

УДК 612.884

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КОРТИКОТРОПИН-РИЛИЗИНГ ФАКТОРА И КАПСАИЦИН-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ АФФЕРЕНТНЫХ НЕЙРОНОВ В ГАСТРОПРОТЕКЦИИ

© 2023 г. Н. И. Ярушкина^а, *, Т. Т. Подвигина^а, **, О. Ю. Морозова^а, ***, Л. П. Филаретова^а, ****

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

*e-mail: yarushkinani@infran.ru

**e-mail: podviginatt@infran.ru

***e-mail: morozovaoyu@infran.ru

****e-mail: filaretovalp@infran.ru

Поступила в редакцию 01.06.2023 г.

После доработки 12.06.2023 г.

Принята к публикации 20.06.2023 г.

Кортикотропин-рилизинг фактор (КРФ) и капсаицин-чувствительные афферентные нейроны с эфферентно-подобной функцией (КЧН) вносят важный вклад в регуляцию функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и гастропротекцию. Цель обзора заключалась в анализе данных литературы, в том числе и результатов собственных исследований, о взаимодействии КРФ и КЧН в обеспечении гастропротекции и регуляции функций ЖКТ, с фокусом на наиболее изученное их взаимодействие в регуляции моторной функции ЖКТ. На основании результатов исследований авторов обзора обсуждается возможность вклада КЧН в реализацию гастропротективного влияния КРФ и, наоборот, возможность участия КРФ в обеспечении гастропротективного действия капсаицина, активирующего КЧН. Рассматривается вклад глюкокортикоидных гормонов в реализацию гастропротективного действия КРФ и компенсаторная гастропротективная роль данных гормонов в условиях выключения из функционирования КЧН.

Ключевые слова: желудочно-кишечный тракт, кортикотропин-рилизинг фактор, капсаицин-чувствительные афферентные нейроны, глюкокортикоидные гормоны, гастропротекция, моторика желудочно-кишечного тракта

DOI: 10.31857/S0301179823040082, **EDN:** ECGBJH

ВВЕДЕНИЕ

Кортикотропин-рилизинг фактор (КРФ), нейропептид, состоящий из 41 аминокислотной последовательности [141], является ключевым медиатором стрессорной реакции. КРФ, продуцирующийся клетками паравентрикулярного ядра (ПВЯ) гипоталамуса в ответ на действие стрессора, стимулирует синтез и секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ) и бета-эндорфина кортикотрофами передней доли гипофиза [141]. КРФ — не только нейrogормон, активирующий гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальную

систему (ГГАКС), но и нейромодулятор, обеспечивающий посредством влияния на оба пути поддержание гомеостаза и интеграцию физиологических функций. Действие КРФ опосредуется КРФ рецепторами 1 и 2 типа (КРФ-R1 и КРФ-R2 соответственно), которые относятся к семейству G протеин-связывающих рецепторов [119], при этом активация ГГАКС осуществляется через КРФ-R1 [51].

КРФ и КРФ сигнальные пути вносят важный вклад в регуляцию функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Эндогенный и экзогенный КРФ могут оказывать влияние на секрецию кислоты в желудке [77, 140], на кровоток в кишечнике [11], на моторику ЖКТ [29, 86, 122, 130, 132], висцеральную чувствительность [69, 74, 100] и потребление пищи [121].

В последние годы вновь проявился интерес к изучению роли капсаицин-чувствительных афферентов в функционировании ЖКТ [23, 45, 79, 108, 125, 127]. Капсаицин-чувствительные нейро-

Сокращения: АКТГ — адренокортикотропный гормон; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ИМ — индометацин; КРФ — кортикотропин-рилизинг фактор; КРФ-R1 — КРФ рецепторы 1 типа; КРФ-R2 — КРФ рецепторы 2 типа; КЧН — капсаицин-чувствительные афферентные нейроны; НСПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; ПВЯ — паравентрикулярное ядро; СОЖ — слизистая оболочка желудка; NO — оксид азота

ны (КЧН) играют не только сенсорную роль, но и выполняют локальную эфферентную функцию за счет высвобождения ими нейротрансмиттеров, которые прямо или косвенно участвуют в регуляции функций ЖКТ, в связи с этим их называют афферентными нейронами с эфферентно-подобной функцией. Анализ действия высвобождаемых трансммиттеров, к числу которых, по последним данным, относится и КРФ, важен для понимания физиологии и патофизиологии ЖКТ [146]. При реализации своих эффектов КЧН действуют на те же “мишени”, что и КРФ. КЧН модулируют локальный кровоток [56], моторику ЖКТ [65, 87], висцеральную чувствительность [9], желудочную секрецию [101, 124, 136].

