

Н.В. Низяева, А.И. Щёголев, М.В. Марей, Г.Т. Сухих

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Москва, Российская Федерация

Интерстициальные пейсмейкерные клетки

Представлены данные литературы об интерстициальных клетках Кахаля (син. телоциты, интерстициальные пейсмейкерные клетки, ИПК). Впервые эти клетки были описаны С.Р. Кахалем в мышечном слое стенки кишки в 1893 г. В настоящее время они обнаружены во всех отделах желудочно-кишечного тракта от нижней трети пищевода до прямой кишки, а также в мочевых и желчных путях, предстательной железе, печени, стенках артерий и лимфатических сосудов, фаллопиевых трубах, миометрии, молочной железе. Их характерными ультраструктурными признаками являются вытянутая веретеновидная форма, длина от 40 до 100 мкм, толщина 0,2–0,5 мкм, наличие 2–5 отростков. Длина отростков колеблется от нескольких десятков до сотни мкм, часть из них имеет вторичное и третичное ветвление, образуя трехмерную сеть. За счет спонтанной электрической (пейсмейкерной) активности ИПК обуславливают сокращение гладкомышечных клеток. В зависимости от локализации ИПК имеют различные морфологические и ультраструктурные характеристики. Характерными иммуногистохимическими маркерами являются CD117, CD34, S100, виментин. Посредством влияния на соответствующие рецепторы ИПК отвечают на воздействия ацетилхолина, норадреналина, эстрогена, прогестерона, оксида азота. ИПК также взаимодействуют с лимфоцитами, базофилами, эозинофилами, нейтрофилами, тучными и дендритными клетками. Грозной патологией этих клеток является развитие т.н. гастроинтестинальных стромальных опухолей.

Ключевые слова: интерстициальная пейсмейкерная клетка, клетка Кахаля, телоцит, гастроинтестинальные стромальные опухоли. (Вестник РАМН. 2014; 7–8: 17–24)

Введение

В 1893 г. нейрогистолог Сантьяго Рамон-и-Кахаль (S. Ramon-y-Cajal) описал клетки, расположенные в мышечной стенке желудочно-кишечного тракта, являющиеся особыми элементами интрамуральных нервных сплетений и регулирующие моторику желудочно-кишечного тракта. Они были локализованы в интерстиции между нервными окончаниями и гладкомышечными клетками и внешне похожи на нервные клетки, окрашивались метиленовым синим и толуидиновым синим без эффекта метакромазии, а также имели положительную реакцию при импрегнации серебром, свойственную нервным клеткам [1]. По причине этого Рамон-и-Кахаль назвал их «интерстициальными нейронами».

Однако только в 1977–1982 гг. M.S. Faussonne-Pellegrini и L. Thuneberg, используя данные электронной микроскопии, независимо друг от друга пришли к выводу, что вышеуказанные «интерстициальные нейроны» не имеют отношения к нервной ткани, а являются производными мезенхимы [2, 3]. Кроме того, на основании данных электрофизиологических исследований были получены

доказательства их пейсмейкерной активности, т.е. способности самостоятельно генерировать электрический импульс, что способствовало выяснению их роли в механизмах сокращения гладкомышечных клеток [2, 3].

Первоначально за интерстициальными нейронами стенки кишки закрепилось имя Кахаля как ученого, впервые их описавшего. Позднее аналогичные клетки веретенообразной формы с длинными отростками были найдены во всех отделах желудочно-кишечного тракта от нижней трети пищевода до прямой кишки [4–6], а также в мочевых путях, мочевом пузыре, мочеточниках [7], предстательной железе [8], в области портальных трактов печени [9], желчном пузыре и желчных протоках [10–12], в стенках артерий [13–15] и лимфатических сосудов [16], фаллопиевых трубах [17, 18], миометрии [18–20], молочной железе [21] и даже в плаценте [22].

Номенклатура и классификация

Характерной особенностью этих клеток является их локализация. Они располагаются рядом с нервными

17

N.V. Nizyaeva, A.I. Shchegolev, M.V. Marey, G.T. Sukhikh

V.I. Kulakov Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

Interstitial Pacemaker Cells

This article is devoted to interstitial Cajal cells (syn. telocytes, interstitial pacemaker cells, IPC). First those cells were discovered by C.R. Cajal in the muscle coat of the gut in 1893. Nowadays they have revealed in all parts of digestive systems (from esophagus to rectum), urinary and biliary tracts, prostate, liver, the walls of arteries and lymphatics, as well Fallopiian tube, myometrium, mammary glands. Characteristic ultrastructural features are elongated spindle shape, length from 40 to 100 μm, the thickness of 0.2–0.5 μm, the presence of 2–5 processes. Length of them ranging from tens to hundreds of micrometers, some of them have secondary and tertiary branching, forming a three-dimensional network. IPC having spontaneous electrical (pacemaker) activity are cause to contraction of smooth muscle cells. Depending on the location of IPC have different morphological and ultrastructural characteristics. Characteristic immunohistochemical markers are CD117, CD34, S100, vimentin. IPC replay to acetylcholine, norepinephrine, estrogen, progesterone, and nitric oxide by influence of corresponding receptors. IPC have specific gap junctions with lymphocytes, basophiles, eosinophils, neutrophils, mast cells and dendritic cells. Grave pathology of those cells are forming gastrointestinal stromal tumors.

Key words: interstitial pacemaker cell, Cajal cell, telocyte, gastrointestinal stromal tumors.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 7–8: 17–24)

сплетениями, около нервных окончаний (чаще безмиелиновых), вокруг сосудов, контактируя при этом своими длинными отростками с гладкомышечными, а также нервными клетками и их отростками [23]. При помощи электронного микроскопа установлены отличительные признаки клеток Кахала: вытянутая веретеновидная форма, длина от 40 до 100 мкм, толщина 0,2–0,5 мкм, наличие от 2 до 5 отростков. Длина отростков колеблется от нескольких десятков до сотни мкм, часть из них имеет вторичное и третичное ветвление, образуя трехмерную сеть. Кроме того, отростки имеют особое строение и содержат в своем составе специфические тонкие фибриллоподобные сегменты и расширенные цистерноподобные участки, названные подомами (от греч. *podom* — утолщенные выпячивания). В последних обнаруживают митохондрии, кавеолы, эндоплазматический ретикулум, а также специфические кальцийаккумулирующие везикулы.

