publishers, 2006: 142–160.
80. Needham D. Possible role of cell cycle-dependent morphology, geometry, and mechanical properties in tumor cell metastasis // *Cell Biochemistry and Biophysics*. 1991; 18 (2): 99–121. H.
81. Takahashi A., Yamaguchi H. and Miyamoto. Change in K^+ current of HeLa cells with progression of the cell cycle studied by patch-clamp technique // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 1993; 265 (2): 328–336.
82. Ritter M. and Wüßl E. Modification of cellular ion transport by the Ha-ras oncogene: Steps towards malignant transformation // *Cellular Physiology and Biochemistry*. 1996; 6 (5): 245–270.
83. Bianchini L. and Grinstein S. Regulation of volume-modulating ion transport systems by growth promoters, in Advances in comparative and environmental physiology. Springer, 1993: 249–277.
84. Palfrey H.C. and O'Donnell M.E. Characteristics and regulation of the Na/K/2Cl cotransporter // *Cellular Physiology and Biochemistry*. 1992; 2 (6): 293–307.
85. Dubois J.-M. and Rouzaire-Dubois B. The influence of cell volume changes on tumour cell proliferation // *European Biophysics Journal*. 2004; 33 (3): 227–232.
86. Rouzaire-Dubois B., O'regan S. and Dubois J.M. Cell size-dependent and independent proliferation of rodent neuroblastoma x glioma cells // *Journal of cellular physiology*. 2005; 203 (1): 243–250.
87. Burg M.B. Response of renal inner medullary epithelial cells to osmotic stress // *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*. 2002; 133 (3): 661–666.
88. Lang F. et al. Cell volume in the regulation of cell proliferation and apoptotic cell death // *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2000; 10 (5-6): 417–428.
89. Michea L. et al. Cell cycle delay and apoptosis are induced by high salt and urea in renal medullary cells // *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2000; 278 (2): F209–F218.
90. Klausen T.K. et al. Monovalent ions control proliferation of Ehrlich Lettre ascites cells // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2010; 299 (3): C714–C725.
91. Schreiber R. Ca^{2+} signaling, intracellular pH and cell volume in cell proliferation // *The Journal of membrane biology*. 2005; 205 (3): 129.
92. Wöll E. et al. The role of calcium in cell shrinkage and intracellular alkalization by bradykinin in Ha-ras oncogene expressing cells // *FEBS letters*. 1993; 322 (3): 261–265.
93. Wang Z. Roles of K^+ channels in regulating tumour cell proliferation and apoptosis // *Pflügers Archiv*. 2004; 448 (3): 274–286.
94. Wang S. et al. Evidence for an early G1 ionic event necessary for cell cycle progression and survival in the MCF-7 human breast carcinoma cell line // *Journal of cellular physiology*. 1998; 176 (3): 456–464.
95. Felipe A. et al. Potassium channels: new targets in cancer therapy // *Cancer detection and prevention*. 2006; 30 (4): 375–385.
96. Patel A.J. and Lazdunski M. The 2P-domain K^+ channels: role in apoptosis and tumorigenesis // *Pflügers Archiv*. 2004; 448 (3): 261–273.
97. Voloshyna I. et al. TREK-1 is a novel molecular target in prostate cancer // *Cancer research*. 2008; 68 (4): 1197–1203.
98. Pardo L.A. et al. Approaches targeting Kv10. 1 open a novel window for cancer diagnosis and therapy // *Current medicinal chemistry*. 2012; 19 (5): 675–682.
99. Gyme-Varela D. et al. Monoclonal antibody blockade of the human Eag1 potassium channel function exerts antitumor activity // *Cancer Research*. 2007; 67 (15): 7343–7349.
100. Jäger H. et al. Blockage of intermediate-conductance Ca^{2+} -activated K^+ channels inhibit human pancreatic cancer cell growth in vitro // *Molecular pharmacology*. 2004; 65 (3): 630–638.
101. Chen L. et al. Roles of volume-activated Cl^- currents and regulatory volume decrease in the cell cycle and proliferation in nasopharyngeal carcinoma cells // *Cell proliferation*. 2007; 40 (2): 253–267.
102. Varela D. et al. NAD (P) H oxidase-derived H_2O_2 signals chloride channel activation in cell volume regulation and cell proliferation // *Journal of Biological Chemistry*. 2004; 279 (14): 13301–13304.
103. Wang L., Chen L. and Jacob T. CIC-3 expression in the cell cycle of nasopharyngeal carcinoma cells // *Sheng li xue bao: [Acta physiologica Sinica]*. 2004; 56 (2): 230–236.
104. Liu W. et al. Inhibition of Ca^{2+} -activated Cl^- channel ANO1/TMEM16A expression suppresses tumor growth and invasiveness in human prostate carcinoma // *Cancer letters*. 2012; 326 (1): 41–51.