КЧН [19, 35, 58, 59] и КРФ [37, 38, 49] играют важную роль в поддержании целостности слизистой оболочки желудка (СОЖ). Результаты исследований нашей лаборатории подтверждают важный вклад в гастропротекцию как КЧН [1, 2, 5, 9, 35], так и КРФ [37, 38, 40, 43, 44], демонстрируя при этом неизвестные ранее механизмы, обеспечивающие их защитное действие. В совокупности эти данные позволяют предположить возможность взаимодействия между КРФ и КЧН в обеспечении гастропротекции и регуляции функций ЖКТ. Поиск и анализ литературы о взаимодействии КРФ и КЧН в этом отношении привел нас к заключению, что таких публикаций немного. Вопрос о взаимодействии механизмов, включающихся при реализации действия КРФ и КЧН, был поставлен при изучении вклада КРФ и КЧН в регуляцию моторики ЖКТ, усиление которой рассматривается как один из патогенетических факторов [34, 137, 139]. Однако при этом большинство исследований было сфокусировано только на изучении вклада КЧН в реализацию действия КРФ на моторику ЖКТ. Взаимодействие КРФ и КЧН в поддержании целостности СОЖ (гастропротекции) впервые было исследовано в нашей лаборатории, при этом мы изучали как вклад КЧН в реализацию гастропротективного действия КРФ, так и участие КРФ в реализации защитного действия на СОЖ КЧН.

Цель обзора заключалась в анализе данных литературы, в том числе и результатов собственных исследований, о взаимодействии КРФ и КЧН в обеспечении гастропротекции и регуляции функций ЖКТ, с фокусом на наиболее изученное их взаимодействие в регуляции моторной функции ЖКТ.

КОРТИКОТРОПИН-РИЛИЗИНГ ФАКТОР

КРФ, как и другие представители этого семейства пептидов — урокортина 1, 2 и 3, взаимодействует с КРФ-Р1 и/или КРФ-Р2 [31, 119, 142]. КРФ и КРФ рецепторы обнаружены в головном и спинном мозге [51, 52, 68, 102]. КРФ-Р1 широко

распространены в ЦНС, особенно в лимбических областях, амигдале и медиальной перегородке, а также в стволе мозга и мозжечке, тогда как КРФ-Р2, преимущественно, сконцентрированы в дорсальном ядре шва и голубом пятне, но также присутствуют в амигдале, в латеральной перегородке, гипоталамусе, включая вентромедиальный гипоталамус и супраоптическое ядро, центральном сером веществе, а также в ядре солитарного тракта, дорсальном моторном ядре блуждающего нерва и ядре Баррингтона [120, 156]. КРФ рецепторы и их лиганды найдены не только в ЦНС, но и в периферических органах и тканях у животных и человека: в сердце, легких, селезенке, жировой ткани [22, 67, 120], а также в ЖКТ [70, 150].

В настоящее время установлена ключевая роль КРФ-Р1, локализованных на кортикотрофах передней доли гипофиза, в активации ГГАС при стрессе [13]. Благодаря тому, что КРФ выполняет функции не только нейрогормона, активирующего ГГАС, но и нейромодулятора, он координирует работу жизненно важных систем и органов: сердечно-сосудистой [152], иммунной [24], репродуктивной [32] систем, ЖКТ [85, 86] и кожи [117]. КРФ вовлекается в регуляцию соматической [93, 94, 155] и висцеральной [69, 74] болевой чувствительности и поведения [107]. При этом через КРФ сигнальные пути вносятся вклад в реализацию как патологических последствий стресса [33, 61, 73, 82, 83, 134], так и адаптивных физиологических эффектов [36, 40, 71, 94, 138, 155], которые, в отличие от патологических эффектов, остаются менее изученными.

