

**КАПСАИЦИН-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ АФФЕРЕНТЫ
БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА.**

© В.А. Золотарев, А.Д.Ноздрачев.

Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН,
Россия, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6.

Обобщены данные о морфо-функциональных особенностях популяции первичных афферентов блуждающего нерва, чувствительных к нейротоксину капсаицину и его аналогам (ваниллоидам). Ваниллоиды взаимодействуют более чем с 70% С-афферентов вагуса, вызывая раннее возбуждение, сменяющееся десенситизацией и продолжительной деструкцией нервных волокон. Проведен анализ селективности отдельных компонентов действия ваниллоидов. Капсаицин стимулирует выделение ряда нейропептидов непосредственно из 10-30% сенсорных окончаний вагуса, в связи с чем он рассматривается как тонкий фармакологический инструмент тестирования и анализа «эффекторной функции» первичных афферентов. Приведены доказательства того, что вагусные афференты и их клеточные тела обладают собственным подтипов ваниллоидных рецепторов, не полностью тождественных аналогичным рецепторам спинальных ганглиев. На основе данных о том, что простые факторы, такие как локальное нагревание, pH, свободные радикалы кислорода, потенцируют чувствительность рецептора к капсаицину рассмотрена возможная роль ваниллоидных рецепторов как интеграторов химических и физических составляющих болевых стимулов.

Ключевые слова: афференты, блуждающий нерв, капсаицин, ваниллоидные рецепторы, нейропептиды.

Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова. Т. 87. №2. С. 182-204. 2001.

V.A. Zolotarev, A.D. Nozdrachev. CAPSAICIN-SENSITIVE FIBERS OF THE VAGUS.
I.P. Pavlov Institute of Physiology of the Russian Acad. Sci., 199034, St. Petersburg, Nab. Makarova, 6, Russia.

Vanilloids were shown to interact with over 70% of vagal C-afferents first causing an excitation followed by desensitisation and a lasting destruction of nerve fibres. Capsaicin induces a secretion of some neuropeptides from 10-30% of vagal sensory terminals and therefore serves as a pharmacological tool for testing local «effector function» of primary afferents. Vagal afferents seem to have their own subtype of vanilloid receptors (VR), not completely identical with the VR receptors in the dorsal root ganglia. Considering potentiation of capsaicin receptors sensitivity by some factors such as local heating, pH, free oxygen radicals, a possible role of VRs as integrators of chemical and physical components of nociceptive stimuli is discussed.

Key words: afferents, vagus, capsaicin, vanilloid receptors, neuropeptides.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY (formerly *I.M.Sechenov Physiological Journal*),
87. 02. 182-204. 2001

Афференты блуждающего нерва, составляющие в разных его отделах 70-95% от общего числа волокон [13,147], передают в ствол мозга механо- и хемочувствительные сигналы, на основе которых осуществляется автономная, эндокринная и поведенческая регуляция гомеостаза. Присутствие в определенной доле чувствительных терминалей вагуса (10-30%) везикул, содержащих нейропептиды, в основном субстанцию П (SP), кальцитонин ген- родственный пептид (CGRP), нейрокинин А [121, 101, 80, 19] делает актуальным исследование локальной «эффекторной функции» этих окончаний. Данный феномен - локальная «эффекторная функция» - сейчас достаточно подробно изучен на примере чувствительных терминалей спинальных ганглиев. При их

антидромной стимуляции выделяются многочисленные пептидные трансмиттеры, вызывающие, в том числе через механизм аксон-рефлекса, физиологические реакции в тех же самых участках ткани, где находятся сами рецепторные окончания [74, 122, 34].

Необходимо признать, что современная нейробиология не обладает большим количеством морфологических, а тем более функциональных маркеров для избирательной визуализации афферентных волокон и модуляции их функций. Информация о распространении афферентных окончаний и их структурных особенностях в иннервируемых тканях получена в основном с помощью ретроградного транспорта пероксидазы хрина, либо флюоресцентных красителей. В арсенал функциональных маркеров, имеющих определенную избирательность к афферентным волокнам, по-видимому, можно включить лишь нейротоксин капсаицин и родственные ему натуральные и синтетические соединения (ваниллоиды).

Капсаицин - жгучее природное соединение, выделяемое из многих видов красных перцев рода *Capsicum*, за которыми в Центральной Америке сохранилось ацтекское название чили. С химической точки зрения – это производное ваниллил амида, 8-метил-N-ваниллил-6-ноненамид, с молекулярным весом 305,42. Нейрофармакологическое исследование капсаицина продолжается почти 50 лет с тех пор, как венгерский физиолог N. Jancso выяснил, что среди ирритантов, действующих на первичные афференты, только капсаицин и родственные ему ваниллоиды способны кроме острого возбуждения вызвать длительную рефрактерность (десенситизацию) [87, 88].

Базисные нейрофизиологические и нейрохимические исследования конца 80-90-х годов показали, что капсаицин, взаимодействуя со специфическими рецепторами плазматической мембранны, вызывает возбуждение, последующую десенситизацию и морфологическую деструкцию в большой группе первичных афферентных С- и отчасти Аδ - волокон, берущих свое начало в спинальных ганглиях, тройничном узле, а также в узловатом и яремном ганглиях млекопитающих. Параллельно капсаицин стимулирует кратковременный выброс нейропептидов из терминалей первичных афферентов, сменяющийся продолжительной блокадой синтеза и транспорта нейропептидов. Таким образом, ваниллоиды способны эффективно модулировать и локальную «эффекторную функцию» первичных афферентов, и поэтому рассматриваются как наиболее подходящий инструмент для ее изучения [74].

Ваниллоиды привлекают устойчивое внимание в фундаментальных исследованиях и с точки зрения их терапевтического применения. База данных Medline по ключевым словам «капсаицин + афференты» дает за последние 5 лет 1834 ссылки, т.е. по 1 статье в день. Однако, нельзя не обратить внимание, что применение ваниллоидов в исследовании мощнейшей афферентации блуждающего нерва не снискало большой популярности: за те же 5 лет цитируется лишь 131 публикация (менее 8%). Целью настоящего сообщения является ответ на вопрос, насколько эффективен капсаицин (ваниллоиды) как модулятор активности афферентных волокон блуждающего нерва, что поможет заполнить заметный пробел, существующий в отечественной физиологической литературе. Стремясь сделать материал полезным широкому кругу специалистов, значительное внимание в изложении мы уделили общим сведениям о структуре и подтипах ваниллоидных (капсаициновых) рецепторов, а также механизмам действия капсаицина.

ИЗБИРАТЕЛЬНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ КАПСАИЦИНА.

Нервные волокна и клетки, специфически реагирующие на аппликацию капсаицина, представляют собой достаточно разнородную по морфологическим, нейрохимическим и функциональным особенностям популяцию афферентов [73, 78, 173]. Поскольку чувствительность к капсаицину едва ли не основное свойство, которое их объединяет, в литературе повсеместно принят термин капсаицин-чувствительные нейроны (волокна) [164].

В настоящее время очевидно, что чувствительность к капсаицину выражена в основном у немиелинизированных С- и отчасти к Аδ –волокон в коже [176, 105, 161], скелетной мускулатуре [198], в суставах [68], а также у волокон, идущих к внутренним органам в составе блуждающего и чревного нервов [42, 113, 24]. С- афференты в основном представляют собой ноцицепторы, чувствительные к механическим и химическим стимулам. Волокна группы Аδ, например в пульпе зуба [81], часто функционируют как механо- и термочувствительные ноцицепторы [132].

Чувствительность к капсаицину описана у так называемые «молчащих» ноцицептивных С- волокон [104, 130, 73]. Эти рецепторы начинают реагировать на механические стимулы при развитии воспалительных процессов. Одновременная чувствительность к альгезивным веществам и к капсаицину выявлена в кожных и мышечных волокнах [104, 105] и среди висцеральных, в том числе вагусных, афферентов [42, 113]. Избирательность действия капсаицина проявляется не только по отношению к рецепторным окончаниям, но также в специфическом действии на тела нейронов.

В течение десятилетий в качестве нейрональной мишени действия капсаицина рассматривались первичные сенсорные клетки периферических нервных узлов: спинальных, тройничного, узловатого и яремного ганглиев [73, 76, 165]. Сравнительно недавно была выявлена чувствительность к капсаицину и родственным веществам в центральной нервной системе: у нейронов гипоталамуса, таламуса, базальных ганглиев и ретикулярной формации [12, 153, 4]. Обычно капсаицин-чувствительные нейроны – это малые (<50 мкм в диаметре) пептидергические клетки, которые характеризуются темной окраской сомы. Реагируют на аппликацию капсаицина также некоторые более крупные нейроны, отростки которых относят к Аδ – волокнам [73, 33].

ВАНИЛЛОИДНЫЙ РЕЦЕПТОР.

Избирательность действия капсаицина по отношению к определенной группе малых сенсорных нейронов с самого начала привела к предположению о существовании на их мембране сайта узнавания капсаицина, т.е. рецептора. Исходно это предположение основывалось на косвенных фактах. Во-первых, капсаицино-подобную активность проявляли вещества с близкой химической структурой [67, 174, 179, 187]. Острая возбуждающая активность капсаицина определялась присутствием 4-гидрокси-3-метокси-бензильного кольца. Замена этого ароматического кольца устраняла возбуждающие свойства у родственных природных и синтетических аналогов [67, 179].

Во-вторых, активность капсаицина отмечена в достаточно ограниченном круге нервных структур, уже описанных выше. Кроме того, хорошо известна видовая избирательность действия капсаицина. Большинство авторов указывают, что специфическая длительная десенситизация под действием капсаицина характерна только для сенсорных нейронов млекопитающих [73], хотя большие дозы могут вызывать краткий неизбирательный возбуждающий эффект и у других классов позвоночных [165].

Третьей косвенной предпосылкой для поиска специфических мест связывания капсаицина стало открытие его антагонистов капсазепина и рутениевого красного. Капсазепин структурно напоминает капсаицин, но блокирует все его селективные эффекты, не проявляя при этом свойств агониста [24, 167]. Хотя в необходимой для блокады микромолярной концентрации капсазепин вызывает некоторые побочные эффекты [47, 110], он рассматривается как первый и до сих пор единственный конкурентный антагонист капсаицина. Неорганический краситель рутениевый красный в диапазоне концентраций 0.03-1 мкМ избирательно блокирует возбуждение, вызванное ваниллоидами, а также предотвращает десенситизацию [15, 50]. Хотя механизм действия красителя в деталях не выяснен, четко показано, что он не конкурирует за сайт узнавания капсаицина, но блокирует капсаицин-зависимый

катионный канал [165]. В связи с этим рутениевый красный рассматривается как функциональный антагонист капсацина.

Первые попытки провести авторадиографическое мечение сайтов узнавания с помощью $[^3\text{H}]$ -дигидрокапсацина не увенчались успехом из-за большой лиофильности и низкой аффинности этих молекул [172]. Мечение удалось осуществить значительно позднее с помощью ультраактивного природного агониста капсацина $[^3\text{H}]$ -резинифератоксина [164,170], что прямо свидетельствовало о существовании капсацинового рецептора. Поскольку с рецептором связываются не только капсацин и резинифератоксин, но и другие гомованилил замещенные лиганды, в литературе его принято определять как ваниллоидный рецептор (VR). После этого ваниллоидные рецепторы были выявлены в спинальных, в тройничном [164], в узловатом и яремном ганглиях [11, 162], в задних рогах серого вещества спинного мозга [10, 167], в ретикулярной формации, в центральных ядрах таламуса, в гипоталамусе [12], а также в уретре [140], в мочевом пузыре [11], в слизистой оболочке носа, трахеи, бронхах [168].

Этапным событием в исследовании капсацино-подобных веществ стало клонирование ваниллоидного рецептора (VR₁) [37]. Рецептор представляет собой 838 аминокислотный пептид с молекулярным весом 95 кД. Это интегральный белок с 6 трансмембранными доменами, формирующий ионный канал. Структура VR₁ отдаленно напоминает концентрационно-зависимые кальциевые каналы [64,136]. Считается, что это семейство каналов обеспечивает вход кальция внутрь клетки при уменьшении его содержания в цитоплазме [39]. Появились также сведения о возможности существования нескольких сайтов связывания ваниллоидов в пределах одного рецептора. В частности, по результатам экспериментов с аппликацией водорастворимого аналога капсацина с наружной и цитозольной стороны мембранны сделано предположение о существовании внутриклеточного сайта узнавания лиофильного капсацина [92].