На основании результатов морфологических исследований Т. Комуго [23] выделено несколько морфологических вариантов в популяции клеток желудочно-кишечного тракта. В основу его классификации легли ультрамикроскопические особенности строения указанных клеток в сравнении с фибробластами и гладкомышечными клетками (лейомиоцитами), на основании чего он подразделил их на 2 группы: клетки Кахала, или ICC (от англ. *interstitial Cajal cells* — интерстициальные клетки Кахала), и фибробластоподобные клетки. Фибробластоподобные клетки отнесены в отдельную группу, т.к. имеют

ряд выраженных морфологических отличий: присутствие хорошо развитой гранулярной эндоплазматической сети, малое число митохондрий, отсутствие базальной мембраны и кавеол (табл. 1) [5].

В свою очередь ICC подразделяют на 3 типа. К типу I относят ICC с наименее выраженным сходством с лейомиоцитами; к типу III — ICC с наиболее выраженным сходством с лейомиоцитами. Тип II — промежуточный, представлен ICC, имеющими признаки клеток типа I и III (см. табл. 1) [5]. По иммуногистохимическим характеристикам ICC позитивны для *c-kit* (CD117), в то время как фибробластоподобные клетки отличаются негативной реакцией. Считается, что ИПК каждого органа имеет свои особенности (табл. 2) [23].

Следует отметить, что выделенные Т. Комуго фибробластоподобные клетки другие исследователи называют клетками со свойствами клеток Кахала [24]. При этом ряд авторов [20] считает, что все ICC, расположенные за пределами желудочно-кишечного тракта, относятся к группе ICLC. Электронно-микроскопические особенности этого типа клеток приведены в табл. 3 [18].

В свою очередь в зависимости от локализации в стенке желудочно-кишечного тракта выделяют следующие виды ICC и ICLC [23]. Это клетки, расположенные:

- в субмукозном слое (они локализуются в основном в стенке поперечно-ободочной кишки и пилорического отдела желудка);

Таблица 1. Цитологические и ультраструктурные черты трех типов ICC в сравнении с фибробластоподобными клетками [23]

Клетки	c-kit	БП	КВ	ПК	ПФ	МИТ	НКТ	ГЭР	Локализация
ICC типа I	++	–	±	++	++	++	++	+	ICC-AP
ICC типа II	++	±	++	++	++	++	++	+	ICC-AP ICC-CM
ICC типа III	++	++	++	++	++	++	++	+	ICC-DMP ICC-SMP ICC-AP
FL	–	–	–	+	+	+	+	++	FL-AP FL-SMP FL-CM

Примечание. FL — фибробластоподобные клетки; c-kit — c-kit-позитивное иммуногистохимическое окрашивание; БП — базальная пластинка; КВ — кавеолы; ПК — плотные контакты; ПФ — промежуточные филаменты; МИТ — митохондрии; НКТ — близкое расположение к нервным клеткам; ГЭР — гранулярный эндоплазматический ретикулум; ICC-AP — ICC Ауэрбахова сплетения; ICC-CM — ICC, окружающие циркулярные волокна; ICC-SMP — ICC субмышечного сплетения, лежащие субсерозно; ICC-DMP — ICC глубокого межмышечного сплетения; FL-AP, FL-DMP, FL-CM — фибробластоподобные клетки с локализацией в ауэрбаховом, глубоком межмышечном сплетении, а также связанные с циркулярными мышечными волокнами.

Таблица 2. Ультрамикроскопические отличия интерстициальных пейсмейкерных клеток разных органов

Орган	Ультраструктурные компоненты ICC/ICLC								Межклеточные контакты				
	КВ	БП	ГЭР	АЭР	МИТ	ПФ	МТ	АФ	НКТ	КС	КИМК	ГК	ИПК
Маточная труба	++	±	+	+	+	+	+	+	+	0	0	+	+
Миометрий	+	±	+	+	+				+	+	+++	+	+
Молочная железа	++	–	++	++	+++	+	+	+	+	+	+++	–	+
Миокард желудочков	+	–	+	+	+++	+	+	+	+	+	+	–	+
Экзокринная часть поджелудочной железы	+	+	+	+	+++**	+	+	+	+	0	0	+	+
Тонкая кишка	+	–	+	++	+++	++	+	+	+	0	0	+	+
Толстая кишка	+	–	+	+	+	+	+	+	+	0	0	+	+

Примечание. КВ — кавеолы; БП — базальная пластинка; ПК — плотные контакты; ПФ — промежуточные филаменты; ГЭР — гранулярный эндоплазматический ретикулум; АЭР — агранулярный эндоплазматический ретикулум; МИТ — митохондрии; ПФ — промежуточные филаменты; МТ — микротрубочки; АФ — тонкие (актиновые) филаменты. НКТ — близкое расположение к нервным клеткам; КС — расположение рядом с кровеносными сосудами; КИМК — наличие контактов с иммунными клетками; ГК — наличие плотных контактов (*gap junction*) с гладкомышечными клетками; 0 — наличие тесных и плотных контактов не оценивалось. Содержание митохондрий оценивали как 4,8±1,7% (*) в объеме цитоплазмы; 8,7±0,8% (**).

Таблица 3. Диагностические и ультраструктурные критерии ICLC, называемые «платиновым стандартом» [18]

Ультраструктурные черты	Характеристики
1. Локализация	Вне эпителиального слоя
2. Тесное расположение с другими клетками	Нервные окончания, эпителиальные клетки, гладкомышечные клетки, капилляры
3. Характеристика цитоплазматических отростков:	
• число	• 1–5, чаще 2–3
• длина	• от десятков до сотен μm
• толщина	• неравномерная, $<0,5 \mu\text{m}$
• форма	• четковидные, обычно с митохондриями в утолщениях
• Ca^{2+} -освобождающие везикулы	• присутствуют
• ветвление	• дихотомическое
• организация в сеть	• лабиринтная система, перекрывающаяся цитоплазматическими отростками
4. Плотные контакты (gap junctions)	С гладкомышечными клетками или друг с другом
5. Базальная пластинка	Иногда присутствует
6. Кавеолы	2–4% объема цитоплазмы, $\sim 0,5$ кавеолы / $1 \mu\text{m}$ длины клеточной мембраны
7. Митохондрии	5–10% объема цитоплазмы
8. Эндоплазматический ретикулум	Около 1–2%, встречается как гранулярный, так и агранулярный
9. Цитоскелет	Промежуточные и тонкие филаменты, а также микротрубочки
10. Толстые миозиновые филаменты	Не определяются

- субсерозном слое;
- внутри циркулярных и продольных мышечных слоев;
- области регионального нервного межмышечного (Ауэрбахова) сплетения, находящегося между циркулярным и продольным мышечными слоями;
- области глубокого внутримышечного нервного сплетения (характерного для стенки тонкой кишки).

