

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ВАНИЛОИДНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ: СТРУКТУРА, УЧАСТИЕ В РЕГУЛИРОВАНИИ ФУНКЦИЙ ОРГАНИЗМА, ФАРМАКОЛОГИЯ, ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ

Н. Ю. Миронов, В. В. Чурюканов¹

Ванилоидный рецептор (TRPV1, transient receptor potential vanilloid), представитель семейства ионных каналов, в организме млекопитающих активируется под влиянием капсаицина, а также при действии тепла, ацидоза, ионного дисбаланса и пр., является компонентом эндогенной ванилоидной системы, регулирующей различные функции организма, а также участвующей в формировании ряда патологических процессов. В обзоре рассматриваются структура и функции ванилоидных рецепторов, механизмы их активации, химическая структура, свойства и механизмы действия агонистов и антагонистов ванилоидных рецепторов, в том числе их эндогенных лигандов. Приведены данные экспериментов и отдельных клинических исследований о терапевтическом потенциале ванилоидов.

Ключевые слова: ванилоидный рецептор, капсаицин, агонисты и антагонисты ванилоидных рецепторов

1. ВВЕДЕНИЕ

В Южной Америке острый красный перец человек культивирует на протяжении более 7000 лет. Долгое время он использовался в пищу лишь местным населением, а с XVI века получил мировое распространение, и в настоящее время острый перец употребляет в пищу около четверти населения Земли. В 1846 г. L. T. Thresh выделил из перца вещество, при действии которого на слизистую оболочку ротовой полости человек ощущает жжение. Оно получило название капсаицин (др. греч. “*capsicum*” — кусать). Его молекулярную структуру установил Е. К. Nelson (1919 г.). Капсаицин является алкиламидом гомованилиновой кислоты (8-метил-N-ванилил-6-нонамид). Отсюда появилось название “ванилоиды” [85]. В 1878 г. Е. Ногуйес высказал предположение, что чувство жжения возникает за счёт непосредственного действия капсаицина на чувствительные нервные окончания слизистой ротовой полости. В 1967 г. N. Jansco показал, что эффект капсаицина возникает при активации нейронов, ответственных за восприятие болевых ощущений. Активация ноцицепторов капсаицином отличается от их возбуждения под действием “стандартных” болевых стимулов — после аппликации капсаицина наблюдается длительный период рефрактерности, когда ноцицепторы не реагируют на болевые стимулы. Кроме того, капсаицин в употребляемых в пищу количествах не

оказывает повреждающего действия, характерного для активаторов болевых рецепторов [15, 85].

В ходе дальнейших исследований было установлено, что капсаицин взаимодействует со специфическими рецепторами (обозначаются как VR1 — vanilloid receptor или TRPV1 — transient receptor potential vanilloid) [85], стали известны отчасти механизмы, посредством которых эти рецепторы активируются. Обнаружены другие агонисты этих рецепторов, а также их антагонисты. Показано, что ванилоидные рецепторы активируются не только под влиянием капсаицина, но и при действии неспецифических факторов — тепла, ацидоза, ионного дисбаланса, изменения трансмембранного потенциала [86]. В мутационных исследованиях обнаружено, что животные, у которых удалён ген, ответственный за синтез TRPV1, практически нечувствительны к болевому и температурному воздействиям. Таким образом, по-видимому, эти рецепторы играют весьма существенную роль в формировании болевых импульсов, а значит, потенциально являются “мишенью” для болеутоляющих лекарственных средств [15, 85, 86]. Помимо этого, обнаружено, что ванилоидные рецепторы экспрессируются не только ноцицепторами, но и чувствительными нейронами систем блуждающего и тройничного нервов, в симпатических нервных сплетениях кишечника, мочевого пузыря, клетками некоторых структур ЦНС (стриатум, гиппокамп, ядра мозжечка), а также клетками других тканей (кишечный эпителий, эпителий мочевого пузыря и др.) [12, 15, 28, 29, 65, 70, 92, 95, 97]. Установлены некоторые эндогенные лиганды TRPV1. Это свидетельствует о существовании в организме эндогенной ва-

¹ Кафедра фармакологии лечебного факультета (зав. — акад. РАМН В. П. Фисенко) Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова, Москва, 119992, ул. М. Трубецкая, 8.
e-mail: churukanov@mmascience.ru

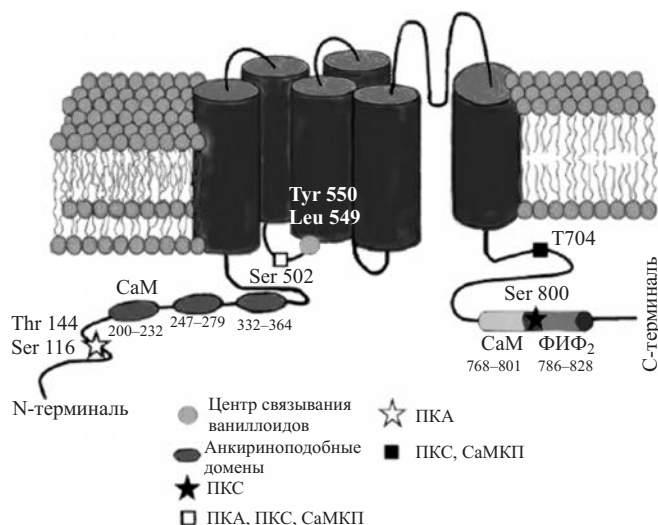


Рис. 1. Пространственная структура, активный центр и регуляторные точки TRPV (по А. Ferrer-Montiel с изменениями).

нилоидной системы, структурные компоненты и функции которой ещё предстоит уточнить [90].

2. СТРУКТУРА И СВОЙСТВА ВАНИЛОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Суперсемейство TRP катионных каналов представлено у млекопитающих шестью семействами: TRPC (Canonical), TRPM (Melastatin), TRPV (Vanilloid), TRPA (Ankyrin), TRPP (Polycystin) и TRPML (Mucolipin). TRPV подсемейство, в свою очередь, содержит шесть членов, объединённых в четыре группы: TRPV1/2, TRPV3, TRPV4, TRPV5/6.

TRPV1 представляет белок с молекулярной массой ~ 95 kD. Он состоит из шести трансмембранных доменов и небольшого гидрофобного фрагмента между пятым и шестым доменами, формирующего ионный канал [14], рис. 1. TRPV1 является представителем подсемейства TRPV, входящего, в свою очередь, в состав TRP (transient receptor potential) семейства ионных каналов. Как и большинство представителей этого семейства, TRPV1 имеет короткую С-терминаль, расположенную за шестым трансмембранным доменом, и длинную внутриклеточную N-терминаль, на которой располагаются три анкириноподобных домена. Первый из них ответственен за связывание с кальмодулином, функции остальных не известны [75]. На С-терминали пептидной цепи присутствует последовательность из 35 аминокислотных остатков, отвечающая за связывание с кальмодулином, а также участок связывания с мембранными липидами и ФИФ₂ (фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат) [90].

Ванилоидные рецепторы образуют олигомерные комплексы. Посредством анализа олигомерных структур с использованием полиариламидного геля перфтороктановой кислоты показано, что наиболее часто TRPV1 образует тетрамерные комплексы [48]. Кроме

того, в пользу тетрамерной структуры свидетельствует выраженное нарушение функций мутантных форм рецептора в случае, когда мутации приводят к нарушению порообразующей аминокислотной последовательности между пятым и шестым трансмембранными доменами [51]. Кроме того, тетрамеры TRPV1 способны образовывать комплексы с другими белками подсемейства TRPV, в частности, TRPV3. Для таких комплексов характерна меньшая чувствительность к действию капсаицина по сравнению с тетрамерами TRPV1 [90].

TRPV1 локализуется на плазматической мембране ноцицептора (на всём протяжении от периферического нервного окончания до центрального отрезка), на чувствительных нейронах систем блуждающего и тройничного нервов, в симпатических нервных сплетениях кишечника, мочевого пузыря, в некоторых структурах ЦНС (стриатум, гиппокамп, ядра мозжечка), а также в клетках других тканей (кишечный эпителий, эпителий мочевого пузыря и др.) [12, 15, 28, 29, 65, 70, 92, 95, 97]. Ванилоидные рецепторы активируются не только под действием специфических лигандов (ванилоидов), но и способны к неспецифической активации под влиянием повышенной температуры, ацидоза, изменений трансмембранного потенциала вследствие ионного дисбаланса, а также под действием липидов (предположительно продуктов метаболизма арахидоновой кислоты) [15, 85, 90, 98].

2.1. Активация ванилоидных рецепторов

2.1.1. Действие ванилоидных агонистов

Капсаицин и другие ванилоиды являются липофильными веществами, они свободно проникают внутрь клетки через мембрану и взаимодействуют с внутриклеточными фрагментами молекулы TRPV1-рецептора. Некоторая временная задержка между аппликацией капсаицина и активацией ванилоидных рецепторов, по-видимому, обусловлена невысокой скоростью диффузии его молекул внутрь клетки. Наличие у TRPV1 внутриклеточных участков связывания ванилоидных агонистов продемонстрировано в опытах с гидрофильными аналогами капсаицина, обладающими значительно меньшей активностью [30, 48].

Учитывая, что TRPV1 рецепторы птиц, в отличие от млекопитающих, не чувствительны к капсаицину, но активируются при неспецифическом воздействии (температура, ацидоз и др.), было проведено сравнение структуры TRPV1 у курицы и крысы [90]. Результаты исследования показали, что активный центр ванилоидного рецептора имеет сложную пространственную структуру. Основным его компонентом являются аминокислоты TYR 511 и SER 512, расположенные между вторым и третьим трансмембранными доменами. Помимо них в связывании участвуют аминокислоты, занимающие 547-ю, 549-ю и 550-ю позиции (у человека LEU 547, LEU 549, TYR 550). Установлено, что именно они определяют фармакокинетические разли-

чия в действии разных ванилоидных агонистов [16, 27, 71]. Наконец, на основании сравнения структуры TRPV1 и TRPV2 (VRL-1-рецептор, подобный ванилоидному рецептору), характерной особенностью которого является чувствительность к неспецифическим активаторам и отсутствие её к капсаицину, показано, что в состав центра связывания также входят аминокислоты ARG 114 и GLU 761, расположенные на N- и C-терминалах, соответственно [44].