Сразу же после клонирования ваниллоидного рецептора мРНК VR₁ была обнаружена в малых нейронах сенсорных ганглиев (спинальных и тройничного), а также в задних рогах серого вещества спинного мозга [37]. Неожиданным результатом этих исследований была невозможность выявить гибридизацию мРНК VR₁ в узловатом ганглии и в вагусе, что противоречило предшествовавшим данным физиологических и авторадиографических исследований [11,126,162] и чуть было не привело к критическому пересмотру взглядов на специфическую чувствительность афферентов блуждающего нерва к капсацину [76].

Противоречие разрешилось достаточно быстро. В 1998 г. S. Bevan и соавт., используя в качестве пробы не всю кДНК, а только часть нуклеотидной цепи VR₁ (1513-2482), получили сильный сигнал о гибридизации в узловатом ганглии крысы *in situ* [69]. При этом ваниллоидные рецепторы на малых сенсорных нейронах соседствовали с рецепторами мозгового нейротрофического фактора (BDNF) [133]. Следовательно, можно предположить, что в узловатом ганглии присутствует изоформа ваниллоидного рецептора, отличная от VR₁, т.е. существуют подтипы данного рецептора. Возможность существования различных подтипов ваниллоидного рецептора в спинальных и в узловатом ганглиях косвенно подтверждается их различным эмбриональным происхождением и несходной зависимостью от трофических факторов. В частности, чувствительность к капсацину в спинальных ганглиях зависит от присутствия NGF, в то время как в узловатом - от уже упомянутого BDNF [190, 192].

Функциональная роль капсациновых рецепторов оставалась неясной с того момента, как было постулировано их существование. Тем не менее, с начала 90-х годов появились сведения, что такие простые физические и химические факторы, как нагревание и снижение pH, способны модулировать действие капсацина на первичные афференты [102, 142], либо, что более интересно в данном контексте,

действие этих факторов угнеталось в присутствии капсаицина [108]. Прямое подтверждение того, что нагревание (с 22 до 48⁰ С) и протоны влияют именно на ваниллоидный рецептор и тем самым активируют Ca^{2+} проводимость через связанный с ним канал, было получено в экспериментах на клонированных VR₁ [37, 185]. При этом чувствительность VR₁ к протонам в отдельности невелика. Главным образом низкий pH уменьшает температурный порог реакции рецептора [185]. Другой простой химический фактор, действующий на ваниллоидные рецепторы, – это свободные радикалы кислорода [156]. В свете этих данных ваниллоидные рецепторы можно рассматривать как одно из мест интеграции химических и физических составляющих болевых стимулов.

Совсем недавно обнаружена возможность воздействия на ваниллоидные рецепторы эндогенных лигандов. Путем скрининга более , чем 1000 биологически активных веществ на предмет их взаимодействия с экспрессированным в культуре клеток почки человеческого эмбриона (HEK293) VR₁ было выяснено, что эндогенный каннабиноид анандамид является агонистом VR₁ [159]. Анандамид , напоминающий по своей структуре ваниллоид олванил [45], индуцировал входящие ионные токи в клетках с экспрессированным VR₁, но не оказывал действия в интактных клетках. Этот эффект блокировался капсазепином, но не зависел от блокады каннабиноидных рецепторов [159].

В соответствии с преобладающей концепцией действие капсаицина за пределами нервной ткани рассматривается как неспецифическое. Однако, в 1998 г. было продемонстрировано полное соответствие ионных токов возникающих под действием ваниллоидов в тучных клетках и в клетках глиомы аналогичным токам в нейронах спинальных ганглиев [27, 28]. Кроме того, капсаицин стимулирует миграцию человеческих лимфоцитов и секрецию из них SP [103]. Сходство этих эффектов ваниллоидов с их действием на нервную ткань позволяет предположить присутствие на тучных клетках и лимфоцитах аналогов VR рецепторов [165].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ КАПСАИЦИНА.

Контакт капсаицина и большинства его аналогов с первичными афферентами запускает каскад событий, в котором можно выделить ранний возбуждающий эффект, следующую за ним десенситизацию и деструкцию нейронов (нейротоксический эффект). Все три компонента действия капсаицина широко используются как нейрофармакологические инструменты при изучении первичных афферентов. В то же время капсаицин и многие ваниллоиды, будучи природными веществами, имеют достаточно широкий спектр побочных эффектов, которые особенно при больших концентрациях могут стать причиной артефактов. Поэтому одна из задач этого раздела состоит в описании неспецифического (т.е. осуществляемого не через ваниллоидный рецептор) действия капсаицина, в том числе и на блуждающий нерв.

Возбуждающий эффект капсаицина. Ранним результатом действия капсаицина является длительная деполяризация аксонов и тел афферентов. Механизм деполяризации заключается в открытии капсаицин-чувствительных неселективных катионных каналов. В физиологических условиях это ведет в основном к поглощению Ca^{2+} и Na^+ [25,30,194]. Исследования с фиксацией потенциала на отдельном канале показали, что ваниллоидный рецептор связан с каналом напрямую, т.к. капсаицино-подобные препараты не взаимодействуют ни с одной из систем вторичных мессенджеров [25, 191, 193]. Капсаицин-зависимый вход Ca^{2+} через неселективные катионные каналы индуцирует вторичные ионные токи. При этом усиливается Ca^{2+} -зависимая K^+ проводимость. Именно через Ca^{2+} -зависимые каналы покидает клетку основная масса ионов K^+ [30, 126, 191, 194]. С другой стороны массированное поступление Ca^{2+} в клетку приводит к продолжительному угнетению потенциал-зависимых Ca^{2+} каналов [30, 46]. Когда деполяризация сенсорных нейронов достигает

пороговых значений, происходит генерация серии ПД, распространение которых в ЦНС сопровождается ощущениями боли или зуда [73]. Однако, связывание агониста с VR не всегда ведет к генерации ПД. Некоторые ваниллоиды, например олванил [49] и скутигерал [163], не проявляют раздражающих и жгучих свойств. Причиной тому считают медленное открытие катионных каналов [107].

Важным следствием капсацин-зависимого входа Ca^{2+} является выделение нейропептидов из центральных и периферических окончаний сенсорных нейронов. В настоящее время сформировались представления о двух механизмах высвобождения нейропептидов, реализация которых зависит от концентрации апплицируемого капсацина [118]. При относительно низких концентрациях капсацина (10^{-8} М) выделение нейропептидов происходит только после генерации ПД. В этом случае секреция нейропептидов блокируется тетродотоксином (TTX) и ω -конотоксином (CTX) [124]. Под действием более высоких концентраций (10^{-6} М), когда осуществляется массированный вход Ca^{2+} в клетку, выделение нейропептидов происходит в основном за счет кальциевого экзоцитоза. Этот процесс устойчив к TTX и CTX [115].

Доказательство прямого кальциевого экзоцитоза нейропептидов, не опосредованного ПД, легко в основу выдвинутой J. Szolcsanyi гипотезы о выделении нейропептидов из самой области рецептора [180]. В недавнее время подтверждением этой гипотезы стала демонстрация тесной взаимосвязи VR-рецепторов и малых прозрачных вакуолей в рецепторных нервных окончаниях [62].

Аппликация капсацина на различные нервные структуры вызывает секрецию многочисленных нейропептидов, пополняющийся список которых включает соматостатин, вазоактивный кишечный пептид, галанин, нейрокинины A и B, SP, CGRP и т.д. [43, 74, 77, 123]. Некоторые из этих нейропептидов (CGRP, SP, нейрокинин A) выделяются из самих сенсорных нервных окончаний, обеспечивая реализацию «локальной эффекторной» функции первичных афферентов. Наибольшая концентрация перечисленных нейропептидов отмечена в спинальных афферентах, но в то же время они присутствуют в чувствительных узлах блуждающего нерва. Причем эти нейропептиды концентрируются в основном в ростральной части яремного узла, там они обнаружены в 20-30% клеток. В узловатом ганглии доля таких клеток составляет около 10% [97]. Нейропептиды неравномерно распределены и в различных ветвях блуждающего нерва. В капсацин-чувствительных вагусных афферентах верхних дыхательных путей описано совместное присутствие CGRP, SP, нейрокинина A [35, 80, 101, 128]. Вагусные афференты в пищеводе содержат SP и нейрокинин A [19]. В вагусных афферентах, иннервирующих толстую кишку, обнаружен CGRP [95, 197]. Возможность выделения CGRP и SP из желудочных афферентов вагуса остается спорной [75].

Неселективное действие капсацина. С точки зрения методологии важно учесть возможный «неселективный» эффект капсацина, реализующийся без взаимодействия с VR и практически всегда сопутствующий «селективному» при системной или топической аппликации препарата *in vivo*. Хотя зачастую физиологическая «мощность» неселективного эффекта велика, он достаточно хорошо дифференцируется от специфического воздействия. Характерным признаком неселективного эффекта является отсутствие десенситизации, а часто и нейротоксичности. Кроме того, он сравнительно непродолжителен и возникает при более высоких концентрациях лиганда, хотя концентрационную границу провести трудно [73].

Основным проявлением неселективного действия капсацина в нервной ткани является блокада потенциал-зависимых Na^+ и K^+ каналов, которая, по-видимому, имеет место в различных афферентах [60, 143, 175], в симпатических волокнах [26], в нейронах моллюсков [52] и в гигантских аксонах рака [195]. Неселективное действие

капсацина отмечено также в ненервных тканях. В частности, капсацин угнетает активность НАД-Н-оксидоредуктазы, тирозин-тРНК-синтетазы и некоторых других ферментов [41, 158]. Ваниллоиды способны нарушить текучесть мембранны [131], и, наконец, формировать псевдоканалы [54]. Нарушение мембранный текучести, по-видимому, лежит в основе угнетающего действия ваниллоидов на агрегацию тромбоцитов [71], а формирование псевдоканалов может быть причиной неспецифического токсического действия больших доз капсацина [150].

Десенситизация. Типичным следствием ранней фазы возбуждения, вызванной аппликацией капсацина, является десенситизация к самому лиганду и другим сенсорным стимулам. Традиционное для литературы о ваниллоидах использование термина десенситизация для обозначения хронической дефункционализации отличается от трактовки, принятой в фармакологии. Различия возникают из-за того, что практически во всех случаях капсациновая десенситизация развивается параллельно с нейротоксическим эффектом и сопровождается морфологическими изменениями в сенсорных нейронах, в то время как десенситизация в нейрофармакологии предполагает лишь проходящую рефрактерность, не сопровождающуюся морфологическими изменениями.

Десенситизация к капсацину проявляется в блокаде вызванной активности отдельных афферентных нейронов и волокон, в прекращении секреции нейропептидов из периферических и центральных сенсорных терминалей, а также в угнетении поведенческих реакций на болевые стимулы [73]. Это состояние длится от нескольких часов до нескольких дней. В частности у крыс аппликация 100 мкМ капсацина делает роговицу невосприимчивой к химическим раздражающим стимулам по крайней мере на 2 часа [177, 178]. Системное введение 1-100 мг/кг капсацина блокирует кожную чувствительность к болевым и температурным стимулам на несколько суток. Точно так же болевая чувствительность языка у человека после аппликации капсацина восстанавливается на протяжении нескольких дней [56, 67, 175, 178]. Капсациновая десенситизация оценивается как более избирательный нейрофармакологический маркер С-афферентов по сравнению с ранним возбуждающим эффектом. Десенситизация, в частности, не затрагивает афферентные автономные нейроны [73]. Кроме того, капсациновая десенситизация вызывает особый интерес, поскольку может быть новым подходом к облегчению невропатических болей, нечувствительных к традиционным обезболивающим веществам таким, как опиаты [165, 166].