105. Duvvuri U. et al. TMEM16A induces MAPK and contributes directly to tumorigenesis and cancer progression // *Cancer research*. 2012; 72 (13): 3270–3281.
106. Britschgi A. et al. Calcium-activated chloride channel ANO1 promotes breast cancer progression by activating EGFR and CAMK signaling // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013; 110 (11): E1026–E1034.
107. Kunzelmann K. Ion channels in regulated cell death // *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2016; 73 (11–12): 2387–2403.
108. Blikslager A.T. et al. Restoration of barrier function in injured intestinal mucosa // *Physiological reviews*. 2007; 87 (2): 545–564.
109. Dignass A.U. Mechanisms and modulation of intestinal epithelial repair // *Inflammatory bowel diseases*. 2001; 7 (1): 68–77.
110. Lohela M. and Werb Z. Intravital imaging of stromal cell dynamics in tumors // *Current opinion in genetics & development*. 2010; 20 (1): 72–78.
111. Schwab A. and Stock C. Ion channels and transporters in tumour cell migration and invasion // *Phil. Trans. R. Soc. B*. 2014; 369 (1638): 20130102.
112. Schwab A. et al. Role of ion channels and transporters in cell migration // *Physiological reviews*. 2012; 92 (4): 1865–1913.
113. Cooper J.A. The role of actin polymerization in cell motility // *Annual Review of Physiology*. 1991; 53 (1): 585–605.
114. Stossel T.P. On the crawling of animal cells // *Science - New York then Washington*. 1993; 260: 1086–1086.
115. Jakab M. and Ritter M. Cell volume regulatory ion transport in the regulation of cell migration, in Mechanisms and Significance of Cell Volume Regulation // *Karger Publishers*. 2006; 161–180.
116. Schwab A. et al. Migration of transformed renal epithelial cells is regulated by K⁺ channel modulation of actin cytoskeleton and cell volume // *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*. 1999; 438 (3): 330–337.
117. Ridley A.J. et al. Cell migration: integrating signals from front to back // *Science*. 2003; 302 (5651): 1704–1709.
118. Chiang Y. et al. EGF upregulates Na⁺/H⁺ exchanger NHE1 by post-translational regulation that is important for cervical cancer cell invasiveness // *Journal of cellular physiology*. 2008; 214 (3): 810–819.
119. Lauritzen G. et al. The Na⁺/H⁺ exchanger NHE1, but not the Na⁺, cotransporter NBCn1, regulates motility of MCF7 breast cancer cells expressing constitutively active ErbB2 // *Cancer letters*. 2012; 317 (2): 172–183.
120. Lagana A. et al. Regulation of the formation of tumor cell pseudopodia by the Na⁺/H⁺ exchanger NHE1 // *Journal of cell science*. 2000; 113 (20): 3649–3662.
121. Stock C. et al. pH nanoenvironment at the surface of single melanoma cells // *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2007; 20 (5): 679–686.
122. Ritter M. et al. Effect of inhibitors of Na⁺/H⁺-exchange and gastric H⁺/K⁺ ATPase on cell volume, intracellular pH and migration of human polymorphonuclear leucocytes // *British journal of pharmacology*. 1998; 124 (4): 627–638.
123. Haas B.R. and Sontheimer H. Inhibition of the sodium-potassium-chloride cotransporter isoform-1 reduces glioma invasion // *Cancer research*. 2010; 70 (13): 5597–5606.
124. Schwab A. et al. Oscillating activity of a Ca²⁺-sensitive K⁺ channel. A prerequisite for migration of transformed Madin-Darby canine kidney focus cells // *Journal of Clinical Investigation*. 1994; 93 (4): 1631.
125. Ransom C.B., O'Neal J.T. and Sontheimer H. Volume-activated chloride currents contribute to the resting conductance and invasive migration of human glioma cells // *Journal of Neuroscience*. 2001; 21 (19): 7674–7683.
126. Soroceanu L., Manning T.J. and Sontheimer H. Modulation of glioma cell migration and invasion using Cl⁻ and K⁺ ion channel blockers // *Journal of Neuroscience*. 1999; 19 (14): 5942–5954.
127. Mao J. et al. Blockage of volume-activated chloride channels inhibits migration of nasopharyngeal carcinoma cells // *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2007; 19 (5–6): 249–258.
128. Chen Y.-F. et al. Motor Protein-Dependent Membrane Trafficking of KCl Cotransporter-4 Is Important for Cancer Cell Invasion // *Cancer research*. 2009; 69 (22): 8585–8593.
129. Rao J.N. et al. Activation of K⁺ channels and increased migration of differentiated intestinal epithelial cells after wounding // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2002; 282 (4): C885–C898.
130. Shin V.Y. et al. Nicotine suppresses gastric wound repair via the inhibition of polyamine and K⁺ channel expression // *European journal of pharmacology*. 2002; 444 (1): 115–121.
131. Trinh N.T.N. et al. EGF and K⁺ channel activity control normal and cystic fibrosis bronchial epithelia repair // *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2008; 295 (5): L866–L880.
132. Potier M. et al. Altered SK3/KCa2.3-mediated migration in adenomatous polyposis coli (Apc) mutated mouse colon epithelial cells // *Biochemical and biophysical research communications*. 2010; 397 (1): 42–47.
133. Yang H. et al. Epidermal growth factor receptor transactivation by the cannabinoid receptor (CB1) and transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) induces differential responses in corneal epithelial cells // *Experimental eye research*. 2010; 91 (3): 462–471.
134. Waning J. et al. A novel function of capsaicin-sensitive TRPV1 channels: involvement in cell migration // *Cell calcium*. 2007; 42 (1): 17–25.
135. Hu J. and Verkman A. Increased migration and metastatic potential of tumor cells expressing aquaporin