2.1.2. Неспецифические активаторы ванилоидных рецепторов

2.1.2.1. Протоны. Увеличение содержания протонов в межклеточном пространстве оказывает двоякое действие на TRPV1 рецепторы. Прежде всего, протоны усиливают активирующий эффект температуры и ванилоидов на рецепторы, снижая порог чувствительности к этим стимулам. Кроме того, они могут рассматриваться как агонисты рецепторов, поскольку значительный ацидоз ($\text{pH} < 6,0$) приводит к открытию ионных пор даже при комнатной температуре [81]. Однако некоторые исследователи трактуют этот феномен как настолько значительное снижение порога термической чувствительности, что рецепторы реагируют на комнатную температуру [86].

Наиболее вероятным механизмом действия протонов является конформационное изменение структуры ванилоидных рецепторов за счёт поляризации радикалов боковых цепей аминокислот ARG, LYS, HIS и деполяризации радикалов ASP и GLU [51, 93]. Установлено, что под действием протонов увеличивается частота, но снижается продолжительность открытия ионных каналов TRPV1 [8, 86].

2.1.2.2. Температура. Активация TRPV1 под действием температуры во многом сходна с их возбуждением при взаимодействии с ванилоидами. Существенным отличием является, прежде всего, кинетика открытия каналов (температурное воздействие вызывает редкие, но длительные периоды открытия каналов) [88].

Данных о том, какие именно структуры TRPV являются температурными сенсорами, пока нет, но на основании того, что температурной чувствительностью обладают все виды ванилоидных рецепторов, высказывается предположение: за активацию отвечают структуры трансмембранных доменов, как наименее изменчивые фрагменты молекул [88]. Кроме того, ряд авторов считает, что за температурную активацию отвечает C-терминальная аминокислотная последовательность [42, 69, 87].

2.1.2.3. Изменение трансмембранного потенциала. Открытие ионных каналов TRPV1 наблюдается при деполяризации клеточной мембраны. В процессе мутационных исследований установлено, что сенсор напряжения ванилоидных рецепторов располагается в четвёртом трансмембранном домене молекулы [31]. Учитывая, что кинетика открытия каналов при температурном воздействии и открытии в результате изме-

нения трансмембранного потенциала сходна (редкое, но длительное открытие каналов), а также тот факт, что при мутационных исследованиях TRPV1 не отмечено полного исчезновения чувствительности рецептора к температурному воздействию и изменениям трансмембранного потенциала, исследователи предполагают, что открытие ионных каналов при термическом воздействии на самом деле обусловлено развитием ионного дисбаланса, приводящего к изменениям трансмембранного потенциала [31, 88]. Этому явлению есть и другое объяснение: и сенсор напряжения, и зона температурной чувствительности локализованы в трансмембранных доменах, малоизменчивых участках молекулы TRPV [88].

2.1.2.4. Липиды. Ванилоидные рецепторы способны к активации под действием ряда липидов, например, форболовых эфиров. Механизм активации TRPV1 в этом случае двоякий. Форболовые эфиры являются агонистами ванилоидных рецепторов; кроме того, при действии форболовых эфиров происходит фосфорилирование (механизм пока не изучен) ванилоидных рецепторов по гидроксильной группе бокового радикала TYR 704, расположенного на цитозольной C-терминали молекулы рецептора [10, 18].

2.2. Регуляция активности TRPV1

Регуляция функций и чувствительности TRPV1 является объектом интенсивных исследований, поскольку выявление механизмов, которые способствуют активации этих рецепторов и развитию болевой и воспалительной реакций, может пролить свет на формирование болевых сигналов. В пользу этого свидетельствует отсутствие болевой и температурной чувствительности у мутантной серии мышей, лишённых гена TRPV1 [11]. Если ванилоиды, протоны, тепло, изменение трансмембранного потенциала, ряд продуктов липидного метаболизма активируют ванилоидный рецептор напрямую, другие факторы (например, медиаторы воспаления) могут активировать TRPV1 опосредованно, например, через системы G-белков, протеинкиназы A (ПКА) [11, 24, 36], протеинкиназы C (ПКС) [10, 23, 72, 81, 87], янус-киназа и белка-переносчика сигнала и активатора транскрипции (STAT-белка), тирозиновых киназ [40] или по Ca^{2+} -кальмодулин-зависимому механизму через кальмодулин-зависимые киназы [45].

2.2.1. Фосфорилирование и дефосфорилирование

Фосфорилирование и дефосфорилирование считается наиболее значимым механизмом регуляции активности ванилоидных рецепторов. Обнаружено, что в фосфорилировании TRPV1 участвует три типа протеинкиназ [88].

2.2.1.1. Протеинкиназа А. Активируемая под действием ряда медиаторов воспаления (например, простагландинов) ПКА способна фосфорилировать и тем самым активировать ванилоидные рецепторы. Пред-

полагается, что именно ПКА играет ключевую роль в развитии боли под действием медиаторов воспаления [63]. Фосфорилирование TRPV1 при действии ПКА происходит по гидроксильным группам боковых цепей SER 116, THR 144 и THR 370, расположенных на внутриклеточной N-терминали молекулы [88].

2.2.1.2. Протеинкиназа C. Активация ПКС происходит при участии Gq белков, связанных с рецепторами ряда медиаторов воспаления, например, АТФ, брадикинина и некоторых простагландинов [23, 81, 87]. Фосфорилирование TRPV1 под действием ПКС повышает их чувствительность к ванилоидам и протонам, а также снижает порог температурной чувствительности настолько, что активация рецептора протекает даже при температуре человеческого организма. Образно говоря, температуру в 37°С ноцицепторы “воспринимают” как повреждающее термическое воздействие. Участками фосфорилирования в молекуле ванилоидного рецептора являются гидроксильные группы боковых радикалов SER 502 и SER 800 [10, 69]. При исследовании функции мутантных форм TRPV1 с заменой остатков SER в этих позициях на ALA отмечено исчезновение рецепторной чувствительности к активирующему действию температуры, ванилоидов и протонов [10, 69]. Какая именно изоформа ПКС отвечает за фосфорилирование ванилоидных рецепторов, пока не известно. По данным одних исследований, фосфорилирование TRPV1 происходит под действием ПКС ϵ [69], по данным других — ПКС μ [88]. Вполне вероятно, что фосфорилирование рецепторов обеспечивают обе изоформы [90].

2.2.1.3. Кальмодулин-зависимые киназы. В ряде исследований установлено, что активирующим фосфорилирующим действием в отношении ванилоидных рецепторов обладает кальмодулин-зависимая киназа II типа (CaMKII). В данном случае точками фосфорилирования являются гидроксильные группы SER 502 и THR 704 [45].

Таким образом, регуляция активности TRPV1 обеспечивается динамическим равновесием между фосфорилированными и дефосфорилированными формами ванилоидных рецепторов. Активацию рецепторов (т.е., их фосфорилирование) осуществляют три типа киназ — ПКА, ПКС и CaMKII. Они фосфорилируют TRPV1 в разных участках, но общей “точкой” фосфорилирования для всех является SER 502. Таким образом, возможно, именно SER 502 принадлежит ведущая роль в регуляции активности ванилоидных рецепторов [88].

2.2.2. Липиды

Некоторые мембранные липиды способны изменять функции TRPV1: обнаружены активаторы и ингибиторы рецепторных функций. В частности, изучено ингибирующее действие ФИФ₂ [88]. В состоянии покоя ФИФ₂ связан с ванилоидным рецептором, благодаря чему последний находится в неактивном состоя-

нии. При гидролизе ФИФ₂ (например, при действии ФЛС) эта связь нарушается и происходит активация TRPV1, приводящая к деполяризации [18]. Участок связывания ФИФ₂ располагается на внутриклеточной C-терминали молекулы ванилоидного рецептора (777 – 820-й аминокислотные остатки). Тот факт, что в этой же области локализуются участок связывания кальмодулина и точка фосфорилирования ПКС (SER 800) может свидетельствовать в пользу того, что эта зона является вторым (помимо SER 502) важнейшим центром регуляции ванилоидных рецепторов [88]. Другие липиды, например, форболовые эфиры, напротив, оказывают стимулирующее действие, снижая порог рецепторной чувствительности [10, 18].

2.2.3. Кальцийзависимая регуляция

Ионы кальция опосредуют свои эффекты через связывание с кальмодулином. Комплекс кальций-кальмодулин может связываться с CaMKII, что приводит к активации фермента, фосфорилированию TRPV1 и повышению его чувствительности [45]. С другой стороны, при значительном увеличении концентрации внутриклеточных ионов Ca²⁺ отмечается снижение чувствительности ванилоидных рецепторов. Наиболее вероятным представляется следующий механизм: связывание ионов кальция с кальмодулином с образованием комплекса, ингибирующего ванилоидные рецепторы за счёт взаимодействия с расположенными на N- и C-терминалях молекулы TRPV1 участками связывания кальмодулина. Описанный механизм считается основным в развитии десенситизации и обеспечении длительной рефрактерности нейронов, наблюдаемых после действия ванилоидных агонистов [68].

Двоичному действию ионов кальция можно предложить следующее объяснение. При незначительном повышении внутриклеточной концентрации ионов кальция происходит преимущественная активация CaMKII. Фермент фосфорилирует рецептор и повышает его чувствительность. Рецептор активируется, что приводит к большему поступлению кальция в ноцицепторы. Когда концентрация Ca²⁺ в клетке достигает определённого уровня, то его связывание с кальмодулином и действие на кальмодулиновые участки TRPV1 приводит к выраженным конформационным преобразованиям рецептора и его инактивации [50, 68, 69].

