

УДК 612.328.8

КАПСАИЦИН-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ НЕЙРОНЫ: РОЛЬ В ГАСТРОПРОТЕКЦИИ И РЕГУЛЯЦИИ БОЛЕВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

© 2019 г. Л. П. Филаретова^{1, *}, Н. И. Ярушкина^{1, **}

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, лаборатория экспериментальной эндокринологии, 199034, Санкт Петербург, Россия

*E-mail: filaretovalp@yandex.ru

**E-mail: yarni60@mail.ru

Поступила в редакцию 10.10.2018 г.

Капсаицин, острый ингредиент красного перца, является инструментом для исследования активности сенсорных нейронов. При использовании капсаицина в низких дозах он приводит к активации сенсорных нейронов, тогда как применение капсаицина в больших дозах вызывает их десенситизацию. Мишенью действия капсаицина является ванилоидный рецептор 1 типа. В настоящем обзоре проанализированы данные о роли капсаицин-чувствительных афферентных нейронов в поддержании целостности слизистой оболочки желудка и регуляции болевой чувствительности. Особое внимание уделено нашим результатам, свидетельствующим о ключевой компенсаторной гастропротективной роли глюкокортикоидных гормонов в условиях десенситизации капсаицин-чувствительных афферентных нейронов.

Ключевые слова: капсаицин-чувствительные афферентные нейроны, ванилоидные рецепторы 1 типа, простагландины, оксид азота, глюкокортикоидные гормоны, гастропротекция, болевая чувствительность

DOI: 10.1134/S0301179819010053

Капсаицин-чувствительные афферентные нейроны (КЧН), наряду с другими гастропротективными факторами защиты слизистой оболочки желудка, и прежде всего простагландинами и оксидом азота, играют важную роль в защите слизистой оболочки желудка от эрозивно-язвенных повреждений. Они вносят вклад в гастропротекцию посредством действия на кровоток, продукцию слизи в желудке и процессы регенерации в слизистой оболочке желудка [58, 120, 131, 132]. Известно положение о том, что простагландины, оксид азота и пептиды, высвобождающиеся при активации КЧН, действуют сообща (“в концерте”) для поддержания целостности слизистой оболочки желудка [31, 117, 132].

До наших исследований отсутствовала какая-либо информация о взаимодействии КЧН с глюкокортикоидными гормонами при гастропротекции. Причина этого, вероятно, кроется в традиционном взгляде на глюкокортикоидные гормоны как на язву-рогенные факторы. Согласно результатам наших исследований [3, 34–37, 40, 42], глюкокортикоидные гормоны, продуцирующиеся при действии различных язв-рогенных стимулов, являются важными гастропротективными факторами, а не язв-рогенными, как это

было общепринято в течение нескольких десятилетий. Результаты исследований, полученные нами при изучении механизмов гастропротективного действия глюкокортикоидов, свидетельствуют о том, что действие глюкокортикоидных гормонов при гастропротекции направлено на те же “мишени”, что и действие простагландинов, оксида азота и капсаицин чувствительных афферентов [4, 39, 41, 43, 44]. Выявление общих мишеней гастропротективного действия привело к возникновению гипотезы о возможном взаимодействии глюкокортикоидных гормонов с простагландинами, оксидом азота и КЧН при гастропротекции.

Интерес к изучению функциональной роли КЧН продиктован не только их вкладом в гастропротекцию, но и участием в регуляции болевой чувствительности [68, 33]. Было показано, что капсаицин оказывает возбуждающее действие на ноцицепторы, причем за периодом возбуждения был выявлен длительный период рефрактерности, когда нейроны не реагируют на болевое воздействие [112]. Дальнейший прогресс в этой области был связан с открытием “капсаицинового рецептора”, который известен как ванилоидный рецептор 1 типа (TRPV1 – transient receptor poten-

tial vanilloid 1) [21, 56]. Клонирование этого рецептора позволило объяснить молекулярные механизмы, лежащие в основе действия капсаицина, и стимулировало синтез антагонистов данных рецепторов.

В настоящее время очевидно, что роль КЧН в организме значительно шире, чем это предполагалось ранее [17, 83, 97, 107]. Это свидетельствует о необходимости изучения роли КЧН и *TRPV1*-рецепторов в регуляции болевой чувствительности во взаимодействии с другими механизмами. В настоящее время *TRPV1*-рецепторы рассматриваются как потенциальные “мишени” не только для действия анальгетиков, но и для лечения ряда заболеваний (диабет, гипертензия и др.), включая заболевания ЖКТ [17]. Однако в последнее время обнаружены противоречия между данными, полученными ранее с использованием традиционной модели выключения КЧН (десенситизации) и данными, полученными при использовании антагонистов *TRPV1*-рецепторов и мышей с генетически удаленным *TRPV1*-рецептором, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения этого вопроса.

Цель обзора заключалась в анализе данных о роли КЧН и *TRPV1*-рецепторов в поддержании целостности слизистой оболочки ЖКТ и регуляции болевой чувствительности.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КАПСАИЦИН-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ НЕЙРОНОВ

Капсаицин (от греч. *capsicum* кусать) – ингредиент, который содержится в плодах стручкового перца (*Capsicum* genus), известного как перец чили, и придает ему характерный жгучий вкус. Несмотря на то, что капсаицин был впервые выделен еще в 1876 г. [123], его химическая структура была установлена лишь в 1923 г. [93], а синтезирован капсаицин был в 1930 г. [106]. Капсаицин представляет собой алкалоид (8-метил-N-ваниллил-6-ноненамид), который нерастворим в воде, но хорошо растворяется в неполярных растворителях.

Благодаря свойству капсаицина селективно активировать С- и А-дельта первичные афферентные волокна были выявлены нейроны, отвечающие на действие капсаицина [59, 61], которые вследствие своей чувствительности к капсаицину получили название капсаицин-чувствительных афферентных нейронов. Являясь по природе первичными афферентными нейронами, тела которых лежат вне желудочно-кишечного тракта, КЧН обладают способностью не только выполнять свою непосредственную роль чувствительных нейронов, но способны также выполнять и эффекторную роль. Ввиду этого они рассматриваются как афферентные нейроны с афферентно-

подобной функцией [59–61, 112]. КЧН с эфферентно подобной функцией имеют определенные морфологические, нейрохимические и функциональные характеристики. К ним относятся нейроны с немиелинизированными С-волоконками и тонкими миелинизированными А дельта волокнами, отвечающие дозозависимым образом на действие капсаицина, а также экспрессирующие ванилоидные (“капсаициновые”) рецепторы 1 типа и содержащие гранулы пептидов [58, 59, 61]. Этой характеристике соответствуют афферентные нейроны, тела которых расположены в ганглиях дорсальных корешков спинного мозга, а их волокна проходят в составе чревных нервов [59, 61]. Другие афферентные нейроны, тела которых расположены в узловатом ганглии вагуса, а волокна проходят в составе вагуса, также чувствительны к капсаицину, однако в настоящее время признается только их афферентная функция [59].

Выполняя эффекторную функцию с помощью освобождения из периферических окончаний пептидных медиаторов, КЧН регулируют различные механизмы поддержания целостности слизистой оболочки желудка, способствующие повышению ее устойчивости к повреждениям, а также облегчающие процессы заживления поврежденной слизистой оболочки [64]. Основными медиаторами КЧН, принимающими участие в гастропротекции, являются кальцитонин-ген связанный пептид (*CGRP*), оксид азота, тахикинины – вещество Р и нейрокинин А.

CGRP был открыт в 1983 году [101]. Он относится к семейству биоактивных пептидов, в котором выделяют *CGRP-α*, *CGRP-β*, амилин и адреналин. Для КЧН медиатором является *CGRP* [58]. *CGRP-α* состоит из 37 аминокислот и взаимодействует со специфическими мембранными рецепторами. О его гастропротективной роли свидетельствуют результаты исследований, демонстрирующие, что блокада *CGRP*-рецепторов или иммунонейтрализация *CGRP* предотвращают защитные эффекты капсаицина на слизистую оболочку желудка [75, 85].

В обеспечение гастропротективного действия КЧН вовлекается оксид азота [38]. О вовлечении оксида азота в гастропротективные механизмы, реализуемые КЧН, свидетельствует факт подавления гастропротективного действия капсаицина после введения ингибиторов синтеза оксида азота [18, 75, 85].

Стимуляция афферентных нервных волокон капсаицином при кратковременном введении внутрь желудка вызывает значительное увеличение кровотока в слизистой оболочке желудка [62]. Этот эффект обусловлен дилатацией артериол в подслизистом слое [24]. Медиаторами вазодилатации являются *CGRP* и оксид азота. Они выделяются из периваскулярных нервных окончаний

[64, 65, 85]. Кроме того, *CGRP* может стимулировать продукцию оксида азота эндотелиальными клетками [108]. На стенках артериол выявлены *CGRP*-рецепторы, блокада которых устраняет гиперемический эффект капсаицина [55]. Показано, что ингибиторы синтеза оксида азота уменьшают гиперемическую реакцию на введение капсаицина и *CGRP* [18].

