



Check for updates

Обзоры

УДК 612.328.8

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-147-156>

## Участие ванилоидных рецепторов 1 типа в защитных и патологических механизмах в желудке при действии ulcerогенных стимулов

Н. И. Ярушкина<sup>✉1</sup>, Т. Т. Подвигина<sup>1</sup>, Л. П. Филаретова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

### Сведения об авторах

Наталья Ильинична Ярушкина,  
SPIN-код: 8246-9615,  
Scopus AuthorID: 6602353204,  
ResearcherID: R-5339-2016,  
e-mail: yarushkinani@infran.ru

Татьяна Трофимовна Подвигина,  
SPIN-код: 7645-1461,  
Scopus AuthorID: 7004167354,  
ResearcherID: R-8033-2016,  
e-mail: podviginatt@infran.ru

Людмила Павловна Филаретова,  
SPIN-код: 2300-8474,  
Scopus AuthorID: 7003445955,  
ResearcherID: AAB-3530-2021,  
ORCID: 0000-0002-0672-6094,  
e-mail: filaretovalp@infran.ru

### Для цитирования:

Ярушкина, Н. И., Подвигина, Т. Т.,  
Филаретова, Л. П. (2021)

Участие ванилоидных рецепторов  
1 типа в защитных  
и патологических механизмах  
в желудке при действии  
ulcerогенных стимулов.

*Интегративная физиология*,  
т. 2, № 2, с. 147–156.

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-147-156>

**Получена** 9 февраля 2021; прошла  
рецензирование 27 февраля 2021;  
принята 1 марта 2021.

**Финансирование:** Исследование  
поддержано грантом РФФИ  
№ 19-015-00514а.

**Права:** © Авторы (2021).

Опубликовано Российским  
государственным педагогическим  
университетом им. А. И. Герцена.  
Открытый доступ на условиях  
лицензии CC BY-NC 4.0.

**Аннотация.** Ванилоидные рецепторы 1 типа (TRPV1— transient receptor potential vanilloid 1) играют ключевую роль в ноцицепции, а также в воспалении, и являются терапевтической «мишенью» для лечения как хронической боли, так и ряда других патологических состояний, среди которых онкологические и сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, диабет, воспаление кишечника. TRPV1-рецепторы, основным агонистом которых является капсаицин, экспрессируются в нервных волокнах капсаицин-чувствительных афферентных нейронов (КЧН). КЧН вовлекаются в поддержание целостности слизистой оболочки желудка при действии ulcerогенных стимулов. КЧН рассматриваются как «система тревоги», обеспечивающая быстрый запуск гастропротективных механизмов. Активация КЧН осуществляется через TRPV1-рецепторы. В настоящем обзоре проанализированы данные о вовлечении КЧН и TRPV1-рецепторов как в защитные, так и в патологические механизмы в желудке в условиях действия ulcerогенных стимулов. Особое внимание уделено сравнению экспериментальных данных, полученных с помощью различных подходов, включающих активацию и выключение из функционирования TRPV1-рецепторов. Обсуждены данные о взаимодействии КЧН и глюкокортикоидных гормонов в поддержании целостности слизистой оболочки желудка. Результаты, полученные авторами, свидетельствуют о вовлечении глюкокортикоидных гормонов в реализацию гастропротективного действия КЧН, а также демонстрируют компенсаторную защитную роль данных гормонов в поддержании целостности слизистой оболочки желудка в условиях выключения из функционирования КЧН.

**Ключевые слова:** ванилоидные рецепторы 1 типа, капсаицин-чувствительные афферентные нейроны, сенситизация, десенситизация, индометацин.

# The role of type 1 vanilloid receptors in protective and pathological mechanisms in the stomach under the action of ulcerogenic stimuli

N. I. Yarushkina<sup>✉1</sup>, T. T. Podvigina<sup>1</sup>, L. P. Filaretova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

## Authors

Natalia I. Yarushkina,  
SPIN: 8246-9615,  
Scopus AuthorID: 6602353204,  
ResearcherID: R-5339-2016,  
e-mail: yarushkinani@infran.ru

Tatiana T. Podvigina,  
SPIN: 7645-1461,  
Scopus AuthorID: 7004167354,  
ResearcherID: R-8033-2016,  
e-mail: podviginatt@infran.ru

Ludmila P. Filaretova,  
SPIN: 2300-8474,  
Scopus AuthorID: 7003445955,  
ResearcherID: AAB-3530-2021,  
ORCID: 0000-0002-0672-6094,  
e-mail: filaretovalp@infran.ru

**For citation:** Yarushkina, N. I., Podvigina, T. T., Filaretova, L. P. (2021) The role of type 1 vanilloid receptors in protective and pathological mechanisms in the stomach under the action of ulcerogenic stimuli. *Integrative Physiology*, vol. 2, no. 2, pp. 147–156. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-147-156>

**Received** 9 February 2021;  
reviewed 27 February 2021;  
accepted 1 March 2021.

**Funding:** This study was supported by the Russian Foundation for Basic Research, grant No. 19-015-00514a.

**Copyright:** © The Authors (2021).  
Published by Herzen State  
Pedagogical University of Russia.  
Open access under [CC BY-NC  
License 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

**Abstract.** Vanilloid receptors of type 1 (TRPV1– transient receptor potential vanilloid 1) play a key role in nociception as well as in inflammation and are a therapeutic target for the treatment of both chronic pain and a number of other pathological conditions, including cancer and cardiovascular diseases, obesity, diabetes, and intestinal inflammation. TRPV1 receptors, with capsaicin as their main agonist, are expressed by the primary afferents of capsaicin-sensitive neurons (CSN). CSN are involved in maintaining the integrity of the gastric mucosa under the action of ulcerogenic stimuli. CSN may be compared to an “alarm system” that immediately activates gastroprotective mechanisms. CSN is activated via TRPV1 receptors. This review analyzes the data on the involvement of CSN and TRPV1 stomach receptors in both protective and pathological mechanisms under the action of ulcerogenic stimuli. Our special focus is on the comparison of experimental data obtained using various approaches, including activation and deactivation of TRPV1 receptors. The paper also discusses the data on the interaction of CSN and glucocorticoids in maintaining the integrity of the gastric mucosa. The results obtained by the authors indicate the involvement of glucocorticoids in the gastroprotective effect of CSN. They also demonstrate compensatory protective role of glucocorticoids in maintaining the integrity of the gastric mucosa under CSN deactivation.

