

В Республике Беларусь ежегодно очень большое внимание уделяется профилактике распространения ВИЧ-инфекции. Значимое место имеет область информирования граждан по теме ВИЧ/СПИДа и мотивирование населения к тестированию на вирус иммунодефицита человека.

Исходя из полученных результатов за исследуемый период (2015–2021 гг.), можно сделать вывод об увеличении общей заболеваемости ВИЧ-инфекцией, в тоже время наблюдается снижение первичной заболеваемости.

Лидирующую позицию среди путей передачи ВИЧ-инфекции занимают гетеросексуальные контакты. Наиболее редким является вертикальный путь передачи.

Среди заболевших ВИЧ-инфекцией устойчиво преобладают лица мужского пола.

Наблюдается снижение выявлений заболевших на 4 стадии ВИЧ-инфекции.

Таким образом, проблема распространения ВИЧ-инфекции остается актуальной.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Литусов, Н. В.* Вирус иммунодефицита человека / Иллюстрированное учебное пособие. – Екатеринбург: УГМУ, 2018. – 31с.

2. *Долгушин, И. И.* ВИЧ-инфекция этиология, патогенез, лабораторная диагностика / И. И. Долгушин, О. А. Гизингер, Ю. С. Шишкова [и др.]. // ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России. – Челябинск: ЮУГМУ, 2015. – 85 с.

3. *Земсков, А. М.* Эпидемиология и инфекционная иммунология: учебник / А. М. Земсков [и др.] ; под ред. А. М. Земскова. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2021. – 532 с.

4. *Быков, В. О., Безроднова, С. М.* Принципы диагностики вирусных инфекций: учебное пособие / В. О. Быков, С. М. Безроднова. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2023. – 399 с.

СРЕДОВЫЕ ЭФФЕКТОРЫ НОЦИЦЕПТИВНОЙ СИСТЕМЫ ENVIRONMENTAL EFFECTORS OF THE NOCICEPTIVE SYSTEM

**С. Н. Белугин^{1,2}, А. Н. Батян^{1,2}, А. Н. Акопян³
S. N. Belugin^{1,2}, A. N. Batian^{1,2}, A. N. Akopian³**

¹*Белорусский государственный университет, БГУ, г. Минск, Республика Беларусь*

²*Учреждение образования “Международный государственный экологический институт имени А.Д.Сахарова” Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А.Д.Сахарова БГУ, г.Минск, Республика Беларусь*

³*Университет Техаса Центр медицинских исследований в Сан Антонио, США
beluginsn@hotmail.com*

¹*Belarusian State University, BSU, Minsk, Republic of Belarus*

²*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus*

³*The University of Texas Health Science Center at San Antonio, USA*

Целью данного обзора является обоснование новой концепции “Средовых (Экологических) Эффекторов Ноцицептивной Системы” (СЭНС). Согласно нашей концепции, СЭНС – это широкий спектр эндогенных и экзогенных, природных и антропогенных химических агентов, оказывающих индуцирующее, и/или модифицирующее действие на болевую чувствительность и болевые реакции организма. Предполагается, что СЭНС являются важными этиологическими факторами многих экологозависимых заболеваний и, вместе с тем, СЭНС определяют практически всю болевую симптоматику экологозависимых состояний. Мишенью СЭНС являются мембранные ионные каналы с функциями белков-рецепторов – каналы кратковременного рецепторного потенциала, известные как TRP (Transient Receptor Potential) каналы. Понимание закономерностей молекулярных механизмов действия химических факторов окружающей среды на ноцицептивную систему важно для определения ключевых СЭНС в этиопатогенезе экологозависимых заболеваний и поиске эффективных анальгетиков.

The aim of this review is to combine modern knowledge about a vast number of environmental compounds and their pain-related effects into a concept of “Environmental (Ecological) Effectors of Nociceptive System” (EENS). The EENS are endogenous or/and exogenous substances, natural or anthropogenic chemicals, that interfere with nociception resulting in adverse effects on health. The EENS are of great interest in the context of pollution-related diseases. TRP (Transient Receptor Potential) channels are most likely the major targets for many EENS. A better understanding of the molecular interactions between environmental reactive compounds and TRP channel functions in the nociceptive system should help to determine critical EENS in many environmental diseases and help to develop potential analgesics.

Ключевые слова: загрязнители, агонисты, каналы кратковременного рецепторного потенциала (TRP), ноцицепция, экологозависимые заболевания.