3. ЭКСПРЕССИЯ TRPV1

В клетках, экспрессирующих ванилоидные рецепторы, в настоящее время известны три формы TRPV1.

TRPV1, *экспрессируемый на цитоплазматической мембране* — основная и наиболее изученная форма. Все эффекты активации ванилоидных рецепторов связаны именно с этой их локализацией [32, 64].

TRPV1, *находящийся в цитоплазматических везикулах* — транспортировка вновь синтезированных ванилоидных рецепторов к клеточной мембране, а также

внутриклеточное депо рецепторов (up-/down-регуляция) [32].

TRPV1, экспрессируемый на эндоплазматическом ретикулуме. Изначально предполагалось, что эти рецепторы являются лишь вновь синтезированными TRPV1, ожидающими транспортировки в цитоплазматических везикулах, и какой-либо функции не выполняют. Однако недавние работы показали, что эти рецепторы участвуют в регуляции внутриклеточного ионного баланса — при их активации происходит выброс ионов Ca^{2+} из внутриклеточного депо в цитоплазму [46, 58].

TRPV1 экспрессируются преимущественно нейронами. Наибольшая плотность распределения ванилоидных рецепторов обнаруживается в ноцицепторах и других афферентных нейронах. Кроме того, рецепторы обнаружены в эфферентных и вставочных нейронах. Вне нервной ткани TRPV1 обнаружены в значительно более низких концентрациях в клетках эпителия дыхательных путей и мочевого пузыря, а также, по некоторым данным, в гладкомышечных клетках этих органов [4, 5, 12, 13, 15, 28, 29, 47, 65, 85].

4. МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ВАНИЛОИДОВ

Механизмы, реализующиеся при активации ванилоидных рецепторов, локализующихся на нейронах и клетках, не относящихся к нервной ткани, различны.

4.1. Нейроны

Взаимодействие ванилоидов с рецепторами “запускает” последовательность внутриклеточных реакций (ванилоидный каскад), детали которых пока не ясны. Эти процессы приводят к трём различным, зависимым один от другого результатам.

В результате действия ванилоидов на ноцицептор генерируется потенциал действия, который, распространяясь по проводящим путям анализатора болевой чувствительности и достигая определённых структур головного мозга, воспринимается как чувство боли (ванилоидное возбуждение) [85].

Вслед за возбуждением наступает длительный рефрактерный период, когда рецепторы не чувствительны как к продолжающемуся, так и последующим воздействиям ванилоидов. Кроме того, ноцицепторы прекращают реагировать и на другие стимулирующие воздействия, вызывающие при обычных условиях чувство боли (ванилоидная десенситизация) [85].

При продолжающемся длительном воздействии ванилоидных агонистов происходит гибель чувствительных нейронов (ванилоидная нейротоксичность) [35, 85].

4.1.1. Ванилоидное возбуждение

Основными его компонентами являются генерация распространяющегося потенциала действия и нейросекреторные процессы [85, 15].

4.1.1.1. Генерация распространяющегося возбуждения. Взаимодействие ванилоидов с TRPV1 рецепторами приводит к активации последних, т.е., к открытию ионных каналов, следовательно, поступлению в клетку катионов, преимущественно Ca^{2+} и Na^{+} [95]. Поступление положительно заряженных ионов в цитоплазму ноцицептора изменяет уровень трансмембранного потенциала. Если это изменение будет значительным и трансмембранный потенциал достигнет порога, то произойдёт открытие других ионных каналов, приводящее к генерации потенциала действия, сигнала, который будет передаваться по проводникам в ЦНС [15, 85, 35].

Взаимодействие ванилоидного агониста с рецептором не всегда приводит к генерации распространяющегося возбуждения. Под влиянием разных ванилоидов кинетика открытия ионных каналов TRPV1 неодинакова. Так, при стимуляции ванилоидных рецепторов капсаицином отмечается быстрое, частое и кратковременное открытие каналов, что приводит к быстрому поступлению в клетку большого количества катионов, т.е., к значительным изменениям трансмембранного потенциала, деполяризации и распространению возбуждения. При действии других ванилоидов (ольванил, скутигерал и др.), наоборот, происходит медленное, редкое и продолжительное открытие ионных каналов. В результате распространяющееся возбуждение не генерируется, поскольку изменения трансмембранного потенциала не достигают порогового уровня [83, 54].

4.1.1.2. Стимуляция нейросекреторных процессов. Нейроны, экспрессирующие ванилоидные рецепторы, продуцируют большое количество нейромодуляторов, в числе которых ко-кальцигенин (пептида, подобного пептиду, кодируемому геном, родственным гену кальцитонина, CGRP), субстанция P (SP), нейрокинин A (NKA), галанин, соматостатин и другие. Показано, что активация TRPV1 стимулирует нейросекреторные процессы в участках разной локализации [92].

Нейросекреторные процессы в области периферических терминалей афферентных нейронов в месте активации TRPV1. Выбросу нейромодуляторов способствуют как увеличение внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} , так и генерация распространяющегося потенциала действия. Именно с этим процессом связывают местнораздражающее действие ванилоидных агонистов — они стимулируют локальный выброс нейропептидов, способствующих развитию местной воспалительной реакции, т.е., местного нейрогенного воспаления [92, 85].

Нейропептиды, действие которых наиболее изучено — SP и CGRP. Ко-кальцигенин повышает сосудистую проницаемость и способствует развитию отёка [85]. Субстанция P взаимодействует с чувствительными к ней NK-1R рецепторами. Активация NK-1R в эндотелии стимулирует экстравазацию плазмы, т.е., как и

CGRP, способствует развитию воспалительного отека. При действии на NK-1R, располагающиеся на нейтрофилах и Т-лимфоцитах, происходит активация этих клеток, приводящая к повреждению тканей и выбросу других медиаторов воспаления. Взаимодействие с NK-1R рецепторами, локализованными на тучных клетках, приводит к их дегрануляции и выбросу медиаторов воспаления (гистамин и др.), усиливающих отек, оказывающих дополнительное повреждающее действие на ткани, а также стимулирующих хемотаксис иммунокомпетентных клеток к очагу нейрогенно воспаления [28, 15].

Помимо провоспалительных нейропептидов, ванилоиды стимулируют выброс веществ, препятствующих развитию воспаления, например, соматостатина [85].

Нейросекреторные процессы на центральных терминалах афферентных нейронов стимулируются распространяющимся от периферических терминалей возбуждением и участвуют в передаче сенсорных сигналов, в том числе болевых, с афферентных нейронов на вставочные [15, 65, 85, 92].

Нейросекреторные процессы в области тел афферентных нейронов, локализующихся в ганглии заднего рога спинного мозга, активируются распространяющимся возбуждением. Считают, что они играют основную роль в модуляции болевой чувствительности под действием ванилоидных агонистов [15, 85, 92].

4.1.2. Ванилоидная десенситизация

Вслед за вызванным ванилоидами возбуждением наступает рефрактерный период, в течение которого ноцицепторы не чувствительны не только к последующей стимуляцией агонистами, но и к действию других активирующих стимулов (температура, ацидоз, химические вещества и др.) [18, 22]. Процесс десенситизации как таковой представляет сложный каскад взаимосвязанных событий. Роль каждого из этих “событий” в развитии десенситизации различна и может варьировать в зависимости от того, какой ванилоидный агонист вызвал десенситизацию и сколько длительно он действовал [35, 50]. Выделяют несколько видов ванилоидной десенситизации.

Десенситизация, обусловленная изменениями на уровне ванилоидных рецепторов.

Собственно десенситизация ванилоидных рецепторов. Десенситизация ванилоидных рецепторов, возможно, обусловлена конформационными изменениями, вызванными их взаимодействием с лигандами. Разные ванилоидные агонисты имеют разную кинетику этого процесса, но для всех характерна необратимая инактивация рецепторов при продолжительном воздействии; чем продолжительнее действие, тем больше рецепторов инактивируется [52].

Тахифилаксия. Развивается при повторяющемся воздействии ванилоидных агонистов через незначительный интервал времени. Считают, что развитие тахи-

филаксии вызвано изменением трансмембранного градиента концентрации ионов натрия и кальция. Тахифилаксия при действии ванилоидных агонистов, имеющих разную кинетику открытия каналов, развивается с разной скоростью [52, 53, 55, 90].

Down-регуляция экспрессии TRPV1. При длительном действии ванилоидных агонистов в значительных дозах отмечается снижение экспрессии ноцицепторами TRPV1 [85]. Полагают, что в основе down-регуляции лежит транслокация TRPV1 с цитоплазматической мембраны во внутриклеточные везикулы. Уменьшение количества рецепторов развивается значительно позже потери нейронами чувствительности к действию ванилоидных агонистов [65]. Данный феномен может обуславливать очень длительную десенситизацию к ванилоидам, поскольку восстановление экспрессии TRPV1 происходит в весьма значительные сроки, а в некоторых случаях и вовсе отсутствует. Пока не ясно, down-регуляция — это самостоятельный процесс или проявление ванилоидной нейротоксичности [85, 65].

Нарушение функций ноцицепторов, обусловленное действием ванилоидов

При действии ванилоидов происходит снижение продукции ноцицепторами нейропептидов, способствующих реализации болевой чувствительности [63, 73, 81, 94]. Показано, что капсаицин и другие агонисты блокируют аксональный транспорт везикул с NGF (фактор роста нервов), который способствует синтезу SP и NKA. Механизмы, посредством которых происходит истощение нейропептидов, чей синтез не зависит от NGF, пока не известны [15, 85].

