

# Властивості ванілоїдного рецептора типу 1

М.О. Петрушенко, О.А. Петрушенко, О.О. Лук'янець

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ; e-mail: elena@biph.kiev.ua

*В огляді узагальнено сучасні дані щодо функціонування і характеристик ванілоїдних рецепторів перехідного рецепторного потенціалу TRPV1-типу. Зазначено можливі механізми процесів сенситизації та десенситизації TRPV1-рецепторів, роль процесів фосфорилування/дефосфорилування в активності каналів, кальцій/кальмодулінзалежної модуляції, фосфатидилінозитолів. Приділяється увага структурі TRPV1-каналів та особливостям дії їхніх агоністів та антагоністів. Описані функції цих каналів.*

*Ключові слова:* TRPV1-рецептори; TRPV1-канали; кальцій; катіонні канали; ноцицепція; сенситизація рецепторів; десенситизація рецепторів.

## ВСТУП

Підродина TRPV (ванілоїдних рецепторів перехідного потенціалу) родини рецептор-керованих катіонних каналів транзйентного рецепторного потенціалу (TRP, Transient Receptor Potential channels) містить шість представників TRPV1 – TRPV6 [1-3]. TRPV-канали діляться на дві групи: TRPV1-4-канали всі активуються теплом різного діапазону (рис.1), тоді як друга група TRPV5-6-каналів є високоселективною до  $Ca^{2+}$ . Також окремі субодиниці TRPV1-4-каналів збираються переважно в гомомерних комплексах, тоді як TRPV5 і TRPV6 можуть утворювати гетеротетрамери. Основну увагу вчені приділяють нейрональному TRPV1-рецептору, який експресується в ноцицепторах і ідентифікований першим серед членів підродина у 1997 р. [2]. Температурний діапазон активації TRPV1-рецепторів лежить в межах 33-39°C (див. рис. 1). TRPV2-рецептори активуються ще вищою температурою 52°C і експресуються в сенсорних нейронах. TRPV3-4-рецептори реагують на помірне тепло (27-39°C) і представлені в кератиноцитах шкіри. TRPV5-6 знаходять у клітинах стінок кишечника і нирок, вони відповідають за трансепітеліальний транспорт  $Ca^{2+}$ .

© М.О. Петрушенко, О.А. Петрушенко, О.О. Лук'янець

TRPV1-рецептор є неселективним катіонним каналом і може бути активований за допомогою різноманітних екзогенних і ендогенних фізичних і хімічних подразників [4]. При цьому вони здійснюють деполаризацію мембрани чере з надходження  $Na^{+}$ , але їх висока  $Ca^{2+}$ -проникність також важлива для опосередкування відповіді на біль. Зокрема, вважається, що надходження  $Ca^{2+}$  необхідне

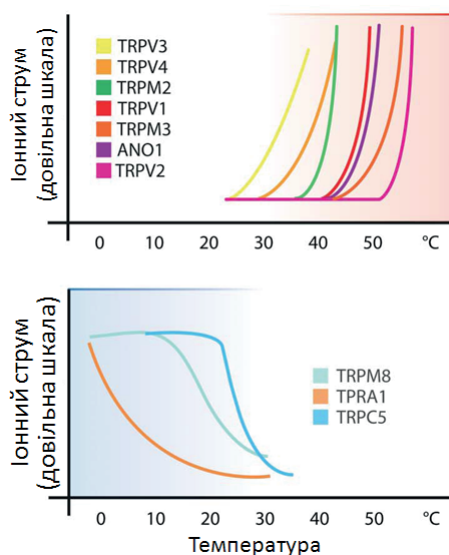


Рис.1. Температурочутливі TRP-канали. Графіки схематично показують температурні активаційні криві теплочутливих іонних каналів (верхня панель) і холодочутливих (нижня панель). Модифіковано із даних Wang і Siemens [59]

для поступової втрати до болючих відчуттів з часом.

Таким чином, TRPV1-рецептор може бути розглянутий як молекулярний інтегратор хімічних і фізичних стимулів, які викликають біль. При цьому вплив капсаїцину (Caps) і кислого середовища забезпечує зменшення порога активації рецепторів під час запалення. Важливим наслідком такого зменшення є те, що навіть нешкідлива (кімнатна) температура може стимулювати його у злегка кислому середовищі.

TRPV1-рецептори виявлені, головним чином, у ноцицептивних нейронах периферичної нервової системи і були описані в багатьох інших тканинах, включаючи центральну нервову систему, де вони беруть участь у процесах терморегуляції, передачі та модуляції больової сигналізації, а також інтеграції різних ноцицептивних подразників [5, 6].

## СТРУКТУРА TRPV1-РЕЦЕПТОРА

Структура TRPV1-рецепторів подібна до інших членів родини TRP [2, 7]. Цей рецеп-

тор складається з чотирьох ідентичних субодиниць, кожна з яких сформована шістьма трансмембранними сегментами, TS1TS6 [2, 3]. Обидва N- і C-кінцеві залишки кожної субодиниці розташовані внутрішньоклітинно. Між 5-м і 6-м трансмембранними доменами знаходиться внутрішньомембранна петля, яка бере участь у формуванні пори каналу (рис.2) [7, 8].

Раніше передбачалося, що TRPV1 влаштовані як гомотетрамери. Однак нещодавно була показана можливість утворення гетеромерного поєднання TRPV1 і TRPV3. Котрансфекція клітин HEK293 генами TRPV1 і TRPV3 довела, що наявність TRPV3 збільшує відповідь гетеромера на Caps [9]. Найбільш відомим активатором TRPV1-рецепторів є алкалоїд Caps, який міститься в гіркому перці. Цей рецептор також відповідає на вплив інших молекул з ванілоїдними залишками, таких як олваніл і зінгерон [10, 11], тому спочатку його називали ванілоїдним рецептором VR1 (vanilloid receptor 1). Резиніфератоксин (RTX) є іншим природним ванілоїдом, який активує TRPV1, він більш потужний, ніж