Капсацин-зависимая десенситизация первичных афферентов представляет собой комплексный процесс, причем удельный вес отдельных его составляющих зависит от концентрации лиганда и от длительности его воздействия на VR рецепторы [73]. Кратковременное действие малых оклопороговых доз капсацина приводит к развитию так называемой специфической десенситизации, т.е. рефрактерности, во время которой нейрон не реагирует на повторные аппликации ваниллоидов, сохраняя, однако, чувствительность к другим сенсорным стимулам [14, 51, 73]. Специфическая десенситизация скорее всего отражает конформационные изменения, произошедшие в самом рецепторе под действием лиганда, в результате которых закрывается ионный канал [109, 111]. Давно известно, что специфическая десенситизация не нарушается после удаления внеклеточного Ca^{2+} и Na^+ [48]. Кроме того, она развивается вне зависимости от предшествующего капсацинового возбуждения клетки. Уже упоминались некоторые аналоги капсацина (олованил, резинифератоксин в наномолярных пороговых концентрациях), которые вызывают десенситизацию без предварительного стимулирующего эффекта [44, 49].

Неспецифическая десенситизация возникает обычно при аппликации микромолярных доз капсацина и характеризуется полной потерей нейрональной чувствительности. При ее развитии капсацин-чувствительные ноцицепторы перестают реагировать на повышение температуры и давление [132, 175], а также

теряют чувствительность к альгезивным и провоспалительным агентам таким, как брадикинин, гистамин и серотонин [117, 125, 148]. Механизмы неспецифической десенситизации нетождественны специфической и лежат за пределами ваниллоидного рецептора. Это подтверждается сходной ионной зависимостью десенситизации и нейротоксического эффекта [48, 191]. Развитие неспецифической десенситизации нуждается в присутствии внеклеточного Ca^{2+} и Na^+ . Кроме того, в отличие от специфической десенситизации, неспецифическая не наступает без предшествующего возбуждающего действия капсацина [49, 68]. Единого мнения о механизмах неспецифической десенситизации в литературе не сложилось. Часто ее рассматривают как прямое функциональное отражение мягкой, а потому обратимой, формы нейротоксического действия капсацина. Она вызывается длительной инактивацией потенциал-зависимых Ca^{2+} каналов, что связано с их структурными изменениями под действием протеолитических ферментов [47, 165].

Важным следствием неспецифической десенситизации является нарушение секреции нейропептидов и уменьшение числа рецепторов, в том числе и ваниллоидных, на мемbrane пораженных клеток [72, 165, 166]. В качестве основной причины нарушения секреции нейропептидов рассматривается ваниллоидная блокада захвата и аксонного транспорта тканевых трофических факторов [56, 134, 183]. Блокируя захват и транспорт NGF, капсацин препятствует секреции нейропептидов воспаления. Системное введение NGF *in vivo* или его добавление к культуре ткани спинальных ганглиев снимает капсацинзависимое угнетение секреции субстанции Р и нейрокинина А [134, 192]. Секреция другой группы пептидов, часто именуемых нейропептидами reparации (галанин, ВИП), напротив, усиливается под действием ваниллоидов [72, 82]. Единственная принятая на сегодняшний день версия этих различий основывается на разнонаправленном действии NGF на транскрипцию немедленно экспрессируемых генов. В частности, обращают внимание на синхронную индукцию гена c-Jun и усиление продукции галанина [70, 89, 166].

Принципиальной особенностью десенситизации вагусных афферентов, берущих свое начало в узловатом и яремном ганглиях, по сравнению со спинальными, является зависимость этого процесса от другого трофического фактора - BDNF при отсутствии заметной чувствительности к NGF. В культуре ткани аппликация 1 мкг/мл BDNF уменьшала чувствительность к капсацину у нейронов узловатого ганглия, но не влияла на нейроны спинальных ганглиев [190].

Нейротоксический эффект капсацина. Нейротоксический эффект (дегенерация) представляет собой дозозависимое развитие неспецифической десенситизации. В качестве ведущего механизма, вызывающего дегенерацию и гибель клеток, рассматривается резкое повышение концентрации Ca^{2+} , в результате которого активируются Ca^{2+} -зависимые протеазы и другие ферменты, разрушающие цитоскелет нейрона и тем самым блокирующие аксонотоксичность [56, 94, 154]. Отметим, что дегенерация возникает под действием тех же доз капсацина и в тот же период, что и неспецифическая десенситизация. В изолированном узловатом ганглии крысы 1-10 мкМ капсацина разрушали микротубулы уже через 5-10 мин. Удаление Ca^{2+} из раствора, либо блокада ионных токов с помощью рутениевого красного уменьшает дегенеративные процессы. В то же время блокада потенциал зависимых Ca^{2+} каналов не влияет на степень дегенерации [126, 191].

Существенную роль в нейротоксическом действии ваниллоидов играет и накопление ионов Na^+ , которые входят в клетку через те же капсацинзависимые неселективные катионные каналы [191]. Вслед за Na^+ пассивно в цитоплазму попадает Cl^- [25]. Последствия накопления NaCl закономерны - вход воды и осмотическое лизирование клетки. Действительно, набухание нервных волокон и митохондрий являются характерными ультраструктурными изменениями, сопровождающими действие ваниллоидов на сенсорные нейроны [38, 79, 126, 169, 181].

Системное введение 35-300 мг/кг капсацина взрослым млекопитающим вызывает избирательные и обширные дегенеративные процессы в периферических нервных структурах. Развивающиеся в считанные минуты деструктивные изменения сохраняются в течение месяцев [56, 169, 177]. При использовании указанных концентраций удалось получить дегенеративные изменения примерно в 17% нейронов спинальных ганглиев. В периферических нервах после системной аппликации капсацина дегенерирует около 45% немиелинизированных волокон [83, 85]. Данные о капсацинзависимых нейротоксических процессах в узловатом ганглии и в блуждающем нерве не так многочисленны. Тем не менее известно, что в изолированном узловатом ганглии в течение 30 мин под действием капсацина дегенеративные процессы успевают развиться примерно в 75% малых сенсорных нейронов, но практически не затрагивают нейроны А- типа. Деструктивные изменения выражаются в набухании митохондрий, ЭПС, аппарата Гольджи и в разрушении микротрубочкового аппарата клетки [126].

В онтогенезе млекопитающих чувствительность к ваниллоидам меняется. Новорожденность (у крыс до 10-14 сут) является критическим периодом, когда системное введение нейротоксина вызывает наиболее масштабные и необратимые поражения нервной ткани. В это время подкожное введение капсацина (15- 50 мг/кг) приводит к потере 72-95% С- и примерно 10% Ад - волокон в задних корешках спинного мозга [17, 73]. Дегенерация распространяется на тела 28-44% нейронов в спинальных ганглиях [17, 129, 137]. В качестве основной причины гибели нейронов спинальных ганглиев при неонатальном применении ваниллоидов рассматривается нарушение аксонального транспорта NGF. Инъекции экзогенного NGF существенно снижают неонатальную гибель клеток [137]. В узловатом и яремном ганглиях неонатальное введение капсацина (50 мг/кг подкожно) вызывает обширную дегенерацию, захватывающую примерно 70 % клеток. Это почти исключительно малые сенсорные нейроны, крупные клетки узлов сохраняются [36].

Капсацинзависимая дегенерация сопровождается и нейрохимическими нарушениями, связанными с ослаблением синтеза и секреции нейропептидов. Системное применение ваниллоидов в опытах на взрослых животных, а также *in vitro*, прежде всего, приводило к уменьшению выброса субстанции Р и CGRP. В частности, концентрация Р в культуре ткани уменьшалась на 80-90% [65, 57]. Неонатальное применение капсацина вызывает более разнообразные нейрохимические нарушения. Кроме сокращения секреции субстанции Р, нейрокинина А и CGRP, концентрация которых в сплетениях отдельных органов уменьшается на 60- 95 % [160, 189], отмечено снижение синтеза динорфина, лей-энкефалина, галанина, соматостатина и ВИП [73]. Часть из перечисленных пептидов отсутствует в капсацин-чувствительных афферентах. Возможно, их дефицит возникает из-за массового выпадения из рефлекторных дуг малых сенсорных нейронов.

Блокада проведения нервного импульса. В экспериментальных исследованиях достаточно часто применяется периаксональная аппликация ваниллоидов, которая за несколько минут блокирует проведение нервного импульса, что феноменологически напоминает неспецифическую десенситизацию [73, 119, 144]. В частности, под действием капсацина (10 мкМ-50 мМ) прекращается проведение в большинстве полимодальных ноцицептивных С-волокон копчикового, седалищного, икроножного и блуждающего нервов крыс, икроножного нерва обезьян [144, 188], а также проведение в задних корешках спинного мозга крыс [32].

Капсациновая блокада не характеризуется четкой специфичностью по отношению к немиелинизированным С-афферентам. Периаксональная аппликация капсацина нарушает также проведение в симпатических эфферентных волокнах, в передних корешках спинного мозга и даже в зрительном нерве [63, 126], хотя данный

эффект всегда обладает непродолжительным действием [161]. После аппликации ваниллоидов наблюдалось кратковременное угнетение проведения в А-афферентах крыс, кроликов и морских свинок [145]. После действия капсацина проведение нервного импульса восстанавливается с разной скоростью. Так, полное восстановление проведения в А α, β -волокнах происходит в течение 1 ч, в то время как первые признаки восстановления проведения в С-волокнах отмечаются не ранее, чем через 3 ч. В целом капсациновая блокада С-волокон может длиться более 3 сут [86, 119, 188].

Хотя, как мы уже упоминали, феноменологически результаты периаксональной аппликации капсацина напоминают неспецифическую десенситизацию, механизмы, лежащие в основе этих двух процессов неидентичны. Блок проведения развивается в считанные минуты, поэтому можно предположить, что начальная фаза этого процесса связана с деполяризацией аксонов [18, 63]. Однако, нарушение проведения продолжается на много дольше, чем деполяризация. По-видимому, на смену деполяризации приходит блокада потенциал-зависимых Ca^{2+} каналов и нейротоксический эффект [26, 66, 126]. Оба эти процесса - блокада потенциал-зависимых Ca^{2+} каналов и нейротоксичность по-разному зависят от внеклеточного Ca^{2+} и имеют разную динамику. Наиболее подробно динамика капсациновой блокады проведения нервного импульса изучена на примере блуждающего нерва [126, 186].

Перивагальная аппликация капсацина (1-50 мкМ) у млекопитающих после кратковременного возбуждения приводит к блокаде проведения в С- и отчасти А-волокнах [126, 186, 190]. Блок проведения в А-волокнах является непродолжительным, и полное восстановление проведения нервного импульса в них наблюдается уже через 60-90 мин, причем процесс восстановления зависит от присутствия внеклеточного Ca^{2+} [126]. Для капсациновой блокады проведения импульса в С-волокнах была характерна более сложная динамика. Через несколько минут после аппликации капсацина (10-50 мкМ) на изолированную шейную часть блуждающего нерва крысы вызванный потенциал С-волокон уменьшается на 85%. В течение 90 мин после этого наблюдается частичное восстановление амплитуды вызванных потенциалов, не превышавшее 10-20% и зависящее от присутствия внеклеточного Ca^{2+} . Необратимый блок проведения охватывает 60-70% С-волокон и сохраняется значительно дольше, при этом величина необратимого угнетения вызванных потенциалов не зависит от наружной концентрации Ca^{2+} [186].

Динамика развития обратимого блока и его ионная зависимость позволяют считать его основной причиной капсацин-зависимую начальную деполяризацию и связанную с ней инактивацию потенциал-чувствительных Ca^{2+} каналов. Определенный вклад в обратимый блок проведения вносят и неселективные эффекты капсацина [73]. Необратимое, продолжающееся от 3 часов до нескольких суток, угнетение проведения возбуждения в блуждающем нерве не зависит от наружной концентрации Ca^{2+} , что позволяет считать его причиной нейротоксическое действие капсацина [73, 186]. Последнее подтверждается морфологическими исследованиями, показавшими, что спустя 2-3 недели после аппликации капсацина на подкожные и седалищный нервы наблюдалось набухание 32-40% немиелинизированных волокон, как проксимальнее, так и дистальнее места аппликации [63, 83, 84, 120]. Дегенеративные процессы способны распространяться на тела сенсорных нейронов и далее трансганглионарно на центральные терминалы [84, 120, 146].