Важно отметить, что в зависимости от глубины расположения в мышечной стенке ИСС имеют различные морфологические характеристики. Так, ИСС Ауэрбахова сплетения представлены тремя (I–III) типами ИСС, в то время как среди ИСС глубокого межмышечного нервного сплетения преобладают клетки типа III (см. табл. 2). Клетки, находящиеся внутри циркулярного и продольного мышечного слоя стенки кишки, имеют по 2 отростка с ориентацией вдоль оси кишечника, а у клеток, расположенных рядом с Ауэрбаховым и глубоким межмышечным нервным сплетением, наблюдают от 3 до 5 отростков с характерным типом ветвления: на вторичное, третичное и ветвление более высокого порядка [23]. ICLC, локализующиеся в подслизистом слое, в т.ч. рядом с Ауэрбаховым и внутримышечным региональными нервными сплетениями, образуют относительно небольшое число межклеточных контактов [18, 23, 25]. На основании общности морфологических характеристик ИСС и ICLC M.S. Faussone-Pellegrini и L.M. Popescu предложили называть их телочитами (от греч. telos — тело, субъект), а отростки этих клеток — телоподиями [26]. Однако, согласно современной Международной гистологической терминологии [27], клетки со свойствами ИСС и ICLC следует называть интерстициальными пейсмейкерными клетками (ИПК).

Источник развития

Происхождение ИПК, к сожалению, до конца не установлено, хотя многие авторы придерживаются мнения об их мезенхимальной природе ИСС [28, 29]. Показано, что у нокаутной линии мышей с дефицитом глиального нейротрофического фактора GDNF (glial cell line-derived neurotrophic factor), необходимого для образования нейронов кишечника, сохраняется перистальтическая активность [29], а при изучении мышинных

эмбрионов с 14-го до 18-го дня была выявлена дифференцировка мезенхимальной клетки-предшественника на 2 линии: лейомиоциты и клетки проводящей системы [30]. Так, мезенхимальная стволовая клетка-предшественник экспрессирует 2 маркера: SM-MHC (smooth muscle miosin-heavy chain — тяжелые цепи гладкомышечного миозина) и CD117. SM-MHC является специфическим маркером эмбриональных гладкомышечных клеток. В процессе дифференцировки в гладкомышечных клетках содержание маркера постепенно нарастает, в то время как CD117 исчезает. ИСС, напротив, характеризуются низким содержанием SM-MHC и высоким CD117 [31]. Доказательством пейсмейкерной активности именно c-kit (CD117)-положительных клеток является отсутствие сокращения гладкомышечных клеток кишечника у новорожденных мышат трансгенной линии с мутацией специфичного локуса гена, кодирующего c-kit [28].

Наряду с этим назначение экспериментальным животным в течение месяца иматиниба приводило к нарушению синтеза тирозинкиназного трансмембранного рецептора c-kit. При этом ИСС приобретали сходство с гладкомышечными клетками: в частности, в них появлялась положительная экспрессия гладкомышечного актина (*α -SMA*), а число клеток, содержащих c-kit, значительно уменьшалось. Однако отмена препарата приводила к восстановлению числа и функции ИСС, в т.ч. c-kit-положительных клеток [32]. В то же время нельзя исключить возможность дифференцировки популяции ИПК в другие гистологические типы, например в мезотелиоциты [33].

Mikkelsen и соавт. [34, 35] показали, что отростки ИПК, помимо межклеточных контактов с гладкомышечными и нервными клетками, могут образовывать специальные плотные межклеточные контакты (gap junctions) с иммунными клетками. Нередко одна ИПК имеет контакты с несколькими клетками, в т.ч. с разными типами: тучными клетками, эозинофилами, базофилами, нейтрофилами, лимфоцитами, дендритными клетками. Такие типы межклеточных контактов по строению отчасти напоминают синаптические, но являются уникальными и не встречаются среди других видов межклеточных взаимодействий. Выделяют несколько типов межклеточных контактов ИПК: точечные, наноконтакты и плоские контакты [34]. Примечательно, что этот вид контактов

может существовать в течение коротких промежутков времени. Нельзя исключить, что иммунные клетки осуществляют регуляцию ИПК. Например, тучные клетки секретируют интерлейкин (ИЛ) 9 и SCF — фактор роста стволовых клеток (лиганд c-kit), способствующий выживанию клеток [34]. Имеются данные, что ИЛ 9 приводит к увеличению размеров ИПК и их отростков, усиливая пейсмекерную активность [36].

Молекулярные и иммуногистохимические особенности

При иммуногистохимическом исследовании в ИПК обнаружено большое число маркеров, характерных для мезенхимальных клеток, а также клеток нервной ткани, гематопоэтического ряда и эндотелиальных и прогениторных клеток [37]. В качестве наиболее характерных для ИПК рассматривают CD34, CD117/c-kit, виментин, PDGF α , а также S-100 и нестин (табл. 4). Однако экспрессируются они по-разному. Так, для идентификации ICC необходима положительная реакция с CD117/c-kit. Для определения ICLC используют PDGF α (platelet-derived growth factor receptor α — тромбоцитарный фактор роста), в то время как CD117 может быть негативен (см. табл. 4). Положительная реакция CD34 и виментина наблюдается как в ICC, так и в ICLC [24, 37].

Другие маркеры, например десмин, CD44, кавеолин-1, по мнению одних авторов [13, 17], также являются характерными для определения ИПК, однако другие исследователи отрицают их значимость [37, 38].