Keywords: pollutants, agonists, TRP channels, nociception, environmental diseases.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2023-1-192-197>

Загрязнение окружающей среды создает условия острого и хронического действия загрязнителей на организм человека, вовлекая неизменно ноцицептивную систему. С загрязнителями, особенно имеющими раздражающие свойства, в бытовых и производственных условиях часто связано появление жалоб: головная боль, чувство жжения со стороны слизистых дыхательных путей, кожный зуд, гиперчувствительность, чувство боли на неболевой раздражитель (аллодиния), и др.

Ноцицептивные нейроны составляют значительную долю сенсорных нейронов, представленных в спинномозговых ганглиях, ганглиях блуждающего нерва и ганглиях тройничного нерва, образуя соматическую, висцеральную и тригеминальную системы ноцицептивной иннервации. Чувствительные свободные нервные окончания ноцицептивных нейронов реагируют на интенсивные и/или повреждающие болевые стимулы разной модальности. Болевая реакция при повреждении ткани обычно сопряжена с развитием воспалительной реакции, которая может быть и нейрогенной.

В ноцицептивных нейронах животных и человека идентифицированы характерные ионные каналы и рецепторы, обеспечивающие реакции на болевые стимулы. Основная популяция периферических ноцицептивных нейронов экспрессирует тетрадоксин-резистентные натриевые каналы Nav1.8 (sensory-neuron-specific tetrodotoxin-resistant sodium channel) [Akorian et al., 1999], а также катионные каналы кратковременного рецепторного потенциала TRP (Transient Receptor Potential) [Bamps et al., 2021]. В механизмах генерации боли и сопряженных с болью реакций фундаментальную роль играют TRP каналы. Аfferентная ноцицептивная информация с периферии распространяется в составе немиелинизированных С-волокон и миелинизированных Аδ-волокон. Имеются пептидэргические и непептидэргические ноцицептивные нейроны. Пептидэргические ноцицептивные нейроны синтезируют пептид кальцитонинового гена (Calcitonin Gene-Related Peptide, CGRP) и тахикинины, которые играют важную роль в развитии воспалительного ответа [Benemei et al., 2009].

Полиmodalность ноцицептивных нейронов является хорошо известным феноменом, который проявляется прежде всего в реакциях ноцицепторов на болевые-температурные и болевые-механические воздействия. Обращает на себя внимание ассоциированность полиmodalности сенсорных нейронов с С-волоконками (Schmidt, 1995; Emery, 2019). Вместе с тем, известно, что именно полиmodalные свойства самих TRP каналов лежат в основе полиmodalности ноцицепторов.

У млекопитающих определено шесть подсемейств TRP каналов: TRPC (Canonical 1–7, канонические), TRPV (Vanilloid 1–6, ванилоидные), TRPM (Melastatin 1–8, меластатиновые), TRPA (Ankyrin 1, ангириновые), TRPP (Polycystic 1–3, полицистные), и TRPML (Mucolipin 1–3, муколипиновые) [Nilius et al., 2014; Flockerzi et al., 2014]. TRP каналы являются трансмембранными белковыми структурами, которые имеют четыре субъединицы, объединенные в гомотетрамеры, либо в гетеротетрамеры [Cheng et al., 2010]. Каждая субъединица TRP канала состоит из шести трансмембранных доменов (TM1-TM6) и формирующего пору гидрофильного участка между доменами TM5 и TM6. N- и C- терминальные участки TRP каналов контактируют с цитоплазмой клетки. Активные TRP каналы проницаемы для моновалентных катионов и ионов кальция (Ca²⁺), в результате чего происходит активация кальций-зависимых протеинкиназ. Открываются TRP каналы при действии разнообразных по природе стимулов: физических (механические, температурные), физико-химических (pH, осмолярность), химических [Hinman et al., 2006], а также G-протеин сопряженной активацией [Osthues & Sisignano, 2019]. Действие активаторов TRP каналов аллостерически связано с конформационными изменениями ионной поры, характеризующиеся увеличением вероятности их проводящего состояния [Diaz-Franulic et al., 2016]. Кроме активирующего действия агонистов TRP каналов существуют посттрансляционные механизмы модулирующие TRP каналы, в том числе, посредством адаптерных протеинкиназ связывающих белков (A-kinase anchoring proteins, AKAPs) [Jeske, 2012].