Медиаторные изменения в нервной системе, вызванные действием ванилоидов

Возможно, играют основную роль в развитии ванилоидной десенситизации. При действии ванилоидов отмечаются нейропептидные и нейромедиаторные изменения не только в ноцицепторах, но и других структурах нервной системы. Эти изменения носят переменный характер (концентрация одних нейропептидов снижается, других — увеличивается, иных — не изменяется), но характерной их особенностью является системность, они развиваются не только в области действия ванилоидных агонистов, но и распространяются на ряд отделов нервной системы. При развитии этих изменений исчезает болевая и температурная чувствительность у подопытных животных. Медиаторные и нейропептидные изменения в эксперименте можно вызывать либо длительным непрерывным воздействием ванилоидных агонистов, либо последовательным кратковременным их воздействием в больших и возрастающих (с учётом развития тахифилаксии) дозах [87, 65, 90]. Примечательно, что часто развитие таких изменений сопровождается тотальным угнетением функций нервной системы, что может явиться причиной остановки дыхания [88].

4.1.3. Нейротоксичность ванилоидов

Механизм токсичности ванилоидов в отношении развивающихся нейронов и зрелых нервных клеток различен [15].

При действии капсаицина на культуру незрелых чувствительных нейронов гибель клеток развивается постепенно, спустя некоторый промежуток времени [55]. Предполагают, что она связана с недостатком NGF. Незрелые нервные клетки не способны существовать без достаточной продукции NGF. Как отмечалось выше, ванилоиды блокируют нейрональный транспорт NGF, что является причиной гибели нейронов [43, 28]. Данная гипотеза находит подтверждение в опытах *in vitro*, когда добавление капсаицина к культуре незрелых чувствительных нейронов вызывало гибель клеток, а при добавлении NGF и капсаицина клетки выживали [16].

При действии капсаицина на зрелые нейроны последние быстро погибают. Это свидетельствует о том, что механизм нейротоксичности ванилоидов в отношении их носит иной характер [19, 23, 37, 46]. Детали его пока не известны, но выделяют два основных компонента.

Гибель нейронов обусловлена значительным увеличением внутриклеточной концентрации ионов кальция. Кальций активирует ряд ферментов, в числе которых есть и каспазы, чья активация приводит к гибели клетки путём апоптоза. Данная теория подтверждается тем, что снижение концентрации кальция в культуральной среде замедляет процесс гибели нейронов под действием капсаицина и снижает количество погибших клеток [43, 47].

“Прямое” нейротоксическое действие ванилоидов. Согласно данной гипотезе, ванилоиды, будучи липофильными веществами, проникают внутрь ноцицепторов и ингибируют ряд ферментных систем, что приводит к гибели клетки [46].

4.2. Другие клетки

4.2.1. Эпителий

TRPV1 обнаружены в эпителии дыхательных путей и мочевого пузыря. Активация этих рецепторов способствует поступлению в клетку катионов Na^+ и Ca^{2+} , но, в отличие от нейронов, в эпителии не генерируется распространяющийся потенциал действия [12, 15, 28, 65, 85]. Повышение внутриклеточной концентрации кальция активирует внутриклеточные ферменты (в числе которых и каспазы, способные вызвать апоптоз клетки), а также усиливает секреторные процессы (активируется секреция веществ, обладающих аутокринным и паракринным действием, и веществ, активирующих чувствительные нейроны) [12, 28]. Кроме того, поступление большого количества ионов может приводить к осмотическим нарушениям, вызывающим повреждение и гибель клеток [15].

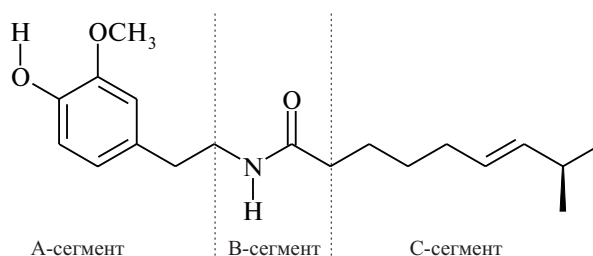


Рис. 2. Химическая структура капсаицина — типичного представителя капсаициноидов.

4.2.2. Гладкомышечные клетки

Обнаружено, что миоциты дыхательных путей экспрессируют ванилоидные рецепторы. Содержание рецепторов в них на несколько порядков ниже, чем в эпителиальных клетках и нейронах, и их способность при активации вызывать сокращение миоцитов вызывает сомнения [28].

5. СТРУКТУРА И СВОЙСТВА АГОНИСТОВ ВАНИЛОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

5.1. Капсаициноиды

Данная группа включает вещества, сходные по структуре с капсаицином (рис. 2). Помимо него сюда относят естественные ванилоидные агонисты — обнаруженные в перце цингерон и пиперин, а также выделенные из гвоздичного экстракта югенол и гуайякол [85]. Эти вещества обладают анальгетическим свойством и используются в стоматологии [65]. В присутствии антагонистов TRPV1 их эффект снижается, что свидетельствует в пользу того, что обезболивание опосредуется через ванилоидные рецепторы чувствительных нейронов зубной пульпы [28, 87, 95]. К капсаициноидам относятся также синтетические ванилоидные агонисты — ольванил, нуванил и др. [85].

Капсаициноиды различаются по структуре, сродству к рецепторам, кинетике открытия каналов, степени увеличения внутриклеточного содержания кальция в результате их взаимодействия, а также местнораздражающему действию. Характерной их особенностью является отсутствие корреляции между силой агониста и его раздражающим действием [85].

Исследования связи структуры капсаициноидов и их ванилоидной активности (оценивалась по увеличению внутриклеточной концентрации ионов кальция после действия агониста на ноцицептор) показали, что разные участки молекулы играют неодинаковую роль во взаимодействии ванилоидов с рецепторами. Условно структуру капсаициноидов можно разделить на три сегмента [63, 47, 34].

А-сегмент. Наиболее стабильная структура, представляющая замещённое бензойное кольцо. Данный сегмент обеспечивает ~ 75 % активности капсаициноида, и любые модификации в этом сегменте (например, введение других заместителей, изменение их по-

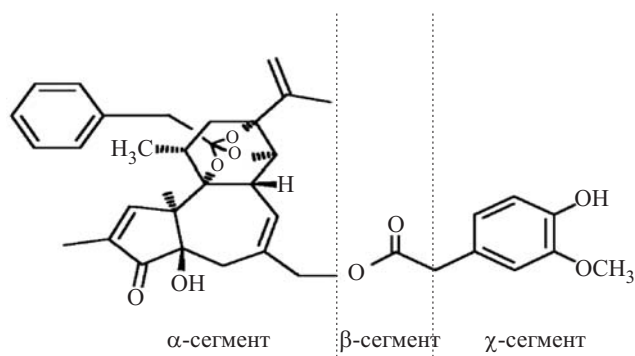


Рис. 3. Химическая структура резинифератоксина (RTX).

ложения относительно друг друга) приводят к значительным изменениям свойств агониста [41, 74]. Характерно, что капсаициноиды наиболее чувствительны ко всем изменениям гидроксильной группы в 4-ом положении [24, 36].

В-сегмент. Амидная или сложноэфирная связь. Является относительно постоянной структурой, хотя ряд капсаициноидов её не имеет. Характерно, что капсаициноиды, не имеющие этого сегмента, обладают меньшим аффинитетом к ванилоидным рецепторам [85, 15].

С-сегмент. Разветвлённый алифатический “хвост”. Наиболее вариабельная структура. У ряда капсаициноидов отсутствует вместе с В-сегментом. Капсаициноиды, не имеющие С-сегмента, менее активны [90, 73].

5.2. Резинифераноиды

Типичным представителем данной группы является резинифератоксин (RTX), рис. 3. Давно известно сильное раздражающее действие сока кактусоподобного растения *Euphorbia resinifera*, произрастающего на территории Марокко. Оставалось неизвестным, что обуславливает этот эффект, до тех пор, пока в 1975 г. не был выделен RTX [92].

RTX в несколько тысяч раз превосходит капсаицин по активности [83, 84, 85, 90]. Как и капсаицин, он является производным гомованилиновой кислоты, но структура его значительно отличается от капсаициноидов. В строении резинифераноидов также выделяют три сегмента

α-Сегмент. Замещённое бензойное кольцо, аналогичное А-сегменту капсаициноидов. В отличие от последних, характерной особенностью резинифераноидов является устойчивость к его изменениям (в том числе и к замещению гидроксильной группы в 4 положении) [81, 85].

β-Сегмент. Аналогичен В-сегменту капсаициноидов — амидная или сложноэфирная связь [6, 85].

γ-Сегмент. Значительно отличается от С-сегмента капсаициноидов, являясь более сложной структурой, представляющей дитерпеновую модификацию. Все резинифераноиды характеризуются выраженной чув-

ствительностью к любым изменениям в этой структуре, притом активность их может меняться по-разному, от значительного её увеличения до практически полной потери [6, 56, 85].

Значительные различия в строении алифатического сегмента ванилоидов и терпеноидного сегмента резинифераноидов обуславливают и большую разницу в их свойствах: резинифераноиды на несколько порядков активнее капсаициноидов, кроме того, при активации ими TRPV1 наблюдается значительно большее поступление катионов Na^+ и Ca^{2+} внутрь клетки, что сопровождается быстрым развитием тахифилаксии [42, 44]. Установлено, что именно терпеноидный сегмент отвечает за это [56, 57]. Был начат поиск резинифераноидов, способных активировать участок связывания терпеноидного фрагмента (т.е., вызывать быструю тахифилаксию), но обладающих при этом минимальной “классической” ванилоидной активностью (т.е., не открывающих кальциевые каналы и не способствующих генерации распространяющегося потенциала действия). Наиболее успешным оказался синтез терпеноидных ненасыщенных диальдегидов (изовеллар) и форбоидных ванилоидов (PPAHV, PPDHV) [55].