Наряду с этим многие маркеры, в частности хромогранин А, PGP 9.5 (protein gene product 9.5), GFAP (glial fibrillary acidic protein — глиальный фибриллярный кислый белок), характерные для клеток нейронального происхождения, в ИПК имеют отрицательную реакцию. Хотя ИПК и обладают определенным морфологическим сходством с фибробластами, основной фермент фибробластов — пропил-1,4 гидроксилаза —

в них не синтезируется [39, 40]. Некоторые особенности иммунофенотипа ИПК могут зависеть от органа, в котором они расположены. К примеру, ИПК миометрия имеют рецепторы эстрогена и прогестерона [20].

В ИПК присутствует большое количество ферментов, таких как NO-синтаза (eNOS и nNOS — эндотелиальный и нейрональный вариант), NADH-диафороза, Мп-супероксиддисмутаза, гемоксигеназа тип II [41].

Основной маркер ИПК — c-kit, являющийся трансмембранным тирозинкиназным рецептором типа III, участвует в регуляции ряда клеточных линий: стволовых клеток, гематопоэтических клеток (включая тучные), меланоцитов. В ИПК он необходим для осуществления пейсмекерной активности. Действительно, добавление в культуру клеток антагониста c-kit иматиниба приводит к уменьшению амплитуды мышечных сокращений миоцитов матки, а также кишечной стенки у человека и животных [20, 42, 43].

Вместе с тем пейсмекерная активность находится под влиянием многих гормонов и медиаторов. Так, ацетилхолин и норадреналин усиливают осцилляторную активность ИПК. В то же время NO, напротив, способствует ее снижению [44]. Интересно, что монооксид углерода (CO) также может функционировать как молекула-мессенджер [41]. Механизм, необходимый для формирования CO, характерен для ИПК и гладкомышечных клеток. При этом оксид углерода, образуясь в процессе деградации гема на биливердин и ион железа, обладает тормозящим действием на ИПК путем активации калиевых каналов, что приводит к расслабляющему действию на гладкомышечные клетки [41].

Роль пейсмекерных клеток в норме и при патологии

В экспериментальных исследованиях была показана возможность избирательной модуляции пейсмекерной активности блокаторами кальциевых каналов, а также ингибиторами кальцийсвязывающего белка кальмодулина. Последние уменьшали частоту осцилляций в культуре ИПК, выделенных из разных мышечных слоев стенки кишечника [24, 25]. При этом ИПК, как ICC, так и ICLC, по-разному воспринимали экзогенные стимулы, вызывая сокращения отдельных мышечных групп с различной амплитудой и частотой. На основании проведенных исследований авторы сделали вывод, что ИПК образуют тонко регулируемую разветвленную систему, обеспечивающую разнонаправленные перистальтические движения гладкомышечных волокон [24, 25].

В связи с этим следует добавить, что ранее, до открытия пейсмекерных клеток, сложные перистальтические движения стенок полых органов объяснялись механическим воздействием на мышечные волокна. Например, считали, что механическое растяжение стенки органа способствует генерации перистальтической волны: т.е. переполнение мочевого пузыря или кишки обуславливает их опорожнение. По этой аналогии начало родовой деятельности также связывали с эффектом перерастяжения миометрия на поздних сроках беременности [45]. Однако сложные движения стенок матки при помощи трансабдоминального ультразвукового датчика были зарегистрированы и вне беременности [46].

Согласно данным литературы, во время менструации волна сокращений матки сверху вниз направлена на изгнание менструальной крови, а во второй половине цикла волна снизу вверх необходима для облегчения проникновения сперматозоидов в матку и маточные трубы. Однако

Таблица 4. Экспрессия иммуногистохимических маркеров в интерстициальных пейсмекерных клетках

Маркеры	Уровень экспрессии
CD117/c-kit	++++
CD34	+++
Alpha-гладкомышечный актин	+
CD57	+
S-100	++
Виментин	++
Десмин	±
Нестин	+
Нейронспецифическая эналаза (NSE)	+
GFAP	—
CD68	+
CD62P	—
CD1a	—
Хромогранин А	—
PGP9.5	—
Коннексин 43	++
Пропил-1,4 гидроксилаза	—

Примечание. + — слабое иммуногистохимическое окрашивание; ++ — умеренное иммуногистохимическое окрашивание; +++ — выраженное иммуногистохимическое окрашивание; ± — непостоянное иммуногистохимическое окрашивание; — — отсутствие иммуногистохимического окрашивания.

в период имплантации, соответствующий 22–23-м дням менструального цикла, матка не должна сокращаться. Наличие в этот период повышенной сократительной активности миометрия характерно для ряда заболеваний воспалительного характера и эндометриоза, что и лежит в основе нарушений нормальной адгезии и имплантации эмбриона [47].

В нормальной же матке во время «окна имплантации» отмечается избирательная регуляция сократительной активности мышечных волокон внутреннего слоя, которая способствует имплантации в участке эндометрия, наиболее подходящего для развития будущего плода, и препятствует низкому прикреплению плаценты [46, 47].

Согласно современным представлениям, немаловажную роль в осуществлении родовой деятельности играют ИПК матки. Так, при сравнении образцов миометрия, взятых у женщин во время операции кесарева сечения, со структурой небеременной матки выявлены существенные отличия. Методом электронной микроскопии показано увеличение числа и объема внеклеточных везикул и значительное утолщение подомов в миометрии беременной матки [48]. Как упомянуто выше, подомы — это цистерноподобные участки в отростках ИПК с наличием скоплений митохондрий, кавеол, элементов эндоплазматической сети, а также кальцийаккумулирующих и освобождающих везикул. При беременности также увеличено число межклеточных контактов ИПК с иммунными клетками: одна интерстициальная пейсмейкерная клетка взаимодействует с пятью клетками иммунного ряда [35]. Электрофизиологические характеристики ИПК миометрия во время беременности также значительно изменяются [48].

Таким образом, во время беременности происходит значительная трансформация ИПК, степень «зрелости» которых определяет момент наступления родов [48, 49]. В связи с этим большой интерес вызывает обнаружение высокой активности коннексина-43 в миометрии беременной женщины. Известно, что коннексины — это семейство белков, участвующих в образовании разных типов межклеточных контактов. К 36–40 нед гестации в цитоплазме и отростках ИПК отмечается максимальная концентрация нефосфорилированного коннексина-43 по сравнению с интактным миометрием. Наиболее выраженное окрашивание коннексина-43 наблюдается в образцах миометрия, взятых у женщин во время кесарева сечения (в теле матки и утолщенных гипертрофированных отростках ИПК, а также в гладкомышечных клетках). В миометрии небеременной женщины данный маркер определяется только локально — в ИПК отдельных межмышечных перегородок [40].