Наибольшее внимание в современных исследованиях механизмов боли уделяется TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1) и TRPA1 (Transient Receptor Potential Ankyrin 1) каналам. Другие TRP каналы в ноцицептивных нейронах также представляют интерес, к примеру: TRPV4 и TRPM8 каналы [Straub, 2014].

Многочисленные исследования указывают на важную роль TRPV1 каналов в ноцицепции и развитии воспалительных реакций [Iftinca et al., 2021; Vujak et al., 2019]. TRPV1 каналы, отвечают на вызывающие чувство жжения болевое температурное воздействие (>43°C), капсаицин, а также активируются внеклеточными протонами (pH <5.9). N- и C- терминальные участки TRPV1 каналов вовлечены в механизмы модулирования чувствительности к активирующим и сенситизирующим агентам [Jung et al., 2002; Schumacher & Eilers, 2010]. В особенности, С-терминальный участок TRPV1 каналов фосфорилируется протеинкиназами А, С [(1)Jeske et al., 2011], Са²⁺/кальмодулином (СаМКII) [(2)Chaudhury et al., 2011], и дефосфорилируется кальцинеирином (calcineurin/PP2B) [(3)Por et al., 2010], вызывая сенситизацию либо десенситизацию каналов. Десенситизация TRPV1 каналов может явиться следствием длительного действия активирующего стимула, в результате чего канал закрывается, что важно для постактивационного восстановления гомеостатических ресурсов клетки, в особенности, сенсорного нейрона. N-терминальный участок TRPV1 каналов имеет несколько ангириновых повторов важных для

сохранения стабильной олигомерной структуры канала [Lishko et al., 2007]. Проявление полимодальности ноцицепторов, вероятно, является и следствием модулирующих TRP каналы процессов, в том числе, в модальность-специфических и “молчащих” популяциях ноцицепторов, путем фосфорилирования, их гликозилирования, мультимеризации и других механизмов. Модулируют TRPV1 каналы пролактин [Diogenes et al., 2006; (4)Scotland et al., 2011; (5)Belugin et al., 2013], нейротрофины [Martins et al., 2017] и медиаторы воспаления [(6)Patil et al., 2020], эффекты которых, вероятно, зависят и от длительности активации TRP каналов [(7)Patil et al., 2011].

Поскольку TRP каналы проявляют свойство десенситизации, то некоторые природные активаторы каналов изучаются в качестве потенциальных кандидатов для терапевтического использования при лечении боли и зуда [Aroga et al., 2021]. Природными активаторами TRPV1 каналов являются капсаицин (в остром перце), аллицин (в чесноке, луке) и резинфератоксин (из *Euphorbia resinifera*). За последнее время обнаружено также множество эндогенных агонистов TRPV1 каналов, продуцируемых в организме: продукты полиненасыщенных жирных кислот, эндоканнабиноиды, N-ацильные аминокислоты (конъюгированные с длинноцепочечными жирными кислотами глицин, дофамин, ГАМК), окситоцин, сероводород, глицерофосфолипиды [Benítez-Angeles et al., 2020].

TRPA1 каналы являются следующим распространенным типом TRP каналов в ноцицепторах. Практически вся популяция ноцицептивных нейронов имеющих TRPA1 экспрессирует и TRPV1 каналы [Kobayashi et al., 2005]. TRPA1 каналы являются рецепторами болевого-холодового воздействия. Исследования показывают, что TRPA1 каналы обеспечивают и болевые реакции на химические стимулы с раздражающими свойствами, вызывающими зуд, а также вовлечены в нейрогенное воспаление [Bautista et al., 2006] и иммунные ответы [Monteiro de Araujo et al., 2020].

Как и другие TRP каналы, TRPA1 имеют N- и C- терминальные участки обращенные внутрь клетки. N- участок в TRPA1 каналах удлиннен за счет анкириновых повторений, контролирующего взаимодействие типа протеин-протеин. На N-терминальном участке TRPA1 каналов идентифицированы также цистеиновые основания (C621, C665 и другие), которые важны для активации канала электрофильными агентами [Suo et al., 2019; Parks et al., 2021]. Электрофильные агонисты TRPA1 каналов структурно многообразны и вступают как в обратимые, так и необратимые цистеин-модифицирующие реакции [Hinman et al., 2006; Macpherson et al., 2007a].