6. ЭНДОГЕННЫЕ АГОНИСТЫ ВАНИЛОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Учитывая сведения о том, что участок связывания ванилоидных агонистов располагается на внутриклеточной части рецептора, а также то обстоятельство, что для обеспечения нормального функционирования рецепторного аппарата катаболизм агонистов должен протекать в течение незначительного промежутка времени с момента их воздействия, было сформулировано предположение, что синтез этих агонистов протекает “on demand” (по мере надобности), т.е. в ответ на действие какого-либо фактора, стимулирующего их продукцию. Что именно может являться таким сигналом, пока не известно. Ферментные системы, участвующие в синтезе и инактивации эндогенных ванилоидов располагаются в непосредственной близости от TRPV1 [17, 90, 91]. К эндогенным ванилоидным агонистам относят N-арахидонилдофамин, некоторые продукты липоксигеназных превращений арахидоновой кислоты и анандамид [90].

6.1. N-арахидонилдофамин

Впервые N-арахидонилдофамин был обнаружен в полосатом теле быка, а впоследствии в ЦНС крыс, где его распределение имеет следующий характер: полосатое тело > гиппокамп > мозжечок > таламус > ганглий заднего рога спинного мозга. Базальное содержание его весьма низкое (в стриатуме ~ 6 пмоль/мл), стимулы, способствующие увеличению его содержания, пока не известны [17, 37]. Теоретически существ-

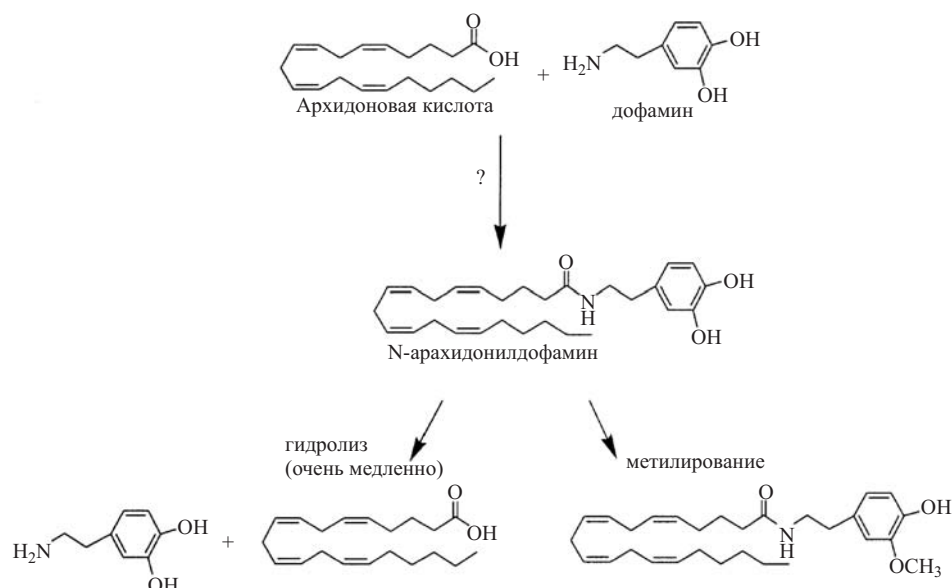


Рис. 4. Биосинтез и пути катаболизма N-арахидонилдофамина.

вуют два возможных пути биосинтеза N-арахидонилдофамина (рис. 4):

1. Непосредственное взаимодействие арахидоновой кислоты (или арахидонил-КоА) с дофамином. Фермент, катализирующий это превращение, пока не выделен [37].

2. Непрямое превращение арахидоновой кислоты в N-арахидонилдофамин через N-арахидонилтирозин при участии тирозингидроксилазы. Синтез происходит в нейронах чёрной субстанции, откуда пока неизвестным образом осуществляется его транспорт к чувствительным нейронам ганглиев задних рогов спинного мозга [90].

Предполагаются два механизма деградации N-арахидонилдофамина: обратный нейрональный захват и химические превращения N-арахидонилдофамина, включающие медленно протекающий гидролиз пептидной связи и метилирование по гидроксильному заместителю бензойного кольца с образованием метильного производного, не способного активировать TRPV1 [37].

N-арахидонилдофамин является полным и наиболее сильным агонистом TRPV1 из эндогенных ванилоидов, открытых на сегодняшний день. Его активность приблизительно соответствует таковой капсаицина и превосходит анандамид примерно в 10 раз [37, 89]. Особенностью N-арахидонилдофамина является способность вызывать быструю десенситизацию TRPV1 к действию ванилоидных агонистов. При системном введении он обладает низкой биодоступностью [90].

6.2. Продукты липоксигеназных превращений арахидоновой кислоты

Различные окисленные производные арахидоновой кислоты обладают свойствами ванилоидных

агонистов. Наиболее активными из них являются 12S-HPETE (12-(S)-гидропероксиэйкозатетраеновая кислота) и 15S-HPETE (15-(S)-гидропероксиэйкозатетраеновая кислота) [39].

12S-HPETE и 15S-HPETE синтезируются из арахидоновой кислоты в результате действия 12-липоксигеназы и 15-липоксигеназы, соответственно (рис. 5). Оба фермента обнаружены в клетках ганглиев задних рогов спинного мозга [77]. Характерно, что биосинтез этих производных арахидоновой кислоты увеличивается при повышении внутриклеточной концентрации ионов кальция, но оба фермента не чувствительны к колебанию концентрации кальция [90]. Данное явление можно объяснить тем, что увеличение концентрации ионов кальция приводит к активации внутриклеточных фосфолипаз, в результате действия которых происходит накопление в клетке арахидоновой кислоты [77]. Основным механизмом инактивации 12S-HPETE и 15S-HPETE считают восстановление неустойчивых перекисных радикалов в гидроксильные [35, 39].

Достоверных сведений о фармакологических свойствах 12S-HPETE и 15S-HPETE не получено в связи с неустойчивостью данных соединений. Известно лишь, что эти агонисты уступают по активности капсаицину примерно в 7 – 8 раз [90].

6.3. Анандамид

Изначально анандамид был выделен из мозга свиньи как первый эндогенный агонист каннабиноидных рецепторов [79]. Впоследствии было обнаружено, что он способен также активировать и TRPV1 рецепторы [79, 98].

Как и другие эндогенные ванилоидные агонисты, анандамид не накапливается внутри клеток, а синтез

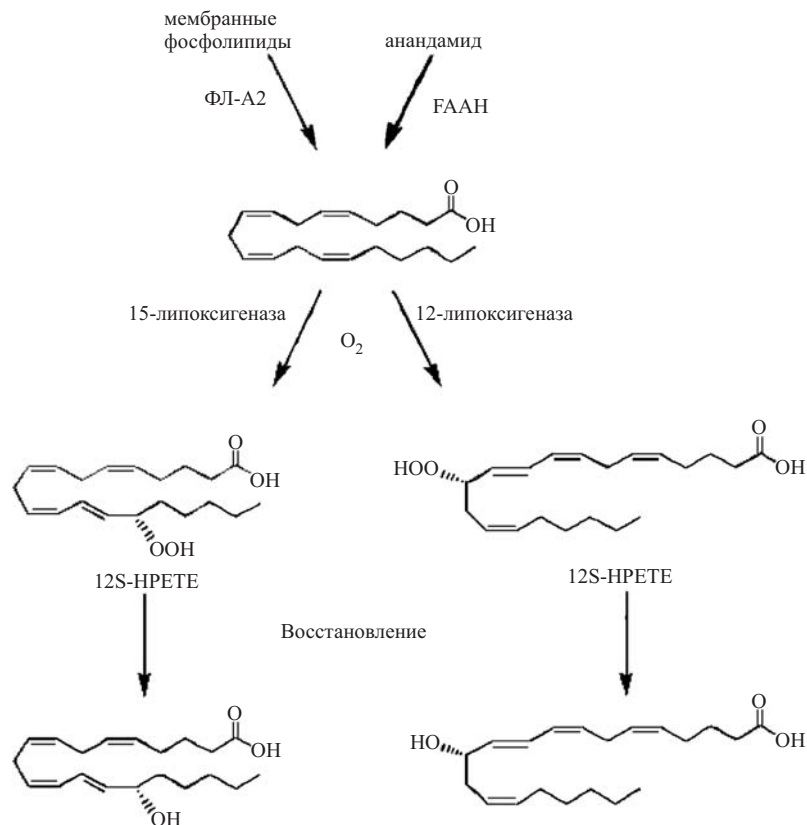


Рис. 5. Синтез и инактивация 12S-HPETE и 15S-HPETE.

его активируется “по требованию”. Биосинтез является кальций-зависимым процессом, т.к. Ca^{2+} является активатором фосфолипазы D (ФЛ-D), катализирующей образование анандамида из его предшественника NARE (N-арахидонилфосфатидилэтанолamina) [2], рис. 6.

Выделяют два варианта инактивации анандамина: обратный экстрацеллюлярный транспорт посредством специальных транспортных белков и химические превращения, среди которых гидролиз под действием гидролазы амидов жирных кислот (ФААН — fatty acids amide hydrolase) с образованием этаноламина и арахидоновой кислоты. Арахидоновая кислота может быть использована для синтеза других ванилоидных агонистов — 12S-HPETE и 15S-HPETE, что следует учитывать при анализе свойств анандамида как ванилоидного агониста [90]. Кроме того, под действием циклооксигеназы и липоксигеназы происходит окисление с образованием неактивных метаболитов [9, 19].

Анандамид является частичным слабым агонистом ванилоидных рецепторов. Он уступает по активности капсаицину в 5 – 10 раз. В настоящее время не ясно, накапливаются ли в организме достаточные для активации TRPV1 концентрации анандамида [25, 78]. Важно отметить, что при ряде патологических состояний, развитие которых связывают с активацией ванилоидных рецепторов, в тканях увеличивается содержание анандамида [12, 65].

7. АНТАГОНИСТЫ ВАНИЛОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Поиск антагонистов ванилоидных рецепторов является перспективным направлением фармакологии, поскольку их угнетение может оказаться эффективным механизмом действия анальгетических средств. Первыми были синтезированы ванилоидные антагонисты капсазепин (тиомочевинное производное капсаицина) и йодистое производное RTX — 5-йод-RTX. Несмотря на низкую избирательность действия (капсазепин в концентрациях, достаточных для ингибирования TRPV1, блокирует также потенциалзависимые кальциевые каналы и проявляет выраженные н-холиноблокирующие свойства; кроме того, капсазепин и 5-йод-RTX являются слабыми ванилоидными агонистами), долгое время они оставались единственными известными ванилоидными антагонистами [84, 94].