Одним из негативных последствий стресса, вовлекающих участие КРФ, является изменение моторики ЖКТ [120]. Вклад КРФ и КРФ сигнальных путей в опосредование стресс-вызванных изменений моторики ЖКТ хорошо исследован [48, 80, 86, 99, 120]. Показано, что как центральный, так и периферический КРФ ингибирует опорожнение желудка, задерживает транзит в тонком кишечнике и стимулирует транзит в толстой кишке, что приводит к усилению дефекации [27, 76, 85, 92, 133]. С использованием соответствующих специфических антагонистов КРФ-Р1 и КРФ-Р2 показано, что ингибирование опорожнения желудка, вызванное периферическим введением КРФ, опосредуется КРФ-Р2, тогда как стимуляция моторики толстой кишки осуществляется через КРФ-Р1 [91, 85]. Таким образом, периферическая инъекция КРФ, действующего как на КРФ-Р1, так и КРФ-Р2, одновременно ингибирует моторную функцию желудка и повышает моторику толстой кишки у крыс.

Нарушение моторной функции желудка и кишечника является важным патогенетическим элементом. Усиление активности вегетативных центров мозга, индуцированное стрессом, стиму-

лирует высвобождение в ЖКТ КРФ, который через периферические КРФ-Р1 и КРФ-Р2 вовлекается в регуляцию моторики [132]. При этом КРФ, высвобождающийся нервными окончаниями, иннервирующими ЖКТ, может взаимодействовать с КРФ рецепторами тучных клеток, что, в свою очередь, приводит к высвобождению медиаторов воспаления, вызывающих модификацию белков плотных контактов, и, как следствие, нарушение целостности эпителиального барьера, бактериальную инвазию и воспаление [50, 61]. Усиление моторики толстого кишечника, индуцированное стрессом, усугубляет симптомы синдрома раздраженного кишечника, в том числе воспаление, абдоминальную боль и диарею [46, 66, 132, 157].

Усиление моторики ЖКТ, способствующее разрушению слизистого слоя, особенно опасно в условиях дефицита простагландинов, индуцированного введением нестероидных противовоспалительных препаратов (НСПВП), в том числе и индометацином (ИМ). Истончение слоя слизи, вызванное дефицитом простагландинов, в сочетании с усилением моторной активности желудка или кишечника способствует возникновению микроваскулярных нарушений, что, в свою очередь, приводит к увеличению проницаемости слизистой оболочки, инфильтрации нейтрофилов, увеличению продукции кислородных радикалов и, в конечном итоге, к повреждениям слизистой оболочки желудка и кишечника [137, 139].

К менее изученным физиологическим (адаптивным) эффектам КРФ относится его гастропротективное действие, которое впервые было показано в 1990 году [49] и подтверждено позднее в других исследованиях [105, 144], в том числе и в нашей лаборатории [7, 38, 41]. В ранних работах гастропротективное действие КРФ было выявлено у крыс при его центральном введении перед действием ulcerогенного стрессора (3–4 ч иммобилизации в сочетании с холодом или 2–4 ч водно-иммерсионный стресс) [12, 49, 105, 113, 144]. Данные, полученные в нашей лаборатории, демонстрируют возможность проявления гастропротективного действия КРФ не только при его центральном, но и периферическом введении, причем не только в “стрессорной” модели (3 ч иммобилизации при холоде) [4, 38, 44], но и в “индометациновой” ulcerогенной модели [40], а также и при ulcerогенезе, индуцированном ишемией—реперфузией желудка [38, 41]. При этом впервые было показано участие КРФ-Р1 сигнального пути и глюкокортикоидных гормонов в опосредовании гастропротективного действия КРФ в условиях ulcerогенного влияния стрессора или индометацина [37, 38, 40, 42]. Об этом свидетельствует тот факт, что предварительное введение ингибитора синтеза глюкокортикоидных гормонов метирапона или антагониста

КРФ-Р1 NBI 27914 устраняло КРФ-индуцированное повышение уровня кортикостерона в крови у крыс и предотвращало защитное действие КРФ на СОЖ в условиях ulcerогенного действия стрессора (3 ч иммобилизация в сочетании с холодом, 10°C) [37, 38] или индометацина [40]. Гастропротективный эффект КРФ также устранялся в обеих ulcerогенных моделях после предварительного введения антагониста глюкокортикоидных рецепторов RU-38486 [38, 40]. В то же время в ulcerогенной модели ишемии—реперфузии мы показали, что гастропротективное действие КРФ может обеспечиваться за счет вовлечения периферических КРФ-Р2, о чем свидетельствовало устранение гастропротективного действия КРФ после предварительного введения специфического антагониста КРФ-Р2 астрессина 2-В [7].