**Keywords:** vanilloid receptors of type 1, capsaicin-sensitive afferent neurons, sensitization, desensitization, indomethacin.

## Введение

Ванилоидный или капсаициновый рецептор 1 типа (TRPV1 — transient receptor potential vanilloid 1) представляет собой неселективный катионный канал с шестью трансмембранными доменами. Естественным агонистом TRPV1 рецепторов является капсаицин (от греч. *capsicum* — кусать) — ингредиент, который содержится в плодах стручкового перца (*Capsicum genus*), известного как перец чили, и придает ему характерный жгучий вкус. Другими агонистами данного рецептора являются вещества

растительного происхождения, такие как пиперин и резинифератоксин, и токсины некоторых ядовитых животных (пауков, скорпионов, змей) (Chu et al. 2020), а также эндогенные ванилоиды (анандамид). TRPV1 активируются при повышении температуры (> 43 °C) (Caterina et al. 1997) и ионами водорода при низких pH < 6 (Tomimaga et al. 1998).

TRPV1-рецепторы играют ключевую роль в ноцицепции и воспалении (Caterina et al. 2000; Fischer et al. 2020; Silverman et al. 2020; Szolcsányi 2008), что позволяет рассматривать их в качестве «мишени» для действия анальгетиков. Послед-

ние экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о том, что механизмы, связанные с TRPV1, могут иметь важное значение не только при лечении хронической боли, но и при лечении других патологических состояний, таких как рак, ожирение, кожные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания (атеросклероз, гипертония) и диабет (Basharat et al. 2020; Basith et al. 2016; Brito et al. 2014; Panchal et al. 2018; Szabados et al. 2020).

TRPV1 экспрессируются во всех отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (Ward et al. 2003) и вовлекаются в механизмы формирования висцеральной гиперчувствительности и абдоминальной боли (Balemans et al. 2017; Csekő et al. 2019). Использование антагонистов данных рецепторов рассматривается как один из возможных терапевтических подходов при лечении воспалительных заболеваний кишечника (Beckers et al. 2017). В то же время данные об участии TRPV1-рецепторов в поддержании целостности слизистой оболочки желудка (СОЖ) неоднозначны и могут свидетельствовать о вовлечении данных рецепторов как в защитные, так и патологические механизмы (Du et al. 2019; Gazzieri et al. 2007; Peng, Li 2010).

Цель обзора заключалась в обобщении и анализе экспериментальных данных о роли TRPV1 рецепторов в желудке при действии ulcerогенных стимулов, полученных с использованием различных методических подходов.

### **TRPV1-рецепторы в желудке: локализация и характеристика**

TRPV1 экспрессируются сенсорными афферентами (тонкими миелинизированными А-дельта-волокнами и немиелинизированными С-волокнами). Тела нейронов, дающих начало этим афферентам, локализованы в сенсорных ганглиях (в дорсальных корешках спинного мозга, тройничном ганглии, ганглиях блуждающего нерва). Нервные волокна, экспрессирующие TRPV1, располагаются вдоль желез в слизистой оболочке желудка, вокруг кровеносных сосудов в подслизистой оболочке и мышечном слое. TRPV1-экспрессия была показана также в эпителиальных клетках желудка (Kato et al. 2003). Около 80% нейронов узлового ганглия вагуса и 71% нейронов дорсальных корешков спинного мозга экспрессируют TRPV1, причем большинство нейронов иммунореактивны не только к TRPV1, но и к кальцитонин-ген родственному пептиду (CGRP) (Horie et al. 2005).

Нейроны с немиелинизированными С-волокнами и тонкими миелинизированными

А-дельта-волокнами, отвечающие дозозависимым образом на действие капсаицина, экспрессирующие TRPV1-рецепторы и содержащие гранулы пептидов, получили название капсаициночувствительных нейронов (КЧН). Активация КЧН осуществляется через TRPV1-рецепторы. Взаимодействие ванилоидов с TRPV1-рецепторами приводит к открытию ионных каналов, поступлению в клетку ионов кальция и натрия и, в конечном счете, генерации распространяющегося потенциала действия и активации КЧН. Активация TRPV1-рецепторов стимулирует нейросекреторные процессы в клетке, что приводит к выделению нервными окончаниями КЧН нейропептидов, выполняющих эфферентную функцию, поэтому КЧН рассматриваются как афферентные нейроны с эфферентно-подобной функцией (Holzer 1998; Holzer et al. 1990; Holzer, Maggi 1998). Высвобождающиеся из одних и тех же нервных окончаний нейропептиды, с одной стороны, могут вызывать нейрогенное воспаление за счет продукции вещества Р (SP) и CGRP (Szallasi, Blumberg 1999), а с другой стороны, они могут оказывать противовоспалительное и антигипералгезическое действие, в частности за счет продукции соматостатина (Pethő et al. 2017; Szolcsányi et al. 2011).

### **Действие агонистов TRPV1-рецепторов**

Однократное введение капсаицина в небольших дозах (1–5 мг/кг, подкожно) вызывает сенситизацию (активацию) TRPV1-рецепторов и КЧН (Szolcsányi, Barthó 2001). Действие капсаицина сопровождается высвобождением из нервных окончаний вещества Р и CGRP, нейрокининов, соматостатина, галанина, кортикотропин-рилизинг-фактора, вазоактивного кишечного пептида, а также цитокинов и простагландинов (Birklein, Schmelz 2008). Нейрогенное воспаление, вызванное активацией TRPV1 капсаицином, характеризуется расширением сосудов, экстравазацией плазмы, миграцией лейкоцитов (Szallasi, Blumberg 1999) и сопровождается развитием гипералгезии (Ilie et al. 2019; Simone et al. 1987).