Приведенные физиологические и морфологические данные позволяют сделать вывод, что именно необратимая блокада проведения нервного импульса, сохраняющаяся дольше 90 мин, является селективным по отношению к С-афферентам компонентом периаксонального действия капсацина. Отметим также, что экспериментальная популярность поверхностной аппликации миллимолярных растворов ваниллоидов на нервы связана не только топической блокадой проведения

нервного импульса, но и с возможностью блокировать секрецию ряда нейропептидов из терминалей нерва. Это относится в частности к секреции SP, CGRP и соматостатина [57, 91, 59].

УЧАСТИЕ КАПСАИЦИН-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ АФФЕРЕНТОВ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА В РЕГУЛЯЦИИ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ.

Верхние дыхательные пути. Капсицин-чувствительные окончания блуждающего нерва в верхних дыхательных путях представлены медленно адаптирующимися рецепторами растяжения и быстро адаптирующимися рецепторами, реагирующими на химические и механические раздражители. Это главным образом С-волокна, локализующиеся в слизистой оболочке трахеи и бронхов, в мышечных слоях, вокруг кровеносных сосудов и желез [93, 90]. Организованные ипсолатерально чувствительные волокна блуждающего нерва преобладают среди афферентов иннервирующих трахею и бронхи, составляя около 70% [80]. Их тела маркируются в узловатом и яремном ганглиях, причем большинство капсицин-чувствительных нейронов сконцентрировано в яремном узле [149].

Капсицин-чувствительные терминали вагуса в верхних дыхательных путях обладают значительной SP-, нейрокинин А- и CGRP-подобной иммунореактивностью. Часто SP и CGRP встречаются в одном нервном окончании [127]. В смыках со слизистой оболочки трахеи и бронхов выявляется высокая концентрация перечисленных нейропептидов после стимуляции блуждающего нерва или аппликации раздражающих агентов [101].

Рефлекторное управление мышечным тонусом и сосудистыми реакциями верхних дыхательных путей основывается главным образом на вагусной афферентации. Капсицин-чувствительные афференты обеспечивают неадренергическое и нехолинергическое расслабление трахеи и бронхов [31, 35, 135]. Большой интерес вызывает роль капсицин-чувствительных афферентов блуждающего нерва в развитии нейрогенного воспаления верхних дыхательных путей, возникающего при антидромной стимуляции его чувствительных волокон, а также под действием механических и химических раздражителей, в том числе табачного дыма. Собраны достаточные доказательства того, что нейрогенное воспаление имеет локальную природу, основанную на секреции нейропептидов из капсицин-чувствительных окончаний вагуса и на их взаимодействии с тканевыми нейрокининовыми рецепторами (NK1 и NK2) [58]. Острое действие капсицина (5 мг/кг внутрибрюшинно) приводит к выраженным изменениям микроциркуляции в легочной паренхиме, характерным для воспалительного процесса [2]. Длительная капсициновая десенситизация, либо блокада неселективных катионных каналов рутениевым красным, напротив, ослабляет воспалительный процесс, равно как и снижает секрецию SP, нейрокинина А и CGRP [58, 101, 106].

Сердце. Доля капсицин-чувствительных первичных афферентов в вагусной иннервации сердца невелика. Это в основном хемочувствительные А δ -волокна и некоторое количество С-волокон [40, 139]. Показано их участие в осуществлении рефлекса Бецольда-Яриша в ответ на инъекцию капсицина в левую нисходящую коронарную артерию [40]. Скорее всего капсицин-чувствительные окончания вагуса в сердце не секретируют нейропептиды. Иммунореактивностью к SP и CGRP в сердце характеризуются только спинальные афференты [55, 139].

В недавнее время были выявлены химические стимулы, избирательно действующие на VR хемочувствительных С-волокон, в том числе вагусного происхождения. Это свободные радикалы кислорода, возникающие при взаимодействии ксантина/ксантин оксидазы или эндогенно в результате реперфузии после ишемии. Возбуждение в этом случае прекращалось в присутствии капсазепина

или рутениевого красного. В свете данных о чувствительности VR к понижению pH [102, 142] логичным объяснением этого факта могло быть повышение кислотности в присутствии H₂O₂. Однако, непосредственная аппликация на эпикард раствора HCl (pH=5) не влияла на активность капсаицин-чувствительных афферентов [156]. Механизм действия свободных радикалов кислорода на чувствительные нервные окончания в сердце остается неясным. Возможно, что свободные радикалы стимулируют выделение неизвестного лиганда ваниллоидного рецептора [55], либо они изменяют структуру рецептора, как это бывает с некоторыми другими интегральными белками [96]. Так или иначе эти результаты свидетельствуют о возможном участии капсаицин-чувствительных первичных афферентов в реакции автономной нервной системы на ишемию и реперфузию, и другие патологические состояния, которые сопровождаются продукцией свободных радикалов.

Желудочно-кишечный тракт. Желудочно-кишечный тракт является тем местом, где наиболее вероятен естественный контакт с ваниллоидами. Капсаицин-подобные компоненты жгучих приправ, привычных почти для ¼ населения Планеты, становятся источником сильных впечатлений для людей, ориентированных на кулинарные традиции умеренных широт. Первое знакомство с приправами чили и джалапено вызывает обильную испарину, а часто и диарею, иными словами активно влияет на терморегуляцию и автономные рефлексы пищеварения. Однако, при частом употреблении этих приправ неприятные симптомы исчезают.

Капсаицин-чувствительные афференты блуждающего нерва распределены в желудочно-кишечном тракте неравномерно. Их сравнительно мало в пищеводе, где в межмышечном слое и в интрамуральных метасимпатических ганглиях их доля не превышает 10% от общего числа вагусных афферентов. Несколько увеличивается их концентрация в желудке (10-30%). В тонкой кишке доля капсаицин-чувствительных волокон возрастает, а в слепой и в толстой кишке достигает практически 100% [23]. Функциональные тесты показали, что в большинстве это А_δ- и С-рецепторы растяжения и хеморецепторы, реагирующие на кислоту [29]. Кроме того, многие из них чувствительны к холецистокинину [23]. В стенке пищеварительного тракта капсаицин-чувствительные афференты концентрируются в слизистом и мышечном слое [20, 21]. Небольшая доля волокон блуждающего нерва отмечена в плотном сплетении капсаицин-чувствительных афферентов вокруг кровеносных сосудов подслизистого слоя [75, 184]. На всем протяжении пищеварительной трубы они присутствуют также в метасимпатических ганглиях в виде пластинчатых окончаний [22, 137]. Функция последних наименее изучена. Известны лишь предположения о том, что в нервном сплетении пищевода эти окончания являются особыми механорецепторами, детектирующими прохождение крупных, а потому потенциально опасных, кусков пищи [196].

Капсаицин-чувствительные волокна вагуса в пищеварительном канале формируют афферентное звено большинства автономных рефлекторных дуг. В пищеводе они вовлечены в рефлексы расслабления нижнего пищеводного сфинктера [151], сложные ваго-симпатические сердечно-сосудистые рефлексы [114], ваго-вагальные желудочные рефлексы [141], включая адаптивную релаксацию [1, 8, 15, 16]. В желудке чувствительностью к капсаицину обладают по-видимому только механорецепторы, наличие чувствительности к ваниллоидам у хеморецепторов не показано [155]. Капсаицин-чувствительными волокнами вагуса частично контролируются дуодено-гастральные рефлексы подавления желудочной кислой секреции в ответ на введение липидов и кислоты в двенадцатиперстную кишку [112, 116, 152]. Надо отметить, что перечисленные рефлексы обеспечиваются также активацией спланхнических афферентов [6, 7]. Как уже упоминалось, ниже желудка чувствительностью к ваниллоидам обладают практически все вагусные афференты [23]. Опыты с супрамаксимальной электрической стимуляцией абдоминальных

афферентов вагуса, подтвердили этот вывод. Рефлекторная желудочная секреция в ответ на электрическое раздражение афферентов субдиафрагмального вагуса крысы полностью блокировалась после аппликации 1% раствора капсацина на нерв [9].

Локальная эффекторная функция вагусных афферентов в пищеварительной системе выражена слабее, чем в верхних дыхательных путях, что подтверждается иммуногистохимическими сведениями о низкой концентрации нейропептидов в этих волокнах. У грызунов менее 10% чувствительных окончаний вагуса содержит везикулы с SP, CGRP и соматостатином [61]. В то же время в пищеводе SP концентрируется в основном в чувствительных окончаниях вагуса [99]. Аппликация капсацина вызывает секрецию этого нейропептида, взаимодействующего с NK₁ и NK₂ рецепторами, что приводит к сокращению продольных мышц пищевода [19]. Участие капсацин-чувствительных волокон вагуса в регуляции кислой желудочной секреции остается спорным. В нескольких работах после перивагальной аппликации капсацина отмечается уменьшение продукции кислоты, вызванной стимуляцией блуждающего нерва [3, 157], которое скорее всего связано с неселективным действием нейротоксина.

Десенситизация под действием капсацина С-афферентов вагуса приводит к длительному угнетению желудочной продукции бикарбонатов, стимулированной электрическим раздражением блуждающего нерва [3]. Поскольку секреция бикарбонатов в желудке напрямую зависит от кровообращения в подслизистом слое, последнее наблюдение можно обсуждать в связи с данными о том, что антидромная стимуляция вагусных афферентов вызывает усиление кровотока в подслизистом слое [75, 184], которое скорее всего опосредуется CGRP [100]. Ранее высказывалось предположение, что у кошек независимая от Н-холиноблокады и адреноблокады продукция бикарбонатов в желудке опосредована секрецией субстанции P [53]. Характерной особенностью перечисленных локальных эффектов капсацин-чувствительных афферентов вагуса в пищеводе и в желудке является их зависимость от холинергической передачи, т.е. возможность действия выделяемых ими нейропептидов на метасимпатические нейроны [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Капсацин и родственные ему ваниллоиды являются наиболее эффективным фармакологическим инструментом для изучения функций первичных афферентов блуждающего нерва. Как любое природное соединение, капсацин обладает широким спектром действия, который нельзя полностью отождествить с какой-либо одной физиологической функцией или морфологической группой волокон.

Капсацин взаимодействует с ваниллоидными рецепторами более, чем 70% немиелинизированных афферентов блуждающего нерва и примерно с такой же долей малых нейронов с темноокрашенной сомой в узловатом и яремном ганглиях (см. рисунок). При этом группа капсацин-чувствительных волокон полностью не идентифицируется ни с одной из популяций нейронов, выделенных по морфологическим, физиологическим и нейрохимическим признакам. По сравнению с капсацин-чувствительными афферентами спинальной природы, которые в большинстве своем передают ноцицептивные сигналы, волокна вагуса более разнообразны по модальности. Среди чувствительных С-волокон вагуса значительную часть составляют механо- и хеморецепторы, функционирующие как афферентное звено большинства ваго-вагальных и ваго-симпатических рефлексов.

Отдельные компоненты действия капсацина имеют разную специфичность по отношению к немиелинизированным афферентам блуждающего нерва. Острый возбуждающий эффект наименее селективен. Кроме усиления проводимости через катионные каналы, связанные с ваниллоидными рецепторами, лиофильный капсацин напрямую действует на клеточные мембранны, в том числе на Na^+/K^+ проводимость.

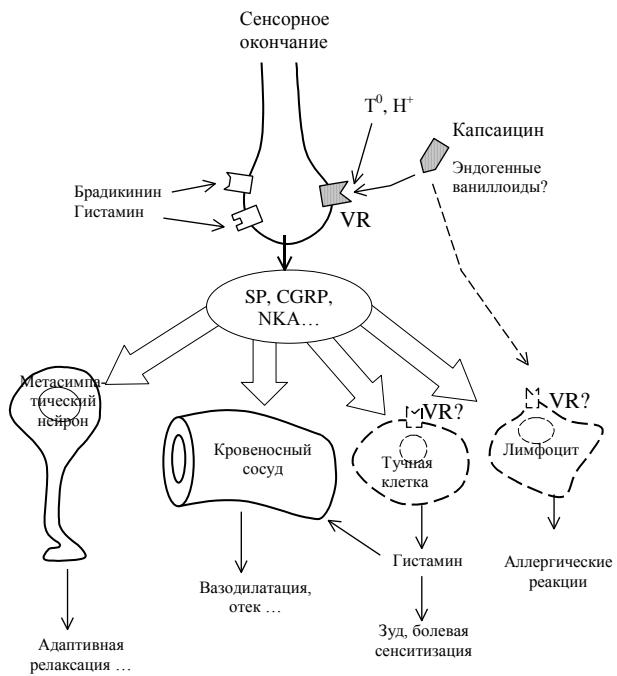


Рис. 1. Схематическая иллюстрация участия капсаицин-чувствительных первичных афферентов в регуляции висцеральных функций и в реакции нейрогенного воспаления.