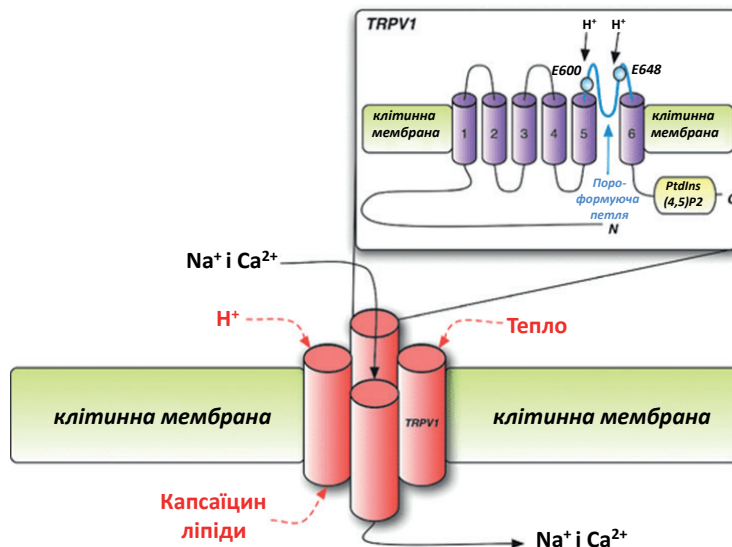


Рис.2. Схематичне зображення TRPV1-каналу. Тетрамерна структура рецептора, субодиниці TRPV1 показані червоним. Рецептор активується позаклітинно нагріванням вище  $\sim 45^{\circ}\text{C}$  або протонами (рН нижче 5,4). Крім того, TRPV1 активується ліпідами, включаючи капсаїцин та анандамід. На вставці зображено один білок TRPV1 із шістьма трансмембранними доменами, два залишки глутамату (E), що беруть участь у зв'язуванні протонів, PtdIns (4,5) P2 зв'язувальний сайт і пороутворюючу петлю. Модифіковано із даних Copway [8]

Caps – ймовірність відкриття RTX-індукованих струмів була вище при всіх досліджених потенціалах порівнянно з Caps-індукованими струмами, які показали сильне потенціалзалежне зменшення при негативних потенціалах [12].

Механізм і місце дії активаторів TRPV1-каналів значною мірою невідомі. Ділянка зв'язування Caps є внутрішньоклітинною (див. рис.1), оскільки вплив синтетичного гідрофільного його аналога проявляється тільки, коли прикладання відбувається з внутрішнього боку мембрани [13]. Caps є дуже гідрофобним і може легко проходити крізь плазматичну мембрану. Ділянки для зв'язування Caps – залишки Arg114 і Glu761 в N- і C-кінцевих зон рецептора відповідно. Оскільки такі амінокислоти заряджені і розташовані в цитозольній частині рецептора TRPV1, ці дві зони, ймовірно, залучені до гідрофільної взаємодії TRPV1 з такими ванілоїдами, як Caps і RTX. Додатково до цих сайтів, показано, що лінкерна ділянка з внутрішньоклітинного боку в трансмембранному домені «ділянка TS3», також важлива для гідрофобної взаємодії з ванілоїдами. Вважається, що вона безпосередньо зв'язує останні, оскільки має гідрофобне оточення через її розміщення в ліпідному бішарі плазматичної мембрани. П'ять зв'язуючих ділянок – Arg114 і Glu761, Tyr511, Ser512, Tyr550 у TRPV1-рецепторі разом створюють ванілоїдзв'язуючу кишеню [14].

## МЕХАНІЗМИ СЕНСИТИЗАЦІЇ І ДЕСЕНСИТИЗАЦІЇ

Чутливість TRPV1-рецептора до подразників може змінюватися. При пошкодженні тканин і розвитку запалення знижується рН середовища, звільнюються такі сполуки, як різні простагландини і брадикінін. Ці речовини збільшують чутливість ноцицепторів до шкідливих подразників. Останнє проявляється у вигляді підвищеної чутливо сті до больових стимулів (гіпералгезії) або

розвитку больових відчуттів у відповідь на не больові стимули (алодинамія). Більшість сенситизуючих прозапальних агентів активують метаболічний шлях фосфоліпази С (PLC). Фосфорилування активних ділянок TRPV1 протеїнкіназою С (PKC) відіграє роль у сенситизації цього рецептора. Розщеплення фосфатидилінозитол-4,5-біфосфату (PIP2) за допомогою PLC може привести до деінгібування TRPV1 і, як наслідок, підвищення його чутливості до шкідливих стимулів. При тривалому впливі Caps, активність TRPV1 знижується, відбувається десенситизація. Так, було показано, що повторна дія агоніста на TRPV1-рецептори може викликати зменшення його чутливості внаслідок цього процесу [15]. Встановлено, що іони позаклітинного кальцію необхідні для вказаного явища: вхід зовнішнього кальцію призводить до збільшення вмісту внутрішньоклітинного кальцію, що й опосередковує цей ефект. Різні сигнальні шляхи, такі як участь кальційзалежного білка кальмодуліна (CaM), дефосфорилування CaM-залежною фосфатазою (кальційнейрином), а також зменшення PIP2, приводять до десенситизації TRPV1, що лежить в основі парадоксальної знеболювальної дії Caps [16].

## РОЛЬ КАЛЬЦІУ В ДЕСЕНСИТИЗАЦІЇ КАПСАЇЦИНОВИХ ВІДПОВІДЕЙ У НЕЙРОНАХ СПІНАЛЬНИХ ГАНГЛІЇВ ЩУРА

Sorlas та співавт. [17] вивчали відповіді культивованих нейронів дорсальнокорінцевих гангліїв (ДКГ) неонатальних щурів на Caps за допомогою реєстрації від цілої клітини і перфорованого patchclamp. Було показано, що Caps активував вхідний струм з  $ED_{50}=728$  нмоль/л, демонструючи кооперативність (коефіцієнт Хілла, 2.2). Десенситизація Capsканалів слабо залежала від концентрації [Caps], а ле визначалась внутрішньоклітинна концентрація кальцію ( $[Ca^{2+}]_i$ ). Автори виділили 2 типи десенситизації: гостру (знижен-

ня відповіді внаслідок постійної експозиції Caps) і тахіфілаксію (зменшення відповіді при послідовному застосуванні Caps). Гостра десенситизація і тахіфілаксія сильно зменшувалися як в результаті зниження зовнішньої концентрації  $\text{Ca}^{2+}$ , так і внаслідок зв'язування внутрішньоклітинного  $\text{Ca}^{2+}$  додаванням або EGTA або ВАРТА до patchпіпетки. Збільшення внутрішньоклітинного  $\text{Ca}^{2+}$  кофеїном викликало гостру десенситизацію за відсутності позаклітинного  $\text{Ca}^{2+}$ . Видалення АТФ і ГТФ з внутрішньоклітинних розчинів призводило до майже повної тахіфілаксії навіть, якщо внутрішньоклітинний  $\text{Ca}^{2+}$  утримувався на низькому рівні, в той час як гостра форма десенситизації за таких умов істотно не змінювалася. Ці дані дали змогу припустити ключову роль внутрішньоклітинного  $\text{Ca}^{2+}$  в десенситизації відповідей на Caps, можливо, через  $\text{Ca}^{2+}$ -залежне дефосфорилування в локусі, який зазвичай підтримує Caps-чутливість за допомогою АТФ-залежного фосфорилування. Важливо відмітити, що такі самі механізми лежать в основі  $\text{Ca}^{2+}$ -залежної інактивації потенціалзалежних кальцієвих каналів [18-22]. Можливо також, що механізми сигналізації, що лежать в основі двох форм десенситизації, не є повністю ідентичними.