О вовлечении такикининов в реализацию действия КЧН свидетельствует факт уменьшения возбуждения КЧН в условиях блокады NK-1 и NK-2 рецепторов [129]. В отличие от *CGRP* и оксида азота, вещество *P* и нейрокинин *A* путем высвобождения ферментов тучных клеток вызывают вазоконстрикцию (сужают подслизистые вены), уменьшают вызванную капсаицином гиперемию и, следовательно, ухудшают кровоснабжение слизистой оболочки желудка [55, 57], однако при этом происходит уменьшение выработки соляной кислоты, уменьшается скорость опорожнения желудка [57]. В то же время *CGRP* и оксид азота, улучшая кровоснабжение слизистой оболочки желудка, вызывают увеличение секреции слизи и бикарбонатов и способствуют удалению излишков кислоты.

TRPV1-РЕЦЕПТОРЫ

Активация КЧН осуществляется через *TRPV1*-рецепторы. Экспрессия *TRPV1*-рецепторов первичными афферентами КЧН является еще одной отличительной особенностью данных нейронов. Функциональная роль *TRPV1*-рецепторов, прежде всего, связана с регуляцией болевой чувствительности и воспалением [87]. *TRPV1*-рецепторы вовлекаются в регуляцию физиологических и патологических процессов в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) [26, 50, 63, 98, 137].

TRPV1-рецептор принадлежит к семейству не-селективных катионных каналов [56]. *TRPV1*-рецептор, белок массой 95 кДа, состоит из шести трансмембранных доменов и небольшого гидрофобного фрагмента, формирующего ионный канал [21, 56]. Агонистами данных рецепторов являются капсаицин и эндогенные ванилоиды (анандамид). Однако *TRPV1*-рецепторы активируются при действии не только химических, но и физических стимулов: при температуре выше 43°C и низких pH (4–5). Эти свойства позволяют рассматривать *TRPV1* в качестве полимодального детектора (сенсора). Благодаря “детекторным” свойствам данных рецепторов происходит быстрое включение КЧН как “аварийной системы тревоги” ЖКТ [59, 116]. Взаимодействие капсаицина с *TRPV1*-рецепторами приводит к открытию ионных каналов и поступлению в клетку катионов кальция и натрия, что вызывает изменение уровня трансмембранного потенциала и, в конечном счете, генерацию потенциала действия [112].

TRPV1-рецепторы обнаружены на всем протяжении ЖКТ [133, 66]. Нервные волокна, экспрессирующие *TRPV1*, располагаются вдоль желез в слизистой оболочке желудка, вокруг кровеносных сосудов в подслизистой оболочке и мышечном слое. Большое количество *TRPV1* иммунореактивных нервных волокон выявляется в нижних отделах ЖКТ [137].

TRPV1-рецепторы обеспечивают реализацию афферентно-эфферентной функции КЧН [114]. Активация *TRPV1*-рецепторов приводит к выделению нервными терминалями нейропептидов, которые могут оказывать как провоспалительное действие (*CGRP* и субстанция *P*), инициируя каскад реакций, ведущих к нейрогенному воспалению, так и противовоспалительное и антиноцицептивное действие (соматостатин) [58, 99, 114]. Выявление функциональной роли *TRPV1*-рецепторов позволило объяснить молекулярные механизмы дозозависимых эффектов капсаицина.

ДОЗОЗАВИСИМЫЕ ЭФФЕКТА КАПСАИЦИНА

В настоящее время хорошо известно, что капсаицин оказывает противоположное действие на КЧН в зависимости от дозы, способа введения и продолжительности действия. Он может вызывать как активацию, так и продолжительную десенситизацию и даже необратимую дегенерацию КЧН [61, 112].

Выделяют несколько стадий в действии капсаицина на афферентные окончания КЧН: 1) возбуждение; 2) сенсорная блокада или “капсаицин-вызванная десенситизация”; 3) нейротоксическая блокада; 4) необратимая клеточная деструкция [91].

Активация (возбуждение) КЧН наблюдается при введении капсаицина в небольших дозах (1–5 мг/кг), при этом проявляется гастропротективное действие КЧН. Сенсорная блокада или “капсаицин-вызванная десенситизация” возникает при введении капсаицина в дозах 50–125 мг/кг [113]. Открытие феномена десенситизации КЧН принадлежит венгерскому ученому Jancso, который обнаружил “уникальный случай нечувствительности болевых рецепторов” к действию самых сильных химических стимулов, включая формальдегид, хлорид калия, никотин, при этом чувствительность данных рецепторов к действию физических стимулов (электрическому току, механическому и термическому стимулам) не изменялась [67]. Результаты этих исследований получили дальнейшее развитие в работах его ученика . Szolcsanyi [113, 115, 114, 116]. Показано, что через 10 дней после введения капсаицина (125 мг/кг) количество КЧН узлового ганглия вагуса, иннервирующих желудок, уменьшается на 80%, од-

нако через 37 дней и, особенно, через 67 дней, большая часть капсаицин-чувствительных афферентов блуждающего нерва восстанавливалась [102].

Несмотря на то, что десенситизация КЧН является одним из широко распространенных методов изучения КЧН, механизмы десенситизации КЧН исследованы недостаточно. Возможно, что развитие десенситизации связано с истощением продукции нервными терминалями, экспрессирующими TRPV1-рецепторы, вещества P [19] и изменением трансмембранного градиента ионов кальция и натрия [112].

Нейротоксическая блокада характеризуется выключением как афферентных, так и эфферентных функций КЧН. Введение капсаицина в нейротоксических дозах, вызывающее дегенерацию как первичных афферентов, так и самих КЧН, являющихся источником данных афферентов, часто используется в качестве модели выключения КЧН и метода локализации данных нейронов [28]. Необратимая клеточная деструкция развивается при использовании капсаицина в дозах свыше 300 мкг/кг массы тела и характеризуется необратимыми изменениями в клеточных структурах, ведущими к гибели нервных клеток.

КАПСАИЦИН-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ НЕЙРОНЫ И БОЛЕВАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

Известно, что капсаицин может вызывать как усиление болевой чувствительности (гипералгезию), так и ее ослабление (гипоалгезию или анальгезию), которое опосредуется TRPV1-рецепторами. Блокада TRPV1-рецепторов на первичных сенсорных А дельта и С афферентах их антагонистами или генетическое устранение TRPV1-рецепторов уменьшает гипералгезию, вызванную действием капсаицина [22, 25], тогда как их активация, наоборот, приводит к ее усилению [94, 126].

Первичная гипералгезия, вызванная введением капсаицина в кожу, связана с сенситизацией в области инъекции периферических ноцицепторов (С полимодальных и А дельта механо- и термонотицепторов), тогда как вторичная гипералгезия (усиление болевой чувствительности в областях, отдаленных от места инъекции) является результатом сенситизации центральных нейронов, в частности, нейронов спиноталамического тракта [77, 134].

Центральная сенситизация обусловлена усилением реакции центральных нейронов на действие возбуждающих аминокислот и уменьшением их реакции на действие тормозных аминокислот [134]. Один из возможных механизмов может быть связан с активацией капсаицином протеинкиназ PKA и PKC, которые фосфорилируют NRI

субъединицу NMDA-рецептора, вовлекающегося в передачу болевой информации [134]. Предполагается, что в механизмы вызванной капсаицином центральной сенситизации могут быть также вовлечены активные формы кислорода [77]. Это подтверждается уменьшением вторичной гипералгезии, обусловленной центральной сенситизацией, после устранения активных форм кислорода в условиях введения капсаицина в кожу задней лапы крысы [77].

Механизм, лежащий в основе гипералгезического действия капсаицина, может быть связан с CGRP, продуцирующимся в спинном мозге в условиях активации TRPV1-рецепторов капсаицином. Введение антагониста CGRP в спинной мозг через 1 ч после инъекции капсаицина в кожу вызывало дозозависимое уменьшение гипералгезии к действию механических стимулов [110].

Данные литературы свидетельствуют о вовлечении в гипералгезическое действие капсаицина супраспинальных механизмов [69]. Результаты, полученные с помощью визуализирующих методов исследования, демонстрируют активацию структур мозга, связанных с болью и эмоциями, включающих гиппокамп, гипоталамус, передний таламус, тогда как у мышей-нокаут по гену TRPV1 активация данных структур отсутствует [69, 136].

КЧН вовлекаются в регуляцию висцеральной чувствительности в ЖКТ. Введение капсаицина в желудок может вызывать изжогу, ощущение давления или тепла, а при введении в кишечник — даже боль и судороги, что свидетельствует о том, что действие капсаицина опосредуется ноцицептивными волокнами, иннервирующими гастроинтестинальный тракт [63]. Введение капсаицина в ЖКТ вызывает абдоминальную боль у человека [54, 127]. Наиболее сильные болевые ощущения возникают после введения капсаицина в двенадцатиперстную кишку, однако аппликация капсаицина в течение 4 недель вызывает десенситизацию как к острому введению капсаицина, так и растяжению. [46]. Важно подчеркнуть, что у мышей с генетически удаленным TRPV1-рецептором наблюдается снижение чувствительности к растяжению желудка [73]. Эти данные свидетельствуют о том, что сенситизация TRPV1-рецепторов может лежать в основе висцеральной гиперчувствительности, развивающейся в условиях патологического процесса в желудке, вызванного воспалением или действием ультракороткого стимула.

Наиболее ярко роль сенситизации TRPV1-рецепторов была продемонстрирована в развитии висцеральной боли [10, 13, 14]. У пациентов с синдромом раздраженной толстой кишки была обнаружена корреляция между интенсивностью абдоминальной боли и количеством TRPV1 иммунореактивных волокон [7].