В то же время увеличение дозы капсаицина (50–125 мг/кг) или его повторное введение вызывает десенситизацию КЧН. В настоящее время выделяют два типа десенситизации, вызванной капсаицином (Ilie et al. 2019): 1) фармакологическая десенситизация, которая характеризуется градуальным уменьшением ответов на капсаицин при его повторном применении; при этом чувствительность КЧН к действию

других стимулов сохраняется, и 2) функциональная десенситизация, возникающая при повышении концентрации капсаицина, которая характеризуется уменьшением чувствительности не только к капсаицину, но и к другим стимулам.

Функциональная десенситизация является основой обезболивающего и противовоспалительного действия капсаицина (Jancsó et al. 1967; Lee et al. 1991). В зависимости от дозы и продолжительности действия капсаицина выделяют четыре стадии ответа капсаицин-чувствительных первичных афферентов: возбуждение, сенсорная блокада или капсаицин-вызванная десенситизация, нейротоксическая блокада, характеризующаяся выключением как афферентных, так и эфферентных функций КЧН, и необратимая клеточная деструкция (при дозах свыше 300 мг/кг) (Mózsik et al. 2001).

Роль КЧН в гастропротекции хорошо известна (Holzer 2011). КЧН являются «системой тревоги», обеспечивающей быстрый запуск гастропротективных механизмов в случае необходимости. Капсаицин в небольших дозах (1–8 мкг/мл) оказывает гастропротективное действие при повреждении СОЖ, вызванном соляной кислотой, аммиаком, этанолом, аспирином или индометацином, которое ослабляется после его повторного введения (Mózsik et al. 2005; 2007; Satyanarayana 2006). Аналогичные данные были получены и для других активирующих TRPV1 и КЧН соединений (резинифератоксин, лафутидин), предварительное введение которых уменьшало поражение СОЖ, вызванное соляной кислотой (рН 4) или этанолом (Horie et al. 2004; Kato et al. 2003).

В то же время десенситизация КЧН уменьшает гастропротективное действие капсаицина (Mózsik et al. 2005; 2007; Szolcsányi, Barthó 2001) и других защитных факторов (Czekaj et al. 2018). В исследованиях нашей лаборатории показано, что десенситизация КЧН усугубляет язвобактерное действие индометацина на СОЖ (Filaretova et al. 2007a). Эти данные свидетельствуют о том, что TRPV1 и КЧН вовлекаются в защитные механизмы, поддерживающие целостность СОЖ.

### Действие антагонистов TRPV1-рецепторов

Клонирование TRPV1-рецептора стимулировало синтез антагонистов данных рецепторов, что было важно прежде всего для разработки обезболивающих препаратов. Однако, несмотря на то, что антагонисты рецепторов не получили широкого применения в качестве анальгетиков вследствие побочных эффектов, их применение имело значение для фундаментальных исследо-

ваний. Первым антагонистом TRPV1, созданным на основе структуры капсаицина, был капсазепин, введение которого устраняло вызванную капсаицином активацию данных рецепторов (Brito et al. 2014; Ferrini et al. 2010).

Влияние антагонистов TRPV1 на слизистую оболочку желудка неоднозначно. С одной стороны, имеются данные о том, что антагонист TRPV1, капсазепин, подобно десенситизации TRPV1, уменьшает гастропротективное действие капсаицина (Horie et al. 2004; Kato et al. 2003) и предотвращает защитное действие других факторов (куркумина, донора NO нитропрussa натрия; окиси углерода) (Czekaj et al. 2018; Han et al. 2017; Magierowska et al. 2018). Эти данные свидетельствуют о вовлечении TRPV1-рецепторов в механизмы, поддерживающие целостность слизистой оболочки желудка. С другой стороны, имеются данные о том, что введение капсазепина уменьшает вызванное этанолом повреждение СОЖ, что, наоборот, свидетельствует о возможном вовлечении данных рецепторов в инициацию патологического процесса (Gazzieri et al. 2007).

Различия в результатах, полученных с помощью введения антагонистов и десенситизации TRPV1, возможно, объясняются тем, что действие антагониста, в отличие от десенситизации, блокирует только TRPV1-рецептор, а не выключает полностью из функционирования КЧН, которые могут активироваться не только через TRPV1-рецепторы (Fukushima et al. 2006). Кроме того, капсазепин является неселективным антагонистом TRPV1-рецепторов и может связываться с другими рецепторами (например, с ангириновым рецептором TRPA1) (Yang et al. 2019). Наиболее точное выключение из функционирования TRPV1-рецепторов, но не КЧН, осуществляется в модели генетического устранения данных рецепторов.

### Генетическое устранение TRPV1-рецептора

Модель генетического устранения TRPV1-рецепторов получила широкое распространение при изучении аналгетических свойств агонистов и антагонистов данных рецепторов (Bölskei et al. 2005; Fattori et al. 2016). Это объясняется тем, что мыши-нокауты по TRPV1-рецептору по своим характеристикам похожи на капсаицин-десенситизированных животных: они реагируют на действие механических и термических стимулов при воспалении, но не реагируют на действие капсаицина (Caterina et al. 2000). Данные о влиянии различных язвобактерных стимулов на СОЖ у мышей-нокаутов по

TRPV1-рецептору почти отсутствуют. Известно лишь, что повреждение слизистой оболочки желудка, вызванное кислотой или этанолом у мышей-нокаутов по TRPV1-рецептору, меньше по сравнению с контрольными животными дикого типа (Akiba et al. 2006). Эти данные свидетельствуют о том, что TRPV1 могут вносить вклад в патологические механизмы при действии язвеногенных стимулов.

### Ульцерогенное действие индометацина в условиях активации и выключения из функционирования TRPV1-рецепторов

Для того чтобы разрешить противоречия в результатах исследований, полученных с помощью различных методических подходов, мы изучали чувствительность СОЖ к действию одного и того же язвеногенного стимула в условиях активации и выключения из функционирования TRPV1-рецепторов (рис. 1) (Podvignina et al. 2019; Yarushkina et al. 2018). В качестве язвеногенного стимула использовали индометацин (35 мг/кг, подкожно), который вводили однократно предварительно (24 ч) голодавшим животным. Введение индометацина через 4 ч приводило к образованию геморрагических эрозий.