Таким образом, КРФ вовлекается в регуляцию моторики ЖКТ, а также оказывает гастропротективное действие при его центральном и периферическом введении, которое может опосредоваться глюкокортикоидными гормонами.

КАПСАИЦИН-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ НЕЙРОНЫ

Капсаицин-чувствительными нейронами являются сенсорные ноцицептивные нейроны с немиелинизированными С волокнами и тонкими миелинизированными А дельта волокнами, которые обладают особой чувствительностью к действию капсаицина. Первоначальное возбуждение КЧН, сопровождающееся ощущением острой жгучей боли, сменяется затем длительным рефрактерным периодом, во время которого ранее возбужденные нейроны не реагируют не только на действие капсаицина, но и на другие ноцицептивные стимулы [126, 128]. КЧН обнаружены в ганглиях дорсальных корешков спинного мозга и в узловатом ганглии, однако только нейроны, активирующиеся через ванилоидные рецепторы 1 типа TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1) и содержащие гранулы пептидов, рассматриваются как КЧН с эфферентно-подобной функцией [54, 55, 57].

Активация TRPV1 рецепторов стимулирует нейросекреторные процессы в клетке, что приводит к выделению нервными окончаниями КЧН ряда пептидов, среди которых вещество Р, кальцитонин-ген-связанный пептид (calcitonin gene-related peptide (CGRP)), соматостатин, галанин, вазоактивный кишечный пептид, цитокины и простагландины, и, в том числе, КРФ [18, 129]. Через нейропептиды, высвобождающиеся при активации капсаицин-чувствительных афферентов, КЧН, помимо участия в ноцицепции, вовлекаются в регуляцию и других физиологических функций, включая ЖКТ [23, 72, 103, 125, 127].

TRPV1 обнаружены во всех отделах ЖКТ [145], где они играют не только ключевую роль в висцеральной гипералгезии и воспалении, но и участвуют в механизмах, обеспечивающих поддержание нормального функционирования ЖКТ [14, 28, 114]. Активация КЧН приводит к увеличению кровотока в СОЖ и кишечника [26] через механизмы, связанные с CGRP [56, 88, 124] и оксидом азота (NO) [25, 90]. Увеличение кровотока является важнейшим защитным механизмом СОЖ. Активация КЧН через TRPV1 в клетках эндотелия, гладкомышечных клетках и периваскулярных нервах, вызывает высвобождение CGRP, который стимулирует высвобождение NO клетками эндотелия, что приводит к релаксации гладкомышечных клеток сосудов, расширению сосудов и падению артериального давления [17, 123, 153].

КЧН вовлекаются в регуляцию секреторных процессов в желудке. Введение капсаицина, с одной стороны, вызывает снижение секреции кислоты в желудке [10, 131], а с другой стороны, усиливает ее устранение из просвета желудка [81]. Действие капсаицина увеличивает секрецию бикарбонатов [136] и продукции слизи [65], что, наряду с увеличением кровотока, является важными гастропротективными механизмами. Капсаицин оказывает также и влияние на моторику ЖКТ [59, 89, 159]. Нарушение координации моторной активности различных отделов ЖКТ может быть причиной патологии ЖКТ, включающей, в том числе, и негативное влияние на слизистую оболочку ЖКТ.

Влияние капсаицина на моторику ЖКТ неоднозначно. Активация КЧН может оказывать как усиливающее, так и подавляющее действие на моторную активность желудка и кишечника, что может определяться различными факторами, включающими способ введения (место приложения), дозу капсаицина, длительность его действия и патологические условия. Интралюминальное введение капсаицина увеличивает скорость опорожнения желудка и транзит в толстом кишечнике у животных [159] и человека [30, 47]. Следует отметить, что стимулирующее действие капсаицина на различные отделы толстого кишечника может быть различным. На препаратах кишечника морской свинки было показано, что капсаицин вызывает кратковременные сокращения гладкой мускулатуры в проксимальном отделе ободочной кишки и длительные сокращения гладкой мускулатуры в ее дистальном отделе [89]. В то же время данные, полученные на препаратах кишечника человека, отличались от результатов экспериментов на препаратах кишечника животных и свидетельствовали о тормозном влиянии капсаицина на моторную активность кишки [16].