Показано, что в условиях колита *TRPV1*-рецепторы локализируются вместе с веществом *P* и *CGRP* [76]. Эти данные позволили предположить, что развитие висцеральной гиперчувствительности может быть обусловлено выделением вещества *P* нервными терминалями, экспрессирующими *TRPV1*-рецепторы в толстом кишечнике. В пользу данного предположения свидетельствует тот факт, что у мышей-нокаут по *TRPV1*-рецептору отсутствует увеличение экспрессии вещества *P* как во время острой, так и восстановительной фазы колита, и при этом наблюдается отсутствие висцеральной боли в ответ на растяжение или введение горчичного масла [76].

В то же время при введении капсаицина в больших дозах или систематическом введении малых доз за первичной гипералгией следует гипоалгезия или анальгезия, проявляющаяся потерей чувствительности к действию капсаицина или болевых раздражителей [95]. На этом свойстве основано применение обезболивающего действия капсаицина в клинике, особенно при различных видах нейропатической боли, включая нейропатию, вызванную диабетом [20, 71].

Обезболивающее действие капсаицина обусловлено десенситизацией *TRPV1*-рецепторов, ведущей к ингибированию их рецепторной функции [27, 78]. Анальгетическое действие капсаицина в большей степени проявляется в условиях воспаления, что, вероятно, связано с “облегченной” десенситизацией *TRPV1* из-за повышенной экспрессии *TRPV1*-рецепторов в условиях воспаления [9]. Так, внутримышечное введение капсаицина в дозе 10 мкг вызывало анальгезию в течение 2 дней у контрольных мышей, тогда как введение капсаицина в этой же дозе в условиях воспаления оказывало обезболивающее действие в течение 6 и 30 дней [9].

Наряду с периферическими механизмами, в реализацию анальгезии, вызванной капсаицином, вовлекаются спинальные и супраспинальные механизмы. О вовлечении спинальных механизмов свидетельствует уменьшение анальгетического действия капсаицина после интратекального введения антагонистов ГАМК-рецепторов и опиоидных рецепторов [121]. Эти данные указывают на то, что активация ГАМК-рецепторов и опиоидных рецепторов в спинном мозге может быть одним из механизмов индуцированной капсаицином анальгезии.

Вовлечение супраспинальных механизмов в анальгезию, вызванную капсаицином, связано с ключевыми структурами антиноцицептивной системы мозга: центральным серым веществом среднего мозга (ЦСВСМ) и роstralной вентромедиальной областью ствола мозга [5, 96]. Введение капсаицина в дорсальное или вентральное ЦСВСМ или в роstralную вентромедиальную область ствола мозга приводит к анальгезии, ко-

торой предшествует короткий период гипералгезии [84]. Развитие анальгезии сопровождается изменением экспрессии *TRPV1*-рецепторов в роstralной вентромедиальной части ствола мозга [105].

Активация антиноцицептивных механизмов, направленных на подавление действия болевого стимула, является защитным механизмом, препятствующим хронизации боли. Однако, следует отметить, что при этом устраняется также и действие пускового механизма, активирующего КЧН и связанных с ними защитных механизмов. Действительно, десенситизация КЧН, может приводить, с одной стороны, к гипоалгезии, а, с другой, к усугублению действия ulcerогенных стимулов [38]. Ранее нами было показано также развитие гипоалгезии в условиях патологического процесса в ЖКТ, вызванного действием индометацина [6]. Возможно, что неоднозначные результаты, полученные в клинике, при использовании капсаицина и антагонистов *TRPV1*-рецепторов являются следствием анальгетического действия капсаицина, блокирующего активацию эндогенных защитных механизмов.

ГАСТРОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ КАПСАИЦИН-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ НЕЙРОНОВ

Систематическое использование в пище пряностей или специй, содержащих капсаицин, традиционно рассматривалось как фактор риска, способствующий возникновению язвенной болезни. Имеются данные о том, что потребление красного и черного перца может вызывать кровотечение в желудке [92]. В то же время эпидемиологические исследования показали, что у национальностей, чья кухня традиционно предполагает использование перца чили, язва желудка возникает существенно реже [103].

В настоящее время хорошо известно, что “полезное” или повреждающее действие капсаицина на слизистую оболочку желудка зависит от его дозы и/или продолжительности введения. Известно, что в низких концентрациях (1–5 мг/мл) капсаицин стимулирует (сенситизирует) сенсорные нейроны, что приводит к гастропротекции в различных ulcerогенных моделях. Гастропротективные эффекты капсаицина были продемонстрированы в экспериментах на животных с помощью моделей повреждения слизистой оболочки желудка, вызванного действием соляной кислоты, аммиака, этанола, аспирина или индометацина [89, 103]. С помощью десенситизации КЧН был показан их вклад в гастропротекцию [65]. Гастропротективное действие капсаицина уменьшалось в условиях десенситизации КЧН [89, 90, 115]. В то же время десенситизация КЧН усугубляла действие других ulcerогенных факторов на слизистую оболочку желудка, таких как индометацин [38].

Клонирование TRPV1 рецептора, являющегося “мишенью” для действия капсаицина, существенно расширило возможности изучения вклада КЧН в поддержание слизистой оболочки желудка с помощью введения антагонистов данных рецепторов и использования в экспериментах мышей с генетически удаленным TRPV1-рецептором. Однако результаты, полученные с помощью этих моделей, противоречат данным, полученным с помощью модели десенситизации КЧН.

Было показано, что введение антагониста TRPV1-рецепторов капсазепина значительно уменьшает вызванное этанолом повреждение слизистой оболочки желудка, что свидетельствует о возможном вовлечении данных рецепторов в инициацию патологического процесса [49]. Аналогичные данные были получены при использовании другой модели [8]. Показано, что повреждение слизистой оболочки желудка, вызванное кислотой или этанолом у мышей нокаутов по TRPV1-рецептору меньше по сравнению с контрольными животными дикого типа [8]. Можно предположить, что устранение TRPV1-рецепторов вызвало в процессе развития компенсаторную регуляцию некоторых защитных механизмов в слизистой оболочке желудка, включая продукцию CGRP и циклооксигеназы 2 и, следовательно, простагландинов [8]. Кроме того, у мышей-нокаутов по TRPV1-рецептору наблюдалось уменьшение активности миелопероксидазы и продукции вещества P при патологии в верхнем отделе ЖКТ по сравнению с животными дикого типа, что указывает на снижение интенсивности воспалительного процесса или его более медленное развитие [47].

МЕХАНИЗМЫ ГАСТРОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ КЧН

Целостность слизистой оболочки желудка поддерживается благодаря активности различных гастропротективных факторов. Простагландины, оксид азота и пептиды, высвобождающиеся при активации КЧН, рассматриваются в настоящее время как наиболее важные из них [90, 115, 120, 130]. Они вносят вклад в гастропротекцию посредством благотворного действия на кровоток, продукцию слизи в желудке и регенерационные процессы в слизистой оболочке [62, 104, 132].

Стимуляция КЧН значительно увеличивает кровоток в слизистой оболочке желудка посредством освобождающегося из нервных окончаний CGRP [64]. Кроме влияния на кровоток и микрососудистую проницаемость капсаицин оказывает влияние на моторику желудка, которая является патогенетическим элементом. Стимуляция КЧН может оказывать как усиливающее, так и подавляющее действие на моторную активность желудка в зависимости от места приложения и дозы капсаицина [70, 79, 118]. В то же время при десен-

ситизации КЧН не наблюдалось изменения базальной моторной активности и времени эвакуации из желудка [45]. В механизмах изменения моторики при воздействии капсаицина на слизистую оболочку желудка предполагается реализация рефлекторной дуги через волокна блуждающего нерва [59].

При изучении изолированного действия нейрорепептидов на моторику желудка показано, что мышечная релаксация зависит от нейрогенных влияний и не связана с продукцией CGRP или вещества P [12, 79, 118], но может быть связана с оксидом азота [125]. Нейрокинины, наоборот, способны самостоятельно вызывать сокращение мышечных волокон в желудке [61, 86].

КЧН вовлекаются в регуляцию секреторных процессов в желудке. При воздействии капсаицина усиливается элиминация кислоты из просвета желудка [82, 109], усиливается секреция бикарбонатов [119] и продукция слизи [70]. Десенситизация КЧН устраняет возможность изменения секреции кислоты, пепсина и бикарбонатов в ответ на стимуляцию [59]. Показано, что в условиях десенситизации КЧН секреция слизи в теле желудка остается неизменной, а в антральном отделе уменьшается [124]. Известно, что в регуляцию секреции кислоты вовлекаются две группы КЧН. Одна группа КЧН выполняет локальную антисекреторную функцию и работает следующим образом: накопление кислоты в просвете желудка ведет к высвобождению CGRP, который действует на CGRP-рецепторы, что ведет к выбросу соматостатина, к снижению выработки гастрина и ингибированию дальнейшей секреции кислоты [81]. Вторая группа КЧН вовлекается в автономную регуляцию антисекреторного рефлекса: секреция кислоты в желудке рефлекторно увеличивается в ответ на его растяжение [11, 100].