Активация (сенситизация) TRPV1-рецепторов осуществлялась с помощью однократного введения капсаицина крысам в дозах: 0,1–10 мг/кг, подкожно за 1 ч до введения индометацина (Podvignina et al. 2019). Выключение из функционирования TRPV1-рецепторов осуществлялось двумя способами: 1) С помощью десенситизации как TRPV1-рецепторов, так и КЧН у крыс. Для этого капсаицин вводили в нейротоксической дозе 100 мг/кг под эфирным наркозом в течение 3 последовательных дней (20, 30, 50 мг/кг, подкожно) за 2 недели до введения индометацина (Podvignina et al. 2019). 2) С помощью модели генетического устранения TRPV1-рецепторов (Yarushkina et al. 2018). В экспериментах сравнивали площадь поражения СОЖ, вызванную язвеногенным действием индометацина у мышей-нокаутов по TRPV1-рецептору и контрольных мышей линии C57BL6/J.

Сенситизация TRPV1 вызывала дозозависимый гастропротективный эффект (уменьшала площадь эрозий у крыс), что сопровождалось повышением вызванного уровня кортикостерона по сравнению с контролем. Введение ингибитора синтеза глюкокортикоидных гормонов метирапона (30 мг/кг) предотвращало повышение уровня кортикостерона в ответ на введение капсаицина и устраняло гастропротек-

тивный эффект капсаицина (1 мг/кг). В то же время десенситизация КЧН вызывала проульцерогенный эффект (увеличивала площадь эрозий в желудке), но не влияла на вызванный индометацином подъем уровня кортикостерона. Эти данные хорошо воспроизводят ранее полученные в нашей лаборатории результаты в отношении усугубления язвеногенного действия индометацина после десенситизации КЧН (Bobryshev et al. 2005). В отличие от десенситизированных крыс, у мышей-нокаутов по TRPV1 наблюдалось уменьшение площади эрозий. Кроме того, следует отметить, что, хотя у контрольных мышей наблюдалось увеличение содержания кортикостерона в ответ на действие ИМ, у мышей-нокаутов по TRPV1 оно отсутствовало.

Как десенситизированные крысы, так и мышинокауты по TRPV1-рецептору продемонстрировали увеличение базального латентного периода болевой реакции (tail flick test), свидетельствующее об уменьшении соматической болевой чувствительности, что является подтверждением выключения из функционирования TRPV1-рецепторов.

Полученные данные свидетельствуют о том, что TRPV1-рецепторы могут вносить вклад как в активацию гастропротективных механизмов, так и в развитие патологического процесса в желудке, вызванного действием индометацина. О вовлечении TRPV1-рецепторов в гастропротекцию свидетельствует уменьшение патологического действия индометацина в условиях сенситизации и его усугубление в условиях десенситизации КЧН. Об участии TRPV1-рецепторов в патологическом процессе в принципе свидетельствует уменьшение чувствительности к язвеногенному действию индометацина у мышей-нокаутов. Однако при этом важно обратить внимание на то, что уменьшение чувствительности к язвеногенному действию индометацина у мышей-нокаутов, возможно, является и следствием развития компенсаторных механизмов в ответ на выключение TRPV1, затрагивающих в том числе и регуляцию функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы.

### Заключение

Анализ данных о роли TRPV1-рецепторов в желудке при действии язвеногенных стимулов свидетельствует об участии TRPV1-рецепторов как в защитных, так и в патологических механизмах.