При изучении культуры клеток ИПК установлено высокое содержание VEGF и ИЛ 6, что, возможно, свидетельствует об участии этих клеток в дифференцировке, неоангиогенезе и контроле клеточного роста других клеток [37]. Поскольку ИПК своими отростками могут формировать контакты с прогениторными клетками различной стадии дифференцировки, то ряд авторов предполагает, что таким образом интерстициальные отростки клеток образуют микроокружение, своеобразную «канву» для развития новых клеток [37].

Появление новых знаний о структуре и функции ИПК, вероятно, будет способствовать, уточнению звеньев патогенеза различных патологических процессов и идиопатических заболеваний. Так, прогрессирование болезни Гиршпрунга и болезни Крона сопровождается повреждением и гибелью ИСС. При болезни Крона обнаруживают ИСС с признаками дистрофии и потерей CD117; также типично образование специфических а-

социаций ИСС с тучными клетками [50, 51]. При гнойных поражениях, в частности при перитоните, установлено, что нейтрофилы, образуя контакты с отростками ИПК, через продукцию NO снижают в последних электрическую активность, что приводит к ослаблению перистальтики кишечника [51].

Сходные морфологические изменения имеют место и через несколько лет после наложения межкишечного анастомоза. К примеру, на участке 1–5 см от края анастомоза зарегистрировано уменьшение числа ИПК, что обуславливает снижение перистальтической волны и уменьшение электрофизиологической активности. При этом число нейтрофилов и макрофагов в окружающей ткани резко повышено [50].

Тесная связь гладкомышечных и ИПК показана и при изучении нижней трети пищевода [52]. При морфологическом анализе препаратов резецированного фрагмента пищевода, удаленного по поводу карциномы и других заболеваний, установлено, что в 7 (9,1%) случаях из 77 имеет место гиперплазия ИСС пищевода, которая в 17 (22%) наблюдениях сочеталась с лейомиоматозом [52].

Грозной патологией клеток Кахаля является развитие т.н. гастроинтестинальной стромальной опухоли (gastrointestinal stromal tumor, GIST), распространенность которой составляет 11–14,5 на 100 тыс. человек [53]. На долю GIST приходится около 1% всех первичных опухолей желудочно-кишечного тракта. GIST составляют 1–3% опухолей желудка, около 20% опухолей двенадцатиперстной и тонкой кишки, около 0,1% колоректальных опухолей. Подавляющее большинство новообразований развивается в желудке (55–65%), двенадцатиперстной и тонкой кишке (25–30%), а также в толстом кишечнике (5%) [54]. В редких случаях выявляют 2 самостоятельные опухоли в разных отделах желудочно-кишечного тракта [54]. В таких ситуациях GIST оказываются семейно-наследственно-ассоциированным заболеванием с врожденной гиперплазией ИСС или являются составной частью гамплекса Carney, включающего GIST, хондроматозную гамартому легкого, вненадпочечниковую паранангиому.

В настоящее время, согласно Международной классификации опухолей пищеварительной системы [53], гастроинтестинальные стромальные опухоли выделены в качестве отдельной нозологической единицы. Следует отметить, что при характеристике GIST желудка отмечают, что их клиническое поведение варьирует от доброкачественного до злокачественного. В классификации же опухолей тонкой кишки GIST отнесены к злокачественным новообразованиям [55]. Действительно, по мнению большинства исследователей, при описании GIST нежелательно использовать термин «доброкачественная форма», поскольку все опухоли имеют злокачественный потенциал и с течением времени приобретают черты злокачественного новообразования [56, 57].

В целом к GIST относят мезенхимальные опухоли желудочно-кишечного тракта, в клетках которых выявляется положительная иммуногистохимическая реакция на CD117. Подобные результаты иммуногистохимического анализа служат определяющими при проведении дифференциальной диагностики. Однако следует отметить, что c-kit-рецептор экспрессируется не только опухолевыми клетками и интерстициальными клетками Кахаля, но и рядом нормальных клеток (мастоцитами, меланоцитами, клетками Лейдига, сперматогониями, гемопоэтическими стволовыми клетками), указывая на важную его роль в процессах сперматогенеза, меланогенеза, гемопоэза.

Ввиду этого для проведения дифференциально-диагностических мероприятий, направленных на выявление

Таблица 5. Прогноз течения заболевания у пациентов с GIST [53]

Прогностические группы	Размер опухоли, см	Среднее число митозов в 50 полях зрения*	GIST желудка, %	GIST тонкой кишки, %
1	<2	≤5	0	0
2	>2≤5	≤5	1,9	4,3
3a	>5≤10	≤5	3,6	24
3b	>10	≤5	12	52
4	≤2	>5	0	50
5	>2≤5	>5	16	73
6a	>5≤10	>5	55	85
6b	>10	>5	86	90

Примечание. * – ув. ×400.

ние GIST, следует использовать иммуноморфологическое определение CD34, протеина S100, гладкомышечного актина и десмина [58, 59].

Клиническая картина заболевания в основном зависит от локализации и размеров опухоли [60]. Вместе с тем в большинстве наблюдений GIST являются случайными находками при проведении эндоскопических исследований или лапаротомии по поводу других состояний. Компьютерная томография с болюсным внутривенным контрастированием является весьма информативным методом неинвазивной диагностики GIST [61]. Однако точная верификация диагноза возможна лишь при морфологическом исследовании биоптата или операционного материала [62, 63].

Для GIST также характерны мутации, кодирующие тирозинкиназный рецептор KIT, ответственный за синтез белков KIT. По данным литературы [58, 64, 65], выявлены мутации в экзонах 11 (в 66,9% наблюдений), 9 (18,1%), 13 (1,6%) и 17 (1,7%), а также в гене, кодирующем PDGFα, где определяются мутации в экзонах 12, 14, 18 локуса 4q12 (7–12% случаев). Общая частота мутаций PDGFα и KIT достигает 93%.