КЧН вовлекаются в регуляцию уровня глюкозы в крови. Они реагируют как на гипер- [140], так и на гипогликемию [48]. КЧН влияют на уровень глюкозы в крови, модулируя освобождение инсулина и чувствительность к нему. Глюкоза в просвете кишки увеличивает собственную абсорбцию через нейрональный механизм, вовлекающий КЧН [88]. Абсорбированная глюкоза, в свою очередь, стимулирует освобождение инсулина, который активирует нейрональные пути, в результате чего увеличивается экспрессия транспортеров глюкозы. Показано, что секреция инсулина, стимулированная глюкозой, уменьшается у крыс с десенситизацией КЧН [128]. Эти данные свидетельствуют о том, что система, регулирующая секрецию инсулина из бета-клеток поджелудочной железы, включает капсаицин-чувствительный ингибиторный компонент. Выявлено [51], что волокна, содержащие CGRP в островках Лангерганса, чувствительны к капсаицину, и что устранение этих волокон из функционирования

(их десенситизация) предотвращает нарушение гомеостаза глюкозы через увеличенную секрецию инсулина у диабетических крыс (*Zucker rats*). Десенситизация КЧН улучшает толерантность к глюкозе у этих же крыс [52]. Несмотря на приведенные данные литературы, вопрос о вкладе КЧН в изменения уровня глюкозы в крови остается недостаточно ясным и, безусловно, требует дальнейших исследований. Данные о влиянии КЧН на чувствительность к инсулину противоречивы.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КАПСАИЦИН-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ НЕЙРОНОВ С ДРУГИМИ ГАСТРОПРОТЕКТИВНЫМИ ФАКТОРАМИ

Известно положение о том, что простагландины, оксид азота и пептиды, высвобождающиеся при активации КЧН, действуют сообща (“в концерте”) для поддержания целостности слизистой оболочки желудка [31, 117, 132]. Ранее было описано, что влияние *CGRP*, высвобождающегося при стимуляции КЧН, на локальные факторы защиты слизистой оболочки опосредуется оксидом азота [61]. Известно также о взаимодействии КЧН с простагландинами при гастропротекции [117].

Существуют противоречивые данные о влиянии десенситизации КЧН на уровень гормонов ГГАКС. В некоторых работах был обнаружен повышенный уровень кортикостерона у крыс после десенситизации КЧН [30, 38]. В других работах не наблюдалось различий в уровне АКТГ при стрессе у крыс с десенситизацией КЧН и контрольных животных [29, 80]. В литературе практически отсутствуют данные о взаимодействии КЧН и глюкокортикоидных гормонов в регуляции глюкозы. Существует лишь 2 публикации [74, 128], в которых представлены данные о снижении уровня кортикостерона как одной из причин увеличения чувствительности к инсулину при десенситизации КЧН.

До наших исследований отсутствовала какая-либо информация о взаимодействии КЧН с глюкокортикоидными гормонами при гастропротекции. Причина этого, вероятно, кроется в традиционном взгляде на глюкокортикоидные гормоны как на ulcerогенные, а не на гастропротективные факторы.

Мы показали, что степень усугубления образования эрозий, вызванных действием индометацина (35 мг/кг), при десенситизации КЧН зависит от уровня глюкокортикоидных гормонов в крови. Наибольшая степень усугубления образования эрозий, индуцированных индометацином, после десенситизации КЧН наблюдалась у адреналэктомированных крыс. В этом случае средняя площадь эрозий превышала таковую, наблюдающуюся после десенситизации КЧН у ложноперирированных крыс, примерно в 10 раз. Замести-

тельная терапия кортикостероном (4 мг/кг за 15 мин до введения индометацина) полностью предотвращала такой пагубный эффект десенситизации капсаицин-чувствительных нейронов на состояние слизистой оболочки у адреналэктомированных крыс.

Полученные данные свидетельствуют о компенсаторном гастропротективном действии глюкокортикоидных гормонов в условиях десенситизации КЧН. В наших исследованиях было показано, что компенсаторное гастропротективное действие глюкокортикоидов в условиях десенситизации капсаицин-чувствительных афферентных нейронов может обеспечиваться за счет их увеличенной продукции, о чем свидетельствует более высокий уровень кортикостерона в плазме крови (через 4 ч после введения индометацина) у крыс с десенситизацией нейронов по сравнению с таковым у контрольных, ложнодесенситизированных, животных [2, 15, 38].

Одним из механизмов компенсаторного гастропротективного действия глюкокортикоидных гормонов при десенситизации КЧН может быть их поддерживающее влияние на уровень глюкозы в крови. Мы предположили такую возможность на основе данных о вкладе глюкокортикоидных гормонов в гомеостаз глюкозы [23, 32, 36], а также о вовлечении КЧН в поддержание уровня глюкозы в крови при гипогликемии [138, 139]. Для проверки этого предположения измеряли уровни глюкозы в крови у крыс всех экспериментальных групп до и после введения индометацина. Введение индометацина в ulcerогенной дозе приводило к снижению уровня глюкозы в крови как у ложноперирированных, так и адреналэктомированных крыс, однако в последнем случае снижение было ярче выражено [36]. Десенситизация КЧН не влияла на уровень глюкозы в крови, зарегистрированный через 4 ч после введения индометацина у ложноперирированных крыс. Однако десенситизация усугубляла падение уровня глюкозы через 4 ч после введения индометацина у адреналэктомированных крыс. В этом случае наблюдались самые низкие уровни глюкозы (около 40 мг/дл) и самая большая площадь эрозий по сравнению с другими экспериментальными группами. Введение кортикостерона (4 мг/кг) предотвращало падение уровня глюкозы в крови у адреналэктомированных крыс с десенситизацией КЧН и улучшало состояние слизистой оболочки желудка [1, 16]. Антагонист глюкокортикоидных рецепторов RU-38486, введенный до кортикостерона, устранял благотворное действие кортикостерона как на уровень глюкозы в крови, так и на состояние слизистой оболочки желудка. Благоприятным, компенсаторным, влиянием глюкокортикоидных гормонов на гомеостаз глюкозы, вероятно, можно объяснить и отсутствие изменений в уровне глюкозы у ложноперирированных крыс после

десенситизации КЧН. В свою очередь, вероятно, благодаря участию капсаицин-чувствительных афферентных нейронов в регуляции гомеостаза глюкозы [138, 139], адrenaлэктомированными крысы с интактными КЧН имели более высокий уровень глюкозы в крови по сравнению с адrenaлэктомированными животными с десенситизацией КЧН. В случае удаления обоих факторов, регулирующих гомеостаз глюкозы, мы наблюдали драматическое снижение уровня глюкозы в крови и максимальные по площади повреждения слизистой оболочки желудка. Полагаем, что участие КЧН в гомеостазе глюкозы [138, 139] объясняет, по крайней мере, частично, почему недостаточное содержание глюкокортикоидных гормонов в крови более опасно для слизистой оболочки желудка у крыс с десенситизацией КЧН по сравнению с животными с ингибированием синтеза оксида азота. Таким образом, полученные результаты подтверждают наше предположение о том, что компенсаторное гастропротективное действие глюкокортикоидных гормонов при десенситизации капсаицин-чувствительных афферентных нейронов может обеспечиваться за счет поддерживающего влияния гормонов на уровень глюкозы в крови.

Другой механизм, обеспечивающий компенсаторное гастропротективное действие глюкокортикоидных гормонов при десенситизации КЧН, может быть связан с благотворным действием гормонов на микроциркуляцию в желудке. Основой для такого предположения послужили наши результаты о положительном влиянии глюкокортикоидных гормонов на кровоток в микрососудах желудка [39], на микрососудистую проницаемость в желудке [32], а также данные литературы о положительном влиянии капсаицин-чувствительных афферентных нейронов на кровоток в слизистой оболочке желудка [62]. Для того чтобы проверить, действительно ли благотворное влияние глюкокортикоидов на микроциркуляцию в желудке вносит вклад в обеспечение компенсаторного гастропротективного действия этих гормонов в условиях десенситизации капсаицин-чувствительных нейронов, мы исследовали параметры, характеризующие состояние микроциркуляции, у крыс всех экспериментальных групп до и после введения индометацина в ulcerогенной дозе. Поскольку снижение скорости кровотока в микрососудах стенки желудка, дилатация поверхностных микрососудов слизистой оболочки желудка и увеличенная микрососудистая проницаемость являются признаками ухудшения микроциркуляции в желудке [53, 39, 111, 122], в качестве параметров микроциркуляции мы изучали кровоток в микрососудах серозно-мышечной оболочки и подслизистого слоя желудка, диаметры и проницаемость микрососудов слизистой оболочки. Полученные результаты свидетельствуют о том, что степень патологиче-