Действие капсаицина (ваниллоидов) направлено на особый тип ваниллоидных рецепторов (VR), присутствующих преимущественно мемbrane C-афферентов. Брадикинин и гистамин, рецепторы к которым соседствуют с VR, способны потенцировать реакции на ваниллоиды. Локальное согревание и увеличение кислотности повышает возбудимость VR. Экзогенная и эндогенная стимуляция VR части C-афферентов вагуса (10-30%) вызывает экзоцитоз из их окончаний нейропептидов: субстанции П (SP), кальцитонин ген-родственного пептида (CGRP), нейрокинина А (NKA) и др. Перечисленные нейропептиды главным образом влияют на локальное кровообращение. Они способны также модулировать активность метасимпатических нейронов. Действие нейропептидов может осуществляться через тучные клетки и лимфоциты. Отдельные наблюдения позволяют предположить присутствие на них VR.

Таким образом, острое возбуждение захватывает не только чувствительные А- и С-волокна вагуса, но и преганглионарные парасимпатические волокна. Не стоит оставлять без внимания и возможные ненервные эффекты ваниллоидов на тучные клетки, глию и лимфоциты. Несмотря на свою мощность, неселективный компонент действия капсаицина, тем не менее, дифференцируется от селективного эффекта. Он не подвержен десенситизации при повторном введении лиганда и не сопровождается деструктивными изменениями в нервных волокнах и телах нейронов. Десенситизация и нейротоксический эффект наиболее избирательны по отношению к немиелинизированным С-афферентам.

Ряд прямых и косвенных данных о биологических эффектах, возникающих при действии разнотипных ваниллоидов на первичные афференты, и об особенностях гибридизации мРНК ваниллоидных рецепторов в разных нервных структурах, позволили предположить существование нескольких подтипов этих рецепторов [165, 166]. Недавно получены доказательства того, что афференты вагуса и их тела в узловатом ганглии обладают собственным подтипов ваниллоидных рецепторов [69], аминокислотная последовательность которых лишь частично совпадает с VR₁ спинальных ганглиев [37]. Кроме того, чувствительность к капсаицину у афферентов вагуса в отличие от спинальных ганглиев и тройничного узла регулируется мозговым нейротрофическим фактором [190, 192].

Особенностью последних лет изучения капсаицин-чувствительных первичных афферентов стали первые сведения о естественных путях активации ваниллоидных рецепторов. Сравнительно простые физические и химические факторы, такие как нагревание, уменьшение рН, а также свободные радикалы кислорода, взаимодействуя с рецептором, потенцируют их чувствительность к капсаицину [37, 156, 185]. Эти данные отчасти позволяют судить о возможной физиологической роли ваниллоидных рецепторов как одного из мест интеграции химических и физических составляющих болевых стимулов (см. рисунок). Кроме того, выявлен первый эндогенный лиганд ваниллоидного рецептора - каннабиноид анандамид [¹⁵⁹]. Исследование роли физических и химических факторов в модуляции активности капсаицин-чувствительных афферентов вагуса, за исключением одной работы [156], практически еще не начиналось.

Капсаицин является наиболее эффективным инструментом для тестирования локальной “эффекторной функции” первичных афферентов вагуса. Антидромная стимуляция капсаицин-чувствительных афферентов сопровождается выделением нейропептидов (субстанции Р, CGRP, нейрокинина А), вызывающих нейрогенное воспаление и мышечные реакции в верхних дыхательных путях и в пищеводе (см. рисунок). В сердце и абдоминальных органах локальная “эффекторная функция” первичных афферентов вагуса практически не выражена, что соответствует неравномерному распределению нейропептидов в стволе вагуса с преобладанием в ветвях шейного отдела. Характерной особенностью локальных эффектов капсаицин-чувствительных афферентов вагуса является то, что действие выделяемых ими нейропептидов во многих случаях опосредуется метасимпатическими нейронами [¹⁹].

Работа выполнена при поддержке РФФИ (гранты № 99-04-49492 и № 99-04-49954).

ЛИТЕРАТУРА.

1. Багаев В.А., Ноздрачев А.Д., Пантелейев С.С. Ваго-вагальная рефлекторная дуга. СПб. Изд-во СПбГУ. 204с. 1998.
2. Воробьева Н.Ф., Князев Г.Г. Лазарев В.А., Спирионов В.К. Структурные изменения тканей белых крыс после введения капсаицина. Морфология. 111:59-63. 1997.
3. Золотарев В.А., Хропычева Р.П. Участие капсаицин-чувствительных С-волокон абдоминального блуждающего нерва в регуляции секреции кислоты, пепсиногена и бикарбонатов в желудке наркотизированных крыс. Механизмы функционирования висцеральных систем. СПб. 143-144. 1999
4. (Кульчицкий С.В., Азеф О.А., Гурин А.В., Кульчицкий В.А.) Koulchitsky S.V., Azev O.A., Gourine A.V., Koulchitsky V.A. Capsaicin-sensitive area in the ventral surface of the rat medulla. Neurosci. Lett. 182:129-132. 1994.
5. Ноздрачев А.Д. Аксон-рефлекс. Новые представления в старой области. Физиол. Журн. им. И.М.Сеченова. 81:135-142. 1995.
6. Ноздрачев А.Д. Физиология вегетативной нервной системы. Л. Медицина. 295 с. 1983.
7. Ноздрачев А.Д., Чернышева М.П. Висцеральные рефлексы. Л. Изд-во ЛГУ. 166с. 1989.
8. Ноздрачев А.Д., Янцева А.В. Автономная передача. СПб. Изд-во СПбГУ.282с. 1995.
9. (Хропычева , Р.П., Золотарев, В.А.) Hropycheva R.P., Zolotarev V.A. Gastric reflex secretion depending on frequency and pattern of vagus afferents stimulation. 33 IUPS Congress Abstracts. P069.06. 1997.
10. Acs G., Blumberg P.M. [³H]Resiniferatoxin binding to pig dorsal horn membranes displays positive cooperativity. Life Sci. 55: 337-346. 1994.
11. Acs G., Palkovits M., Blumberg P.M. Comparison of [³H]resiniferatoxin binding by the vanilloid (capsaicin) receptor in dorsal root ganglia, spinal cord, dorsal vagal complex, sciatic and vagal nerve, and urinary bladder in the rat. Life Sci. 55: 1017-1026. 1994.
12. Acs G., Palkovits M., Blumberg P.M. Specific binding of [³H]resiniferatoxin by human and rat preoptic area, locus ceruleus, medial hypothalamus, reticular formation and ventral thalamus membrane preparations. Life Sci. 59:1899-1908. 1996.

13. Agostoni E., Chinnock J.E., Daly M.D., Murray J.G. Functional and histological study studies of the vagus nerve and its branches to the heart, lungs and abdominal viscera in the cat. *J.Physiol.* 135: 182-205. 1957.
14. Amann R. Desensitization of capsaicin-evoked neuropeptide release – influence of Ca^{2+} and temperature. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 342: 671-676. 1990.
15. Amann R., Maggi C.A. Ruthenium red as a capsaicin antagonist. *Life Sci.* 49: 849-856. 1991.
16. Arakawa T., Uno H., Fukuda T., Higuchi K., Kobayashi K., Kuroki T. New aspects of gastric adaptive relaxation, reflex after food intake for more food: involvement of capsaicin-sensitive sensory nerves and nitric oxide. *J. Smooth Muscle Res.* 33:81-88. 1997.
17. Arvidsson J., Ygge J. A quantitative study of the effects of neonatal capsaicin treatment of subsequent peripheral nerve transection in the adult rat. *Brain Res.* 397: 130-136. 1986.
18. Baraniwski R., Lynn B., Pini A. The effects of locally applied capsaicin on conduction in coetaneous nerves of four mammalian species. *Br. J. Pharmacol.* 89: 267-276. 1986.
19. Bartho L., Lenard J.R., Patacini R., Halmai V., Wilhelm M., Holzer P., Maggi C.A. Tachykinin receptors are involved in the 'local efferent' motor response to capsaicin in the guinea-pig small intestine and oesophagus. *Neuroscience.* 90: 221-228. 1999.
20. Berthoud H.R., Kressel M., Raybould H.E., Neuhuber W.L. Vagal sensors in the rat duodenal mucosa: distribution and structure as revealed by *in vivo* Dil- tracing. *Anat. Embryol.* 191: 203-212. 1995.
21. Berthoud H.R., Powley T.L. Vagal afferent innervation of the rat fundic stomach: morphological characterization of the gastric tension receptor. *J. Comp. Neurol.* 319: 261-272. 1992.
22. Berthoud H.R., Patterson L.M., Neumann F., Neuhuber W.L. Distribution and structure of vagal afferent intraganglionic laminar endings (IGLEs) in the rat gastrointestinal tract. *Anat. Embryol.* 195: 183-191. 1997.
23. Berthoud H.R., Patterson L.M., Willing A.E., Mueller K., Neuhuber W.L. Capsaicin- resistant vagal afferent fibers in the rat gastrointestinal tract: anatomical identification and functional integrity. *Brain Res.* 746:195-206. 1997.
24. Bevan S., Hothi S., Hughes G., James I.F., Rang H.P., Shah K., Walpole C.S.J., Yeats J.C. Capsazepine: a competitive antagonist of the sensory neurone exciting capsaicin. *Br. J. Pharmacol.* 107: 544-552. 1992.
25. Bevan S., J. Szolcsanyi. Sensory neurone-specific actions of capsaicin-mechanisms and applications. *Trends Pharmacol. Sci.* 11: 330-333. 1990.
26. Bevan S.J., James I.F., Rang H.P., Winter J., Wood J.N. The mechanism of action of capsaicin- a sensory neurotoxin. In: *Neurotoxins and Their Pharmacological Implications*. Ed. by P. Jenner. 261-277. Raven Press. New York. 1987.
27. Biro T., Brodie C., Modarres S., Lewin N.E., Acs G., Acs P., Paus R., Blumberg P.M. Characterization of functional vanilloid receptors expressed by mast cells. *Blood.* 91:1332-1340. 1998a.
28. Biro T., Brodie C., Modarres S., Lewin N.E., Acs P., Blumberg P.M. Specific vanilloid receptors in C6 rat glioma cells. *Mol. Brain. Res.* 56:89-98. 1998b.
29. Blackshaw L.A., Page A.J., Partosederarso E.R. Acute effects of capsaicin on gastrointestinal vagal afferents. *Neuroscience.* 96: 407-416. 2000.
30. Bleakman D., Brorson J.R., Miller R.J. The effect of capsaicin on voltage-gated calcium currents and calcium signals in cultured dorsal root ganglion cells. *Br. J. Pharmacol.* 101:423-431. 1990.
31. Boni P., Ballati L., Evangelista S. Tachykinin NK1 and NK2 receptors mediate the non-cholinergic bronchospastic response to capsaicin and vagal stimulation in guinea-pigs. *J. Auton. Pharmacol.* 15: 49-54. 1995.
32. Brugge F., Evans R.L., Hawkins N.S. Effects of N-methyl-D-aspartate antagonists and spantide on spinal reflexes and responses to substance P and capsaicin in isolated spinal cord preparations from mouse and rat. *Neurosci.* 36: 611-622. 1990.
33. Buck S.H., Burks T.F. The neuropharmacology of capsaicin: A review of some recent observations. *Pharmacol. Rev.* 38: 179-226.1986.
34. Burnstock G. Co-transmission. *Arch.Int. Pharmacodyn.* 304: 7-33. 1990.
35. Canning B.J., Undem B.J. Evidence that antidromically stimulated vagal afferents activate inhibitory neurones innervating guinea-pig trachealis. *J Physiol (Lond).* 480:613-25. 1994.
36. Carobi C. A quantitative investigation of the effects of neonatal capsaicin treatment on vagal afferent neurons in the rat. *Cell Tissue Res.* 283: 305-11. 1996.
37. Caterina M.J., M.A. Schumacher, M. Tominaga, T.A. Rosen, J.D. Levine, D. Julius. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 389: 816-824. 1997.