### **ВПЛИВ ФОСФАТИДИЛІНОЗИТОЛ-4,5-БІФОСФАТУ НА TRPV1-РЕЦЕПТОРИ**

Liu та співавт. [23] вивчали функціональне відновлення від десенситизації ванілоїдного рецептора TRPV1 на трансфекованих клітинах HEK293 методом patch-clamp з реєстрацією від цілої клітини. Було показано, що тривале застосування Caps призводить до майже повної десенситизації каналу, а його функціональне відновлення після цього процесу потребувало високої концентрації внутрішньоклітинної АТФ. Аналоги АТФ, які не здатні до гідролізу, не замінювали АТФ у цьому процесі. Ні інгібування, ні активація протеїнкіназ не запобігали відновленню від

десенситизації каналу. Навпаки, блокада ліпідних кіназ, зокрема фосфатидилінозитол-4-кінази, його скасовувала. Також фактор росту NGF пригнічував відновлення рецептора TRPV1 від десенситизації через стимуляцію гідролізу PIP2.

Додаткові експерименти з використанням PIP2-чутливого калієвого каналу внутрішнього випрямлення Kir2.1 як біосенсора показали високий ступінь тимчасової кореляції між двома каналами у функціональному пригніченні після Caps стимуляції і у подальшому відновленні. Ці дані свідчать про те, що активація TRPV1 супроводжується виснаженням вмісту PIP2, а його поповнення в мембрані визначає відновлення каналу від десенситизації.

### **$\text{Ca}^{2+}$ -КАЛЬМОДУЛІН МОДУЛЮЄ АКТИВАЦІЮ TRPV1 КАПСАЇЦИНОМ**

Кальційзалежний білок кальмодулін (CaM) бере активну участь у модуляції активності різних компонентів клітини через пряму дію або за рахунок активації деяких  $\text{Ca}^{2+}$ /CaM-залежних ферментів, які регулюють низку іонних каналів, в тому числі і кальцієвих потенціалзалежних іонних каналів [24]. Виявилось, що і TRPV1 канали модулюються  $\text{Ca}^{2+}$ /CaM. Демонстрацією цього факту може бути робота Rosenbaum і співавт. [25], яка була проведена на ооцитах Xenopus та клітинах HEK293, що були трансфековані TRPV1-rcDNA3. У цих дослідженнях показано, що в ділянках мембрани клітин, повернутих внутрішньою стороною назовні (inside-out),  $\text{Ca}^{2+}$ /CaM зменшував Caps-активований струм. Це пригнічення не відтворювалось іонами магнію, було зумовлене зменшенням імовірності відкритого стану TRPV1-каналів і було повільно зворотним.

Вважається, що активація TRPV1-рецепторів і подальше надходження позаклітинного  $\text{Ca}^{2+}$  через канали в клітину ініціюють регуляцію за типом негативного зворотного зв'язку, що призводить до зниження струму

через канали (десенситизація). Автори висунули гіпотезу, що CaM може діяти як сенсор Ca<sup>2+</sup> для TRPV1-каналів, який модулює активність каналу у відповідь на збільшення [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>. Щоб перевірити, чи Ca<sup>2+</sup>/CaM може змінити активність TRPV1, було застосовано Ca<sup>2+</sup>/CaM до внутрішньої поверхні мембрани. Останнє призвело до значного зменшення активованого Caps-струму (на 57%). Таке зменшення не спостерігалось із застосуванням одного CaM, або було досить повільним та змінювалось протягом декількох хвилин за відсутності Ca<sup>2+</sup>. Крім того, збільшення концентрації CaM внаслідок коекспресії його гена в клітинах щурів дикого типу з TRPV1, викликало інгібування каналів кальцієм. На противагу цьому, клітини щурів мутантних за геном CaM не реагували на Ca<sup>2+</sup>.

Використовуючи аналіз зв'язування CaM *in vitro*, автори виявили, що TRPV1 в мембранах ооцитів зв'язує CaM, але Ca<sup>2+</sup>-незалежним чином. Виявилось, що ділянка TRPV1-каналу з 30 амінокислот, яка примикає до першого анкіринового повтору, зв'язується з CaM Ca<sup>2+</sup>-залежним чином. Фізіологічна реакція на біль включає надходження Ca<sup>2+</sup> через TRPV1. Дані дослідження вказують на те, що цей вхід Ca<sup>2+</sup> може мати зворотний вплив на канали, пригнічуючи їх. Цей тип зворотного інгібування відіграє певну роль у десенситизації, яка викликається Caps.

## ФОСФОРИЛЮВАННЯ АКТИВНИХ ДІЛЯНОК

Відомо, що регуляція активності іонних каналів різних типів може відбуватися фосфорилуванням/дефосфорилуванням їх ділянок. Була показана участь фосфорилування, залежного від протеїнкіназ А та С, у підвищенні активності кальцієвих потенціал-залежних каналів у нейронах [26-29]. Також і для TRPV1-каналів виявлена їх чутливість до фосфорилування [30-32].

Так, функціонально здатність TRPV1 до активації залежить від урегульованості про-

цесів фосфорилування і дефосфорилування. Показано, що фосфорилування призводить до сенситизації і активації рецептора, тоді як дефосфорилування робить рецептор нечутливим до стимуляції. Такий самий механізм був продемонстрований і для інших типів кальцієвих каналів. Тоді як дефосфорилування кальцієвих каналів Ca<sup>2+</sup>-залежною протеїнфосфатазою пригнічує їх активність [20,33,34].

Численні агоністи, які активують метаболічні рецептори, пов'язані з Gαq-білком, можуть сенситизувати TRPV1-канали. У тому числі протеази через протеазоактивовані рецептори; АТФ через пуринергічні рецептори; брадикінін через свої рецептори (B1 і B2) і ендотелін А через його рецептор (ETA). Ці рецептори активують PLC-β, яка перетворює PIP2 на інозитолтрифосфат (IP3) і діацилгліцерол (DAG), призводячи до активації протеїнкінази С-ε (PKCε) [30]. Остання фосфорилує TRPV1 за Ser502 і Ser801-залишкам [31, 32].