ских изменений микроциркуляции желудка, наблюдающихся после введения индометацина (35 мг/кг) у крыс с десенситизацией капсаицин-чувствительных афферентных нейронов, зависит от уровня глюкокортикоидных гормонов в крови. Наибольшие нарушения микроциркуляции: падение скорости кровотока в микрососудах серозно-мышечной оболочки и подслизистого слоя желудка, дилатация капилляров, посткапиллярных и собирательных венул слизистой оболочки и увеличение проницаемости микрососудов в слизистой оболочке, наблюдались у адrenaлэктомированных крыс с десенситизацией КЧН. Заместительная терапия кортикостероном (4 мг/кг) предотвращала эти нарушения [2, 16, 44]. Принимая во внимание важную роль нормального кровотока в защите слизистой оболочки желудка, можно предположить, что такое резкое ухудшение кровотока в микрососудах стенки желудка наряду с ярко выраженной и продемонстрированной нами гипогликемией [2, 16, 44] вносило вклад в то мощное изъязвление в желудке, которое мы наблюдали в этих условиях. Компенсация дефицита гормонов однократным введением кортикостерона быстро корректировала ситуацию в отношении кровотока, а также в отношении гипогликемии [2, 44], и посредством такого влияния могла приводить к предотвращению мощного повреждения слизистой оболочки желудка. Позитивным, компенсаторным, влиянием глюкокортикоидных гормонов на кровоток в микрососудах желудка, вероятно, можно объяснить и отсутствие изменений в скорости кровотока после десенситизации КЧН у ложнооперированных крыс. Следовательно, полученные данные подтверждают наше предположение о том, что компенсаторное гастропротективное действие глюкокортикоидных гормонов при десенситизации КЧН может обеспечиваться за счет благотворного влияния гормонов на микроциркуляцию в желудке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Капсаицин-чувствительные афферентные нейроны играют важную роль в защите слизистой оболочки желудка от эрозивно-язвенных повреждений и регуляции болевой чувствительности. Поддержание целостности слизистой оболочки желудка при действии повреждающих агентов зависит, прежде всего, от скорости включения защитных механизмов. Афферентные КЧН представляют собой “аварийную систему тревоги” ЖКТ, быстро включающуюся в работу в случае необходимости (Holzer, 1998). Быстрый запуск гастропротективных механизмов осуществляется благодаря двойной афферентно-эфферентной функции КЧН, которая реализуется через активацию *TRPV1*-рецепторов посредством продукции нейромедиаторных пептидов из нервных терминалей первичных афферентных волокон.

Пусковым механизмом, активирующим КЧН и связанные с ними защитные механизмы, является изменение висцеральной чувствительности. В условиях воспаления высвобождаемые медиаторы сенсибилизируют TRPV1-рецепторы, локализованные на А-дельта и С-первичных афферентах, что приводит к висцеральной гипералгезии. Несмотря на то, что висцеральная гипералгезия вносит вклад в развитие патологических процессов ЖКТ, устранение механизма висцеральной ноцицепции путем десенситизации КЧН приводит к ослаблению эндогенных защитных механизмов и, следовательно, к усугублению действия ультраогенных факторов.

Гастропротективное действие КЧН реализуется за счет их благотворного влияния на факторы защиты слизистой оболочки желудка: на кровоток, моторику желудка, продукцию слизи и бикарбонатов, при этом КЧН действуют “в концерте” с другими защитными факторами: оксидом азота и простагландинами. Согласно полученным нами данным, свидетельствующим о ключевой компенсаторной гастропротективной роли глюкокортикоидных гормонов в условиях десенситизации капсаицин-чувствительных афферентных нейронов, глюкокортикоидные гормоны являются полноценными участниками такой “концертной” регуляции.

Механизмы, лежащие в основе эффектов КЧН на ЖКТ и болевую чувствительность, исследованы недостаточно. Данные, полученные с помощью антагонистов TRPV1 рецепторов и на моделях с использованием нокаутных мышей, привели к неоднозначным результатам, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения этих механизмов.

Работа поддержана грантами РФФИ № 14-15-00790а (часть, связанная с гастропротекцией и механизмами ее регуляции) и РФФИ № 16-04-01196а (часть, связанная с регуляцией болевой чувствительности).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бобрышев П.Ю., Подвигина Т.Т., Багаева Т.Р., Филаретова Л.П. Компенсаторное гастропротективное действие глюкокортикоидных гормонов в условиях выключения функции капсаицин-чувствительных нейронов у крыс // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2006. Т. 92. № 8. С. 1006–1015.
2. Бобрышев П.Ю., Подвигина Т.Т., Мальцев Н.А., Левкович Ю.И., Филаретова Л.П. Влияние десенситизации капсаицин-чувствительных нейронов на кровотоки в микрососудах серозно-мышечной оболочки желудка у крыс с нормальным и недостаточным содержанием глюкокортикоидов // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2006. Т. 92. № 12. С. 1483–1492.
3. Филаретова Л.П. Вклад глюкокортикоидных гормонов в гастропротекцию // Успехи физиол. наук. 2014. Т. 45 № 1. С. 43–55.
4. Подвигина Т.Т., Филаретова Л.П. Влияние глюкокортикоидных гормонов на процессы заживления эрозий и язв желудка // Успехи физиол. наук. 2016. Т. 47. № 1. С. 3–14.
5. Ярушкина Н.И., Филаретова Л.П. Роль центрального серого вещества среднего мозга в регуляции соматической болевой чувствительности при стрессе: участие кортикотропин-рилизинг фактора и глюкокортикоидных рецепторов // Успехи физиол. наук. 2015. Т. 46. № 3. С. 3–16.
6. Ярушкина Н.И., Багаева Т.Р., Филаретова Л.П. Соматическая болевая чувствительность крыс в условиях повреждающего действия индометацина // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2014. Т. 100. № 1. С. 73–85.
7. Akbar A., Yiangou Y., Facer P. et al. Increased capsaicin receptor TRPV1-expressing sensory fibres in irritable bowel syndrome and their correlation with abdominal pain // Gut. 2008. V. 57. P. 923–929.
8. Akiba Y., Takeuchi T., Mizumori M. et al. TRPV1 knockout paradoxically protects mouse gastric mucosa from acid/ethanol-induced injury by upregulating compensatory protective mechanisms // Gastroenterology. 2006. 130 (Suppl. 2). A–106.
9. Baamonde A., Lastra A., Juarez L. et al. TRPV1 desensitisation and endogenous vanilloid involvement in the enhanced analgesia induced by capsaicin in inflamed tissues // Brain Res. Bull. 2005. V. 67. P. 476–481.
10. Balemans D., Boeckxstaens G.E., Talavera K. et al. Transient receptor potential ion channel function in sensory transduction and cellular signaling cascades underlying visceral hypersensitivity // Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol. 2017. V. 312. № 6. P. 635–648.
11. Barrachina M.D., Martinez-Cuesta M.A., Canet A. et al. Differential effects of locally-applied capsaicin on distension-stimulated gastric acid secretion in the anesthetized rat // Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharmacol. 1992. V. 346. № 6. P. 685–690.
12. Bartho L., Lenard L.Jr, Patacchini R. et al. Tachykinin receptors are involved in the “local efferent” motor response to capsaicin in the guinea-pig small intestine and oesophagus // Neuroscience. 1999. V. 90. № 1. P. 221–228.
13. Beckers A.B., Weerts Z., Helyes Z. et al. Review article: transient receptor potential channels as possible therapeutic targets in irritable bowel syndrome // Aliment Pharmacol Ther. 2017. V. 46. № 10. P. 938–952.
14. Blackshaw L.A. Transient receptor potential cation channels in visceral sensory pathways // British J. Pharm. 2014. V. 171. № 11. P. 2528–2536.
15. Bobryshev P., Bagaeva T., Filaretova L. Gastroprotective action of glucocorticoid hormones in rats with desensitization of capsaicin-sensitive sensory neurons // Inflammopharmacology. 2005. V. 13. № 1–3. С. 217–228.
16. Bobryshev P., Podvignina T., Maltcev N., Filaretova L. Gastric microcirculation as target of gastroprotective action of glucocorticoid hormones in rats with desensitization of capsaicin-sensitive sensory neurons // Успехи физиол. наук. 2014. Т. 45 № 1. С. 43–55.