38. Chiba T., Masuko S., Kawano H. Correlation of mitochondrial swelling after capsaicin treatment and substance P and somatostatin immunoreactivity in small neurons of dorsal root ganglion in the rat. *Neurosci. Lett.* 64: 311-316. 1986.
39. Clapham D.E. TRP is cracked, but is CRAC TRP? *Neuron.* 16:1069-1072. 1996.
40. Clozel J.P., Pisarri T.E., Coleridge H.M., Coleridge, J.C. Reflex coronary vasodilatation evoked by chemical stimulation of cardiac afferent vagal C fibres in dogs. *J. Physiol. (Lond.)* 428: 215-32. 1990.
41. Cochereau C., Sanchez D., Creppy E.E. Tyrosine prevents capsaicin-induced protein synthesis inhibition in cultured cells. *Toxicology.* 117: 133-139. 1997.
42. Coleridge J.C.G., Coleridge H.M. Afferent vagal C fibre innervation of the lung and airways and its functional significance. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 99: 1-110. 1984.
43. Costa M., Furness J.B., Lewellyn-Smith I.J. Histochemistry of the enteric nervous system. In: *Physiology of Gastrointestinal Tract.* 2 edn . Eds Johnson L.R., Christensen J., Jackson M.J., Jackson E.D. and Walsh J.N. New York. 1-40. 1987.
44. Dickenson A., Hughes C., Rueff A., Dray A. A spinal mechanism of action is involved in the antinociception produced by capsaicin analogue N19550 (olvanil). *Pain.* 43: 353-362. 1990.
45. DiMarzo V., Bisogno T., Melck D., Ross R., Brockie H., Stevenson L., Pertwee R.C., DePetrocellis L. Interaction between synthetic vanilloids and endogenous cannabinoid systems. *FEBS Lett.* 436: 449-454. 1998.
46. Docherty R.J., Robertson B., Bevan S. Capsaicin causes prolonged inhibition of voltage-activated calcium currents in adult rat dorsal root ganglion neurons in culture. *Neuroscience.* 40: 513-521. 1991.
47. Docherty R.J., Yeats J.C., Piper A.S. Capsazepine block of voltage-gated calcium channels in adult rat dorsal root ganglion neurones in culture. *Br. J. Pharmacol.* 122:1461-1467. 1997.
48. Dray A., Bettaney J., Försteres P. Action of capsaicin on peripheral nociceptors of the neonatal rat spinal cord *in vitro*: dependence on extracellular ions and independence of second messengers. *Br. J. Pharmacol.* 101: 727-733. 1990.
49. Dray A., Bettaney J., Reuff C., Walpole C.S.J., Wrigglesworth R. NE-19550 and NE21610, antinociceptive capsaicin analogues: Studies on nociceptive fibers of the neonatal rat tail *in vitro*. *Eur. J. Pharmacol.* 181: 289-293. 1990.
50. Dray A., Fores C.A., Burgess G.M. Ruthenium red blocks the capsaicin-induced increase in intracellular calcium and activation of membrane currents in sensory neurones as well as activation of peripheral nociceptors *in vitro*. *Neurosci. Lett.* 110: 52-59. 1990.
51. Dray A., Hankins M.W., Yeats J.C. Desensitization and capsaicin- induced release of substance P-like immunoreactivity from guinea-pig urethra *in vivo*. *Neurosci.* 31 : 479-483. 1989.
52. Erdelyi L., Such G., Jancso G. Intracellular and voltage clamp studies of capsaicin induced effects on sensory neuron model. *Acta Physiol. Hung.* 69: 481-492. 1987.
53. Fandriks L., Delbro D. Neural stimulation of gastric bicarbonate secretion in the cat. An involvement of vagal axon- reflexes and substance P? *Acta Physiol. Scand.* 118: 301-304. 1983.
54. Feigin A.M., Aronov E.V., Bryant B.P., Teeter J.H., Brand J.G. Capsaicin and its analogs induce ion channels in planner lipid bilayers. *Neuroreport.* 6: 2134-2136. 1995.
55. Franco-Cereceda A., Kallner G., Lundberg J.M. Capsazepine- sensitive release of calcitonin gene-related peptide from C- fiber afferents in the guinea-pig heart by low pH and lactic acid. *Eur. J. Pharmacol.* 238: 311-316. 1993.
56. Gamse, R. Capsaicin and nociception in the rat and mouse. Possible role of substance P. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 320: 205-216. 1982.
57. Gamse R., Leeman S.E., Holzer P., Lembeck F. Differential effects of capsaicin on the content of somatostatin, substance P, and neuropeptides in the nervous system of the rat. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 317: 140-148. 1981.
58. Germonpre P.R., Joos G.F., Pauwels R.A. Characterization of the neurogenic plasma extravasation in the airways. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 329: 185-203. 1995.
59. Gibson S.J., McGregor G., Bloom S.R., Polak J.M., Wall P.D. Local application of capsaicin to one sciatic nerve of the adult rat induces a marked depletion in the peptide content of the lumbar dorsal horn. *Neurosci.* 7: 3153-3162. 1982.
60. Godfraind J.M., Jessell T.M., Kelly J.S., McBurney R.N., Mudge A.V., Yamamoto M. Capsaicin prolongs action potential duration in cultured sensory neurones. *J.Physiol.* 312:32-33. 1981.
61. Green T., Dockray G.J. Calcitonin gene-related peptide and substance P in afferents of upper gastrointestinal tract in the rat. *Neurosci. Lett.* 76: 151-156. 1987.

62. Guo A., Vulchanova L., Wang J., Li X., Erde R. Immunocytochemical localization of the vanilloid receptor 1 (VR1): Relationship to neuropeptides, the P2X₃ purinoceptor and IB4 binding sites. *Europ. J. Neurosci.* 11: 946-958. 1999.
63. Handwerker H.O., Holzer- Petsche U., Heym C., Welk E. C-fibre functions after topical application of capsaicin to peripheral nerve and after neonatal capsaicin treatment. In: *Antidromic Vasodilatation and Neurogenic Inflammation*. Ed. L.A. Chahl, J. Szolcsanyi, Lembeck F. 57-78, Akademiai Kiado. Budapest. 1984.
64. Hardie R.C., Minke B. Novel Ca²⁺ channels underlying transduction in *Drosophila* photoreceptors: implications for phosphoinositide-mediated Ca²⁺ mobilization. *Trends Neurosci.* 16:371-376. 1993.
65. Harmar A., Schofield J.G., Keen P. Substance P biosynthesis in dorsal root ganglia: an immunohistochemical study of [³⁵S]methionine and [³H]prolin incorporation in vitro. *Neuroscience*. 6: 1917-1922. 1981.
66. Hayes A.G., Hawcock A.B., Hill R.G. The depolarizing action of capsaicin on rat isolated sciatic nerve. *Life Sci.* 35: 1561-1568. 1984.
67. Hayes A.G., Oxford A., Reynolds M., Shingler A.H., Skingle M., Smith C., Tyers M.B. The effects of series of capsaicin analogues on nociception and body temperature in the rat. *Life Sci.* 34: 1241-1248. 1984.
68. He X., Schepelmann K., Schaible H.G., Schmidt R.F. Capsaicin inhibits responses of fine afferents from the knee joint of the cat to mechanical and chemical stimuli. *Brain Res.* 530: 147-150. 1990.
69. Helliwell R.J.A., McLatchie L.M., Clarke M., Winter J., Bevan S., McIntyre P. Capsaicin sensitivity is associated with the expression of the vanilloid (capsaicin) receptor (VR₁) mRNA in adult rat sensory ganglia. *Neurosci. Lett.* 250: 177-180. 1998.
70. Herdegen T., Fiallos-Estrada C.E., Bravo R., Zimmermann M. Colocalization and covariation of c-Jun transcription factor with galanin in primary afferent neurons and with CGRP in spinal motoneurones following transection of rat sciatic nerve. *Mol. Brain Res.* 17: 147-154. 1993.
71. Hogaboam C.M., Wallace J.L. Inhibition of platted aggregation by capsaicin. An effect unrelated to action on sensory afferent neurons. *Eur. J. Pharmacol.* 202: 129-131. 1991.
72. Hökfelt T., Zhang Z., Weisenfeld-Hallin Z. Messenger plasticity in primary sensory neurons following axotomy and its functional implications. *Trends Neurosci.* 17: 22-30. 1994.
73. Holzer P. Capsaicin: cellular targets, mechanism of action, and selectivity for thin sensory neurons. *Pharmacol. Rev.* 43:143-201. 1991.
74. Holzer P. Local effector function of capsaicin- sensitive sensory nerve endings: involvement of tachykinins, calcitonin- gen related peptide and other neuropeptides. *Neuroscience*. 24: 739-768. 1988.
75. Holzer P. Neural emergency system in the stomach. *Gastroenterol.* 114: 823-839. 1998.
76. Holzer P. Neural injury, repair, and adaptation in the GI Tract. II The elusive action of capsaicin on the vagus nerve. *Am. J. Physiol.* 275: G8-G13. 1998.
77. Holzer P. Peptidergic sensory neurons in the control of vascular functions: mechanisms and significance in the cutaneous and splanchnic vascular beds. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 121:50-146. 1992.
78. Holzer P., Maggi C.A. Dissociation of dorsal root ganglion neurons into afferent and efferent-like neurons. *Neuroscience*. 86: 389-398. 1998.
79. Hoyes A.D., Barber P., Jagessar H. Effect of capsaicin on the intraperitoneal axons of the rat trachea. *Neurosci. Lett.* 26:329-334. 1981.
80. Hwang T., Huang H.T., Tsao C.F. Thoracic vagus section distal to the recurrent laryngeal nerve reduces substance P-immunoreactive innervation in the rat bronchial tree. *Anat Embryol (Berl).* 200:153-60. 1999.
81. Ikeda H., Tokita Y., Suda H. Capsaicin-sensitive A delta fibers in cat tooth pulp. *J. Dent. Res.* 76: 1341-1349. 1997.
82. Jancso G. Pathobiological reactions of C- fibre primary sensory neurones to peripheral nerve injury. *Exp. Physiol.* 77: 405-431. 1992.
83. Jancso G., Kiraly E., Joo F., Sich G., Nagy A. Selective degeneration by capsaicin of subpopulation of primary sensory neurons in adult rat. *Neurosci. Lett.* 59: 209-214. 1985.
84. Jancso G., Lawson S.N. Transganglionic degeneration of capsaicin sensitive C- fiber primary afferent terminals. *Neurosci.* 39: 501-511. 1990.
85. Jancso G., Maggi C.A. Distribution of capsaicin- sensitive urinary bladder afferents in the rat spinal cord. *Brain Res.* 418:371-376. 1987.
86. Jancso G., Such G. Effects of capsaicin applied perineurally to the vagus nerve on cardiovascular and respiratory functions in the cat. *J. Physiol. (Lond.)* 341: 359-370. 1983.