TRPA1 каналы являются сенсорами ряда веществ с раздражающими свойствами. Природными активаторами TRPA1 каналов является аллил-изотиоцианат (в горчичном масле, хрене, васаби) [Bandell et al., 2004], умбеллулон (в калифорнийском лавре – “дерево головной боли”) [Nassini et al., 2012], аллицин (в чесноке, луке), циннамальдегид (в корице), а также джиджерол (в имбире), орегано (в *Origanum vulgare*), тимол и карвакрол (в *Thymus vulgaris*). TRPA1 каналы активируются также антропогенными электрофильными поллютантами: кротональдегидом и акролеином (летучий продукт горения, к пр., в сигаретном дыме, в составе “кухонного чада”, в выхлопной эмиссии) [Bautista et al., 2006; Andre et al., 2008], формальдегидом [McNamara et al., 2007], 9,10-фенантренхиноном (в сигаретном дыме) [Muraki et al., 2017] и др.

TRPA1 каналы активируются реактивными кислород-содержащими (reactive oxygen species, ROS) и азот-содержащими (reactive nitrogen species, RNS) соединениями: перекисью водорода (H_2O_2), гипохлоритом (OCI-), нитроксидом (NO), пероксинитритом (ONOO-) [Bang & Hwang, 2009; Anderssen et al., 2008; Myamoto et al., 2009; Sewada et al., 2008]. Агонистом TRPA1 каналов является также эндогенный продукт метаболизма цистеина, сероводород (H_2S) [Terada & Kawabata, 2015].

Поскольку боль и связанные с ней реакции (к пр., воспалительные) организма неизменно является патогенетической и клинической составляющей различных заболеваний, то изучение TRP каналов в ноцицептивных нейронах и клетках других типов тканей исключительно важно, как в клинко-фармакологическом, так и медико-экологическом аспектах. Экологозависимые заболевания обращают на себя внимание в контексте очевидной зависимости их развития от химических агентов окружающей среды, воздействующих на ноцицепцию, с большой долей вероятности влияя на TRP каналы в ноцицептивных свободных нервных окончаниях. В вопросах изучения экологозависимых заболеваний привлекают наибольшее внимание TRPV1 и TRPA1 каналы, поскольку будучи неселективными катионными каналами, деполяризующими мембрану и направляющими в клетку сигнальный ток ионов кальция (Ca^{2+}), являются молекулярными полимодальными рецепторами боли и модулируются многочисленными механизмами внутриклеточной регуляции.

Активация TRP каналов происходит при раздражении ноцицептивных окончаний компонентами сигаретного дыма, фотохимического смога, автомобильных выхлопных эмиссий, продуктов горения древесины, слезоточивых газов. Значительное количество веществ из состава загрязненного воздуха, идентифицированных как агонисты TRPA1, продуцирующих раздражающее и воспалительное действие на дыхательные пути, ассоциированы с синдромом реактивной дисфункции дыхательных путей (reactive airways dysfunction syndrome, RADS), либо астмой, связанной с профдеятельностью [Taylor-Clark et al., 2008, 2009; Sewada et al., 2008]. К таким веществам относится, к примеру, акролеин [Bautista et al., 2006], перекись водорода и гипохлорит (OCI-) [Bessac et al., 2008; Sewada et al., 2008]. В составе фотохимического смога и сигаретного дыма присутствуют агонисты TRPA1 каналов, обостряющие астму и течение хронического обструктивного заболевания легких (ХОБЛ): формальдегид, ацетальдегид, озон, перекись водорода, продукты ROS и RNS. Помимо загрязненного воздуха, агонисты TRPA1 каналов образуются эндогенно, в результате оксидативного стресса, как α,β -ненасыщенные альдегиды (кротональдегид и акролеин), вызывающие синдром реактивной дисфункции дыхательных путей, обостряющие течение астмы и ХОБЛ [Geppetti et al., 2014]. Известно также, что при астме и при ХОБЛ агонисты TRPA1 каналов продуцируются в результате оксидативно-нитративного стресса в бронхолегочной системе. К таким агонистам, в частности, относятся:

цистеин-модифицирующий агент - нитроолеиновая кислота [Taylor-Clark et al., 2008, 2009], циклопентон простагландины и изо-простагландины [Geppetti et al., 2014], гипохлорит (OCl-), нитроксид (NO), продукты перекисного окисления липидов - 4-гидроксиноненал и 4-оксо-2-ноненал [Trevisani et al., 2007; Taylor-Clark et al., 2008].