Інша група агоністів може потенціювати TRPV1-канали, активуючи протеїнкіназу А (PKA). Це агоністи рецепторів, пов'язаних з Gαs-білком, що викликає синтез цАМФ ферментом аденілатциклаза, яка активує PKA. До агоністів, діючих таким чином, належать простагландин E2, через рецептори EP2 і EP4; простагліцин, серотонін тощо [35]. Показано, що залишки Ser117, Thr145, Thr371, і Ser502 молекули TRPV1-рецептора фосфорилуються PKA [12, 32].

Десенситизація TRPV1, принаймні частково, Ca<sup>2+</sup>-залежний процес [35, 36] і, за повідомленнями, посилюється дефосфорилуванням рецептора CaM-залежною фосфатазою (кальційнейрином) [37]. Так, внутрішньоклітинний кальцій може викликати фосфорилування TRPV1 через Ca<sup>2+</sup>/CaM-залежну протеїнкіназу II [38, 39].

Studer і співавт. [40] реєстрували провідність поодиноких іонних TRPV1-каналів з використанням методики patch-clamp з відведенням від окремої ділянки клітини.



Вплив концентрації Caps на постійні часу відкритих і закритих станів демонстрував існування принаймні чотирьох закритих і трьох відкритих станів, і показував, що відкриття каналу може відбутися з частково зв'язаного стану. Активація РКС сприяє відкриттю одних каналів, але не інших, відповідно деякі із них можуть бути недоступні для кінази. Зміни постійних часу відкритих і закритих станів після активації РКС еквівалентні підвищенню спорідненості зв'язування Caps, але існують аргументи, які показують, що відкриття каналу повинно бути посилено за допомогою наступних змін в активації каналу, а не через пряму дію на фосфорилування сайту зв'язування Caps. Мутація функціонально важливих ділянок TRPV1 для фосфорилування ферментом РКС або застосування ставроспорину, інгібітора кіназ широкого спектра дії, повністю пригнічували ефект РКС на підвищення часу відкриття каналу. Ставроспорин також інгібує активність каналів за відсутності активації РКС, що вказує на часткове фосфорилування TRPV1-рецепторів в стані спокою. Приведені дані пояснюють механізм, за допомогою якого фосфорилування РКС може потенціювати активацію окремих TRPV1 іонних каналів.

## ВПЛИВ АГОНІСТІВ І АНТАГОНІСТІВ

Антагоністи блокують активність TRPV1-рецепторів, тим самим зменшуючи біль. Виявлені антагоністи цих рецепторів включають конкурентний антагоніст капсазепін і неконкурентний – рутеній червоний [2]. Ці агенти можуть бути корисними при застосуванні системно [3]. Антагоністи TRPV1 рецепторів показали ефективність їх використання в зниженні ноцицепції у моделях запального і нейропатичного болю у щурів [9]. Тому препарати, які діють на TRPV1-рецептори, можуть використовуватися при лікуванні невропатичного болю у людини при низці захворювань: діабетичною нейропатією

[41], розсіяним склерозом, хіміотерапією, ампутацією, а також болю, пов'язаного із запальною реакцією пошкодженої тканини, наприклад, при остеоартриті [10-12, 42].

Основною перешкодою для широкого використання у медичній практиці цих препаратів є їх вплив на температуру тіла (гіпертермія) [43]. Роль TRPV1-рецепторів в регуляції температури тіла була визначена в останні кілька років. На підставі деяких TRPV1-селективних антагоністів, які викликали гіпертермію, було запропоновано, що TRPV1 рецептори мають тонізуючу активність в природних умовах і беруть участь у регуляції температури тіла, визначаючи його охолодження [44]. Без TRPV1-опосередкованих сигналів тіло перегрівається. Крім того, цей факт пояснює схильність Caps викликати потіння (сигнал для зниження температури тіла). Нещодавно встановлено, що тонічно активні TRPV1 канали наявні в нутрощах і створюють постійну гальмівну дію на температуру тіла [45]. Експериментально показано, що блокада TRPV1-рецепторів підвищує температуру тіла у декількох видів тварин, включаючи гризунів і людину, тому запропоновано, що ці рецептори беруть участь у її підтримці [36]. Останнім часом декілька високоселективних антагоністів TRPV1-рецепторів (AMG 517, GRC 6211 і NGD 8243) були виключені з клінічних випробувань через небажаний рівень гіпертермії [46, 47]. Посттрансляційна модифікація білка TRPV1-рецептора та його фосфорилування має вирішальне значення для лігандіндукованого відкриття каналу [48].

## СЕНСИТИЗАЦІЯ TRPV1-РЕЦЕПТОРІВ ПРОСТАГЛАНДИНАМИ

В роботі Motiyama та співавт. [49] повідомлялося, що простагландини PGE2 або PGI2 збільшують або сенситизують TRPV1-відповіді через EP1- або IP-рецептори, відповідно, переважно РКС-залежним чином як в клітинах HEK293, що експресують TRPV1,

так і в нейронах дорсальнокорінцевих гангліїв мишей. За наявності PGE2 або PGI2 температура порога активації TRPV1 знижується до 35 °С, так що навіть температури тіла достатньо, щоб активувати TRPV1-рецептори. Залежний від протеїнкінази А (РКА) шлях фосфорилування також залучений в потенціювання TRPV1-рецепторів через EP4 і простаноїдні рецептори (IP-рецептори) при впливі PGE2 і PGI2 відповідно. Як PGE2-індукована теплова гіпералгезія, так і запальна ноцицептивна реакції зменшуються у TRPV1- і EP1-дефіцитних мишах. Участь простагліцинових (IP) рецепторів була також продемонстрована в експериментах з нейронами IP-дефіцитних мишей [49].

Таким чином, посилення або підвищення чутливості TRPV1-рецепторів за допомогою активації EP1- або IP-рецепторів може бути одним з важливих механізмів, що лежать в основі периферичного ноцицептивного впливу PGE2 або PGI2.

## ВПЛИВ ПРОТОНІВ

Для TRPV1-рецепторів було встановлено, що протони активують канали тільки при їх застосуванні з зовнішньої сторони мембрани клітини. Це свідчить про те, що протонно-активні ворота знаходяться на позаклітинній ділянці молекули [73]. Зниження рН викликає сигмоподібне збільшення струму, який має потенціал реверсії близький до нуля мілівольт [74]. Останнє дає змогу припустити, що при нейтральному рН протони не переносять значного струму при фізіологічних концентраціях Na<sup>+</sup> та Ca<sup>2+</sup>. Тим не менше, в специфічних умовах експерименту було запропоновано, що TRPV1 є проникними для протонів [75].