- sitization of capsaicin-sensitive neurons // *Inflammopharmacology*. 2006. V. 14. № 5–6. P. 236–242.
17. Brito R., Sheth S., Mukherjee D. et al. TRPV1: A Potential Drug Target for Treating Various Diseases // *Cells*. 2014. V. 3. № 2. P. 517–545.
 18. Brzozowski T., Drozdowicz D., Szlachcic A. et al. Role of nitric oxide and prostaglandins in gastroprotection induced by capsaicin and papaverine // *Digestion*. 1993. V. 54. № 1. P. 24–31.
 19. Burks T.F., Buck S.H., Miller M.S. Mechanisms of depletion of substance P by capsaicin // *Fed. Proc.* 1985. V. 44. № 9. P. 2531–2534.
 20. Burness C.B., McCormack P.L. Capsaicin 8% Patch: A Review in Peripheral Neuropathic Pain // *Drugs*. 2016. V. 76. № 1. P. 123–134.
 21. Caterina M.J., Schumacher M.A., Tominaga M. et al. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway // *Nature*. 1997. V. 389. P. 816–824.
 22. Caterina M.J., Leffler A., Malmberg A.B. et al. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor // *Science*. 2000. V. 288. № 5464. P. 306–313.
 23. Chan O., Chan S., Inouye K. et al. Diabetes impairs hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) responses to hypoglycemia, and insulin treatment normalizes HPA but not epinephrine responses // *Diabetes*. 2002. V. 51. № 6. P. 1681–1689.
 24. Chen R.Y., Li D.S., Guth P.H. Role of calcitonin gene-related peptide in capsaicin-induced gastric submucosal arteriolar dilation // *Am. J. Physiol.* 1992. V. 262. № 5. Pt. 2. P. 1350–1355.
 25. Chizh B.A., O'Donnell M.B., Napolitano A. et al. The effects of the TRPV1 antagonist SB-705498 on TRPV1 receptor-mediated activity and inflammatory hyperalgesia in humans // *Pain*. 2007. V. 132. № 1–2. P. 132–141.
 26. Choi Y.J., Kim N., Kim J. et al. Upregulation of vanilloid receptor-1 in functional dyspepsia with or without *Helicobacter pylori* infection // *Medicine*. 2016. V. 95. № 19. P. 1–10.
 27. Comunanza V., Carbone E., Marcantoni A. et al. Calcium-dependent inhibition of T-type calcium channels by TRPV1 activation in rat sensory neurons // *Pflügers Arch.* 2011. V. 462. № 5. P. 709–722.
 28. Czaja K., Burns G.A., Ritter R.C. Capsaicin-induced neuronal death and proliferation of the primary sensory neurons located in the nodose ganglia of adult rats // *Neuroscience*. 2008. V. 154. № 2. P. 621–630.
 29. Donnerer J., Lembeck F. Different control of the adrenocorticotropin-corticosterone response and of prolactin secretion during cold stress, anesthesia, surgery, and nicotine injection in the rat: involvement of capsaicin-sensitive sensory neurons // *Endocrinology*. 1990. V. 126. № 2. P. 921–926.
 30. Dugani A.M., Glavin G.B. Capsaicin effects on stress pathology and gastric acid secretion in rats // *Life Sci*. 1986. V. 39. № 17. P. 1531–1538.
 31. Ehrlich K., Sicking C., Respondek M., Peskar B. Interaction of cyclooxygenase isoenzymes, nitric oxide, and afferent neurons in gastric mucosal defence in rats // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004. V. 256. № 1. P. 441–447.
 32. Erturk E., Jaffe C.A., Barkan A.L. Evaluation of the integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by insulin hypoglycemia test // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. V. 83. № 7. P. 2350–2354.
 33. Fattori V., Hohmann M. S., Rossaneis A. C. et al. Capsaicin: current understanding of its mechanisms and therapy of pain and other pre-clinical and clinical uses // *Molecules*. 2016. V. 21. № 7. P. 844.
 34. Filaretova L. Gastroprotective role of glucocorticoids during NSAID-induced gastropathy // *Curr. Pharmaceutical Design*. 2013. V. 19. № 1. P. 29–33.
 35. Filaretova L., Bagaeva T. The realization of the brain-gut interactions with corticotropin-releasing factor and glucocorticoids // *Curr. Neuropharmacol.* 2016. V. 14. № 8. P. 876–881.
 36. Filaretova L.P., Bagaeva T.R., Makara G.B. Aggravation of nonsteroidal antiinflammatory drug gastropathy by glucocorticoid deficiency or blockade of glucocorticoid receptor in rats // *Life Sci*. 2002. V. 71. № 21. P. 2457–2468.
 37. Filaretova L., Bagaeva T., Podvigina T., Makara G. Various ulcerogenic stimuli are potentiated by glucocorticoid deficiency in rats // *J. Physiol. Paris*. 2001. V. 95. № 1–6. P. 59–65.
 38. Filaretova L., Bobryshev P., Bagaeva T., Podvigina T., Takeuchi K. Compensatory gastroprotective role of glucocorticoid hormones during inhibition of prostaglandin and nitric oxide production and desensitization of capsaicin-sensitive sensory neurons // *Inflammopharmacology*. 2007. V. 15. № 4. P. 146–153.
 39. Filaretova L.P., Maltcev N.A., Bogdanov A.I., Levkovich Yu.I. Role of gastric microcirculation in the gastroprotection by glucocorticoids released during water-restraint stress in rats // *Chin. J. Physiol.* 1999. V. 42. № 3. P. 145–152.
 40. Filaretova L.P., Filaretov A.A., Makara G.B. Corticosterone increase inhibits stress-induced gastric erosions in rats // *Am. J. Physiol.* 1998. V. 274. № 37. P. 1024–1030.
 41. Filaretova L., Podvigina T., Bagaeva T., Bobryshev P. Gastroprotective role of glucocorticoid hormones // *J. Pharmacol. Sci.* 2007. V. 104. № 3. P. 195–201.
 42. Filaretova L.P., Podvigina T.T., Bagaeva T.R., Tanaka A., Takeuchi K. Mechanisms underlying gastroprotective action of glucocorticoids released in response to ulcerogenic stress factors // *Ann. NY Acad. Sci.* 2004. V. 1018. № 1–5. P. 288–293.
 43. Filaretova L., Tanaka A., Miyazawa T., Kato S., Takeuchi K. Mechanisms by which endogenous glucocorticoids protects against indomethacin-induced gastric injury in rats // *Am. J. Physiol.* 2002. V. 83. № 5. P. 1082–1089.
 44. Filaretova L., Podvigina T., Bobryshev P. et al. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis: the hidden gold in gastric mucosal homeostasis // *Inflammopharmacology*. 2006. V. 14. № 5–6. P. 207–213.
 45. Forster E.R., Green T., Elliot M. et al. Gastric emptying in rats: role of afferent neurons and cholecystokinin // *Am. J. Physiol.* 1990. V. 258. № 4 (Pt 1):G552–556.
 46. Führer M., Hammer J. Effect of repeated, long term capsaicin ingestion on intestinal chemo- and mecha-

- nosensation in healthy volunteers // *Neurogastroenterol Motil.* 2009. V. 21. № 5. P. 521–527.
47. *Fujino K., de la Fuente S.G., Takami Y. et al.* Attenuation of acid induced oesophagitis in VR-1 deficient mice // *Gut.* 2006. V. 55. № 1. P. 34–40.
48. *Fujita S., Bohland M., Sanchez-Watts G. et al.* Hypoglycemic detection at the portal vein is mediated by capsaicin-sensitive primary sensory neurons // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007. V. 293. № 1. P. E96–E101.
49. *Gazzieri D., Trevisani M., Springer J. et al.* Substance P released by TRPV1-expressing neurons produces reactive oxygen species that mediate ethanol-induced gastric injury // *Free Radic. Biol. Med.* 2007. V. 43. № 4. P. 581–589.
50. *Geppetti P., Trevisani M.* Activation and sensitisation of the vanilloid receptor: role in gastrointestinal inflammation and function // *Br. J. Pharmacol.* 2004. V. 141. № 8. P. 1313–1320.
51. *Gram D.X., Ahrén B., Nagy I. et al.* Capsaicin-sensitive sensory fibers in the islets of Langerhans contribute to defective insulin secretion in Zucker diabetic rat, an animal model for some aspects of human type 2 diabetes // *Eur J Neurosci.* 2007. V. 25. № 1. P. 213–223.
52. *Gram D.X., Hansen A.J., Wilken M. et al.* Plasma calcitonin gene-related peptide is increased prior to obesity, and sensory nerve desensitization by capsaicin improves oral glucose tolerance in obese Zucker rats // *Eur. J. Endocrinol.* 2005. V. 153. № 6. P. 963–969.
53. *Guth P.H.* Current concept in gastric microcirculatory pathophysiology // *Yale J. Biol. Med.* 1992. V. 65. № 6. P. 677–688.
54. *Hammer J., Vogelsang H.* Characterization of sensations induced by capsaicin in the upper gastrointestinal tract // *Neurogastroenterol Motil.* 2007. V. 19. № 4. P. 279–287.
55. *Hayashi K., Sato H., Kaise T. et al.* Roles of mast cells and sensory nerves in cutaneous vascular hyperpermeability and scratching behavior induced by poly-L-arginine in rats // *Eur. J. Pharmacol.* 2001. V. 425. № 3. P. 219–227.
56. *Hayes P., Meadow H.J., Gunthorpe M.J. et al.* Cloning and functional expression of a human orthologue of rat vanilloid receptor-1 // *Pain.* 2000. V. 88. № 2. P. 205–215.
57. *Heinemann A., Jovic M., Herzog G., Holzer P.* Tachykinin inhibition of acid-induced gastric hyperemia in the rat // *Br. J. Pharm.* 1996. V. 119. № 8. P. 1525–1532.
58. *Holzer P.* Capsaicin: cellular targets, mechanisms of action, and selectivity for thin sensory neurons // *Pharmacol. Rev.* 1991. V. 43. № 2. P. 143–201.
59. *Holzer P.* Neural injury, repair, and adaptation in the GI tract II. The elusive action of capsaicin on the vagus nerve // *Am. J. Physiol.* 1998. V. 275. № 1. Pt. 1. P. 8–13.
60. *Holzer P.* Neural emergency system in the stomach // *Gastroenterology.* 1998. V. 114. № 4. P. 823–839.
61. *Holzer P.* Sensory neurone responses to mucosal noxae in the upper gut: relevance to mucosal integrity and gastrointestinal pain // *Neurogastroenterol. Mot.* 2002. V. 14. № 5. P. 459–475.
62. *Holzer P.* Efferent-like roles of afferent neurons in the gut: Blood flow regulation and tissue protection // *Auton. Neurosci.* 2006. V. 125. № 21. P. 70–75.
63. *Holzer P.* Transient receptor potential (TRP) channels as drug targets for diseases of the digestive system // *Pharmacol. Ther.* 2011. V. 131. № 1. P. 142–170.
64. *Holzer P., Livingston E.H., Guth P.H.* Sensory neurons signal for an increase in rat gastric mucosal blood flow in the face of pending acid injury // *Gastroenterology.* 1991. V. 101. № 2. P. 416–423.
65. *Holzer P., Pabst M.A., Lippe I.T. et al.* Afferent nerve-mediated protection against deep mucosal damage in the rat stomach // *Gastroenterology.* 1990. V. 98. № 4. P. 838–848.
66. *Horie S., Tashima K., Matsumoto K.* Gastrointestinal Spice Sensors and Their Functions // *Yakugaku Zasshi.* 2018. V. 138. № 8. P. 1003–1009.
67. *Jancsó N., Jancsó-Gábor A., Szolcsányi J.* Direct evidence for neurogenic inflammation and its prevention by denervation and by pretreatment with capsaicin // *Br. J. Pharm. Chemother.* 1967. V. 31. № 1. P. 138–151.
68. *Julius D.* TRP channels and pain // *Ann. Rev. Cell Dev. Biol.* 2013. V. 29. P. 355–384.
69. *Jurik A., Ressler A., Schmid R.M. et al.* Spinal TRPV1 modulates the emotional expression of abdominal pain // *Pain.* 2014. V. 155. № 10. P. 2153–2160.
70. *Kang J.Y., Teng C.H., Wee A., Chen F.C.* Effect of capsaicin and chilli on ethanol induced gastric mucosal injury in the rat // *Gut.* 1995. V. 36. № 5. P. 664–669.
71. *Kiani J., Ahmad Nasrollahi S., Esna-Ashari F. et al.* Amitriptyline 2% cream vs. capsaicin 0.75% cream in the treatment of painful diabetic neuropathy (Double blind, randomized clinical trial of efficacy and safety) // *Iran. J. Pharm. Res.* 2015. V. 14. № 4. P. 1263–1268.
72. *Kiani J., Sajedi F., Nasrollahi S.A., Esna-Ashari F.* A randomized clinical trial of efficacy and safety of the topical clonidine and capsaicin in the treatment of painful diabetic neuropathy // *J. Res. Med. Sci.* 2015. V. 20. № 4. P. 359–363.
73. *Kentish S.J., Frisby C.L., Kritas S. et al.* TRPV1 channels and gastric vagal afferent signalling in lean and high fat diet induced obese mice // *PLoS. One.* 2015. V. 10. № 8. P. 1–15.
74. *Koopmans S.J., Leighton B., De Fronzo R.A.* Neonatal de-afferentation of capsaicin-sensitive sensory nerves increases in vivo insulin sensitivity in conscious adult rats // *Diabetologia.* 1998. V. 41. № 7. P. 813–820.
75. *Lambrecht N., Burchert M., Respondek M. et al.* Role of calcitonin gene-related peptide and nitric oxide in the gastroprotective effect of capsaicin in the rat // *Gastroenterology.* 1993. V. 104. № 5. P. 1371–1380.
76. *Lapointe T.K., Basso L., Iftinca M.C. et al.* TRPV1 sensitization mediates postinflammatory visceral pain following acute colitis // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2015. V. 309. № 2. P. 87–99.
77. *Lee I., Kim H.K., Kim J.H., Chung K., Chung J.M.* The role of reactive oxygen species in capsaicin-induced mechanical hyperalgesia and in the activities of dorsal horn neurons // *Pain.* 2007. V. 133. P. 9–17.