Исследования показывают, что TRP каналы могут играть критическую роль в развитии неблагоприятных последствий для здоровья от действия аэрогенных поллютантов. Неблагоприятная роль продуктов горения, в особенности, твердых частиц (ТЧ) на здоровье хорошо известна, что обусловлено свойствами ТЧ вызывать воспаление, апоптоз, нейродегенеративные изменения, дисфункции кардио-респираторной системы, индуцировать кашель, секрецию, являться триггером астмы, приводить к увеличению сосудистой проницаемости. В настоящее время уделяется серьезное внимание к изучению механизмов взаимодействия ТЧ с TRP каналами [Milici & Talavera, 2021]. На примере TRPV1 и TRPA1 каналов, чувствительных к разнообразным эндогенным и экзогенным веществам, являющихся реактивными электрофильными агентами, ирритантами, продуктами окислительного стресса, очевидно, что TRP каналы могут быть мишенью и для аэрогенных взвешенных частиц антропогенной природы. Так, мелкие и ультрамелкие частицы в сигаретном дыме и при отработке дизельного топлива содержат активаторы TRPA1 каналов: акролеин, ацетальдегид, кротональдегид. ТЧ угольной пыли 50нм-150мкм в диаметре способны активировать TRPM8, TRPV1 и TRPA1 каналы [Lambatal., 2017; Milici & Talavera, 2021]. Методами мутации в генах TRPV1 и TRPA1 каналов установлена ассоциированность TRP каналов с увеличением чувствительности к частицам угольного пепла [Boukalova et al., 2014; Deering-Rice et al., 2016], пахучим агентам и поллютантам, стимулирующих тригеминальную систему [Naert et al., 2020]. Учитывая неоднородный химический состав ТЧ, токсичность их, в том числе, и в зависимости от размера (особенно субмикронных и наномикронных ТЧ), а также высоковероятные экологические условия контакта организма с ними, изучение молекулярных механизмов взаимодействий ТЧ с TRP каналами ноцицептивных нейронов, и других типов клеток (к примеру, эпителиальных клеток дыхательной системы, гладкомышечных клеток и др.) является одним из приоритетных направлений. Вовлечение TRP каналов в запуск неблагоприятных последствий для здоровья, в особенности, компонентами очищенного дизельного топлива, включая ультрамелкие ТЧ и полициклические ароматические гидрокарбонатов является одним из крайне актуальных направлений [Akorian et al., 2016].

В последние годы сфокусировано внимание на роли TRP каналов в патофизиологии головных болей, в том числе, ассоциированных с загрязнением воздуха. В особенности, активация TRPA1 каналов экспрессируемых в сенсорных окончаниях тройничного нерва рассматривается в качестве необходимого условия увеличения кровотока в твердой мозговой оболочке и инициации головной боли, в частности, при попадании ирритантов-агонистов TRPA1 на слизистую носа [Kunkler et al., 2011]. Показано, также, что акролеин потенцирует менингеальную вазодилатацию при активации TRPA1 и TRPV1, и вызывает мигрене-подобную кожную гиперчувствительность кожи [Kunkler et al., 2015, 2018]. Установлено, что сероводород (H₂S) и нитроксид (NO) вызывают головную боль, в механизме которой, присутствует активация TRPA1 посредством ковалентной модификацией нитроксидом (HNO) [Eberhardt et al., 2014], что, вероятно, ведет к секреции сосудорасширяющего пептида CGRP нервными окончаниями в твердой мозговой оболочке. Вместе с тем, нитроксид является примером реактивного агента, который вызывает головную боль, активируя TRPA1 многочисленными механизмами, включающими активацию гуанилил циклаз, MAP киназ, циклоксигеназ, нитрозилирование, посредством пероксинитритных радикалов [Benemei & Dussor, 2019]. В более ранних исследованиях установлена связь между контактом с летучими компонентами *Umbellularia californica* (“дерево головной боли”) и приступами головной боли [Benemei et al., 2010]. Как обнаружилось позже из экспериментов на животных, умбеллулон из состава летучих масел “дерева головной боли” активирует TRPA1 в твердой мозговой оболочке и вызывает симптомы головной боли [Nassini et al., 2012]. Было также установлено, что природного происхождения партенOLID (из *Tanacetum parthenium* L.) и изопетазин (из белокопытника) десенсибилизируют TRPA1 каналы и экспрессирующие их чувствительные нервные окончания [Matera et al., 2013; Benemei et al., 2017]. Эти результаты исследований позволили предположить терапевтическое значение веществ десенсибилизирующих TRPA1 каналы при мигрени.