В настоящее время разработкой этой проблемы занимается ряд ведущих фармацевтических компаний. Ванилоидные антагонисты нового поколения (по химической структуре относятся к тиомочевинным и амидным производным агонистов TRPV1) отличаются высокой избирательностью действия и не имеют агонистической активности [31, 73, 84]. Кроме того, показано, что свойствами антагонистов ванилоидных рецепторов обладают вещества, имеющие отличное от ванилоидных агонистов химическое строение [27, 43].

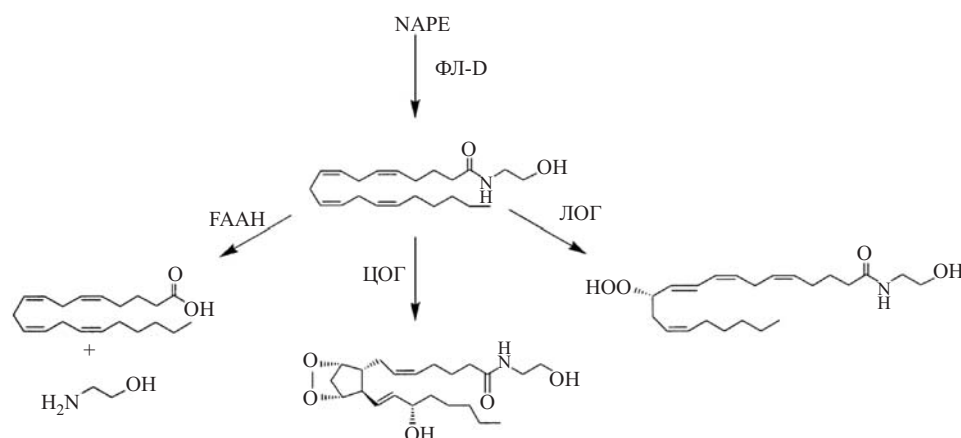


Рис. 6. Синтез и основные пути метаболизма анандамида.

8. ВАНИЛОИДНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ В РАЗНЫХ ОРГАНАХ И СИСТЕМАХ. УЧАСТИЕ В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

8.1. ЦНС

Экспрессия ванилоидных рецепторов обнаружена в нейронах различных отделов головного мозга. В настоящее время мало известно об их физиологической роли и значении для патологии. По данным ряда исследований ванилоидные рецепторы, локализующиеся в головном мозге, участвуют в развитии ряда моторных нарушений, например, экстрапирамидных расстройств [3, 65].

8.2. Дыхательная система

В дыхательных путях ванилоидные рецепторы обнаружены на подавляющем большинстве чувствительных нервных волокон, непосредственно контактирующих со слизистой оболочкой, гладкомышечными клетками (ГМК) и кровеносными сосудами [5, 28, 65, 85]. Кроме того, TRPV1 имеются в эпителиальных, а в значительно более низких концентрациях и ГМК всех отделов дыхательных путей. Считают, что TRPV1 играют роль в развитии констрикции дыхательных путей (бронхоспазм) и формировании кашлевого рефлекса [28, 65].

8.2.1. Бронхоспазм

TRPV1 способствуют развитию констрикции дыхательных путей посредством нескольких механизмов. Во-первых, нейрогенное воспаление, развивающееся при активации ванилоидных рецепторов, считается важным компонентом хронической воспалительной реакции, развивающейся при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни лёгких [28, 49]. Вторым механизмом является афферентно-эфферентная стимуляция сокращения ГМК при активации TRPV1 чувствительных нейронов, находящихся с ними в непосредственном контакте [28]. Кроме того,

возможно, важную роль играет повреждение клеток эпителия из-за длительной активации экспрессируемых ими ванилоидных рецепторов [1]. Определённое значение имеет и непосредственная стимуляция ванилоидных рецепторов миоцитов. В обычных условиях на поверхности ГМК экспрессируется сравнительно небольшое количество TRPV1, и их активация вряд ли может вызвать развитие бронхоспазма. Но показано, что при развитии воспалительной реакции значительно увеличивается экспрессия TRPV1 гладкомышечными клетками, и, возможно, значение этого механизма существенно возрастает [76].

8.2.2. Кашель

Реализация кашлевого рефлекса осуществляется при участии двух типов сенсорных волокон — “быстрореагирующих” А-волокон, активирующихся под действием механического раздражения (пыль, мокрота) и практически нечувствительных к действию химических веществ, и “медленнореагирующих” С-волокон, нечувствительных к механическому воздействию и активирующихся под действием различных химических веществ, например, брадикинина и ванилоидов [26, 65]. Активация TRPV1, экспрессируемых этими волокнами, приводит к возникновению кашля, как за счёт непосредственной передачи распространяющегося возбуждения, так и вторично, через повышение чувствительности “быстрореагирующих” нейронов к механическим стимулам, что обусловлено местными нейросекреторными процессами. Кроме того, брадикинин является медиатором воспаления, его содержание в дыхательных путях значительно возрастает при развитии вызываемого ванилоидами нейрогенного воспаления. Таким образом, TRPV1 играет важную роль в реализации кашлевого рефлекса и может стать новой “мишенью” для действия противокашлевых и отхаркивающих средств [60].

8.3. Мочеполовая система

Из органов мочеполовой системы ванилоидные рецепторы представлены в мочевом пузыре, где они экс-

прессируются чувствительными нервными волокнами, являющимися хеморецепторами и располагающимися в подэпителиальном слое, и клетками переходного эпителия. Предполагается, что избыточная активация TRPV1 играет существенную роль в развитии патологических состояний, сопровождающихся гипертонусом мочевого пузыря [12].

Введение капсаицина, RTX и других ванилоидных агонистов в просвет мочевого пузыря сопровождается повышением тонуса и сократимости его мышечных элементов [65]. Описаны два механизма, объясняющие данное явление.

Ванилоиды непосредственно активируют TRPV1 рецепторы на афферентных нервных волокнах. Это приводит к повышению внутриклеточной концентрации ионов кальция и стимуляции нейросекреторных процессов, сопровождающихся выбросом субстанции P. SP, взаимодействуя с NK-1R, стимулирует развитие нейрогенного воспаления и повышает сократимость гладкомышечных элементов стенки мочевого пузыря [65].

Ванилоиды взаимодействуют с TRPV1 рецепторами, экспрессированными на поверхности уротелия. Их активация вызывает повышение концентрации ионов Ca^{2+} внутри клеток, что в свою очередь стимулирует секрецию ими АТФ. АТФ взаимодействует с $P2X_3$ рецепторами, представленными на поверхности афферентных нервных волокон, что также приводит к их активации и стимуляции выброса SP [12].

Считается, что ванилоидные рецепторы играют важную роль в патогенезе гиперрефлексии мочевого пузыря при цистите. Есть несколько объяснений этому феномену. Некоторые медиаторы воспаления, например NGF, повышают чувствительность TRPV1 к температурному воздействию [18, 91]. В воспалительном очаге развивается ацидоз, приводящий к сенсibilизации ванилоидных рецепторов, кроме того, протоны сами являются их агонистами [65]. Наконец, обнаружено, что в тканях мочевого пузыря при цистите отмечается повышение содержания анандамида, эндогенного ванилоидного агониста [61].

Известно, что в клетках уротелия ванилоидные рецепторы часто экспрессируются в комплексах с другими белками семейства TRP, большинство из которых активируется при механическом воздействии [15]. Это может быть связано с тем, что TRPV1 рецепторы участвуют в регуляции наполнения и опорожнения мочевого пузыря в физиологических условиях. Эта функция может осуществляться только по второму из описанных выше механизмов, поскольку нейроны, экспрессирующие TRPV1, не чувствительны к механическому воздействию [12, 65].

8.4. Орган слуха и равновесия

В органе слуха и равновесия обнаружена экспрессия ванилоидных рецепторов следующими клетками.

Чувствительные нейроны, окружающие сосуды улитки. Активация TRPV1 приводит к расширению артерий и артериол, т.е., к повышению объёма улиткового кровотока. Считается, что данный механизм опосредуется через CGRP и SP [7, 97].

Внешние волосковые клетки кортиева органа. Ванилоидные рецепторы могут играть роль в регуляции их чувствительности к звуковым раздражителям, однако показано, что активация TRPV1 внешних волосковых клеток звуковое восприятие почти не изменяет [97].

Нейроны улиткового ганглия. Предполагается, что TRPV1 участвуют в проведении нервных импульсов по путям слухового анализатора. Функция ванилоидных рецепторов данной локализации пока не изучена [97].

Предполагается, что ванилоидные рецепторы кортиева органа выполняют следующие функции.

Восприятие боли. Возможно, что TRPV1 играют роль не только в восприятии боли при каких-либо патологических процессах данной локализации, но и при действии сверхсильных звуковых раздражителей [90].

Регуляция чувствительности кортиева органа. Осуществляется за счёт повышения объёма улиткового кровотока и непосредственной регуляции активности внешних волосковых клеток [97].

Проведение импульсов по путям слухового анализатора [97].

Возможно также, что ванилоидные рецепторы играют роль в развитии ряда патологических состояний, например, гиперacusиса, снижения слуха при воспалительных процессах, болезни Меньера [65, 97].

8.5. Сердечно-сосудистая система

Хеморецепторы, располагающиеся у сосудов экспрессируют ванилоидные рецепторы [65, 92]. Их активация при интраартериальном введении ванилоидных агонистов способствует расширению просвета сосудов и увеличению локального кровотока [65]. За счёт этого регулируется кровоснабжение органов и тканей — развитие ишемии сопровождается развитием ацидоза, протоны стимулируют TRPV1, что способствует расширению сосудов и восстановлению кровотока в зоне ишемии [70]. Кроме того, показано, что ванилоидные рецепторы участвуют в восприятии за грудиной болей и реакциях со стороны вегетативной нервной системы при ишемии миокарда [96]. Описано участие TRPV1 в развитии гипертонической болезни [92].