Протони впливають на клоновані TRPV1-канали складним способом. Зниження рН збільшує чутливість рецепторів до Caps [76, 77]. Це відповідає попереднім спостереженням у яких низький рівень рН потенціював реакції на низьку концентрацію

Caps в сенсорних нейронах у щурів [78], кроликів [79] або людини [80]. Наявність протонів збільшує спорідненість рецептора до Caps, що впливає на час відкритого стану каналу [77].

## ФУНКЦІЯ TRPV1-РЕЦЕПТОРІВ

В останні роки було показано, що TRPV1-рецептори можуть бути залучені в різноманітні процеси, які проходять в організмі. Найбільш вивченими є такі процеси, як терморегуляція [50] та больова сигналізація [41, 42, 51-53]. Крім того, TRPV1-рецептори пов'язують з контролем маси тіла, функцією підшлункової залози, секрецією гормонів, термогенезом і нейрональною функцією [54-56], що може вказувати на потенційну терапевтичну їх цінність [54, 57].

## ТЕРМОРЕГУЛЯЦІЯ

Відомо, що температура тіла регулюється в дуже вузькому діапазоні і в цьому процесі беруть участь механізми управління нервової системи за участю сенсорів, інтеграторів та ефекторів. Для регулювання температури тіла функціонує ціла низка фізіологічних та поведінкових систем для керування механізмами втрат або збереження/виробництва тепла. У ссавців системне застосування Caps викликає складну реакцію втрати тепла, характерну для кожного виду [43, 58].

Встановлено два основних механізми терморегуляції – периферичний, при якому TRP-канали активуються та впливають на температуру тіла за допомогою модуляції автономної нервової системи та центральний, при якому вони можуть прямо впливати на детекцію температури в ЦНС та інтегрувати терморегуляторні аферентні сигнали [59]. Ці два механізми на різних рівнях можуть взаємодіяти один з одним. Слід зазначити, що в терморегуляції організму бере участь ціла низка TRP-каналів – тепло- і холодочутливих (TRPV1 – TRPV4, TRPM2, TRPM 3, TRPM8,

TRPA1 тощо), для кожного з яких є певний температурний діапазон активації (див. рис. 1).

У TRPV1-нокаутних мишей було виявлено залучення цих каналів у гостру термочутливість. Крім того, довготривале введення Caps, агоніста цих каналів зменшує температуру тіла [60]. І навпаки, використання антагоністів призводило до гіпертермії тіла як у тварин, так і в людини [36]. Отримані дані вказують на роль TRPV1-каналів у прояві їх гострого і тимчасового ефекту на основну температуру тіла, але показують свою незначну роль при регуляції її в стаціонарному стані або при значних компенсаторних процесах. Так, при відсутності TRPV1-рецепторів у нокаутних тварин, терморегуляція тіла зберігалася [45]. Цікаво відзначити, що сприйняття болю від нагрівання також не є функцією TRPV1-каналів [59].

## БОЛЬОВА СИГНАЛІЗАЦІЯ

Біль являє собою важливий фізіологічний феномен, який інформує організм про шкідливі впливи (що ушкоджують або представляють потенційну небезпеку). Таким чином, це – попереджувальна і захисна система, яка безпосередньо забезпечує виживання організму. Однак патологічний біль – небажане явище, що викликає страждання, різко знижує якість життя і працездатність людини. TRPV1-рецептор є одним з найважливіших інтеграторів больових і запальних стимулів, що дає змогу розглядати його як перспективну терапевтичну мішень у лікуванні больових станів. Вважається, що на відміну від традиційних анагетичних засобів, які пригнічують або запальні процеси, або передачу больових сигналів, антагоністи TRPV1 запобігають болю, блокуючи важливий рецептор і інтегратор больових стимулів на чутливих нейронах. Дійсно, нині відомо, що TRPV1-рецептори безпосередньо залучені до передачі больової сигналізації. Так, біполярні нейрони, які розташовані в дорсальних, тригемінальних та нодозних гангліях, чутливі до агоніста

TRPV1-рецепторів – Caps. Саме тому вони були названі Caps-чутливими. В результаті багатьох досліджень показано, що останні за допомогою TRPV1-рецепторів сприймають шкідливі стимули з боку зовнішнього та внутрішнього середовища організму і передають інформацію про них у центральну нервову систему [53]. Таким чином, утворюється ланцюг: сигнал, DRG-нейрони, нейрони спинного мозку, ретрансляція інформації до соматосенсорної кори.

## ПРОЦЕСИ ЗАПАЛЕННЯ

Показана також роль TRPV1-рецепторів у процесах, пов'язаних із запаленням. Периферичні закінчення Caps-чутливих нейронів здатні вивільняти різноманітні нейропептиди, серед яких субстанція P (SP) та пептид, пов'язаний з генами кальцитоніну (CGRP), які запускають біохімічний каскад нейрогенного запалення, котре відіграє суттєву роль у таких захворюваннях, як мігрень, артрити, діабетична невропатія [61].

Важливо, що TRPV1-рецептори є мішенню для різних болепродукуючих та прозапальних агентів, серед яких – простагландини, брадикінін, АТФ, 5-гідрокситриптамін, протеазоактивуючі рецептори (ПАР), фактор росту нервів та фактор некрозу пухлин  $\alpha$ . Ці речовини призводять до модифікації TRPV1-рецепторів, збільшуючи їх чутливість до агоністів – тепла, протонів та Caps [62].

## ОБМІН РЕЧОВИН

Серед інших TRP-каналів, роль TRPV1 в регуляції обміну речовин і енергетичного гомеостазу є найбільш встановленою [63]. Було показано, що TRPV1-рецептори можуть бути пов'язані з розвитком і прогресуванням цукрового діабету 1-го та 2-го типів [57, 64-67]. Причому зв'язок між цукровим діабетом і TRPV1 може здійснюватися на кількох рівнях, таких як контроль апетиту та маси



тіла [57, 68], регуляція функції підшлункової залози [64, 69], секреція глюкагонподібного пептиду 1 (GLP-1) [67], модуляція сигналізації адипонектину [70] і лептину [71], взаємодія чутливих нервів і підшлункової залози [64], а також контроль вегетативної нервової системи [72]. TRPV1 може мати кілька ефектів на функції підшлункової залози, впливаючи на секрецію інсуліну і/або модулювання сенсорних нервів. Активація TRPV1 каналів зменшує вісцеральний жир в умовах дієти з високим вмістом жирів і стимулює вироблення тепла в білій жировій тканині.