Множественная химическая чувствительность (МХЧ) является приобретенным состоянием с повторяющимися симптомами, ассоциированными с повседневными химическими агентами в низких концентрациях. Значительная доля пациентов с МХЧ имеет коморбидность мигрени с астмой, обостряемых веществами из очистителей, парфюмерии, красок, автомобильного топлива. Эти состояния также связаны с действием аэрогенных поллютантов, включая ТЧ, оксиды азота, озон, угарный газ [Guarnieri et al., 2014; Lee et al., 2018]. TRPV1 и TRPA1, с большой долей вероятности, вовлечены в механизмы обострения мигрени и астмы при МХЧ [Molot et al., 2022]. Свидетельства “up”-регуляции и/или сенситизации TRPV1 и TRPA1 каналов при хронической их активации, вероятно, могут объяснять характерное повышение чувствительности к агонистам этих каналов в ноцицепторах [Holst et al., 2010;], что согласуется с критериями развития и обострения течения МХЧ при сравнительно низких концентрациях и многообразии химических агентов вовлеченных в заболевание [Nogami et al., 2007].

TRPV1 и TRPA1 каналы играют важную роль в механизме развития центральной сенситизации (ЦС) [Latremoliere & Woolf, 2009], которая определяется Международной Ассоциацией Изучения Боли, как “повышенная реагируемость ноцицептивных нейронов в ЦНС на нормальные и подпороговые афферентные стимулы” [IASP terminology, 2020] и проявляется гипералгезией и аллодинией [de Voer et al., 2019]. ЦС встречается обычно при синдроме хронической усталости, фибромиалгии и синдроме раздраженного кишечника [Bourke et al., 2015].

Нейродегенеративные процессы и МХЧ имеют общие патофизиологические черты реакций на контакт с окружающей средой: окислительный стресс, системное воспаление, хроническая боль, ЦС. “Up”-регуляция TRPV1 и TRPA1

каналов выявлена при состояниях, имеющих связь с негативными влияниями среды при нейродегенеративных процессах, МХЧ и при повышенной химической чувствительности у больных с астмой, мигренью [Molot et al., 2022].

Повышение химической чувствительности при МХЧ может быть связана с сенситизацией TRPA1 и TRPV1 каналов. Известно, что TRPV1 и TRPA1 каналы способны функционально взаимодействовать друг с другом [Akopian, 2011], гетеромультимеризоваться [Cheng, 2010], а также синергично сенситизироваться в сенсорных нейронах [(6)Patil et al., 2020]. Полимодалные свойства TRPA1 и TRPV1 каналов и их синергичная сенситизация может объяснять повышенную чувствительность и ее химически множественный характер при МХЧ. Детальное изучение роли TRPV1 и TRPA1 при нейродегенеративных расстройствах и МХЧ может помочь выделить ключевые механизмы влияния, к примеру, аэрогенных поллютантов, и наметить терапевтические мишени с учетом экологических условий протекания этих состояний.

Последнее время растет понимание необходимости изучения роли TRP каналов для сенсорных механизмов и болевой чувствительности со стороны гастроинтестинального тракта. В связи с комплексным влиянием средовых и генетических факторов при некоторых расстройствах таких как висцеральная гиперчувствительность, синдром раздраженного кишечника, воспалительных заболеваниях кишечника, и колоректальный рак увеличивается экспрессия TRP каналов с изменением их функциональных свойств, что указывает на вовлечение TRP каналов в патогенез данных состояний [Alaimo & Rubert, 2019; Chen et al., 2020; Cheng et al., 2022].

TRPV1 и TRPA1 каналы, вероятно, играют существенную роль и в таких патологиях, как остеоартрит, ревматоидный артрит и подагра. В частности, известно, что антагонисты данных каналов подавляют болевое поведение [Chu et al., 2011; Kelly et al., 2015] или устраняют гиперчувствительность на механические стимулы в моделях артритической боли [Fernandes et al., 2011, 2016].