- water channels // *The FASEB Journal*. 2006; 20 (11): 1892–1894.
136. Loitto V.M., Karlsson T. and Magnusson K.E. Water flux in cell motility: expanding the mechanisms of membrane protrusion // *Cell motility and the cytoskeleton*. 2009; 66 (5): 237–247.
 137. Verkman A.S. Aquaporins at a glance // *J. Cell. Sci.* 2011; 124 (13): 2107–2112.
 138. Hara-Chikuma M. and Verkman A. Aquaporin-1 facilitates epithelial cell migration in kidney proximal tubule // *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006; 17 (1): 39–45.
 139. Levin M.H. and Verkman A. Aquaporin-3-dependent cell migration and proliferation during corneal re-epithelialization // *Investigative ophthalmology & visual science*. 2006; 47 (10): 4365–4372.
 140. Hayashi S. et al. Involvement of aquaporin-1 in gastric epithelial cell migration during wound repair // *Biochemical and biophysical research communications*. 2009; 386 (3): 483–487.
 141. Ruiz-Ederra J. and Verkman A. Aquaporin-1-facilitated keratocyte migration in cell culture and in vivo corneal wound healing models // *Experimental eye research*. 2009; 89 (2): 159–165.
 142. Chen Z. et al. Impaired migration and cell volume regulation in aquaporin 5-deficient SPC-A1 cells // *Respiratory physiology & neurobiology*. 2011; 176 (3): 10–117.
 143. Saadoun S. et al. Involvement of aquaporin-4 in astroglial cell migration and glial scar formation // *Journal of cell science*. 2005; 118 (24): 5691–5698.
 144. Chemaly A. et al. VSOP/Hv1 proton channels sustain calcium entry, neutrophil migration, and superoxide production by limiting cell depolarization and acidification // *Journal of Experimental Medicine*. 2010; 207 (1): 129–139.
 145. Lang F. and Hoffmann E.K. Role of ion transport in control of apoptotic cell death // *Comprehensive Physiology*. 2012;
 146. Pasantes-Morales H. Channels and volume changes in the life and death of the cell // *Molecular pharmacology*. 2016; 90 (3): 358–370.
 147. Trump B. and Berezsky I. Calcium-mediated cell injury and cell death // *The FASEB Journal*. 1995; 9 (2): p. 219–228.
 148. Lehen'kyi V.Y. et al. Ion channels and transporters in cancer. 5. Ion channels in control of cancer and cell apoptosis // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2011; 301 (6): C1281–C1289.
 149. Poulsen K.A. et al. Deregulation of apoptotic volume decrease and ionic movements in multidrug-resistant tumor cells: role of chloride channels // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2010; 298 (1): C14–C25.
 150. Porcelli A. et al. Apoptosis induced by staurosporine in ECV304 cells requires cell shrinkage and upregulation of Cl⁻ conductance // *Cell Death & Differentiation*. 2004; 11 (6): 655–662.
 151. Ise T. et al. Roles of volume-sensitive Cl⁻ channel in cisplatin-induced apoptosis in human epidermoid cancer cells // *The Journal of membrane biology*. 2005; 205 (3): 139–145.
 152. Bortner C.D. and Cidlowski J.A. Ion channels and apoptosis in cancer // *Phil. Trans. R. Soc. B*. 2014; 369 (1638): 20130104.
 153. Okada Y. et al. Receptor-mediated control of regulatory volume decrease (RVD) and apoptotic volume decrease (AVD) // *The Journal of physiology*. 2001; 532 (1): 3–16.
 154. Okada Y. and Maeno E. Apoptosis, cell volume regulation and volume-regulatory chloride channels // *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*. 2001; 130 (3): 377–383.
 155. Edwards Y.S. et al. Osmotic stress induces both secretion and apoptosis in rat alveolar type II cells // *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 1998; 275 (4): L670–L678.
 156. Maeno E. et al. Normotonic cell shrinkage because of disordered volume regulation is an early prerequisite to apoptosis // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000; 97 (17): 9487–9492.
 157. Terada Y. et al. Hyperosmolality activates Akt and regulates apoptosis in renal tubular cells // *Kidney international*. 2001; 60 (2): 553–567.
 158. Pedersen S.F. et al. The Na⁺/H⁺ exchanger, NHE1, differentially regulates mitogen-activated protein kinase subfamilies after osmotic shrinkage in Ehrlich Lettre Ascites cells // *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2007; 20 (6): 735–750.
 159. Reinehr R., Schliess F. and Hüssinger D. Hyperosmolarity and CD95L trigger CD95/EGF receptor association and tyrosine phosphorylation of CD95 as prerequisites for CD95 membrane trafficking and DISC formation // *The FASEB Journal*. 2003; 17 (6): 731–733.
 160. Friis M.B. et al. Cell shrinkage as a signal to apoptosis in NIH 3T3 fibroblasts // *The Journal of physiology*. 2005; 567 (2): 427–443.
 161. Nielsen M.-B., Christensen S.T. and Hoffmann E.K. Effects of osmotic stress on the activity of MAPKs and PDGFR- β -mediated signal transduction in NIH-3T3 fibroblasts // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2008; 294 (4): C1046–C1055.
 162. Bortner C.D. and Cidlowski J.A. Uncoupling cell shrinkage from apoptosis reveals that Na⁺ influx is required for volume loss during programmed cell death // *Journal of Biological Chemistry*. 2003; 278 (40): 39176–39184.
 163. Franco R., Bortner C. and Cidlowski J. Potential roles of electrogenic ion transport and plasma membrane depolarization in apoptosis // *The Journal of membrane biology*. 2006; 209 (1): 43–58.