В условиях патологии наблюдается нарушение координации моторной активности ЖКТ, прояв-

ляющееся в торможении или усилении моторики различных отделов ЖКТ [122, 156]. Вклад капсаицин-чувствительных механизмов в торможение двигательной активности ЖКТ подтверждается результатами экспериментов с исключением из функционирования КЧН. Выключение из функционирования КЧН с помощью десенситизации нейротоксической дозой капсаицина [104, 149] или с помощью введения антагонистов TRPV1 предотвращало торможение моторики желудка, вызванное воспалением у крыс [104, 111, 149]. Перивагальное введение капсаицина, которое, как предполагается, “выключает” только капсаицин-чувствительные афферентные волокна вагуса, устраняло ингибирующее действие этанола на моторику желудка [63], что подтверждает вовлечение капсаицин-чувствительных афферентных волокон блуждающего нерва в торможение моторики желудка.

КЧН могут вовлекаться в регуляцию моторики ЖКТ при диабете за счет их участия в поддержании гомеостаза глюкозы. Известно, что гипергликемия в условиях стрептозотоцин-вызванного диабета ингибирует моторику желудка [158], тогда как инсулин-вызванная гипогликемия, наоборот, оказывает на нее стимулирующее воздействие [112]. Показано, что инсулин потенцирует чувствительность TRPV1 к действию капсаицина в мышцах [60]. Стимуляция КЧН капсаицином (6 мг/кг, в течение 4 нед.) снижала уровень глюкозы в крови у крыс со стрептозотоцин-индуцированным диабетом, при этом блокада TRPV1 капсазепином устраняла гипогликемический эффект капсаицина [157]. Эти данные свидетельствуют об участии КЧН в регуляции уровня глюкозы. Функциональная денервация вагальных и спинальных капсаицин-чувствительных афферентов устраняла торможение моторики желудка, индуцированное перфузией двенадцатиперстной кишки дисахаридами [106], что подтверждает вклад КЧН в регуляцию моторики желудка в условиях гипергликемии.

Эффект капсаицина на СОЖ зависит, прежде всего, от дозы. Показано, что капсаицин, при введении в небольших дозах (1–8 мкг/мл), оказывает гастропротективное влияние в условиях ulcerогенного действия соляной кислоты, аммиака, этанола, аспирина или ИМ, которое ослабляется после его повторного введения [95–97, 110, 151]. В то же время выключение из функционирования КЧН с помощью их десенситизации нейротоксической дозой капсаицина (50–125 мг/кг), как и с помощью введения антагонистов TRPV1, усугубляет ulcerогенное воздействие или предотвращает гастропротективный эффект капсаицина, введенного в малой дозе [62, 97, 109, 129].

КЧН вовлекаются в гастропротекцию вместе с другими защитными факторами, среди которых -

простагландины и NO [3, 97, 129, 135, 143]. По общему выражению Виттла [147], КЧН действуют “в концерте” с простагландинами и оксидом азота при реализации гастропротективных влияний. В нашей лаборатории впервые было исследовано взаимодействие КЧН и глюкокортикоидных гормонов в условиях ulcerогенного действия ИМ [2, 8, 35]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что глюкокортикоидные гормоны могут оказывать компенсаторное гастропротективное действие в условиях десенситизации КЧН. Как десенситизация КЧН, так и адреналэктомия, создающая дефицит глюкокортикоидных гормонов, усугубляли ulcerогенное действие ИМ (проulcerогенный эффект). Сочетание десенситизации КЧН с адреналэктомией приводило к дальнейшему усугублению ulcerогенного действия десенситизации КЧН. В то же время заместительная терапия кортикостероном (4 мг/кг за 15 мин до введения ИМ) полностью предотвращала этот эффект [2, 20, 35].

Компенсаторное гастропротективное действие глюкокортикоидных гормонов в условиях десенситизации КЧН может осуществляться за счет их благотворного влияния на микроциркуляцию и уровень глюкозы. Заместительная терапия кортикостероном (4 мг/кг) предотвращала нарушения микроциркуляции [2, 19, 39] и падение уровня глюкозы в крови у адреналэктомизированных крыс с десенситизацией КЧН [2, 19]. В то же время введение антагониста глюкокортикоидных рецепторов RU-38486 перед кортикостероном устраняло защитное действие кортикостерона как на уровень глюкозы в крови, так и на состояние слизистой оболочки желудка.