Имеются подтверждения вовлеченности TRPV1 каналов в состояния хронического зуда при розовых угрях (rosacea) [Sulk et al., 2012], атопическом дерматите [Tang et al., 2022], узелковом пруриго (prurigo nodularis) [Ständer & Schmelz, 2006]. Известно, что в пруригогенных ноцицептивных нейронах наряду с TRPV1 каналами экспрессируются и гистаминовые рецепторы 1 типа, активность которых сопряжена с TRP каналами [Kim et al., 2004]. TRPV1 каналы взаимодействуют с различными зуд-генерирующими механизмами: протеаза-активируемыми рецепторами (protease-activated receptor 2, PAR2) [(8)Hassler et al. 2020], везикулярными переносчиками глутамата (vesicular glutamate transporter, VGLUTs) [Lagerström et al., 2010], Toll-подобными рецепторами (Toll-like receptor, TLR7) [Kim et al., 2011], Pirt протеином [Kittaka & Tominaga, 2017]. Негистаминэргический зуд при холестазе сопряжен с сенситизацией TRPV1 каналов [Belghiti et al., 2013]. В формировании негистаминэргического зуда вовлечены и TRPA1 каналы [Tsagareli et al., 2020]. В ноцицептивных окончаниях субъединицы TRPA1 каналов образуют с субъединицами TRPV1 каналов гетеротетрамерные каналы, что, вероятно, расширяет пруригогенные сигнальные свойства TRPV1 каналов [Fischer et al., 2014].

Таким образом, особые свойства TRP каналов, главным образом TRPV1 и TRPA1, их полимодалность и интегративность из-за многообразия сигнальных механизмов взаимодействующих с ними, вероятно, отражает эволюционную приспособленность ноцицептивной системы к меняющимся средовым условиям, и высокую способность реагировать не только на интенсивные, но и на многообразные потенциально опасные химические раздражители при их сравнительно низких концентрациях.

Предполагается, что изменения в TRP каналах, особенно при экологозависимых заболеваниях, могут стать клиническим маркером адаптивных или патологических сдвигов в системе ноцицепции, что было бы весьма ценно, к примеру, в диагностике МХЧ.

Химические вещества окружающей среды, которые выступают в роли лигандов к TRP каналам ноцицептивных нейронов или влияют на механизмы модулирующие TRP каналы могут рассматриваться в качестве агентов, которые индуцируют боль, и/или модифицируют болевую чувствительность и болевые реакции организма. Т.о. любые агонисты и/или модуляторы TRP каналов, которые являются причиной болевой симптоматики и патогенеза экологозависимых состояний, могут быть объединены общим понятием - Средовые Эффекторы Ноцицептивной Системы (СЭНС). Понимание закономерностей молекулярных механизмов действия СЭНС обращает внимание на важность антиноцицептивных мероприятий, особенно вначале развития экологозависимых состояний. Важным является и поиск эффективных фармакологических средств, в том числе из разряда природных СЭНС, для предотвращения патологических форм боли, к примеру, связанных с нейрогенным воспалением, развитием хронической боли при экологозависимых заболеваниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Jeske N.A., Por E.D., Belugin S., Chaudhury S., Berg K.A., Akopian A.N., Henry M.A., Gomez R.* A-kinase anchoring protein 150 mediates transient receptor potential family V type 1 sensitivity to phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate. *J.Neurosci.* 2011. Vol. 31. № 23. P. 8681-8688. <https://doi:10.1523/JNEUROSCI.0020-11.2011>.
2. *Chaudhury S., Bal M., Belugin S., Shapiro M.S., Jeske N.A.* AKAP150-mediated TRPV1 sensitization is disrupted by calcium/calmodulin. *Mol.Pain.* 2011 7:34. <https://doi:10.1186/1744-8069-7-34>.
3. *Por E.B., Samelson B.K., Belugin S., Akopian A.N., Scott J.D., Jeske N.A.* PP2B/calcineurin-mediated desensitization of TRPV1 does not require AKAP150 *Biochem.J.* 2010. Vol. 432. № 3. P. 549-556. <https://doi:10.1042/BJ20100936>.
4. *Scotland P.E., Patil M., Belugin S., Henry M.A., Goffin V., Hargreaves K.M., Akopian A.N.* Endogenous prolactin generated during peripheral inflammation contributes to thermal hyperalgesia. *Eur.J.Neurosci.* 2011. Vol. 34. № 5. P. 745–754. <https://doi:10.1111/j.1460-9568.2011.07788.x>.