8.6. Пищеварительная система

В желудочно-кишечном тракте TRPV1 экспрессируют афферентные нейроны блуждающих нервов, нейроны, образующие межмышечные сплетения, а также клетки желудочного и кишечного эпителия [29].

Активация ванилоидных рецепторов в тканях желудка и двенадцатиперстной кишки повышает продукцию слизи и способствует усилению защитных свойств слизистой оболочки [94]. При активации TRPV₁ рецепторов нервных окончаний происходит активация нейросекреторных процессов, усиливается выброс CGRP, который вызывает вазодилатацию (увеличивается приток артериальной крови, что стимулирует метаболические процессы в клетках и повышает продукцию слизи), а также способствует активации ЦОГ₁ и увеличению синтеза PgE₂, увеличивающего защитные свойства слизистой [33]. Стимуляция TRPV₁ рецепторов эпителия сопровождается активацией ЦОГ₁ через Ca²⁺-зависимые механизмы, что также приводит к увеличению синтеза PgE₂ [29, 47].

В тонком кишечнике активация TRPV₁ вызывает гипертонус, гипермоторику и гиперрефлексию, а также способствует развитию воспалительной реакции — экспрессирующие ванилоидные рецепторы афферентные нейроны являются главными продуцентами SP, основного медиатора воспалительных процессов в кишечнике [29, 62]. По данным некоторых исследований одну из основных ролей в нарушении функции кишечника при илеите играет анандамид, концентрация которого в воспалённых тканях значительно возрастает [61, 67]. Кроме того, возникновение болей при синдроме раздражённой кишки также может быть связано с активацией TRPV₁ [38].

Ванилоидные рецепторы играют роль и в развитии воспалительной реакции при панкреатите. Афферентные нейроны, экспрессирующие TRPV₁, продуцируют субстанцию P — один из основных медиаторов воспаления при панкреатите. Механизм их активации пока не известен, но в эксперименте показано, что капсазепин и другие ванилоидные антагонисты, блокируя TRPV₁, снижают концентрацию SP в очаге воспаления, а, следовательно, объём и степень поражения тканей [66, 67].

9. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ АГОНИСТОВ И АНТАГОНИСТОВ ВАНИЛОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Ванилоидные агонисты и антагонисты являются перспективными средствами для лечения различных болевых синдромов периферического происхождения, резистентных к современным анальгетикам. Механизм анальгетического действия ванилоидных агонистов основан на длительном периоде десенситизации, следующим за активацией чувствительных нейронов. Эффект антагонистов объясняется тем, что они препятствуют возбуждению ноцицепторов [15, 65, 73, 85]. Аппликация на кожу препаратов стручкового перца уже используется для купирования болей при постгерпетической невралгии [41], диабетической нейропатии [80], посттравматических и постмастэктомических болях [59]. Показана её эффективность при постампу-

тационных болях [65]. Интраназальное введение капсаицина эффективно при кластерных головных болях, но сопровождается сильным кашлем [15, 65]. Внутрипузырное введение ванилоидных агонистов и антагонистов снижает интенсивность боли при цистите и неоперабельных опухолях мочевого пузыря [12, 20 – 22].

Аппликация на кожу или слизистые оболочки эффективна для купирования “поверхностных” болей соответствующей локализации, но не влияет на выраженность болей, исходящих из более глубоко расположенных тканей [29, 65, 73]. Для купирования этих болей предложены параневральные ванилоидные блокады и введение ванилоидных агонистов под мозговые оболочки. При применении параневральных ванилоидных блокад в нейрофизиологических исследованиях отмечается практически полное прекращение проведения болевых и температурных импульсов по данному нерву при полной сохранности других видов чувствительности. При этом не нарушается и трофическая функция нерва [65]. При введении ванилоидных агонистов под оболочки головного или спинного мозга наблюдается выраженный дозозависимый анальгетический эффект в зоне, соответствующей соматотопической проекции, при этом отмечается угнетение активности, а затем и гибель волокон болевой чувствительности этой локализации [82]. Данный эффект может быть использован для купирования болевого синдрома при опухолевых заболеваниях внутренних органов [65]. Параневральные блокады ванилоидными антагонистами и их введение под оболочки мозга также оказывают анальгетический эффект, но его выраженность ниже, чем при применении ванилоидных агонистов, что обусловлено длительной ванилоидной десенситизацией и ванилоидной нейротоксичностью [15, 73].

Помимо анальгетического действия, ванилоидные агонисты и антагонисты имеют перспективы для применения в целях снижения тонуса и моторики мочевого пузыря при дизурических расстройствах, пузырно-мочеточниковом рефлюксе и недержании мочи. Показано, что их внутрипузырное введение урежает частоту актов мочеиспускания, не нарушая при этом эвакуаторную функцию мочевого пузыря. Эффект ванилоидных агонистов более выражен, чем действие ванилоидных антагонистов, но они оказывают местно-раздражающее действие. В настоящее время разрабатываются методы избирательного транспорта этих веществ в ткани пузыря [12].

Обнаружение участия TRPV₁ в развитии бронхиальной астмы и хронических обструктивной болезни лёгких позволяет предположить, что эти рецепторы станут новой точкой приложения для лекарственных средств, применяемых при этом заболевании. Кроме того, участие ванилоидных рецепторов в реализации кашлевого рефлекса делает их потенциальной “мишенью” для противокашлевых и отхаркивающих средств [28, 65].

Связь гипермоторики кишечника при илеитах и боли при синдроме раздражённой кишки с избыточной активацией ванилоидных рецепторов также может стать основой для применения десенситизирующих ванилоидных агонистов и антагонистов при данной патологии [29].

Расширение сосудов, наблюдаемое при активации TRPV1, раскрывает антиангинальный потенциал ванилоидных агонистов. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении с целью определения, как изменяется данный эффект при атеросклеротическом поражении коронарных сосудов, сопровождающемся развитием эндотелиальной дисфункции и парадоксальной реакцией на вазодилататоры [65, 70, 95]. Целесообразны дальнейшие исследования по определению роли TRPV1 в патогенезе гипертонической болезни и возможному воздействию на них гипотензивных средств [65, 92].