Таким образом, КЧН оказывают гастропротективное действие за счет их благотворного влияния на кровоток, продукцию слизи и бикарбонатов, при этом КЧН действуют “в концерте” с другими защитными факторами, включая глюкокортикоидные гормоны, которые играют ключевую компенсаторную гастропротективную роль в условиях десенситизации КЧН. Капсаицин оказывает также влияние и на моторику ЖКТ, при этом активация КЧН может оказывать как усиливающее, так и подавляющее действие на моторную активность ЖКТ.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КРФ И КЧН В РЕГУЛЯЦИИ МОТОРИКИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Взаимодействие КРФ и КЧН в регуляции моторики ЖКТ является наиболее исследованным аспектом проблемы их взаимодействия при регуляции функционирования ЖКТ.

Действие стрессора тормозит моторику желудка через механизм, связанный с эндогенным КРФ

[27, 148]. Замедление опустошения желудка, индуцированное хирургическим стрессом, опосредуется как КРФ рецепторами [122], так и капсаицин-чувствительными афферентами [15]. Выключение из функционирования КРФ с помощью внутривенного введения антагониста КРФ рецепторов (alpha-helical CRF 9-41) на 60% уменьшало торможение опорожнения желудка. Аналогично, выключение из функционирования КЧН с помощью их десенситизации нейротоксической дозой капсаицина (125 мг/кг) уменьшало торможение опустошения желудка, вызванного хирургической операцией, на 46%. Сочетанное выключение из функционирования КРФ рецепторов и КЧН полностью (на 100%) устраняло торможение опустошения желудка, вызванного хирургической операцией. Эти данные указывают на то, что ингибирующее действие КРФ на моторику желудка может проявляться в условиях выключения из функционирования КЧН и опосредоваться периферическими КРФ рецепторами. Установлено, что в реализацию действия периферического КРФ на моторику желудка вовлекаются периферические КРФ-P2 рецепторы [99].

Тормозное действие КРФ на моторику желудка может опосредоваться не только периферическими, но и центральными КРФ рецепторами [15, 76, 133]. Функциональная блокада КЧН, вызванная системным введением капсаицина (125 мг/кг), реверсировала задержку опустошения желудка, вызванную центральным (интрацеребровентрикулярным) введением КРФ [27], что свидетельствует об участии капсаицин-чувствительных механизмов в реализации действия центрального КРФ на моторику желудка. Уменьшение стресс-вызванной задержки опорожнения желудка после аппликации капсаицина на ганглии энтеральной нервной системы позволяет предположить, что в реализацию центрального действия КРФ на моторику желудка могут вовлекаться капсаицин-чувствительные волокна чревного нерва, иннервирующего стенку желудка [15].

Областью, в которой, возможно, осуществляется взаимодействие КРФ и КЧН, может быть ПВЯ гипоталамуса. Введение в ПВЯ гипоталамуса КРФ приводило к задержке опустошения желудка [92, 133], которая устранялась после введения в ПВЯ антагониста КРФ рецепторов (alpha-helical CRF 9-41) [53, 76], что свидетельствует о вовлечении КРФ рецепторов ПВЯ в регуляцию моторики желудка. Выключение из функционирования КРФ или КЧН с помощью интрацеребровентрикулярного введения неспецифического антагониста КРФ или с помощью десенситизации КЧН (125 мг/кг за 2 недели), соответственно, уменьшало на 50% стресс-вызванную c-Fos экспрессию в ПВЯ, при этом в других структурах мозга не наблюдалось изменения c-Fos экспрессии [21]. На основании этих данных высказывается предполо-

жение о том, что активация капсаицин-чувствительных афферентов и КРФ рецепторов может “запускать” в ПВЯ механизмы, обеспечивающие торможение опустошения желудка при стрессе [21].

КРФ оказывает влияние не только на моторику желудка, но и моторику других отделов ЖКТ [53, 78, 84, 92, 133]. Эндогенный КРФ вовлекается в стресс-вызванное ускорение транзита в ободочной кишке, которое опосредуется центральными КРФ-Р1 [85, 98]. Экзогенный КРФ, подобно стрессорному воздействию, оказывает стимулирующее действие на перистальтику толстой кишки при его центральном (интрацеребровентрикулярном введении) [98, 148]. Перивагальное введение капсаицина, выключающее из функционирования капсаицин-чувствительные волокна вагуса, или ваготомия устраняли стимулирующее действие центрального КРФ на толстый кишечник, что свидетельствует об участии капсаицин-чувствительных афферентов вагуса в реализации действия КРФ на толстый кишечник [76].