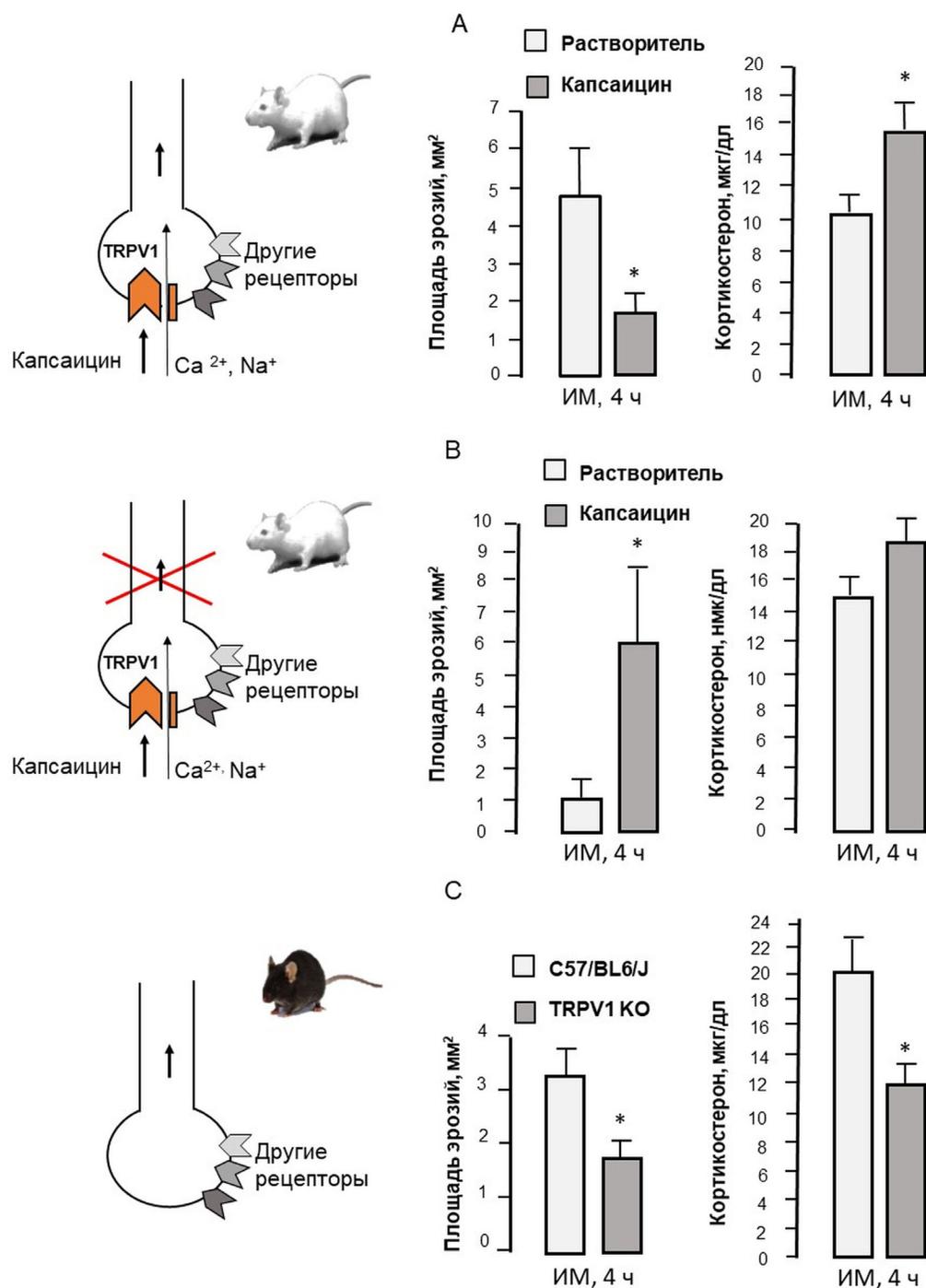


Рис. 1. Влияние сенситизации (А) и десенситизации капсаицин-чувствительных нейронов у крыс (В) и генетического устранения TRPV1-рецепторов у мышей (С) на чувствительность слизистой оболочки желудка к ulcerогенному действию индометацина (ИМ) и содержание кортикостерона в плазме через 4 ч после введения ИМ. TRPV1 KO — линия мышей с генетическим устранением TRPV1-рецептора (мыши нокауты по TRPV1-рецептору); C57BL6/J — линия мышей с интактным TRPV1-рецептором, которая использовалась в качестве контроля

Fig. 1. The influence of sensitization (A) and desensitization of capsaicin-sensitive neurons in rats (B) and genetic elimination of TRPV1 receptors in mice (C) on the sensitivity of the gastric mucosa to the ulcerogenic action of indomethacin (IM) and plasma corticosterone level 4 h after IM administration. TRPV1 KO — mice with genetic elimination of TRPV1 receptor (TRPV1 receptor knockout mice); C57BL6/J — mice with an intact TRPV1 receptor, used as a control group

Агонисты TRPV1-рецепторов могут участвовать в защите СОЖ посредством нескольких механизмов (Du et al. 2019): 1) путем высвобождения CGRP, который оказывает, в свою очередь, тормозное действие на секрецию кислоты и увеличивает кровоток в желудке; 2) путем высвобождения тахикининов, которые стимулируют перистальтику желудка и ускоряют его опустошение; 3) путем увеличения секреции слизи; 4) путем увеличения секреции фермента циклооксигеназы-1, индуцирующего выработку простагландина E2.

Один из защитных механизмов может быть опосредован глюкокортикоидными гормонами, роль которых в гастропротекции была показана в нашей лаборатории (Filaretova 2013; Filaretova et al. 1998; 2002; 2007b; 2020). Устранение гастропротективного действия капсаицин-вызванной сенситизации после введения ингибитора синтеза глюкокортикоидов метирапона свидетельствует о вовлечении глюкокортикоидных гормонов в реализацию гастропротективного действия капсаицина (Podvigina et al. 2019). Ранее в исследованиях лаборатории было показано ярко выраженное компенсаторное гастропротективное действие глюкокортикоидных гормонов в условиях десенситизации КЧН капсаицином (Bobryshev et al. 2005; Filaretova et al. 2007a). Было обнаружено, что наибольшая степень усугубления образования эрозий, индуцированных индометацином, после десенситизации КЧН наблюдается у адреналэктомизированных крыс, и это усугубление предотвращалось заместительной терапией кортикостероном (Bobryshev et al. 2005).

В то же время TRPV1-рецепторы могут вовлекаться и в патологические механизмы. Известно, что активация TRPV1 индуцирует SP, которое активирует рецептор нейрокина 1 типа в клетках эпителия желудка, что

в конечном счете приводит к образованию активных форм кислорода, повышенное количество которых может приводить к снижению антиоксидантной защиты и повреждению СОЖ (Gazzieri et al. 2007).

Меньшая чувствительность СОЖ у мышей-нокаут по TRPV1-рецептору к действию ультракоротких стимулов (Akiba et al. 2006; Yarushkina et al. 2018) свидетельствует о возможном вовлечении данных рецепторов в патологические механизмы в желудке. Этот факт может объясняться тем, что, несмотря на генетическое устранение TRPV1-рецепторов, КЧН могут активироваться через другие рецепторы (Fukushima et al. 2006) и вносить вклад в гастропротекцию. Более того, отсутствие TRPV1 может индуцировать экспрессию других рецепторов для компенсации их функциональной роли в клетке (Szabados et al. 2020).

Следует подчеркнуть, что, несмотря на то, что модель генетического устранения TRPV1 является перспективной для изучения роли данных рецепторов в различных патологиях, она может иметь ограничения. Одним из таких ограничений является развитие во время онтогенеза адаптивных компенсаторных изменений, которые могут вносить вклад в том числе и в гастропротекцию. Компенсаторная активация защитных механизмов у мышей-нокаут по TRPV1 подтверждается увеличением продукции CGRP и циклооксигеназы 2 (Akiba et al. 2006). Кроме того, мыши с отсутствием TRPV1 демонстрируют снижение активности миелопероксидазы и высвобождения SP при патологии в верхних отделах ЖКТ по сравнению с животными дикого типа, что свидетельствует об уменьшении у них интенсивности воспалительного процесса или его более медленном развитии (Fujino et al. 2006).