164. Orlov S. et al. Apoptosis in serum-deprived vascular smooth muscle cells: evidence for cell volume-independent mechanism // *Apoptosis*. 2004; 9 (1): 55–66.
165. Bortner C.D. and Cidlowski J.A. Absence of volume regulatory mechanisms contributes to the rapid activation of apoptosis in thymocytes // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 1996; 271 (3): C950–C961.
166. Platonova A. et al. Swelling rather than shrinkage precedes apoptosis in serum-deprived vascular smooth muscle cells // *Apoptosis*. 2012; 17 (5): 429–438.
167. Platonova A. et al. The death of ouabain-treated renal epithelial C11-MDCK cells is not mediated by swelling-induced plasma membrane rupture // *J. Membr Biol*. 2011; 241 (3): 145–154.
168. Siegel R., Naishadham D. and Jemal A. Cancer statistics, 2013 // *CA: a cancer journal for clinicians*. 2013; 63 (1): 11–30.
169. Prevarskaya N., Skryma R. and Shuba Y. Ion channels and the hallmarks of cancer // *Trends in molecular medicine*. 2010; 16 (3): 107–121.
170. Feroni C. et al. Epithelial–mesenchymal transition and breast cancer: Role, molecular mechanisms and clinical impact // *Cancer treatment reviews*. 2012; 38 (6): 689–697.
171. Rhim A.D. et al. EMT and dissemination precede pancreatic tumor formation // *Cell*. 2012; 148 (1): 349–361.
172. Krishna R. and Mayer L.D. Multidrug resistance (MDR) in cancer: mechanisms, reversal using modulators of MDR and the role of MDR modulators in influencing the pharmacokinetics of anticancer drugs // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2000; 11 (4): 265–283.
173. Maeno E., Takahashi N. and Okada Y. Dysfunction of regulatory volume increase is a key component of apoptosis // *FEBS letters*. 2006; 580 (27): 6513–6517.
174. Numata T. et al. Hypertonicity-induced cation channels rescue cells from staurosporine-elicited apoptosis // *Apoptosis*. 2008; 13 (7): 895.
175. Rotin D. and Grinstein S. Impaired cell volume regulation in Na (+)-H⁺ exchange-deficient mutants // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 1989; 257 (6): C1158–C1165.
176. Bonnet S. et al. A mitochondria-K⁺ channel axis is suppressed in cancer and its normalization promotes apoptosis and inhibits cancer growth // *Cancer cell*. 2007; 11 (1): 37–51.
177. Hoffmann E.K. and Lambert I.H. Ion channels and transporters in the development of drug resistance in cancer cells // *Phil. Trans. R. Soc. B*. 2014; 369 (1638): 20130109.
178. Han Y. et al. Detection of potassium currents and regulation of multidrug resistance by potassium channels in human gastric cancer cells // *Cell biology international*. 2007; 31 (7): 741–747.
179. Morikage T. et al. Modulation of cisplatin sensitivity and accumulation by amphotericin B in cisplatin-resistant human lung cancer cell lines // *Cancer research*. 1993; (14): 3302–3307.
180. Beketic-Oreskovic L. and Osmak M. Modulation of resistance to cisplatin by amphotericin B and aphidicolin in human larynx carcinoma cells // *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 1995; 35 (4): 327–333.
181. Min X.-j. et al. Dysfunction of volume-sensitive chloride channels contributes to cisplatin resistance in human lung adenocarcinoma cells // *Experimental Biology and Medicine*. 2011; 236 (4): 483–491.
182. Lee E.L. et al. Impaired activity of volume-sensitive Cl⁻ channel is involved in cisplatin resistance of cancer cells // *Journal of cellular physiology*. 2007; 211 (2): 513–521.
183. Mongin A.A. and Orlov S.N. MECHANISMS OF CELL VOLUME REGULATION // *Physiology and Maintenance-Volume I: General Physiology*. 2009; 1: 130.