Таким чином, метаболізм всього тіла регулюється на декількох рівнях, включаючи периферичні і центральні механізми. Існують переконливі дані, які демонструють експресію TRPV1-рецепторів у всьому тілі і їх потенційний сприятливий вплив на весь метаболізм організму, в тому числі глюкози. Активація цих рецепторів агоністами має кілька ефектів: контроль маси тіла, ситість, секрецію гормонів, регуляцію адипоцитів, модуляцію термогенезу і зміни нейрональної активності. Тому, наявні нині дослідження показують, що TRPV1-канали мають потенційну терапевтичну цінність для поліпшення стану при ожирінні і діабеті.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co authors of the article.*

**М.А. Петрушенко, Е.А. Петрушенко,  
Е.А. Лук'янець**

### **СВОЙСТВА ВАНИЛОИДНОГО РЕЦЕПТОРА ТИПА 1**

В обзоре обобщены современные данные о функционировании и характеристиках ванилоидных рецепторов переходного потенциала TRPV1-типа. Указаны возможные механизмы процессов сенсилизации и десенситизации TRPV1-рецепторов, роль процессов фосфори-

лирования/дефосфорилирования в активности каналов, роль кальций/кальмодулинзависимой модуляции, фосфатидилинозитола. Уделяется внимание структуре TRPV1-каналов и особенностям действия агонистов и антагонистов. Описаны их функции.

Ключевые слова: TRPV1-рецепторы; TRPV1 каналы; кальций; катионные каналы; ноцицепция; сенсилизация рецепторов; десенситизация рецепторов.

**M.O. Petrusenko, E.A. Petrusenko,  
E.A. Lukyanetz**

### **PROPERTIES OF VANILLOID RECEPTOR TYPE 1**

The review summarizes the current data on the functioning and characteristics of the vanilloid receptors of the transient potential of the TRPV1 type. Possible mechanisms of processes of sensitization and desensitization of TRPV1 receptors, role of phosphorylation/dephosphorylation processes in channel activity, role of calcium/calmodulin dependent modulation, a role of phosphatidylinositol are indicated. Attention is paid to the structure of TRPV1 channels and the peculiarities of agonist and antagonist activity of these channels. The functions of these channels are described.

Key words: TRPV1 receptors; TRPV1 channels; calcium; cationic channels; nociception; sensitization of receptors; desensitization of receptors.

*O.O. Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

### **REFERENCES**

1. Clapham DE. TRP channels as cellular sensors. *Nature*. 2003 Dec 4;426(6966):517-24.
2. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat activated ion channel in the pain pathway. *Nature*. 1997 Oct 23;389(6653):816-24.
3. Nagy I, Santha P, Jancso G, Urban L. The role of the vanilloid (capsaicin) receptor (TRPV1) in physiology and pathology. *Eur J Pharmacol*. 2004 Oct 1;500(1-3):351-69.
4. Clapham DE, Julius D, Montell C, Schultz G. International Union of Pharmacology. XLIX. Nomenclature and structure-function relationships of transient receptor potential channels. *Pharmacol Rev*. 2005 Dec;57(4):427-50.
5. Everaerts W, Gees M, Alpizar YA, Farre R, Leten C, Apetrei A, et al. The capsaicin receptor TRPV1 is a crucial mediator of the noxious effects of mustard oil. *Curr Biol*. 2011 Feb 22;21(4):316-21.
6. Cui M, Honore P, Zhong C, Gauvin D, Mikusa J, Hernandez G, et al. TRPV1 receptors in the CNS play a key role in broadspectrum analgesia of TRPV1 antagonists. *J Neurosci*. 2006 Sep 13; 26(37): 9385-93.
7. Huang SM, Bisogno T, Trevisani M, AlHayani A, De PL, Fezza F, et al. An endogenous capsaicinlike substance