### Список сокращений

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт  
 КЧН — капсаицин-чувствительные нейроны  
 СОЖ — слизистая оболочка желудка  
 CGRP — кальцитонин-ген родственный пептид  
 SP — вещество P  
 TRPV1 — ванилоидный рецептор 1 типа

### References

- Akiba, Y., Takeuchi, T., Mizumori, M. et al. (2006) TRPV-1 knockout paradoxically protects mouse gastric mucosa from acid/ethanol-induced injury by upregulating compensatory protective mechanisms. *Gastroenterology*, vol. 130, no. 4 (suppl. 2), article A-106. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(06\)60008-5](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(06)60008-5) (In English)
- Balemans, D., Boeckxstaens, G. E., Talavera, K., Wouters, M. M. (2017) Transient receptor potential ion channel function in sensory transduction and cellular signaling cascades underlying visceral hypersensitivity. *American*

- Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, vol. 312, no. 6, pp. G635–G648. <https://www.doi.org/10.1152/ajpgi.00401.2016> (In English)
- Basharat, S., Gilani, S. A., Iftikhar, F. et al. (2020) Capsaicin: Plants of the genus capsicum and positive effect of oriental spice on skin health. *Skin Pharmacology and Physiology*, vol. 33, no. 6, pp. 331–341. <https://www.doi.org/10.1159/000512196> (In English)
- Basith, S., Cui, M., Hong, S., Choi, S. (2016) Harnessing the therapeutic potential of capsaicin and its analogues in pain and other diseases. *Molecules*, vol. 21, no. 8, article 966. <https://www.doi.org/10.3390/molecules21080966> (In English)
- Beckers, A. B., Weerts, Z. Z. R. M., Helyes, Z. et al. (2017) Review article: Transient receptor potential channels as possible therapeutic targets in irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 46, no. 10, pp. 938–952. <https://www.doi.org/10.1111/apt.14294> (In English)
- Birklein, F., Schmelz, M. (2008) Neuropeptides, neurogenic inflammation and complex regional pain syndrome (CRPS). *Neuroscience Letters*, vol. 437, no. 3, pp. 199–202. <https://www.doi.org/10.1016/j.neulet.2008.03.081> (In English)
- Bobryshev, P., Bagaeva, T., Filaretova, L. (2005) Gastroprotective action of glucocorticoid hormones in rats with desensitization of capsaicin-sensitive sensory neurons. *InflammoPharmacology*, vol. 13, no. 1-3, pp. 217–228. <https://www.doi.org/10.1163/156856005774423782> (In English)
- Bölskei, K., Helyes, Z., Szabó, Á. (2005) Investigation of the role of TRPV1 receptors in acute and chronic nociceptive processes using gene-deficient mice. *Pain*, vol. 117, no. 3, pp. 368–376. <https://www.doi.org/10.1016/j.pain.2005.06.024> (In English)
- Brito, R., Sheth, S., Mukherjee, D. et al. (2014) TRPV1: A potential drug target for treating various diseases. *Cells*, vol. 3, no. 2, pp. 517–545. <https://www.doi.org/10.3390/cells3020517> (In English)
- Caterina, M. J., Leffler, A., Malmberg, A. B. et al. (2000) Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science*, vol. 288, no. 5464, pp. 306–313. <https://www.doi.org/10.1126/science.288.5464.306> (In English)
- Caterina, M. J., Schumacher, M. A., Tominaga, M. et al. (1997) The capsaicin receptor: A heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature*, vol. 389, no. 6653, pp. 816–824. <https://www.doi.org/10.1038/39807> (In English)
- Chu, Y. Y., Qiu, P. J., Yu, R. L. (2020) Centipede venom peptides acting on ion channels. *Toxins*, vol. 12, no. 4, article 230. <https://www.doi.org/10.3390/toxins12040230> (In English)
- Csekő, K., Beckers, B., Keszthelyi, D., Helyes, Z. (2019) Role of TRPV1 and TRPA1 ion channels in inflammatory bowel diseases: Potential therapeutic targets? *Pharmaceuticals*, vol. 12, no. 2, article 48. <https://www.doi.org/10.3390/ph12020048> (In English)
- Czekaj, R., Majka, J., Magierowska, K. et al. (2018) Mechanisms of curcumin-induced gastroprotection against ethanol-induced gastric mucosal lesions. *Journal of Gastroenterology*, vol. 53, no. 5, pp. 618–630. <https://www.doi.org/10.1007/s00535-017-1385-3> (In English)
- Du, Q., Liao, Q., Chen, C. et al. (2019) The role of transient receptor potential vanilloid 1 in common diseases of the digestive tract and the cardiovascular and respiratory system. *Frontiers in Physiology*, vol. 10, article 1064. <https://www.doi.org/10.3389/fphys.2019.01064> (In English)
- Fattori, V., Hohmann, M. S. N., Rossaneis, A. C. et al. (2016) Capsaicin: Current understanding of its mechanisms and therapy of pain and other pre-clinical and clinical uses. *Molecules*, vol. 21, no. 7, article 844. <https://www.doi.org/10.3390/molecules21070844> (In English)
- Ferrini, F., Salio, C., Lossi, L. et al. (2010) Modulation of inhibitory neurotransmission by the vanilloid receptor type 1 (TRPV1) in organotypically cultured mouse substantia gelatinosa neurons. *Pain*, vol. 150, no. 1, pp. 128–140. <https://www.doi.org/10.1016/j.pain.2010.04.016> (In English)
- Filaretova, L. (2013) Gastroprotective role of glucocorticoids during NSAID-induced gastropathy. *Current Pharmaceutical Design*, vol. 19, no. 1, pp. 29–33. <https://www.doi.org/10.2174/13816128130106> (In English)
- Filaretova, L., Bobryshev, P., Bagaeva, T. et al. (2007a) Compensatory gastroprotective role of glucocorticoid hormones during inhibition of prostaglandin and nitric oxide production and desensitization of capsaicin-sensitive sensory neurons. *Inflammopharmacology*, vol. 15, no. 4, pp. 146–153. <https://www.doi.org/10.1007/s10787-007-1589-x> (In English)
- Filaretova, L. P., Filaretov, A. A., Makara, G. B. (1998) Corticosterone increase inhibits stress-induced gastric erosions in rats. *The American Journal of Physiology — Gastrointestinal and Liver Physiology*, vol. 274, no. 6, pp. G1024–G1030. <https://www.doi.org/10.1152/ajpgi.1998.274.6.G1024> (In English)
- Filaretova, L., Podvigina, T., Bagaeva, T. et al. (2007b) Gastroprotective role of glucocorticoid hormones. *Journal of Pharmacological Sciences*, vol. 104, no. 3, pp. 195–201. <https://www.doi.org/10.1254/jphs.cp0070034> (In English)
- Filaretova, L., Podvigina, T., Yarushkina, N. (2020) Physiological and pharmacological effects of glucocorticoids on the gastrointestinal tract. *Current Pharmaceutical Design*, vol. 26, no. 25, pp. 2962–2970. <https://www.doi.org/10.2174/1381612826666200521142746> (In English)