Именно в результате таких мутаций происходит повышение пролиферативной активности, угнетение апоптоза и нарушение дифференцировки ICC. Основным иммуногистохимическим маркером для дифференциальной диагностики GIST считается CD117 (c-kit). Однако примерно в 25% наблюдений имеет место отрицательная реакция на CD117 [66, 67]. Действительно, при нарушении синтеза c-kit ICC могут трансформироваться в гладкомышечные клетки [30].

Прогноз выживаемости пациентов с GIST, согласно данным исследований [53], зависит от локализации, размеров опухоли и числа митозов (табл. 5). К основным прогностическим критериям течения GIST относят размер опухоли больше 5 см в диаметре и число митозов более 5 в 50 полях зрения при большом (×400) увеличении микроскопа. Степень риска агрессивного поведения опухоли считается низкой при диаметре узла от 2 до 5 см и числе митозов менее 5 в 50 полях зрения. К высокой степени риска относят GIST любого размера с митотическим индексом свыше 10 в 50 полях зрения, либо опухоли не менее 5 см в диаметре при митотическом индексе

больше 5. Число митозов не имеет значения при размере опухоли более 10 см [53, 58, 65].

Учитывая, что ICC и ICLC обнаруживают во многих гладкомышечных органах [26], можно предположить, что опухоли с участием ИПК встречаются в таких органах гораздо чаще, чем принято считать. К примеру, описана злокачественная опухоль матки с морфологическим строением и иммунофенотипом, соответствующим GIST [68].

Заключение

Интерстициальные пейсмекерные клетки, открытые более 100 лет назад, остаются малоизученным объектом. Обладая длинными отростками, они формируют множественные контакты с гладкомышечными и нервными клетками и образуют специфическую трехмерную сеть. За счет спонтанной электрической (пейсмекерной) активности они обуславливают сокращение гладкомышечных клеток. На основании ультраструктурных и иммуногистохимических особенностей строения этих клеток выделяют собственно интерстициальные клетки Кахаля и фибробластоподобные клетки. В зависимости от глубины расположения в мышечной стенке клетки Кахаля также имеют различные морфологические характеристики. Посредством влияния на соответствующие рецепторы тельциты отвечают на воздействия ацетилхолина, норадреналина, эстрогена, прогестерона, оксида азота. Интерстициальные пейсмекерные клетки также взаимодействуют с лимфоцитами, базофилами, эозинофилами, нейтрофилами, тучными и дендритными клетками, принимая участие в регуляции пролиферативной активности окружающих клеток. Грозной патологией клеток Кахаля является развитие т.н. гастроинтестинальных стромальных опухолей.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, который необходимо обозначить.

ЛИТЕРАТУРА

- Ramon y Cajal S. Sur les ganglions et plexus nerveux de l'intestin. *CR Soc. Biol. (Paris)*. 1893; 45: 217–23.
- Faussone Pellegrini M.S., Cortesini C., Romagnoli P. Ultrastructure of the tunica muscularis of the cardiac portion of the human esophagus and stomach, with special reference to the so-called Cajal's interstitial cells. *Arch. Ital. Anat. Embriol.* 1977; 82 (2): 157–177.
- Thuneberg L. Interstitial cells of Cajal: intestinal pacemaker cells? *Adv Anat Embryol Cell Biol.* 1982; 71: 1–130.
- Hanani M., Freund H.R. Interstitial cells of Cajal — their role in pacing and signal transmission in the digestive system. *Acta Physiol. Scand.* 2000; 170 (3): 177–190.
- Komuro T., Seki K., Horiguchi K. Ultrastructural characterization of the interstitial cells of Cajal. *Arch. Histol. Cytol.* 1999; 62 (4): 295–316.
- Radenkovic G., Savic V., Mitic D., Grahovac S., Bjelakovic M., Krstic M. Development of c-kit immunopositive interstitial cells of Cajal in the human stomach. *J. Cell. Mol. Med.* 2010; 14 (5): 1125–1134.