ЛИТЕРАТУРА

1. N. Agopyan, T. Bhatti, S. Yu, and S. A. Simon, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **192**, 21 – 35 (2003).
2. J. Y. M. Ahluwalia, L. Uban., S. Bevan, and I. J. Nagy, *Neurochem.*, **84**, 585 – 591 (2003).
3. A. Al Hayani, K. N. Wease, et al., *Neuropharmac.*, **41**, 1000 – 1005 (2001).
4. S. Anavi-Geoffer and A. A. Coutts, *Eur. J. Pharmacol.*, **458**, 61 – 71 (2003).
5. A. Avelino, C. Cruz, I. Naggy, et al., *Neurosci.*, **109**, 787 – 798 (2002).
6. A. Avelino, P. Dinis, A. Charrua, et al., *Soc. Neurosci.*, **33**, 608 – 613 (2003).
7. C. D. Balaban, J. Zhou, and H. S. Li, *Hear. Res.*, **175**, 165 – 170 (2003).
8. T. K. Baumann and M. E. Martenson, *J. Neurosci.*, **20**, 80 (2000).
9. S. Bevan and J. Szolcsany, *Trends Pharmacol. Sci.*, **11**, 330 – 333 (1990).
10. G. Bhave, H. J. Hu, K. S. Glauner, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **100**, 12480 – 12485 (2003).
11. G. Bhave, W. Zhu, and H. Wang, *Neuron*, **35**, 721 – 731 (2002).
12. L. A. Birder, A. J. Kanai, W. C. De Groat, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **98**, 13396 – 13401 (1998).
13. L. A. Birder, Y. Nakamura, S. Kiss, et al., *Nat. Neurosci.*, **5**, 856 – 860 (2002).
14. M. J. Caterina, M. A. Schumacher, and M. Tominaga, *Nature*, **389**, 816 – 824 (2000).
15. M. J. Caterina and D. Julius, *Annu. Rev. Neurosci.*, **24**, 487 – 517 (2001).
16. M. Z. Chou, T. Mtui, and Y. D. Gao, *Biochem.*, **43**, 2501 – 2511 (2004).
17. C. J. Chu, S. M. Huang, et al., *J. Biol. Chem.*, **278**, 13633 – 13639 (2003).
18. H. H. Chuang, E. D. Prescott, and H. Kong, *Nature*, **411**, 957 – 962 (2001).
19. S. J. Craib, H. C. Ellington, R. G. Pertwee, and R. A. Ross, *Br. J. Pharmacol.*, **134**, 30 – 37 (2004).
20. Cruz F., *Urol.*, **63**, 65 – 73 (2004).
21. F. Cruz, M. Guimaraes, C. Silva, A. Coimbra, and M. Reis, *J. Urol.*, **157**, 585 – 589 (1997).
22. F. Cruz, M. Guimaraes, C. Silva, and M. Reis, *Lancet*, **350**, 640 – 641 (1997).
23. Y. Dai, T. Moriyama, T. Higashi, et al., *J. Neurosci.*, **24**, 4293 – 4299 (2004).
24. L. De Petrocellis, S. Harrison, T. Bisogno, et al., *J. Neurochem.*, **77**, 1660 – 1663 (2001).
25. L. De Petrocellis, J. B. Davis, and V. Di Marzo, *FEBS Lett.*, **506**, 2, 53 – 256 (2001).
26. D. De Ridder, V. Chandiramani, P. Dasgupta, et al., *J. Urol.*, **158**, 2087 – 2092 (1997).
27. N. R. Gavva, L. Klionsky, Y. Qu, et al., *J. Biol. Chem.*, **279**, 20283 – 20295 (2004).
28. P. Geppetti, S. Materazzi, and P. Nicoletti, *Eur. J. Pharmacol.*, **533**, 207 – 214 (2006).
29. P. Geppetti and M. Trevisani, *Br. J. Pharmacol.*, **141**, 1313 – 1320 (2004).
30. M. J. Gunthorpe, M. H. Harries, R. K. Prinjha, et al., *J. Physiol.*, **525**, 747 – 759.
31. M. J. Gunthorpe, *Neuropharmac.*, **46**, 133 – 149 (2004).
32. A. Guo, L. Vulchanova, and J. Wang, *Eur. J. Neurosci.*, **11**, 946 – 958 (1999).
33. N. Harada, K. Okajima, M. Uchiba, and T. Katsuragi, *Am. J. Physiol.: Gastrointest. Liver. Physiol.*, **285**, G1214 – G1224 (2003).
34. S. Harrison, L. De Petrocellis, M. Trevisani, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **475**, 107 – 114 (2003).
35. P. Holzer, *Pharmacol. Rev.*, **43**, 143 – 201 (1991).
36. H. J. Hu, G. Bhave, and R. W. Gereau, *J. Neurosci.*, **22**, 7444 – 7452 (2002).
37. S. M. Huang, T. Bisogno, M. Trevisani, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 8400 – 8405 (2002).
38. R. H. Hunt and G. Tougas, *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, **16**, 869 – 883 (2002).
39. S. W. Hwang, H. Cho, and J. Kwak, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**, 6155 – 6160 (2000).
40. X. Jin, N. Morsy, J. Winston, et al., *Am. J. Physiol.*, **287**, C558 – C563 (2004).
41. R. W. Johnson and T. L. Whitton, *Expert Opin. Pharmacother.*, **5**, 551 – 559 (2004).
42. S. E. Jordt, M. Tominaga, and D. Julius, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **97**, 8134 – 8139 (2000).
43. S. E. Jordt and D. Julius, *Cell*, **108**, 421 – 430 (2002).
44. J. Jung, S. Y. Lee, S. W. Hwang, et al., *J. Biol. Chem.*, **277**, 44448 – 44454 (2002).
45. J. Jung, J. S. Shin, S. Y. Lee, et al., *J. Biol. Chem.*, **279**, 7048 – 7054 (2004).
46. L. Karai, J. T. Russell, M. J. Iadarola, et al., *J. Biol. Chem.*, **279**, 16377 – 16387 (2004).
47. S. Kato, E. Aihara, A. Nakamura, et al., *Biochem. Pharmacol.*, **66**, 1115 – 1121 (2003).
48. N. Kede, T. Szabo, J. D. Lile, et al., *J. Biol. Chem.*, **276**, 28613 – 28619 (2001).
49. M. Kollarik and B. Undem, *J. Physiol.*, **555**, 115 – 123 (2003).
50. P. A. Koplak, R. L. Rosenberg, and G. S. Oxford, *J. Neurosci.*, **17**, 3525 – 3537 (1997).
51. E. V. Kuzhikandathil, H. Wang, T. Szabo, et al., *J. Neurosci.*, **21**, 8697 – 8706 (2001).
52. L. Liu and S. A. Simon, *J. Neurophysiol.*, **75**, 1503 – 1514 (1996).
53. L. Liu and S. A. Simon, *J. Neurophysiol.*, **76**, 1858 – 1869 (1996).
54. L. Liu and S. A. Simon, *Neurosci. Lett.*, **228**, 29 – 32 (1997).
55. L. Liu and S. A. Simon, *Brain Res.*, **809**, 246 – 262 (1998).
56. L. Liu, Y. C. Lo, I. J. Chen, and S. A. Simon, *J. Neurosci.*, **17**, 4101 – 4111 (1997).
57. L. Liu, A. Szallasi, and S. A. Simon, *Neurosci.*, **84**, 569 – 581 (1998).
58. I. C. Marshall, D. E. Owen, T. V. Gripps, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **138**, 172 – 176 (2003).

59. B. J. Mathias, T. R. Dillingham, D. N. Zeigler, et al., *Am. J. Phys. Med. Rehabil.*, **74**, 39 – 44 (1995).
60. S. B. Mazzone, N. Mori, and B. J. Canning, *J. Physiol.*, **569.2**, 559 – 573 (2005).
61. D. C. McVey, P. C. Schmid, H. H. Schmid, and S. R. Vigna, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **304**, 713 – 722 (2003).
62. D. C. McVey and S. R. Virna, *Peptides*, **22**, 1439 – 1446 (2001).
63. D. P. Mohapatra and C. Nau, *J. Biol. Chem.*, **278**, 50080 – 50090 (2003).
64. P. Mornelia-Palao, R. Planells-Cases, N. Garcia-Sanz, and R. Ferrer-Montiel, *J. Biol. Chem.*, **279**, 25665 – 25672 (2004).
65. I. Nagy, P. Sántha, G. Jancsó, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **500**, 351 – 369 (2004).
66. J. D. Nathan, A. A. Patel, D. C. McVey, et al., *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **281**, G1322 – 1328 (2001).
67. J. D. Nathan, R. Y. Peng, Y. Wang, D. C. McVey, et al., *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **283**, G938 – G946 (2003).
68. M. Numazaki, T. Tominaga, K. Takeuchi, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**, 8002 – 8006 (2003).
69. M. Numazaki, T. Tominaga, H. Toyooka, and M. Tominaga, *J. Biol. Chem.*, **277**, 13375 – 13378 (2002).
70. H. L. Pan and S. R. Chen, *Circulation*, **110**, 1826 – 1831 (2004).
71. E. Phillips, A. Reeve, S. Bevan, and P. McIntyre, *J. Biol. Chem.*, **279**, 17165 – 17172 (2004).
72. L. S. Premkumar and G. P. Ahern, *Nature*, **408**, 985 – 990 (2000).
73. H. K. Rami and M. J. Gunthorpe, *Drug. Discov. Today*, **1**, 97 – 104 (2004).
74. H. K. Rami, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 3631 – 3634 (2004).
75. T. Rosenbaum, A. Gordon-Shaag, M. Munari, and S. E. Gordon, *J. Gen. Physiol.*, **123**, 53 – 62 (2004).
76. E. Rousseau, M. Cloutier, C. Morin, et al., *Am. J. Physiol., Lung Cell Mol. Physiol.*, **288**, L460 – L470 (2005).
77. J. Shin, H. Cho, S. W. Hwang, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 10150 – 10155 (2002).
78. D. Smart, J. C. Jerman, M. J. Gunthorpe, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **417**, 51 – 58 (2001).
79. D. Smart, M. J. Gunthorpe, J. C. Jerman, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **129**, 227 – 230 (2000).
80. M. C. Spruce, J. Potter, and D. V. Coppini, *Diabet. Med.*, **20**, 88 – 98 (2003).
81. T. Sugiura, M. Tominaga, H. Katsuya, et al., *J. Neurophysiol.*, **88**, 544 – 548 (2002).
82. T. Szabo, Z. Olah, M. J. Iadarola, and P. M. Blumberg, *Brain Res.*, **840**, 92 – 98 (1999).
83. A. Szallasi, T. Biro, T. Szabo, S. Modarres, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **126**, 1351 – 1358 (1999).
84. A. Szallasi and G. Appendino, *J. Med. Chem.*, **47**, 2717 – 2723 (2004).
85. A. Szallasi and P. M. Blumberg, *Pharmacol. Rev.*, **51**, 159 – 211 (1999).
86. M. Tominaga, M. J. Caterina, A. B. Malmberg, et al., *Neuron*, **21**, 531 – 543 (1998).
87. M. Tominaga, M. Wada, and M. Masu, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**, 6951 – 6956 (2001).
88. M. Tominaga and T. Tominaga, *Eur. J. Physiol.*, **451**, 43 – 150 (2005).
89. A. Toth, N. Kedei, Y. Wang, and P. M. Blumberg, *Life Sci.*, **73**, 487 – 498 (2003).
90. M. Van der Stek and V. Di Marzo, *Eur. J. Biochem.*, **271**, 1827 – 1834 (2004).
91. M. A. Vizzard, *Exp. Neurol.*, **161**, 273 – 284 (2000).
92. D. H. Wang, *Acta Pharmacol. Sin.*, **26**, 286 – 294 (2005).
93. J. M. Welch, S. A. Simon, and P. H. Reinhart, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**, 13889 – 13894 (2000).
94. H. Yamamoto, S. Horie, M. Uchida, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **432**, 203 – 210 (2001).
95. D. Yeon, S. Kwon, Y. Lee, et al., *J. Of Vet. Med. Sci.*, **63**, 499 – 503 (2001).
96. M. R. Zahner, D. P. Li, S. R. Chen, et al., *J. Physiol.*, **551**, 515 – 523 (2003).
97. J. Zheng, C. Dai, P. S. Steyger, et al., *J. Neurophysiol.*, **90**, 444 – 455 (2003).
98. P. M. Zygmunt, J. Petersson, D. A. Andersson, et al., *Nature*, **400**, 452 – 457 (1999).

Поступила 24.06.06

VANILLOID RECEPTORS: STRUCTURE, REGULATORY FUNCTIONS, PHARMACOLOGY, THERAPEUTIC POTENTIAL

N. Yu. Mironov and V. V. Churyukanov

Pharmacology Department, Moscow Medical Academy, ul. M. Trubetskaya 8, Moscow, 119992 Russia

Transient receptor potential vanilloid (TRPV1), representing ion channel family, is activated in human and animal organism by capsaicin and some other factors such as heat, acidosis, and ion dysbalance. TRPV1 is a component of the endogenous system regulating various functions and participating in some pathologic processes. The structure, regulatory functions, mechanisms of activation, and chemistry of vanilloid receptors are reviewed and the mechanisms of their agonists and antagonists (including endogenous ligands) are considered. The results of experiments and clinical tests showing the therapeutic potential of vanilloids are considered.