- Filaretova, L., Tanaka, A., Miyazawa, T. et al. (2002) Mechanisms by which endogenous glucocorticoid protects against indomethacin-induced gastric injury in rats. *American Journal of Physiology — Gastrointestinal and Liver Physiology*, vol. 283, no. 5, pp. G1082–G1089. <https://www.doi.org/10.1152/ajpgi.00189.2002> (In English)
- Fischer, M. J. M., Ciotu, C. I., Szallasi, A. (2020) The mysteries of capsaicin-sensitive afferents. *Frontiers in Physiology*, vol. 11, article 554195. <https://www.doi.org/10.3389/fphys.2020.554195> (In English)
- Fujino, K., de la Fuente, S. G., Takami, Y., Mantyh, C. R. (2006) Attenuation of acid induced oesophagitis in VR-1 deficient mice. *Gut*, vol. 55, no. 1, pp. 34–40. <https://www.doi.org/10.1136/gut.2005.066795> (In English)
- Fukushima, K., Aoi, Y., Kato, S., Takeuchi, K. (2006) Gastro-protective action of lafutidine mediated by capsaicin-sensitive afferent neurons without interaction with TRPV1 and involvement of endogenous prostaglandins. *World Journal of Gastroenterology*, vol. 12, no. 19, pp. 3031–3037. <https://www.doi.org/10.3748/wjg.v12.i19.3031> (In English)
- Gazzieri, D., Trevisani, M., Springer, J. et al. (2007) Substance P released by TRPV1-expressing neurons produces reactive oxygen species that mediate ethanol-induced gastric injury. *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 43, no. 4, pp. 581–589. <https://www.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.05.018> (In English)
- Han, T., Tang, Y., Li, J. et al. (2017) Nitric oxide donor protects against acetic acid-induced gastric ulcer in rats via S-nitrosylation of TRPV1 on vagus nerve. *Scientific Reports*, vol. 7, no. 1, article 2063. <https://www.doi.org/10.1038/s41598-017-02275-1> (In English)
- Holzer, P. (1998) Neural emergency system in the stomach. *Gastroenterology*, vol. 114, no. 4, pp. 823–839. [https://www.doi.org/10.1016/S0016-5085\(98\)70597-9](https://www.doi.org/10.1016/S0016-5085(98)70597-9) (In English)
- Holzer, P. (2011) Transient receptor potential (TRP) channels as drug targets for diseases of the digestive system. *Pharmacology and Therapeutics*, vol. 131, no. 1, pp. 142–170. <https://www.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.03.006> (In English)
- Holzer, P., Maggi, C. A. (1998) Dissociation of dorsal root ganglion neurons into afferent and efferent-like neurons. *Neuroscience*, vol. 86, no. 2, pp. 389–398. [https://www.doi.org/10.1016/S0306-4522\(98\)00047-5](https://www.doi.org/10.1016/S0306-4522(98)00047-5) (In English)
- Holzer, P., Pabst, M. A., Lippe, I. T. et al. (1990) Afferent nerve-mediated protection against deep mucosal damage in the rat stomach. *Gastroenterology*, vol. 98, no. 4, pp. 838–848. [https://www.doi.org/10.1016/0016-5085\(90\)90005-L](https://www.doi.org/10.1016/0016-5085(90)90005-L) (In English)
- Horie, S., Michael, G. J., Priestley, J. V. (2005) Co-localization of TRPV1-expressing nerve fibers with calcitonin-gene-related peptide and substance P in fundus of rat stomach. *Inflammopharmacology*, vol. 13, no. 1-3, pp. 127–137. <https://www.doi.org/10.1163/156856005774423854> (In English)
- Horie, S., Yamamoto, H., Michael, G. J. et al. (2004) Protective role of vanilloid receptor type 1 in HCL-induced gastric mucosal lesions in rats. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, vol. 39, no. 4, pp. 303–312. <https://www.doi.org/10.1080/00365520310008647> (In English)
- Ilie, M. A., Caruntu, C., Tampa, M. et al. (2019) Capsaicin: Physicochemical properties, cutaneous reactions and potential applications in painful and inflammatory conditions. *Experimental and Therapeutic Medicine*, vol. 18, no. 2, pp. 916–925. <https://www.doi.org/10.3892/etm.2019.7513> (In English)
- Jancsó, N., Jancsó-Gábor, A., Szolcsányi, J. (1967) Direct evidence for neurogenic inflammation and its prevention by denervation and by pretreatment with capsaicin. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*, vol. 31, no. 1, pp. 138–151. <https://www.doi.org/10.1111/j.1476-5381.1967.tb01984.x> (In English)
- Kato, S., Aihara, E., Nakamura, A. et al. (2003) Expression of vanilloid receptors in rat gastric epithelial cells: Role in cellular protection. *Biochemical Pharmacology*, vol. 66, no. 6, pp. 1115–1121. [https://www.doi.org/10.1016/S0006-2952\(03\)00461-1](https://www.doi.org/10.1016/S0006-2952(03)00461-1) (In English)
- Lee, S. S., Sohn, Y. W., Yoo, E. S., Kim, K. H. (1991) Neurotoxicity and long lasting analgesia induced by capsaicinoids. *The Journal of Toxicological Sciences*, vol. 16, suppl. I, pp. 3–20. [https://www.doi.org/10.2131/jts.16.supplementi\\_3](https://www.doi.org/10.2131/jts.16.supplementi_3) (In English)
- Magierowska, K., Wojcik, D., Chmura, A. et al. (2018) Alterations in gastric mucosal expression of calcitonin gene-related peptides, vanilloid receptors, and heme oxygenase-1 mediate gastroprotective action of carbon monoxide against ethanol-induced gastric mucosal lesions. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 19, no. 10, article 2960. <https://www.doi.org/10.3390/ijms19102960> (In English)
- Mózsik, G., Szolcsányi, J., Dömötör, A. (2007) Capsaicin research as a new tool to approach of the human gastrointestinal physiology, pathology and pharmacology. *Inflammopharmacology*, vol. 15, no. 6, pp. 232–245. <https://www.doi.org/10.1007/s10787-007-1584-2> (In English)
- Mózsik, G., Szolcsányi, J., Rácz, I. (2005) Gastroprotection induced by capsaicin in healthy human subjects. *World Journal of Gastroenterology*, vol. 11, no. 33, pp. 5180–5184. PMID: [16127749](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16127749/). (In English)
- Mózsik, G., Vincze, Á., Szolcsányi, J. (2001) Four response stages of capsaicin-sensitive primary afferent neurons to capsaicin and its analog: Gastric acid secretion, gastric mucosal damage and protection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 16, no. 10, pp. 1093–1097. <https://www.doi.org/10.1046/j.1440-1746.2001.02598.x> (In English)
- Panchal, S. K., Bliss, E., Brown, L. (2018) Capsaicin in metabolic syndrome. *Nutrients*, vol. 10, no. 5, article 630. <https://www.doi.org/10.3390/nu10050630> (In English)