7. Metzger R., Schuster T., Till H., Franke F.E., Dietz H.G. Cajal-like cells in the upper urinary tract: comparative study in various species. *Pediatr. Surg. Int.* 2005; 21 (3): 169–174.
8. Van der Aa F., Roskams T., Blyweert W., De Ridder D. Interstitial cells in the human prostate: a new therapeutic target? *Prostate.* 2003; 56 (4): 250–255.
9. Rusu M.C., Pop F., Hostiuc S., Curcă G.C., Streinu-Cercel A. Extrahepatic and intra hepatic human portal interstitial Cajal cells. *Anat Rec (Hoboken).* 2011; 294 (8): 1382–1392.
10. Hinescu M.E., Ardeleanu C., Gherghiceanu M., Popescu L.M. Interstitial Cajal-like cells in human gallbladder. *J. Mol. Histol.* 2007; 38: 275–284.
11. Pasternak A., Gajda M., Gil K., Matyja A., Tomaszewski K.A., Walocha J.A. et al. Evidence of interstitial Cajal-like cells in human gallbladder. *Folia Histochem. Cytobiol.* 2012; 50 (4): 581–585.
12. Wang X.Y., Diamant N.E., Huizinga J.D. Interstitial cells of Cajal: pacemaker cells of the pancreatic duct? *Pancreas.* 2011; 40 (1): 137–143.
13. Hinescu M.E., Popescu L.M., Gherghiceanu M., Fausson-Pellegrini M.S. Interstitial Cajal-like cells in rat mesentery: an ultrastructural and immunohistochemical approach. *J. Cell Mol. Med.* 2008; 12 (1): 260–270.
14. Pucovský V.I., Harhun M.I., Povstyan O.V., Gordienko D.V., Moss R.F., Bolton T.B. Close relation of arterial ICC-like cells to the contractile phenotype of vascular smooth muscle cell. *J. Cell Mol. Med.* 2007; 11 (4): 764–775.
15. Hinescu M.E., Popescu L.M. Interstitial Cajal-like cells (ICLC) in human atrial myocardium. *J. Cell Mol. Med.* 2005; 9 (4): 972–975.
16. McCloskey K.D., Hollywood M.A., Thornbury K.D. Ward S.M., McHale N.G. Kit-like immunopositive cells in sheep mesenteric lymphatic vessels. *Cell Tissue Res.* 2002; 310 (1): 77–84.
17. Cretoiu S.M., Cretoiu D., Suciul L., Popescu L.M. Interstitial Cajal-like cells of human Fallopiian tube express estrogen and progesterone receptors. *J. Mol. Histol.* 2009; 40 (5–6): 387–394.
18. Popescu L.M., Ciontea S.M., Cretoiu D. Interstitial Cajal-like cells in human uterus and fallopian tube. *Ann. NY Acad. Sci.* 2007; 1101: 139–165.
19. Duquette R.A., Shmygol A., Vaillant C., Mobasher A., Pope M., Burdyga T. et al. Vimentin-positive, c-kit-negative interstitial cells in human and rat uterus: a role in pacemaking? *Biol. Reprod.* 2005; 72 (2): 276–283.
20. Hutchings G., Williams O., Cretoiu D., Ciontea S.M. Myometrial interstitial cells and the coordination of myometrial contractility. *J. Cell Mol. Med.* 2009; 13 (10): 4268–4282.
21. Gherghiceanu M., Popescu L.M. Interstitial Cajal-like cells (ICLC) in human resting mammary gland stroma. Transmission electron microscope (TEM) identification. *J. Cell Mol. Med.* 2005; 9 (4): 893–910.
22. Suciul L., Popescu L.M., Gherghiceanu M. Human placenta: de visu demonstration of interstitial Cajal-like cells. *J. Cell Mol. Med.* 2007; 11 (3): 590–597.
23. Komuro T. Structure and organization of interstitial cells of Cajal in the gastrointestinal tract. *J. Physiol.* 2006; 576 (3): 653–658.
24. Kurahashi M., Zheng H., Dwyer L., Ward S.M., Don Koh S., Sanders K.M. A functional role for the «fibroblast-like cells» in gastrointestinal smooth muscles. *Physiol.* 2011; 589 (Pt 3): 697–710.
25. Yin J., Chen J.D. Roles of interstitial cells of Cajal in regulating gastrointestinal motility: in vitro versus in vivo studies. *J. Cell Mol. Med.* 2008; 12 (4): 1118–1129.
26. Popescu L.M., Fausson-Pellegrini M.S. Telocytes — a case of serendipity: the winding way from Interstitial cells of Cajal (ICC), via interstitial Cajal-Like Cells (ICLC) to telocytes. *J. Cell Mol. Med.* 2010; 14 (4): 729–740.
27. Международные термины по цитологии и гистологии человека с официальным списком русских эквивалентов. Под ред. В.В. Банина, В.Л. Быкова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. 272 с.
28. Wu J.J., Rothman T.P., Gershon M.D. Development of the Interstitial Cell of Cajal: Origin, Kit Dependence and Neuronal and Nonneuronal Sources of Kit Ligand. *J. Neurosci. Res.* 2000; 59 (3): 384–401.
29. Ward S.M., Ordög T., Bayguinov J.R., Horowitz B., Epperson A., Shen L. et al. Development of interstitial cells of Cajal and pacemaking in mice lacking enteric nerves. *Gastroenterology.* 1999; 117 (3): 584–594.
30. Sanders K.M., Ordög T., Koh S.D., Torihashi S., Ward S.M. Development and plasticity of interstitial cells of Cajal. *Neurogastroenterol. Motil.* 1999; 11 (5): 311–338.
31. Kluppel M., Huizinga J.D., Malysz J., Bernstein A. Developmental origin and Kit-dependent development of the interstitial cells of Cajal in the mammalian small intestine. *Develop. Dyn.* 1998; 211 (1): 60–71.
32. Mei F., Han J., Huang Y., Jiang Z.Y., Xiong C.J., Zhou D.S. Plasticity of interstitial cells of Cajal: A study in the small intestine of adult Guinea pigs. *Anat Rec (Hoboken).* 2009; 292 (7): 985–993.
33. Hinescu M.E., Gherghiceanu M., Suciul L., Popescu L.M. Telocytes in pleura: two- and three-dimensional imaging by transmission electron microscopy. *Cell Tissue Res.* 2011; 343 (2): 389–397.
34. Mikkelsen H.B. Interstitial cells of Cajal, macrophages and mast cells in the gut musculature: morphology, distribution, spatial and possible functional interactions. *J. Cell. Mol. Med.* 2010; 14 (4): 818–832.
35. Popescu L.M., Gherghiceanu M., Cretoiu D., Radu E. The connective connection: interstitial cells of Cajal (ICC) and ICC-like cells establish synapses with immunoreactive cells. Electron microscope study in situ. *J. Cell Mol. Med.* 2005; 9 (3): 714–730.
36. Ye J., Zhu Y., Waliul I., Khan W.I., Van Snick J., Huizinga J.D. IL-9 enhances growth of ICC, maintains network structure and strengthens rhythmicity of contraction in culture. *J. Cell. Mol. Med.* 2006; 10 (3): 687–694.
37. Popescu L.M., Nicolescu M.I. Resident Stem Cells and Regenerative Therapy. In: Telocytes and Stem Cells. Chapter 11. R. Coelli, S. Goldenberg, A. Campos, C. de Carvalho (eds.). New York: Elsevier. 2013. 270 p.
38. Epperson A., Hatton W.J., Callaghan B., Doherty P., Walker R.L., Sanders K.M. et al. Molecular markers expressed in cultured and freshly isolated interstitial cells of Cajal. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2000; 279 (2): 529–539.
39. Saotome T., Inoue H., Fujiyama M., Fujiyama Y., Bamba T. Morphological and immunocytochemical identification of periacinar fibroblast-like cells derived from human pancreatic acini. *Pancreas.* 1997; 4 (4): 373–382.
40. Hutchings G., Gevaert T., Depres J., Roskams T., Van Lommel A., Nilius B. et al. Research Immunohistochemistry using an antibody to unphosphorylated connexin 43 to identify human myometrial interstitial cells. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2008; 16 (6): 43.
41. Farrugia G., Szurszewski J.H. Heme oxygenase, carbon monoxide, and interstitial cells of Cajal. *Microsc. Res. Tech.* 47 (5): 321–447.
42. Hutchings G., Deprest J., Nilius B., Roskams T., De Ridder D. The effect of imatinib mesylate on the contractility of isolated rabbit myometrial strips. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2006; 62: 79–83.
43. Popescu L.M., Vidulescu C., Curici A., Caravia L., Simionescu A.A., Ciontea S.M. et al. Imatinib inhibits spontaneous rhythmic contractions of human uterus and intestine. *Eur. J. Pharmacol.* 2006; 546: 177–181.
44. Koh S.D., Jun J.Y., Kim T.W., Sanders K.M. A Ca²⁺-inhibited non-selective cation conductance contributes to pacemaker currents in mouse interstitial cell of Cajal. *J. Physiol.* 2002; 540 (3): 803–814.
45. Воротников А.В., Шербаков О.В., Кудряшова Т.В., Тарасова О.С., Ширинский В.П., Г.П. Фитцер и др. Фосфорилирование миозина как основной путь сокращения гладких мышц. *Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 2009; 95 (10): 1058–1073.