- with high potency at recombinant and native vanilloid VR1 receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Jun 11;99(12):8400-5.
8. Conway SJ. TRPping the switch on pain: an introduction to the chemistry and biology of capsaicin and TRPV1. *Chem Soc Rev*. 2008;37(8):1530-45.
  9. Messegue A, PlanellsCases R, FerrerMontiel A. Physiology and pharmacology of the vanilloid receptor. *Curr Neuropharmacol*. 2006 Jan;4(1):1-15.
  10. Xue Q, Yu Y, Trilk SL, Jong BE, Schumacher MA. The genomic organization of the gene encoding the vanilloid receptor: evidence for multiple splice variants. *Genomics*. 2001 Aug;76(13):14-20.
  11. Szallasi A, Blumberg PM. Vanilloid (Capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacol Rev*. 1999 Jun;51(2):159-212.
  12. Sterner O, Szallasi A. Novel natural vanilloid receptor agonists: new therapeutic targets for drug development. *Trends Pharmacol Sci*. 1999 Nov;20(11):459-65.
  13. Raisinghani M, Pabbidi RM, Premkumar LS. Activation of transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) by resiniferatoxin. *J Physiol*. 2005 Sep 15;567(Pt 3):771-86.
  14. Kumar R, Hazan A, Basu A, Zalzman N, Matzner H, Priel A. Tyrosine Residue in the TRPV1 Vanilloid Binding Pocket Regulates Deactivation Kinetics. *J Biol Chem*. 2016 Jun 24;291(26):13855-63.
  15. Dragan AV, Petrushenko OA, Burlak OP, Lukyanetz EA. Effect of TRPA1 receptor activation on TRPV1 channel desensitization in rat dorsal ganglion neurons. *Fiziol Zh*. 2016;62(1):16-24.
  16. Jung J, Hwang SW, Kwak J, Lee SY, Kang CJ, Kim WB, et al. Capsaicin binds to the intracellular domain of the capsaicin-activated ion channel. *J Neurosci*. 1999 Jan 15;19(2):529-38.
  17. Koplas PA, Rosenberg RL, Oxford GS. The role of calcium in the desensitization of capsaicin responses in rat dorsal root ganglion neurons. *J Neurosci*. 1997 May 15;17(10):3525-37.
  18. Kostyk PG, Kostyuk E, Lukyanetz EA. Calcium ions in brain function - from physiology to pathology. Kyiv: Naukova Dumka; 2005.
  19. Kostyk PG, Kostyuk EP, Lukyanetz EA. Intracellular calcium signalling: structure and function. Kyiv: Naukova Dumka; 2009.
  20. Kostyuk PG, Lukyanetz EA. Mechanisms of antagonistic action of internal  $Ca^{2+}$  on serotonin-induced potentiation of  $Ca^{2+}$  currents in *Helix* neurones. *Pflugers Arch*. 1993 Jun;424(1):73-83.
  21. Shkryl VM, Kostyuk PG, Lukyanetz EA. Dual action of cytosolic calcium on calcium channel activity during hypoxia in hippocampal neurones. *Neuroreport*. 2001;12(18):4035-9.
  22. Shkryl VM, Nikolaenko LM, Kostyuk PG, Lukyanetz EA. High-threshold calcium channel activity in rat hippocampal neurones during hypoxia. *Brain Res*. 1999;833(2):319-28.
  23. Liu B, Zhang C, Qin F. Functional recovery from desensitization of vanilloid receptor TRPV1 requires resynthesis of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate. *J Neurosci*. 2005 May 11;25(19):4835-43.
  24. Doroshenko PA, Kostyuk PG, Luk'yanetz EA. Modulation of calcium current by calmodulin antagonists. *Neuroscience*. 1988;27(3):1073-80.
  25. Rosenbaum T, Gordon-Shaag A, Munari M, Gordon SE.  $Ca^{2+}$ /calmodulin modulates TRPV1 activation by capsaicin. *J Gen Physiol*. 2004 Jan;123(1):53-62.
  26. Kostyuk PG, Lukyanetz EA, Doroshenko PA. Effects of serotonin and cAMP on calcium currents in different neurones of *Helix pomatia*. *Pflugers Arch / Eur J Physiol*. 1992;420(1):9-15.
  27. Kostyuk PG, Lukyanetz EA, Ter-Markosyan AS. Parathyroid hormone enhances calcium current in snail neurones - Simulation of the effect by phorbol esters. *Pflugers Arch*. 1992;420(2):146-52.
  28. Lukyanetz EA, Kostyuk PG. Two distinct receptors operate the cAMP cascade to upregulate L-type Ca channels. *Pflugers Arch*. 1996;432(2):174-81.
  29. Lukyanetz EA, Sotkis AV, Kostyuk PG. Mechanisms of upregulation of single calcium channels by serotonin in *Helix pomatia* neurons. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;293(1):132-8.
  30. Lukacs V, Thyagarajan B, Varnai P, Balla A, Balla T, Rohacs T. Dual regulation of TRPV1 by phosphoinositides. *J Neurosci*. 2007 Jun 27;27(26):7070-80.
  31. Szallasi A, Cortright DN, Blum CA, Eid SR. The vanilloid receptor TRPV1: 10 years from channel cloning to antagonist proof-of-concept. *Nat Rev Drug Discov*. 2007 May;6(5):357-72.
  32. Numazaki M, Tominaga T, Toyooka H, Tominaga M. Direct phosphorylation of capsaicin receptor VR1 by protein kinase C $\epsilon$  and identification of two target serine residues. *J Biol Chem*. 2002 Apr 19;277(16):1337-8.
  33. Lukyanetz EA. Evidence for colocalization of calcineurin and calcium channels in dorsal root ganglion neurons. *Neuroscience*. 1997;78(3):625-8.
  34. Lukyanetz EA, Piper TP, Sihra TS. Calcineurin involvement in the regulation of high-threshold  $Ca^{2+}$  channels in NG108-15 (rodent neuroblastoma x glioma hybrid) cells. *J Physiol*. 1998;510(2):371-85.
  35. Lopshire JC, Nicol GD. The cAMP transduction cascade mediates the prostaglandin E2 enhancement of the capsaicin-elicited current in rat sensory neurons: whole-cell and single-channel studies. *J Neurosci*. 1998 Aug 15;18(16):6081-92.
  36. Gavva NR, Treanor JJ, Garami A, Fang L, Surapaneni S, Akrami A, et al. Pharmacological blockade of the vanilloid receptor TRPV1 elicits marked hyperthermia in humans. *Pain*. 2008 May;136(1-2):202-10.
  37. Mohapatra DP, Nau C. Regulation of  $Ca^{2+}$  dependent desensitization in the vanilloid receptor TRPV1 by calcineurin and cAMP-dependent protein kinase. *J Biol Chem*. 2005 Apr 8;280(14):13424-32.
  38. Docherty RJ, Yeats JC, Bevan S, Boddeke HW. Inhibition of calcineurin inhibits the desensitization of capsaicin evoked currents in cultured dorsal root ganglion neurones from adult rats. *Pflugers Arch*. 1996 Apr;431(6):828-37.