- Peng, J., Li, Y.-J. (2010) The vanilloid receptor TRPV1: Role in cardiovascular and gastrointestinal protection. *European Journal of Pharmacology*, vol. 627, no. 1-3, pp. 1–7. <https://www.doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.10.053> (In English)
- Pethő, G., Bölcskei, K., Füredi, R. et al. (2017) Evidence for a novel, neurohumoral antinociceptive mechanism mediated by peripheral capsaicin-sensitive nociceptors in conscious rats. *Neuropeptides*, vol. 62, pp. 1–10. <https://www.doi.org/10.1016/j.npep.2017.02.079> (In English)
- Podvigina, T. T., Morozova, O. Yu., Solnushkin, S. D. et al. (2019) Vliyanie sensitizatsii i desensitizatsii kapsaitsin-chuvstvitel'nykh neyronov na obrazovanie erozij v slizistoj obolochke zheludka, indutsirovannykh indometatsinom, u krysv: rol' glyukokortikoidnykh gormonov [Effect of sensitization and desensitization of capsaicin-sensitive neurons on the formation of gastric erosions induced by indomethacin in rats: The role of glucocorticoids]. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova — Russian Journal of Physiology*, vol. 105, no. 2, pp. 225–237. <https://doi.org/10.1134/S0869813919020080> (In Russian)
- Satyanarayana, M. N. (2006) Capsaicin and gastric ulcers. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, vol. 46, no. 4, pp. 275–328. <https://www.doi.org/10.1080/1040-830491379236> (In English)
- Silverman, H. A., Chen, A., Kravatz, N. L. et al. (2020) Involvement of neural transient receptor potential channels in peripheral inflammation. *Frontiers in Immunology*, vol. 11, article 590261. <https://www.doi.org/10.3389/fimmu.2020.590261> (In English)
- Simone, D. A., Ngeow, J. Y. F., Putterman, G. J., LaMotte, R. H. (1987) Hyperalgesia to heat after intradermal injection of capsaicin. *Brain Research*, vol. 418, no. 1, pp. 201–203. [https://www.doi.org/10.1016/0006-8993\(87\)90982-6](https://www.doi.org/10.1016/0006-8993(87)90982-6) (In English)
- Szabados, T., Gömöri, K., Pálvolgyi, L. et al. (2020) Capsaicin-sensitive sensory nerves and the TRPV1 ion channel in cardiac physiology and pathologies. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 21, no. 12, article 4472. <https://www.doi.org/10.3390/ijms21124472> (In English)
- Szallasi, A., Blumberg, P. M. (1999) Vanilloid (Capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacological Reviews*, vol. 51, no. 2, pp. 159–212. PMID: 10353985. (In English)
- Szolcsányi, J. (2008) Hot target on nociceptors: Perspectives, caveats and unique features. *British Journal of Pharmacology*, vol. 155, no. 8, pp. 1142–1144. <https://www.doi.org/10.1038/bjp.2008.374> (In English)
- Szolcsányi, J., Barthó, L. (2001) Capsaicin-sensitive afferents and their role in gastroprotection: An update. *Journal of Physiology-Paris*, vol. 95, no. 1-6, pp. 181–188. [https://www.doi.org/10.1016/S0928-4257\(01\)00023-7](https://www.doi.org/10.1016/S0928-4257(01)00023-7) (In English)
- Szolcsányi, J., Pintér, E., Helyes, Z., Pethő, G. (2011) Inhibition of the function of TRPV1-expressing nociceptive sensory neurons by somatostatin 4 receptor agonism: Mechanism and therapeutical implications. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, vol. 11, no. 17, pp. 2253–2263. <https://www.doi.org/10.2174/156802611796904852> (In English)
- Tominaga, M., Caterina, M. J., Malmberg, A. B. et al. (1998) The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron*, vol. 21, no. 3, pp. 531–543. [https://www.doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80564-4](https://www.doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80564-4) (In English)
- Ward, S. M., Bayguinov, J., Won, K.-J. et al. (2003) Distribution of the vanilloid receptor (VR1) in the gastrointestinal tract. *The Journal of Comparative Neurology*, vol. 465, no. 1, pp. 121–135. <https://www.doi.org/10.1002/cne.10801> (In English)
- Yang, M. H., Jung, S. H., Sethi, G., Ahn, K. S. (2019) Pleiotropic pharmacological actions of capsazepine, a synthetic analogue of capsaicin, against various cancers and inflammatory diseases. *Molecules*, vol. 24, no. 5, article 995. <https://www.doi.org/10.3390/molecules24050995> (In English)
- Yarushkina, N. I., Sudalina, M. N., Punin, Y. M., Filaretova, L. P. (2018) Vulnerability of gastric and small intestinal mucosa to ulcerogenic action of indomethacin in C57/BL6/J mice and transient receptor potential channel vanilloid type 1 knockout mice. *Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 69, no. 6, pp. 951–961. <https://www.doi.org/10.26402/jpp.2018.6.09> (In English)