46. van Gestel I., IJland M.M., Hoogland H.J., Evers J.L. Endometrial wave-like activity in the non-pregnant uterus. *Hum. Reprod.* 2003; 9 (2): 131–138.
47. Bulletti C., de Ziegler D. Uterine contractility and embryo implantation. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2006; 18 (4): 473–484.
48. Cretoiu S.M., Cretoiu D., Marin A., Radu B.M., Popescu L.M. Telocytes: ultrastructural, immunohistochemical and electrophysiological characteristics in human myometrium. *Reproduction.* 2013; 145 (4): 357–370.
49. Rosenbaum S.T., Svaløe J., Nielsen K., Larsen T., Jørgensen J.C., Bouchelouche P. Immunolocalization and expression of small-conductance calcium activated potassium channels in human myometrium. *J. Cell Mol. Med.* 2012; 16 (12): 3001–3008.
50. Becheanu G., Manu M., Dumbravă M., Herlea V., Hortopan M., Costache M. The evaluation of interstitial Cajal cells distribution in non-tumoral colondisorders. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2008; 49 (3): 351–355.
51. Wang X.Y., Zarate N., Soderholm J.D., Bourgeois J.M., Liu L.W., Huizinga J.D. Ultrastructural injury to interstitial cells of Cajal and communication with mast cells in Crohn's disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2007; 19 (5): 349–349.
52. Agaimy A., Wünsch P.H. Sporadic Cajal cell hyperplasia is common in resection specimens for distal oesophageal carcinoma. A retrospective review of 77 consecutive surgical resection specimens. *Virchov Arch.* 2006; 448 (3): 288–294.
53. WHO classification of tumours of the digestive system. F.T. Bosman, F. Carneiro, R.H. Hruban et al. (eds.). *Lyon: International Agency for Research on Cancer.* 2010. 417 p.
54. Дубова Е.А., Щеголев А.И., Мишнев О.Д., Кармазановский Г.Г. Гастроинтестинальные стромальные опухоли. *Медицинская визуализация.* 2007; 1: 25–31.
55. Miettinen M., Fletcher C.D.M., Kindblom L.-G., Tsui W.M.S. et al. Mesenchymal tumors of the small intestine. WHO classification of tumours of the digestive system. F.T. Bosman, F. Carneiro, R.H. Hruban et al. (eds.). *Lyon: International Agency for Research on Cancer.* 2010. P. 115–118.
56. Щеголев А.И., Дубова Е.А., Мишнев О.Д., Егоров В.И., Кармазановский Г.Г. Гастроинтестинальные стромальные опухоли. *М.* 2007. 32 с.
57. Zhao X., Yue C. Gastrointestinal stromal tumor. *J. Gastrointest. Oncol.* 2012; 3 (3): 189–208.
58. Казанцева И.А., Гуревич Л.Е., Бобров М.А. Патоморфологическая диагностика гастроинтестинальных стромальных опухолей. *М.* 2013. 71 с.
59. Дубова Е.А., Щеголев А.И., Егоров В.И., Мишнев О.Д. Гастроинтестинальные стромальные опухоли тонкой кишки. *Росс. мед. журн.* 2008; 2: 22–24.
60. Lamba G., Gupta R., Lee B., Ambrale S., Liu D. Current management and prognostic features for gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Exp. Hematol. Oncol.* 2012; 1 (1): 14.
61. Егоров В.И., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И., Дубова Е.А., Яшина Н.И., Осипова Н.Ю. и др. Значение предоперационной визуализации для выбора хирургической тактики при гастроинтестинальных стромальных опухолях. *Медицинская визуализация.* 2007; 2: 34–43.
62. Rammohan A., Sathyanesan J., Rajendran K. A gist of gastrointestinal stromal tumors: A review. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2013; 5 (6): 102–112.
63. Beham A.W., Schaefer I.M., Schüler P. Gastrointestinal stromal tumors. *Int. J. Colorect. Dis.* 2012; 27 (6): 689–700.
64. Heinrich M.C., Corless C.L., Demetri G.D., Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21 (23): 4342–4349.
65. Fletcher C.D., Berman G.G., Corless C., Gorstein F., Lasota J., Longley B.J. et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum. Pathol.* 2002; 33 (5): 459–465.
66. Kindblom L.G., Remotti H.E., Aldenborg F., Meis-Kindblom J.M. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT) gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am. J. Pathol.* 1998; 152 (5): 1259–1269.
67. Tazawa K., Tsukada K., Makuuchi H. An immunohistochemical and clinicopathological study of gastrointestinal stromal tumors. *Pathol. Int.* 1999; 49 (9): 786–798.
68. Terada T. Gastrointestinal stromal tumor of the uterus: A case report with genetic analyses of c-kit and PDGFR A genes. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2009; 28 (1): 29–34.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Низяева Наталья Викторовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник 2-го патологоанатомического отделения НЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова

Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, тел.: +7 (495) 531-44-44, e-mail: niziaeva@gmail.com

Марей Мария Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории митохондриальной медицины НЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова

Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, тел.: +7 (495) 531-44-44, e-mail: mashamarei@mail.ru

Сухих Геннадий Тихонович, академик РАМН, директор НЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова

Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, тел.: +7 (495) 438-18-00; e-mail: secretariat@oparina4.ru

Щёголев Александр Иванович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель 2-го патологоанатомического отделения НЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова

Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, тел.: +7 (495) 438-28-92, e-mail: ashegolev@oparina4.ru