39. Zhang X, Huang J, McNaughton PA. NGF rapidly increases membrane expression of TRPV1 heat-gated ion channels. *EMBO J*. 2005 Dec 21;24(24):4211-23.
40. Studer M, McNaughton PA. Modulation of singlechannel properties of TRPV1 by phosphorylation. *J Physiol*. 2010 Oct 1;588(Pt 19):3743-56.
41. Silva M, CostaPereira JT, Martins D, Tavares I. Pain modulation from the brain during diabetic neuropathy: Uncovering the role of the rostroventromedial medulla. *Neurobiol Dis*. 2016 Dec;96:346-56.
42. Basso L, Altier C. Transient Receptor Potential Channels in neuropathic pain. *Curr Opin Pharmacol*. 2017 Feb;32:9-15.
43. Szolcsanyi J. Effect of capsaicin on thermoregulation: an update with new aspects. *Temperature (Austin)*. 2015 Apr;2(2):277-96.
44. Steiner AA, Turek VF, Almeida MC, Burmeister JJ, Oliveira DL, Roberts JL, et al. Nonthermal activation of transient receptor potential vanilloid1 channels in abdominal viscera tonically inhibits autonomic cold-defense effectors. *J Neurosci*. 2007 Jul 11;27(28):7459-68.
45. Gavva NR. Bodytemperature maintenance as the predominant function of the vanilloid receptor TRPV1. *Trends Pharmacol Sci*. 2008 Nov;29(11):550-7.
46. Chizh BA, O'Donnell MB, Napolitano A, Wang J, Brooke AC, Aylott MC, et al. The effects of the TRPV1 antagonist SB705498 on TRPV1 receptormediated activity and inflammatory hyperalgesia in humans. *Pain*. 2007 Nov;132(1-2):132-41.
47. Pareek TK, Keller J, Kesavapany S, Agarwal N, Kuner R, Pant HC, et al. Cyclindependent kinase 5 modulates nociceptive signaling through direct phosphorylation of transient receptor potential vanilloid 1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Jan 9;104(2):660-5.
48. Knotkova H, Pappagallo M, Szallasi A. Capsaicin (TRPV1 Agonist) therapy for pain relief: farewell or revival? *Clin J Pain*. 2008 Feb;24(2):142-54.
49. Moriyama T, Higashi T, Togashi K, Iida T, Segi E, Sugimoto Y, et al. Sensitization of TRPV1 by EP1 and IP reveals peripheral nociceptive mechanism of prostaglandins. *Mol Pain*. 2005;1:1-13.
50. Tominaga M. The Role of TRP Channels in Thermo sensation. In: Liedtke WB, Heller S, editors. *TRP Ion Channel Function in Sensory Transduction and Cellular Signaling Cascades*. Frontiers in neuroscience. Boca Raton: CRC Press; 2007:p. 1-22.
51. Chung MK, Campbell JN. Use of Capsaicin to Treat Pain: Mechanistic and Therapeutic Considerations. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2016 Nov 1;9(4):pii: E66.
52. Sun WH, Chen CC. Roles of Proton-Sensing Receptors in the Transition from Acute to Chronic Pain. *J Dent Res*. 2016 Feb;95(2):135-42.
53. Moran MM, Szallasi A. Targeting nociceptive TRP channels to treat chronic pain: current state of the field. *Br J Pharmacol*. 2017 Sep 19;1-20.
54. Ruggiero RN, Rossignoli MT, De Ross JB, Hallak JEC, Leite JP, BuenoJunior LS. Cannabinoids and Vanilloids in Schizophrenia: Neurophysiological Evidence and Directions for Basic Research. *Front Pharmacol*. 2017;8:1-26.
55. Naziroglu M, Demirdas A. Psychiatric Disorders and TRP Channels: Focus on Psychotropic Drugs. *Curr Neuropharmacol*. 2015;13(2):248-57.
56. Smutzer G, Devassy RK. Integrating TRPV1 Receptor Function with Capsaicin Psychophysics. *Adv Pharmacol Sci*. 2016;15(1):24-57.
57. Derbenev AV, Zsombok A. Potential therapeutic value of TRPV1 and TRPA1 in diabetes mellitus and obesity. *Semin Immunopathol*. 2016 May;38(3):397-406.
58. Alawi KM, Aubdool AA, Liang L, Wilde E, Vepa A, Psefteli MP, et al. The sympathetic nervous system is controlled by transient receptor potential vanilloid 1 in the regulation of body temperature. *FASEB J*. 2015 Oct;29(10):4285-98.
59. Wang H, Siemens J. TRP ion channels in thermosensation, thermoregulation and metabolism. *Temperature (Austin)*. 2015 Apr 26;2(2):178-87.
60. JancsoGabor A, Szolcsanyi J, Jancso N. Irreversible impairment of thermoregulation induced by capsaicin and similar pungent substances in rats and guineapigs. *J Physiol*. 1970 Mar;206(3):495-507.
61. Jancso G, Dux M, Oszlacs O, Santha P. Activation of the transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1) channel opens the gate for pain relief. *Br J Pharmacol*. 2008 Dec;155(8):1139-41.
62. Szallasi A, Sheta M. Targeting TRPV1 for pain relief: limits, losers and laurels. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012 Sep;21(9):1351-69.
63. Zsombok A. Vanilloid receptors - do they have a role in whole body metabolism? Evidence from TRPV1. *J Diabetes Complications*. 2013 May;27(3):287-92.
64. Razavi R, Chan Y, Affifyan FN, Liu XJ, Wan X, Yantha J, et al. TRPV1+ sensory neurons control beta cell stress and islet inflammation in autoimmune diabetes. *Cell*. 2006 Dec 15;127(6):1123-35.
65. Suri A, Szallasi A. The emerging role of TRPV1 in diabetes and obesity. *Trends Pharmacol Sci*. 2008 Jan;29(1):2936.
66. Tsui H, Paltser G, Chan Y, Dorfman R, Dosch HM. 'Sensing' the link between type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011 Nov;27(8):913-8.
67. Wang P, Yan Z, Zhong J, Chen J, Ni Y, Li L, et al. Transient receptor potential vanilloid 1 activation enhances gut glucagonlike peptide1 secretion and improves glucose homeostasis. *Diabetes*. 2012 Aug;61(8):2155-65.
68. WesterterpPlantenga MS, Smeets A, Lejeune MP. Sensory and gastrointestinal satiety effects of capsaicin on food intake. *Int J Obes (Lond)*. 2005 Jun;29(6):682-8.
69. Gram DX, Ahren B, Nagy I, Olsen UB, Brand CL, Sundler F, et al. Capsaicinsensitive 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 Jan;25(1):213-23.
70. Kang JH, Tsuyoshi G, Le NH, Kim HM, Tu TH, Noh HJ, et al. Dietary capsaicin attenuates metabolic dysregulation in genetically obese diabetic mice. *J Med Food*. 2011

- Mar;14(3):310-5.
71. Lee E, Jung DY, Kim JH, Patel PR, Hu X, Lee Y, et al. Transient receptor potential vanilloid type1 channel regulates dietinduced obesity, insulin resistance, and leptin resistance. *FASEB J.* 2015 Aug;29(8):3182-92.
72. Gao H, Miyata K, Bhaskaran MD, Derbenev AV, Zsombok A. Transient receptor potential vanilloid type 1 dependent regulation of liverrelated neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus diminished in the type 1 diabetic mouse. *Diabetes.* 2012 Jun;61(6):1381-90.
73. Jordt SE, Tominaga M, Julius D. Acid potentiation of the capsaicin receptor determined by a key extracellular site. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(14):8134-9.
74. Bevan S, Yeats J. Protons activate a cation conductance in a subpopulation of rat dorsal root ganglion neurones. *J Physiol.* 1991 Feb;433:145-61.
75. Hellwig N, Plant TD, Janson W, Schafer M, Schultz G, Schaefer M. TRPV1 acts as proton channel to induce acidification in nociceptive neurons. *J Biol Chem.* 2004 Aug 13;279(33):34553-61.
76. Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, Rosen TA, Gilbert H, Skinner K, et al. The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron.* 1998 Sep;21(3):531-43.
77. Ryu S, Liu B, Qin F. Low pH potentiates both capsaicin binding and channel gating of VR1 receptors. *J Gen Physiol.* 2003 Jul;122(1):45-61.
78. Petersen M, LaMotte RH. Effect of protons on the inward current evoked by capsaicin in isolated dorsal root ganglion cells. *Pain.* 1993 Jul;54(1):37-42.
79. Martenson ME, Ingram SL, Baumann TK. Potentiation of rabbit trigeminal responses to capsaicin in a low pH environment. *Brain Res.* 1994 Jul 18;651(1-2):143-7.
80. Baumann TK, Burchiel KJ, Ingram SL, Martenson ME. Responses of adult human dorsal root ganglion neurons in culture to capsaicin and low pH. *Pain.* 1996;65(1):31-8.

*Матеріал надійшов  
до редакції 02.11.2017*