87. Jancso N. Desensitization with capsaicin and related acilamides as a tool for studying the function of pain receptors. In: *Pharmacology of Pain*. Eds. K. Linn, D. Armstrong, E.D.Pardo. Pergamon. Oxford UK. 33-55. 1968.
88. Jancso N. Specherung Stoffanreicherung im Retikuloendothel und in der Niere. Academiai Kiado. Budapest. 1955.
89. Jenkins R., Hunt S.P. Long- term increase in the levels of c-jun mRNA and Jun protein- like immunoreactivity in motor and sensory neurons following axon damage. *Neurosci. Lett.* 129: 107-110. 1991.
90. Jordan D., Spyer K.M. Brainstem integration of cardiovascular and pulmonary afferent activity. *Progress in Brain Research*. Ed. Cervero, F., Morrison, J.F.B. 67: 295 - 314. New York. Elsevier Science Publishers.1986.
91. Ju G., Hokfelt T., Frey P., Rehfeld J.F., Dockray G.J. Does cholecystokinin- like immunoreactivity in rat primary sensory neurons represent calcitonin gen- related peptide? *Neurosci. Lett.* 68:305-310. 1986.
92. Jung J., Hwang S.W., Kwak J., Lee S.Y., Kang C.J., Kim W.B., Kim D., Oh U. Capsaicin binds to the intracellular domain of the capsaicin- activated ion channel. *J.Neurosci.* 19: 529-538. 1999.
93. Kalia M., Messulam M.M. Brain stem projections of sensory and motor components of the vagus complex in the cat: II. Laryngeal, tracheobronchial, pulmonary, cardiac and gastrointestinal branches. *J. Comp. Neurol.* 191, 467 - 508. 1980.
94. Kamakura K., Ishiura S., Sugita H., Toyokura Y. Identification of Ca^{2+} - activated neural protease in the peripheral nerve and its effect on neurofilament degeneration. *J. Neurochem.* 40: 908-913. 1983.
95. Kaneko H., Kaunitz J., Tache Y. Vagal mechanisms underlying gastric protection induced by chemical activation of raphe pallidus in rats. *Am. J. Physiol.* 275:G1056-62. 1998.
96. Kaneko M., Beamish R.E., Dhalla N.S. Depression of heart sarcolemmal Ca^{2+} pump activity by oxigen free radicals. *Am. J. Physiol.* 256:H368-H374. 1989.
97. Katz D.M., Karten H.J. Substance P in vagal sensory ganglia: localization in cell bodies and pericellular arborizations. *J. Comp. Neurol.* 193: 549-564. 1980.
98. Kaufman M.P., Imamoto G.A., Longhurst J.S., Mitchell J.H. Effects of capsaicin and bradykinin on afferent fibers with endings in skeletal muscle. *Circ. Res.* 50: 133-139. 1982.
99. Kerr K.P., Mitchelson F., Coupar I.M. Vagal nerve stimulation of the guinea-pig oesophagus. *Acta Physiol. Scand.* 154: 213-220. 1995.
100. Kiraly A., Suto G., Livingston E.H., Guth P.H., St. Pierre S., Tache Y. Central vagal activation by TRH induces gastric hyperemia: role of CGRP in capsaicin- sensitive afferents in rats. *Am. J. Physiol.* 267:G1041-G1049. 1994.
101. Kowalski M.L., Didier A., Lundgren J.D., Igarashi Y., Kaliner M.A. Role of sensory innervation and mast cells in neurogenic plasma protein exudation into the airway lumen. *Respirology*. 2:267-74. 1997.
102. Kress M., Reeh P., Vyklicky L. Low pH facilitates capsaicin responses in isolated sensory neurons of the rat. *Neurosci. Lett.* 211:5-8. 1996.
103. Lai J-P., Douglas S.D., Ho W-Z. Human lymphocytes express substance P and its receptor. *J.Neuroimmunol.* 86:80-86. 1998.
104. LaMotte R.H., Simone D.A., Baumann T.K., Shain C.N., Alreja M. Hypothesis for novel classes of chemoreceptors mediating chemogenic pain and itch. In: *Pain Research and Clinical Management*. Eds. R. Dubner, G.F. Gebhart, and M.R. Bond. 529-535. Elsevier. Amsterdam. 1988.
105. Lang E., Novak A., Reeh P.W., Handwerker H.O. Chemosensitivity of fine afferents from rat skin in vitro. *J. Neurophysiol.* 63: 887-901. 1990.
106. Lei Y.H., Barnes P.J., Rogers D.F. Involvement of hydroxyl radicals in neurogenic airway plasma exudation and bronchoconstriction in guinea-pigs in vivo. *Br. J. Pharmacol.* 117: 449-454. 1996.
107. Liu L., Lo Y-C, Chen I-J, Simon S.A. The responses of rat trigeminal ganglion neurons to capsaicin and two nonpungent vanilloid receptor agonists, olvanil and gliceril nonamide. *J. Neurosci.* 17:4101-4111. 1997.
108. Liu L., Simon S.A. A rapid capsaicin- activated current in rat trigeminal ganglion neurons. *Proc. Natl. Acad.Sci.USA.* 91:738-741. 1994.
109. Liu L., Simon S.A. Capsaicin- induced currents with direct desensitization and Ca^{2+} dependence in rat trigeminal ganglion cells. *J. Neurophysiol.* 75: 1503-1514. 1996.
110. Liu L., Simon S.A. Capsazepine, a vanilloid receptor antagonist, inhibits nicotinic acetylcholine receptors in rat trigeminal ganglia. *Neurosci. Lett.* 228: 29-32. 1997.

111. Liu L., Simon S.A. The influence of removing extracellular Ca^{2+} in the tachyphylaxis responses to capsaicin, zingerone and olvanil in rat trigeminal ganglion neurons. *Brain Res.* 809: 246-262. 1998.
112. Lloyd K.C.K., Holzer H.H., Zittel T.T., Raybould H.E. Duodenal lipid inhibits gastric acid secretion by vagal, capsaicin sensitive afferent pathways in rats. *Am. J. Physiol.* 264:G659-G663. 1993.
113. Longhurst J.S., Kaufman M.P., Ordway G.A., Musch T.I. Effects of bradykinin and capsaicin on endings of afferent fibres from abdominal visceral organs. *Am. J. Physiol.* 247: R552-R559. 1984.
114. Loomis C.W., Yao D., Bieger D. Characterization of an esophagocardiovascular reflex in the rat. *Am. J. Physiol.* 272:R1783-91. 1997.
115. Lou Y-P, Franco- Cereceda A., Lundberg J.M. Different ion channel mechanisms between low concentrations of capsaicin and high concentrations of capsaicin and nicotine regarding peptide release from pulmonary afferents. *Acta Physiol. Scand.* 146: 119-127. 1992.
116. Lu Y.X., Owyang C. Duodenal acid-induced gastric relaxation is mediated by multiple pathways. *Am. J. Physiol.* 276:G1501-1506. 1999.
117. Lundberg J.M. Capsaicin- sensitive sensory nerves in the airways- implications for protective reflexes and disease. In: Capsaicin in the study of pain. Ed. Wood, J.N. Academic press. San Diego. 219-238. 1993.
118. Lundberg J.M. Pharmacology of cotransmission in the autonomic nervous system: Integrative aspects on amines, neuropeptides, adenosine triphosphate, amino acids, and nitric oxide. *Pharmacol. Rev.* 48: 113-177. 1996.
119. Lynn B., Carpenter S.E., Pini A. Capsaicin and cutaneous afferents. In: Antidromic Vasodilatation and Neurogenic Inflammation, Ed. A. Chahl, J. Szolcsanyi, Lembeck F. 83-92. Akademiai Kiado. Budapest. 1984.
120. Lynn B., Pini A., Baranowski R. Injury of somatosensory afferents by capsaicin: selectivity and failure to regenerate. In: Effects of injury on trigeminal and spinal somatosensory systems. Eds. L.M. Pubols, B. Sessle. 115-124. Alan R. Liss. New York. 1987.
121. MacLean D.B., Wheeler F., Hayes L. Basal and stimulated release of substance P from dissociated cultures of vagal sensory neurons. *Brain Res.* 519: 308-314. 1990.
122. Maggi C.A., Meli A. The sensory-efferent function of capsaicin-sensitive sensory neurons. *Gen. Pharmacol.* 19:1-43. 1988
123. Maggi, C.A. Tachykinins and calcitonin- gene related peptide (CGRP) as co- transmitters released from peripheral endings of sensory nerves. *Progr. Neurobiol.* 45:1-98. 1995.
124. Maggi C.A., Patacchini R., Giuliani S., Santicioli P., Meli A. Evidence for two independent modes of activation of the "efferent" function of capsaicin- sensitive nerves. *Eur. J. Pharmacol.* 156: 367-373. 1988.
125. Maggi C.A., Patacchini R., Quartara L., Rivero P., Santicioli P. Tachykinin receptors in the guinea-pig isolated bronchi. *Eur. J. Pharmacol.* 197: 167-175. 1991.
126. Marsh S.J., C.E. Stansfield, D.A. Brown, R. Davey, D. McCarthy. The mechanism of action of capsaicin on sensory C-type neurons and their axons in vitro. *J. Neurosci.* 23: 275-290. 1987.
127. Martling C.R. Sensory nerves containing tachykinins and CGRP in the lower airways. Functional implication for bronchoconstriction, vasodilatation and protein extravasation. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 563:1-57. 1987.
128. Martling, C.R. Sensory nerves containing tachykinins and CGRP in the lower airways. Functional implications for bronchoconstriction, vasodilatation and protein extravasation. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 563:1-57. 1987.
129. McDougal D.B., Yuan M.J.C., Johnson E.M. Effect of capsaicin upon fluoride sensitive acid phosphatases in selected ganglia and spinal cord and upon neuronal size and number in dorsal root ganglion. *Brain Res.* 331: 63-70. 1985.
130. McMahon S., Koltzenburg M. The changing role of primary afferent neurones in pain. *Pain.* 43:269-272. 1990.
131. Meddings J.B., Hoagboam C.M., Tran K., Reinolds J.R., Wallace J.L. Capsaicin effects on non-neuronal plasma membrane. *Biochem. Biophys. Acta.* 1070: 43-53. 1991.
132. Meyer R.A., Campbell J.N., Raja S.N. Peripheral neural mechanisms of nociception. In: Textbook of Pain. Eds. Wall, P.D., Melzack, R. 13-43. Churchill Livingstone. London. 1994.
133. Michael G.J., Priestley J.V. Differential expression of the mRNA for the vanilloid receptor subtype 1 in cells of the adult rat dorsal root and nodose ganglia and its downregulation by axotomy. *J. Neurosci.* 19:1844-54. 1999.
134. Miller M.S., Buck S.H., Sipes I.G., Yamamura H.I., Burks T.F. Regulation of substance P by nerve growth factor. Disruption by capsaicin. *Brain Res.* 250: 193-196. 1982.