Поступила в редакцию 07.07.2017

Утверждена к печати 08.11.2017

Пономарчук О.О., биологический факультет, МГУ имени М.В. Ломоносова, г. Москва; научно-исследовательский центр Монреальского университета, г. Монреаль, Канада.

Максимов Г.В., биологический факультет, МГУ имени М.В. Ломоносова, г. Москва.

Орлов Сергей Николаевич, д-р мед. наук, профессор, биологический факультет, МГУ имени М.В. Ломоносова, г. Москва.

(✉) Орлов Сергей Николаевич, e-mail: sergeiorlov@yandex.ru.

УДК 577.121:616-018.7-092.18

DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-42-60

For citation: Ponomarchuk O.O., Maximov G.V., Orlov S.N. The regulation of epithelial cells volume in norm and pathology. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (4): 42–60.

Ponomarchuk O.O.^{1,2}, Maximov G.V.¹, Orlov S.N.¹

¹ *M.V. Lomonosov Moscow State University
1/12, Leninskie Gory, 119991, Moscow, Russian Federation*

² *Centre de Recherche, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM)
900, Tour Viger, rue St-Denis, Montreal, Quebec, H2X 0A9, Canada*

The regulation of epithelial cells volume in norm and pathology

ABSTRACT

The ability to regulate volume in response to changes in intracellular and extracellular osmolarity is one of the fundamental cell functions. Cell volume changes stimulate a variety of intracellular signaling cascades that activate protective and adaptive mechanisms. In general, the regulation of volume occurs due to the transport of osmolytes, which results in the restoration of the intracellular water volume and the normalization of cellular functions. In this review we focused on the physiological significance of regulatory volume decrease (RVD) and regulatory volume increase (RVI) in response to fluctuations of extra- and intracellular osmolarity in the context of epithelial cells.

Key words: volume regulation, epithelial cells, proliferation, migration, carcinogenesis.

Received July 07.2017

Accepted November 08.2017

Ponomarchuk O.O., Faculty of Biology, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation; CRCHUM, Montreal, Canada.

Maximov G.V., Faculty of Biology, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation.

Orlov Sergei N., DM, Professor, Faculty of Biology, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation.

(✉) Orlov Sergei N., e-mail: sergeiorlov@yandex.ru.