5. Belugin S., Diogenes A.R., Patil M.J., Ginsburg E., Henry M.H., Akopian A.N. Mechanisms of transient signaling via short and long prolactin receptor isoforms in female and male sensory neurons. *J.Biol.Chem.* 2013. Vol. 288. № 48. P. 34943-34955. <https://doi:10.1074/jbc.M113.486571>.
6. Patil M.J., Salas M., Bialuhin S., Boyd J.T., Jeske N.A., Akopian A.N. Sensitization of small-diameter sensory neurons is controlled by TRPV1 and TRPA1 association. *FASEB J.* 2020. Vol. 34. № 1. P. 287–302. <https://doi:10.1096/fj.201902026R>.
7. Patil M.J., Belugin S., Akopian A.N. Chronic alteration in phosphatidylinositol 4,5-biphosphate levels regulates capsaicin and mustard oil responses *J.Neurosci.Res.* 2011. Vol. 89. № 6. P. 945-954. <https://doi:10.1002/jnr.22597>.
8. Hassler S.N., Kume M., Mwirigi J.M., Ahmad A., Shiers S., Wangzhou A., Ray P.R., Belugin S.N., Naik D.K., Burton M.D., Vagner J., Boitano S., Akopian A.N., Dussor G., Price T.J. The cellular basis of protease-activated receptor 2-evoked mechanical and affective pain. *JCI Insight.* 2020. Vol. 5. № 11. e137393. <https://doi:10.1172/jci.insight.137393>.

GUM MASTIC (*Pistacia lentiscus* L.) COMPONENTS AND THEIR EFFECTS ON HUMAN HEALTH

КОМПОНЕНТЫ МАСТИКОВОЙ КАМЕДИ (*Pistacia lentiscus* L.) И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА

**Merve Kandil¹, Mehmet Musa Özcan¹, V. Lemiasheuski^{2,3,4}
Мерве Кандил¹, Мехмет Муса Озджан¹, В. О. Лемешевский^{2,3,4}**

¹*University of Selcuk, Konya, Turkey
mozcan@selcuk.edu.tr*

²*Belarusian State University, BSU, Minsk, Republic of Belarus*

³*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus*

⁴*All-russian research institute of physiology, biochemistry and nutrition of animals – branch of the federal re-
search center for animal husbandry named after academy member L. K. Ernst, Borovsk, Russian Federation*

¹*Университет Сельчук, Конья, Турция*

²*Белорусский государственный университет, БГУ, г. Минск, Республика Беларусь*

³*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь*

⁴*Всероссийский НИИ физиологии, биохимии и питания животных – филиал ФГБНУ «ФИЦ
животноводства – ВИЖ им. ак. Л. К. Эрнста», Боровск, Российская Федерация*

Мастиковая камедь (*Pistacia lentiscus* L.), смола, содержащая в своем составе смолу и эфирное масло (1–2 %), полученная путем нанесения длинных надрезов на ствол и толстые ветви эвкалипта, который производился веками. Эвкалипт, который широко культивируется в странах от побережья до Средиземного моря в мире и в Эгейском и Средиземноморском регионах в нашей стране, с древних времен был частью альтернативной медицины. Это растение в виде куста с зелеными ароматными листьями, высота которых может достигать 6–8 м; имеет экономическое значение из-за промышленного и медицинского использования эфирных масел и смолы в его листьях и плодах. Мластика, полученная из этого дерева, используется при лечении многих заболеваний, таких как рак, бешенство, чесотка и укусы змей, изжога. Область применения не ограничивается этим, но мастичная смола используется во многих отраслях, таких как медицина, краска, косметика и строительство. В этом исследовании особое внимание уделяется компонентам, происхождению, областям использования и влиянию мастичной камеди на здоровье человека.

Mastic gum (*Pistacia lentiscus* L.), resin containing resin and essential oil (1–2 %) in its composition, obtained by making long scratches on the trunk and thick branches of the gum tree, which has been produced for centuries. The gum tree, which is extensively cultivated in the countries with a coast to the Mediterranean region in the world and in the Aegean and Mediterranean regions in our country, has been a part of alternative medicine since ancient times. This plant is in the form of a bush with green, aromatic leaves that can reach 6–8 m in height; It has an economic importance due to the industrial and health uses of the essential oils and resin in its leaves and fruits. Mastic gum obtained from this tree is used in the treatment of many diseases such as cancer, rabies, scabies, snake bites, and heartburn. The usage area is not limited to this, but mastic gum is a part of many industries such as medicine, paint, cosmetics and construction. In this study, the components, origin, usage areas and effects of mastic gum on human health are emphasized.

Ключевые слова: здоровье человека, состав, мастиковая камедь, камедь.