78. Lee S.S., Sohn Y.W., Yoo E.S., Kim K.H. Neurotoxicity and long lasting analgesia induced by capsaicinoids // J. Toxicol. Sci. 1991. V. 16. Suppl. 1. P. 3–20.
79. Lefebvre R.A., De Beurme F.A., Sas S. Relaxant effect of capsaicin in the rat gastric fundus // Eur. J. Pharmacol. 1991. V. 195. № 1. P. 131–137.
80. Lembeck F., Amann R. The influence of capsaicin sensitive neurons on stress-induced release of ACTH // Brain. Res. Bull. 1986. V. 16. № 4. P. 541–543.
81. Manela F.D., Ren J., Gao J. et al. Calcitonin gene-related peptide modulates acid-mediated regulation of somatostatin and gastrin release from rat antrum // Gastroenterology. 1995. V. 109. № 3. P. 701–706.
82. Matsumoto J., Takeuchi K., Okabe S. Characterization of gastric mucosal blood flow response induced by intragastric capsaicin in rats // Jpn. J. Pharmacol. 1991. V. 57. № 2. P. 205–213.
83. McCarty M.F., DiNicolantonio J.J., O'Keefe J.H. Capsaicin may have important potential for promoting vascular and metabolic health // Open Heart. 2015. V. 2. № 1. e000262.
84. McGaraughty S., Chu K.L., Bitner R.S. et al. Capsaicin infused into the PAG affects rat tail flick responses to noxious heat and alters neuronal firing in the RVM // J. Neurophysiol. 2003. V. 90. № 4. P. 2702–2710.
85. Merchant N.B., Goodman J., Dempsey D.T. et al. The role of calcitonin gene-related peptide and nitric oxide in gastric mucosal hyperemia and protection // J. Surg. Res. 1995. V. 58. № 3. P. 344–350.
86. Michl T., Jovic M., Schuligoi R., Holzer P. Role of tachykinin receptors in the central processing of afferent input from the acid-threatened rat stomach // Regul Pept. 2001. V. 102. № 2–3. P. 119–126.
87. Moran M.M., Szallasi A. Targeting nociceptive transient receptor potential channels to treat chronic pain: current state of the field // Br. J. Pharmacol. 2018. V. 175. № 12. P. 2185–2203.
88. Mourad F.H., Saadé N.E. Neural regulation of intestinal nutrient absorption // Prog. Neurobiol. 2011. V. 95. № 2. P. 149–162.
89. Mozsik G., Szolcsanyi J., Domotor A. Capsaicin research as a new tool to approach of the human gastrointestinal physiology, pathology and pharmacology // Inflammopharmacol. 2007. V. 15. № 6. P. 232–245.
90. Mózsik G., Szolcsányi J., Rác I. Gastroprotection induced by capsaicin in healthy human subjects // World J. Gastroenterol. 2005. V. 11. № 33. P. 5180–5184.
91. Mozsik G., Vincze A., Szolcsanyi J. Four response stages of capsaicin-sensitive primary afferent neurons to capsaicin and its analog: gastric acid secretion, gastric mucosal damage and protection // J. Gastroenterol Hepatol. 2001. V. 16. № 10. P. 1093–1097.
92. Myers B.M., Smith J.L., Graham D.Y. Effect of red pepper and black pepper on the stomach // Am. J. Gastroenterol. 1987. V. 82. № 3. P. 211–214.
93. Nelson E.K., Dawson L.E. The constitution of capsaicin, the pungent principle of capsicum III // J. Am. Chem. Soc. 1923. V. 45. P. 2179–2181.
94. O'Neill J., Brock C., Olesen A.E. et al. Unravelling the mystery of capsaicin: a tool to understand and treat pain // Pharmacol. Rev. 2012. V. 64. № 4. P. 939–971.
95. Palazzo E., de Novellis V., Marabese I. et al. Interaction between vanilloid and glutamate receptors in the central modulation of nociception // Eur. J. Pharmacol. 2002. V. 439. № 1–3. P. 69–75.
96. Palazzo E., Luongo L., Novellis V. et al. Moving towards supraspinal TRPV1 receptors for chronic pain relief // Molecular Pain. 2010. V. 6. P. 66.
97. Patowary P., Pathak M.P., Zaman K. et al. Research progress of capsaicin responses to various pharmacological challenges // Biomed. Pharmacother. 2017. V. 96. P. 1501–1512.
98. Peng J., Li Y.J. The vanilloid receptor TRPV1: Role in cardiovascular and gastrointestinal protection // Eur. J. Pharmacol. 2010. V. 627. № 1–3. P. 1–7.
99. Pethő G., Bölcskei K., Füredi R. et al. Evidence for a novel, neurohumoral antinociceptive mechanism mediated by peripheral capsaicin-sensitive nociceptors in conscious rats // Neuropeptides. 2017. V. 62. P. 1–10.
100. Ramos E.G., Esplugues J., Esplugues J.V. Gastric acid secretory responses induced by peptone are mediated by capsaicin-sensitive sensory afferent neurons // Am. J. Physiol. 1992. V. 262 (5 Pt. 1). P. G835–839.
101. Rosenfeld M.G., Emeson R.B., Yeakley J.M. et al. Calcitonin gene-related peptide: a neuropeptide generated as a consequence of tissue-specific, developmentally regulated alternative RNA processing events // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1992. V. 657. P. 1–17.
102. Ryu V., Gallaher Z., Czaja K. Plasticity of nodose ganglion neurons after capsaicin- and vagotomy-induced nerve damage in adult rats // Neuroscience. 2010. V. 167. P. 1227–1238.
103. Satyanarayana M.N. Capsaicin and gastric ulcers, critical reviews in food science and nutrition. 2006. V. 46. № 4. P. 275–328.
104. Schmassmann A., Zoid G., Peskar B.M. et al. Role of the different isoforms of cyclooxygenase and nitric oxide synthase during gastric ulcer healing in cyclooxygenase-1 and -2 knockout mice // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2006. V. 290. № 4. P. G747–756.
105. Silva M., Martins D., Charrua A. et al. Endovanilloid control of pain modulation by the rostroventromedial medulla in an animal model of diabetic neuropathy // Neuropharmacology. 2016. V. 107. P. 49–57.
106. Spath E., Darling S. Synthese des Capsaicins // Chem. Ber. 1930. V. 63. P. 737–743.
107. Srinivasan K. Biological Activities of Red Pepper (*Capsicum annum*) and its Pungent Principle Capsaicin: a Review // Crit. Rev. Food Sci Nutr. 2016. V. 56. № 9. P. 1488–1500.
108. Sternini C. Enteric and visceral afferent CGRP neurons. Targets of innervation and differential expression patterns // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1992. V. 657. P. 170–186.
109. Sullivan T.R. Jr., Milner R., Dempsey D.T., Ritchie W.P. Jr. Effect of capsaicin on gastric mucosal injury and blood flow following bile acid exposure // J. Surg. Res. 1992. V. 52. № 6. P. 596–600.
110. Sun R.Q., Lawand N.B., Willis W.D. The role of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in the generation and maintenance of mechanical allodynia and hyperal-