135. Moffatt J.D., Dumsday B., McLean J.R. Characterisation of non-adrenergic, non-cholinergic inhibitory responses of the isolated guinea-pig trachea: differences between pre- and post-ganglionic nerve stimulation. *British J. Pharmacol.* 128: 458-464. 1999.
136. Montell C., Rubin G.M. Molecular characterization of *Drosophila* trp locus. A putative integral membrane protein required for phototransduction. *Neuron.* 2:1313-1323. 1989.
137. Neuhuber W.L. Sensory vagal innervation of the rat esophagus and cardia: light and electron microscopic anterograde tracing study. *J.Auton. Nerv. Syst.* 20: 243-255. 1987.
138. Otten U., Lorez H.P., Businger F. Nerve growth factor antagonises the neurotoxic action of capsaicin on primary sensory neurones. *Nature.* 301:515-517. 1983.
139. Papka R.E., Urban L. Distribution, origin and sensitivity of capsaicin of primary afferent substance P-immunoreactive nerves in the heart. *Acta Physiol. Hung.* 69(3-4): 459-68. 1987.
140. Parlani M., Conte B., Goso C., Szallasi A., Manzini S. Capsaicin- induced relaxation in the isolated rat external urethral sphincter: Characterisation of the vanilloid receptor and mediation by CGRP. *Br. J. Pharmacol.* 110: 989-994. 1993.
141. Partosodarso E.R., Blackshaw L.A. Vagal efferent fibre responses to gastric and oesophageal mechanical and chemical stimuli in the ferret. *J. Auton. Nerv. Syst.* 66:169-178. 1997.
142. Petersen M., LaMotte R.H. Effects of protons on inward current evoked by capsaicin in isolated dorsal root ganglion cells. *Pain.* 54:37-42. 1993.
143. Petersen M., Pierau F.-K., Weirich M. The influence of capsaicin on membrane currents in dorsal root ganglion neurons of guinea- pig and chicken. *Pflug. Arch.* 409: 403-410. 1987.
144. Petsche U., Fleischer E., Lembeck F., Handwerker H.O. The effect of capsaicin application to a peripheral nerve on impulse conduction in functionally identified afferent nerve fibres. *Brain Res.* 265:233-240. 1983.
145. Pini A. Effects of capsaicin on conduction in a cutaneous nerve of the rat. *J. Physiol. (Lond.)* 338:60P-61P. 1983.
146. Pini A., Baranowski R., Lynn B. Long- term reduction in the number of C- fiber nociceptors following capsaicin treatment of a cutaneous nerve in adult rats. *Eur. J. Neurosci.* 2:89-97. 1990.
147. Pretchl J.C., Powley T.L. The fiber composition of the abdominal vagus of the rat. *Anat. Embriol.* 181: 101-115. 1990.
148. Rang H.P., Bevan S., Dray A. Nociceptive peripheral neurons: Cellular properties. In: *Textbook of pain*. Eds. Wall, P.D., Melzack, R. 57-78. Churchill Livingstone. Edinburgh. 1994.
149. Ricco M.M., Kummer W., Biglari B., Myers A.C., Undem B.J. Interganglionic segregation of distinct vagal afferent fibre phenotypes in guinea-pig airways. *J. Physiol. (Lond.)* 496:521-30 . 1996.
150. Ritter S., Dinh T.T. Capsaicin-induced degeneration in rat brain and retina. In: *Capsaicin in the study of pain*. Ed. Wood J.N. 105-138. Academic Press. San Diego. 1993.
151. Sandler A.D., Schlegel J.F., DeSautel M.G., Maher J.W. Neuroregulation of a chemosensitive afferent system in the canine distal esophagus. *J. Surg. Res.* 55(4):364-71. 1993.
152. Saperas E., Santos J., Malagelada J.R. Role of vagal and splanchnic capsaicin- sensitive afferents in enterogastric inhibition of acid secretion in rats. *Am. J. Physiol.* 268:G286-G291. 1995.
153. Sasamura T., Sasaki M., Tohda C., Kuraishi Y. Existence of capsaicin-sensitive glutameric terminals in rat hypothalamus. *Neuroreport.* 9: 2045-2048. 1998.
154. Schanne F.A.X., Kane A.B., Young E.E., Farber J.L. Calcium dependence of toxic cell death : a final common pathway. *Science.* 206: 700-702. 1979.
155. Schuligoi R., Jocic M., Heinemann A., Schoninkle E., Pabst M.A., Holzer P. Gastric acid-evoked c-fos messenger RNA expression in rat brainstem is signaled by capsaicin-resistant vagal afferents. *Gastroenterol.* 115:649-660. 1998.
156. Schultz H.D., Ustinova E.E. Capsaicin receptors mediate free radical-induced activation of cardiac afferent endings. *Cardiovasc. Res.* 38: 348-55. 1998.
157. Sharkey K.A., Oland L.D., Kirk D.R., Davison J.S. Capsaicin-sensitive vagal stimulation-induced gastric acid secretion in the rat: evidence for cholinergic vagal afferents. *Br. J. Pharmacol.* 103(4): 1997-2003 . 1991.
158. Shimomura Y., Kawada T., Suzuki M. Capsaicin and its analogs inhibit the activity of NADH-coenzyme Q oxidoreductase of the mitochondrial respiratory chain. *Arch. Biochem.Biophys.* 270: 573-577. 1989.
159. Smart D., Gunthorpe M.J., Jerman J.C., Nasir S., Gray J., Muir, A.I., Chambers J.K., Randall A.D., Davis J.B. The endogenous lipid anandamide is a full agonist at the human vanilloid receptor (hVR1) *British. Journ. of Pharm.* 129: 227 – 230. 2000.

160. Sternini C., Reeve J.R.Jr., Brecha N. Distribution and characterization of calcitonin gene-related peptide immunoreactivity in the digestive system of normal and capsaicin-treated rats. *Gastroenterology*. 93: 852-862 . 1987.
161. Such G., Jancso G. Axonal effects of capsaicin: an electrophysiological study. *Acta Physiol. Hung.* 67: 53-63. 1986.
162. Szallasi A., Nilsson S., Farkas- Szallasi T., Blumberg P.M., Hokfelt T., Lundberg J.M. Vanilloid (capsaicin) receptors in the rat: Distribution in the brain, regional differences in the spinal cord, axonal transport to the periphery, and depletion by systemic vanilloid treatment . *Brain Res.* 703:175-183. 1995.
163. Szallasi A., Biro T., Szabo T., Modarres S., Petersen M., Klusch A., Blumberg P.M., Krause J.E., Sternier O. A non- pungent triphenyl phenol of fungal origin, scutigeral, stimulates rat dorsal root ganglion neurons via interaction with vanilloid receptor. *Br. J. Pharmacol.* 126: 1351-1358. 1999.
164. Szallasi A., Blumberg P.M. Specific binding of resiniferatoxin, an ultrapotent capsaicin analog, by dorsal root ganglion membranes. *Brain Res.* 524:106-111. 1990.
165. Szallasi A., Blumberg P.M. Vanilloid (capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacol. Rev.* 51: 159-211. 1999.
166. Szallasi A., Blumberg P.M. Vanilloid: new insights enhance potential as therapeutic target. *Pain.* 68: 195-208. 1996.
167. Szallasi A., Goso C., Blumberg P.M., Manzini S. Competitive inhibition by capsazepine of [3H]-resiniferatoxin binding in central (spinal cord, dorsal root ganglia) and peripheral (urinary bladder, airways) vanilloid (capsaicin) receptors in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 267: 728-733. 1993.
168. Szallasi A., Goso C., Manzini S. Resiniferatoxin binding to vanilloid receptors in guinea pig and human airways. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 152; 59-63. 1995.
169. Szallasi A., Joo F., Blumberg P.M. Duration of desensitization and ultrastructural changes in dorsal root ganglia in rats treated with resiniferatoxin, an ultrapotent capsaicin analog. *Brain Res.* 503:68-72. 1989.
170. Szallasi A., Lewin N.E., Blumberg P.M. Identification of alpha1-acid glycoprotein (orosomucoid) as a major vanilloid-binding protein in serum. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 262:883-888. 1992.
171. Szallasi A., Lewin N.E., Blumberg P.M. Vanilloid (capsaicin) receptor in the rat: Positive cooperativity of resiniferatoxin binding and its modulation by reduction and oxidation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 266: 678-683. 1993.
172. Szebeni A., Juncso G., Wolleman M. Capsaicin receptor binding. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* 51:13. 1978.
173. Szolcsanyi J. Capsaicin- sensitive sensory nerve terminals with local and systemic efferent functions: Facts and scopes of an unorthodox neuroregulatory mechanism. In *Progress in Brain Research: The Polymodal Receptor- A Gateway to Pathological Pain*. Eds. Kumazawa, T. and Kruger. L. Elsevier. 343-359. 1996.
174. Szolcsanyi J. Capsaicin type pungent agents producing pyrexia. In: *Pyretics and Antipyretics. Handbook of Experimental Pharmacology*. Ed. A.S. Milton. Springer. Berlin. 60:437-478. 1982.
175. Szolcsanyi J. Capsaicin, irritation and desensitization. Neurophysiological basis and future perspectives. In: *Irritation, Chemical senses* Eds. B.G.Green, J.R.Masson, and M.R.Kare. Marcel Dekker. N.Y. and Basel. 2:141-168. 1989.
176. Szolcsanyi J., Anton F., Reeh P.W., Handwerker H.O. Selective excitation by capsaicin of mechano-heat sensitive nociceptors in the rat skin. *Brain Res.* 446: 262-268. 1988.
177. Szolcsanyi J., Jancso-Gabor A. Sensory effects of capsaicin congeners. II. Importance of chemical structure and pungency of pungent agents. *Drug Res.* 26: 33-37. 1976.
178. Szolcsanyi J., Jancso-Gabor A., Joo F. Functional and fine structural characteristics of the sensory neuron blocking effects of capsaicin. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 287:157-169. 1975.
179. Szolcsanyi J., Jancso-Gabor A. Sensory effects of capsaicin congeners. I. Relationship between chemical structure and pain-producing potency of pungent agents. *Drug Res.* 25:1877-1881. 1975.
180. Szolcsanyi J., Nemeth J., Oroszzi G., Helyes Z., Pinter E. Effect of capsaicin and resiniferatoxin on the release of sensory neuropeptides in the rat isolated trachea. *Br. J. Pharmacol.* 124:8P. 1998.
181. Szolcsanyi J., Szallasi A., Szallasi Z., Joo F., Blumberg P.M. Resiniferatoxin: an ultrapotent selective modulator of capsaicin- sensitive primary afferent neurons. *J. Pharm. Exp. Ther.* 255: 923-928. 1990.
182. Schulgoi R., Jovic M., Heinemann A., Schoninkale E., Pabst M.A., Holzer P. Gastric acid-evoked c-fos messenger RNA expression in rat brainstem is signaled by capsaicin- resistant vagal afferents. *Gastroenterol.* 115: 649-660. 1998.

183. Taylor D.C.M., Pierau Fr-K., Szolcsanyi J. Long- lasting inhibition of horseradish peroxidase (HRP) transport in sensory nerves induced by capsaicin pretreatment of the receptive field. *Brain Res.* 298: 45-49. 1984.
184. Theifin G., Raybould H.E., Leung F.W., Tache, Y., Guth, P.H. Capsaicin- sensitive afferent fibers contribute to gastric mucosal blood flow response to electrical vagal stimulation. *Am. J. Physiol.* 259: G1037-G1043. 1990.
185. Tominaga M., Caterina M.J., Malmberg A.B., Rosen T.A., Gilbert H., Skinner K., Raumann B.E., Basbaum A.I., Julius D. The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain- producing stimuli. *Neuron.* 21:531-543. 1998.
186. Waddel P.J., Lawson S.N. The C-fiber conduction block caused by capsaicin on rat vagus nerve in vitro. *Pain.* 39:237-242. 1989.
187. Walpole C.S.J., Bevan S., Blomfield G., Breckenridge R., James I.F., Ritchie T., Szallasi A., Winter J., Wigglesworth R. Similarities and differences in the structure-activity relationships of capsaicin and resiniferatoxin analogues. *J. Med. Chem.* 39: 2939-2952. 1996.
188. Welk E., Petsche U., Fleischer E., Handwerker H.O. Altered excitability of afferent C-fibres of the rat distal nerve site exposed to capsaicin. *Neurosci. Lett.* 38:245-250. 1983.
189. Wimalawansa S.J. The effects of neonatal capsaicin on plasma levels and tissue contents of CGRP. *Peptides* 14: 247-252. 1993.
190. Winter J. Brain derived neurotrophic factor, but not nerve growth factor, regulates capsaicin sensitivity of rat vagal ganglion neurones. *Neurosci. Lett.* 241: 21-24. 1998.
191. Winter J., Dray A., Wood J.N., Yeats J., Bevan S. Cellular mechanism of action of resiniferatoxin: a potent sensory neuron exitotoxin. *Brain Res.* 520: 131-140. 1990.
192. Winter J., Forbes C.A., Sternberg J., Lindsay R.M. Nerve growth factor (NGF) regulates adult rat cultured dorsal root ganglion neuron responses to the excitotoxin capsaicin. *Neuron.* 1:973-981. 1988.
193. Wood J.N., Cotte P.R., Minhas A., Mullaney I., McNeil M., Burgess G.M. Capsaicin- induced ion fluxes increase cyclic GMP but not cyclic AMP levels in rat sensory neurones in culture. *J. Neurosci.* 53:1203-1211. 1989.
194. Wood J.N., Winter J., James I.F., Rang H.P., Yeats J., Bevan S. Capsaicin- induced ion fluxes in dorsal root ganglion cell culture. *J. Neurosci.* 8:3208-3220. 1988.
195. Yamanaka K., Kigoshi S., Muramatsu I. Conduction block induced by capsaicin in crayfish giant axon. *Brain Res.* 300: 113-119. 1984.
196. Zeng H., Lauve A., Patterson L.M., Berthoud H.R. Limited excitatory local effector function of gastric vagal afferent intraganglionic terminals in rats. *Am. J. Physiol.* 273: G661-G669. 1997.
197. Zittel T.T., Lloyd K.C., Rothenhofer I., Wong H., Walsh J.H., Raybould H.E. Calcitonin gene-related peptide and spinal afferents partly mediate postoperative colonic ileus in the rat. *Surgery.* 123:518-27. 1998.