- gesia in rats after intradermal injection of capsaicin // *Pain*. 2003. V. 104. P. 201–208.
111. *Svanes K., Varhaug J.E., Dzienis H. et al.* Gastric mucosal blood flow related to acute mucosal damage // *Scand. J. Gastroenterol.* 1984. V. 19 (Suppl. 105). P. 62–66.
 112. *Szallasi A., Blumberg P.M.* Vanilloid (Capsaicin) receptors and mechanisms // *Pharmacol. Rev.* 1999. V. 51. № 2. P. 159–212.
 113. *Szolcsanyi J.* Forty years in capsaicin research for sensory pharmacology and physiology // *Neuropeptides*. 2004. V. 38. P. 377–384.
 114. *Szolcsanyi J.* Hot target on nociceptors: perspectives, caveats and unique features // *British J. Pharmacology*. 2008. V. 155. P. 1142–1144.
 115. *Szolcsanyi J., Bartho L.* Capsaicin-sensitive afferents and their role in gastroprotection: an update // *J. Physiol. Paris*. 2001. V. 95. № 1–6. P. 181–188.
 116. *Szolcsányi J., Sándor Z.* Multisteric TRPV1 nociceptor: a target for analgesics // *Trends Pharmacol. Sci.* 2012. V. 33. № 12. P. 646–655.
 117. *Takeuchi K., Kato S., Takeeda M. et al.* Facilitation by endogenous prostaglandins of capsaicin-induced protection in rodent through EP2 and IP receptors // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003. V. 304. P. 1055–1062.
 118. *Takeuchi K., Niida H., Matsumoto J. et al.* Gastric motility changes in capsaicin-induced cytoprotection in the rat stomach // *Jpn. J. Pharmacol.* 1991. V. 55. № 1. P. 3147–3155.
 119. *Takeuchi K., Ueshima K., Matsumoto J. et al.* Role of capsaicin-sensitive sensory nerves in acid-induced bicarbonate secretion in rat stomach // *Dig. Di. Sci.* 1992. V. 37. № 5. P. 737–743.
 120. *Takeuchi K., Tanaka A., Suzuki K. et al.* Gastrointestinal sparing anti-inflammatory drugs – effects on ulcerogenic and healing responses // *Curr. Pharm. Des.* 2001. V. 7. № 1. P. 49–69.
 121. *Tambel C.H., Levine J.D., Gear R.W.* Centralization of noxious stimulus-induced analgesia (NSIA) is related to activity at inhibitory synapses in the spinal cord // *Pain*. 2009. V. 143. № 3. P. 228–232.
 122. *Tarnasky P.R., Livingston E.H., Jacobs K.M. et al.* Role of oxyradicals in cold water immersion restraint-induced gastric mucosal injury in the rat // *Dig. Dis. Sci.* 1990. V. 35. № 2. P. 173–177.
 123. *Thresh J.C.* Isolation of capsaicin // *Pharm. J. Trans.* 1876. № 6. P. 941–947.
 124. *Uchida M., Yano S., Watanabe K.* Aggravation by the capsaicin-treatment of gastric antral ulcer induced by the combination of 2-deoxy-D-glucose, aspirin and ammonia in rats // *Jpn. J. Pharmacol.* 1991. V. 57. № 3. P. 377–385.
 125. *Uno H., Arakawa T., Fukuda T. et al.* Involvement of capsaicin-sensitive sensory nerves in gastric adaptive relaxation in isolated guinea-pig stomachs // *Digestion*. 1997. V. 58. № 3. P. 232–239.
 126. *Trevisan G., Rossato M.F., Hoffmeister C. et al.* Mechanisms involved in abdominal nociception induced by either TRPV1 or TRPA1 stimulation of rat peritoneum // *Eur. J. Pharmacol.* 2013. V. 714. № 1–3. P. 332–344.
 127. *van Boxel O.S., ter Lind J.J., Siersema P.D. et al.* Role of chemical stimulation of the duodenum in dyspeptic symptom generation // *Am. J. Gastroenterol.* 2010. V. 105. № 4. P. 803–811.
 128. *van de Wall E.H., Gram D.X., Strubbe J.H. et al.* Ablation of capsaicin-sensitive afferent nerves affects insulin response during an intravenous glucose tolerance test // *Life Sci.* 2005. V. 77. № 11. C. 1283–1292.
 129. *Venkova K., Sutkowski-Markmann D.M., Greenwood-Van Meerveld B.* Peripheral activity of a new NK1 receptor antagonist TAK-637 in the gastrointestinal tract // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002. V. 300. № 3. P. 1046–1052.
 130. *Wallace J.L.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: the second hundred years // *Gastroenterology*. 1997. V. 112. № 3. P. 1000–1016.
 131. *Wallace J.L.* Nitric oxide, aspirin-triggered lipoxins and NO-aspirin in gastric protection // *Inflamm. Allergy Drug Targets*. 2006. V. 5. № 2. P. 133–137.
 132. *Whittle B.J.R., Lopez-Belmonte J., Moncada S.* Regulation of gastric mucosal integrity by endogenous nitric oxide: interactions with prostanoids and sensory neuropeptides in the rats // *Br. J. Pharmacol.* 1990. V. 99. № 3. P. 606–611.
 133. *Ward S.M., Bayguinov J., Won K.J. et al.* Distribution of the vanilloid receptor (VR1) in the gastrointestinal tract // *J. Comp. Neurol.* 2003. V. 465. № 1. P. 121–135.
 134. *Willis W.D.* The role of TRPV1 receptors in pain evoked by noxious thermal and chemical stimuli // *Exp. Brain Res.* 2009. V. 196. № 1. P. 5–11.
 135. *Whittle B.J., Lopez-Belmonte J., Moncada S.* Regulation of gastric mucosal integrity by endogenous nitric oxide: interactions with prostanoids and sensory neuropeptides in the rat // *Br. J. Pharmacol.* 1990. V. 99. № 3. P. 607–11.
 136. *Yee J.R., Kenkel W., Caccaviello J.C. et al.* Identifying the integrated neural networks involved in capsaicin-induced pain using fMRI in awake TRPV1 knockout and wild-type rats // *Front. Syst. Neurosci.* 2015. V. 9. P. 15.
 137. *Yu X., Yu M., Liu Y., Yu S.* TRP channel functions in the gastrointestinal tract // *Semin. Immunopathol.* 2016. V. 38. № 3. P. 385–396.
 138. *Zhou X.F., Jhamandas K.H., Livett B.G.* Capsaicin-sensitive nerves are required for glucostasis but not for catecholamine output during hypoglycemia in rats // *Am. J. Physiol.* 1990. V. 258 (1 pt. 1). P. E212–E219.
 139. *Zhou X.F., Livett B.G.* Effect of capsaicin-sensitive sensory nerves on plasma glucose and catecholamine levels during 2-deoxyglucose-induced stress in conscious rats // *Br. J. Pharmacol.* 1990. V. 100. № 3. P. 523–529.
 140. *Zhou S.Y., Lu Y.X., Owyang C.* Gastric relaxation induced by hyperglycemia is mediated by vagal afferent pathways in the rat // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2008. V. 294. № 5. P. G1158–1164.

Capsaicin Sensitive Neurons: Role in Gastroprotection and Regulation of Pain Sensitivity

L. P. Filaretova^{a, *}, N. I. Yarushkina^{a, **}

^a*Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Laboratory of Experimental Endocrinology, 199034, St. Petersburg, Russia*

^{*}*E-mail: filaretovalp@yandex.ru*

^{**}*E-mail: yarni60@mail.ru*

Received October 10, 2018

Capsaicin, the pungent ingredient of red pepper, is the tool for determination of sensory nerve activity. When capsaicin applied at a low dose, this agent causes sensory nerves activation, whereas the application of a high dose of capsaicin induces the functional desensitization of sensory nerves. The site of action for capsaicin is as transient receptor potential vanilloid receptor subtype 1 (*TRPV1*). In the present review, we analyzed data on the role of capsaicin-sensitive afferent neurons in the maintenance of gastric mucosal integrity against injury and the regulation of pain sensitivity. We paid special attention to our findings that suggest a pivotal compensatory role of glucocorticoids in the maintenance of the gastric mucosal integrity under the adverse conditions where the gastroprotective mechanisms provided by capsaicin-sensitive sensory neurons are impaired.

Keywords: capsaicin-sensitive afferent neurons, transient receptor potential vanilloid receptor subtype 1, prostaglandins, nitric oxide, glucocorticoids, gastroprotection, pain sensitivity