В то же время не было обнаружено участия КЧН в реализации действия КРФ на тонкий кишечник. В экспериментах на препаратах подвздошной кишки морской свинки исследовали не только вклад КЧН в реализацию действия КРФ на сократительную способность кишки, но и взаимодействие данных механизмов [75]. Для этого с помощью тафиласии (отсутствие чувствительности к действию препарата, развивающейся при его повторном введении) осуществлялось выключение из функционирования КРФ или КЧН. Введение КРФ стимулировало сокращение подвздошной кишки, при этом тафиласия к капсаицину не влияла на стимулирующее действие КРФ. В свою очередь тафиласия к КРФ не оказывала влияния на капсаицин-вызванный ответ подвздошной кишки [75]. Полученные данные свидетельствуют о том, что влияние КРФ на сократительную способность подвздошной кишки, так же, как и влияние КЧН, может осуществляться в условиях выключения из функционирования соответственно КЧН или КРФ.

Таким образом, капсаицин-чувствительные афференты вносят вклад в реализацию центрального действия КРФ на моторику ЖКТ, тогда как участие КЧН в реализации периферического действия КРФ на моторику ЖКТ остается неясным и требует дальнейшего изучения. При этом следует подчеркнуть, что влияние КРФ на моторную активность ЖКТ может осуществляться и в условиях выключения КЧН.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КРФ и КЧН В ГАСТРОПРОТЕКЦИИ

КЧН вносят важный вклад в поддержание целостности СОЖ, действуя при этом “в концерте”

с другими защитными факторами, включая простагландины, NO [97, 129, 135, 143, 147], а также, согласно нашим данным, и глюкокортикоидные гормоны [2, 35]. При этом следует подчеркнуть выявленную нами важную компенсаторную гастропротективную роль глюкокортикоидных гормонов в условиях ингибирования продукции простагландинов, и еще более значимую при десенситизации КЧН [2, 35]. Глюкокортикоидные гормоны вносят вклад и в реализацию гастропротективного действия КРФ [38, 40, 42]. Участие глюкокортикоидных гормонов в реализации гастропротективного действия КРФ и компенсаторное гастропротективное действие глюкокортикоидных гормонов при десенситизации КЧН, а также влияние КРФ и КЧН на одни и те же “мишени” позволяет предположить их возможное взаимодействие в гастропротекции. Анализ литературы, однако, свидетельствует об отсутствии данных о взаимодействии КРФ и КЧН в гастропротекции. В связи с этим мы провели собственные экспериментальные исследования, направленные на выяснение этого вопроса. При этом с помощью выключения из функционирования КЧН или КРФ мы исследовали не только вклад КЧН в реализацию гастропротективного действия КРФ, но и участие КРФ в реализации гастропротективного действия КЧН.

Мы подтвердили полученные нами ранее данные [40, 42] о том, что у контрольных крыс системное введение КРФ в дозе, вызывающей повышение уровня кортикостерона в крови, сравнимое со стрессорным, оказывает гастропротективное действие в условиях ИМ-индуцированного образования эрозий в СОЖ (рис. 1а). Выключение из функционирования КЧН с помощью их десенситизации капсаицином, введенным в нейротоксической дозе (100 мг/кг) за 2 нед. до введения ИМ [6, 20], приводило к увеличению средней площади ИМ-вызванных эрозий в желудке (проульцерогенный эффект). Это также является хорошим подтверждением результатов, полученных нами ранее [2, 35]. Новым выявленным фактом является сохранение гастропротективного действия КРФ в условиях десенситизации КЧН (рис. 1а). Этот факт был подтвержден и в другой модели выключения из функционирования КЧН: в экспериментах на мышах-нокаутах с генетически устраненным TRPV1 (рис. 1б). Введение КРФ приводило к уменьшению средней площади ИМ-индуцированных эрозий (гастропротективный эффект) как у контрольных мышей, так у мышей-нокаутов по TRPV1 (рис. 1б). Полученные данные свидетельствуют о возможности проявления гастропротективного действия КРФ и в условиях выключения из функционирования КЧН. Сохранение защитного действия КРФ на СОЖ в условиях выключения из функционирования КЧН хорошо согласуется с компенсаторной гастропротективной ро-

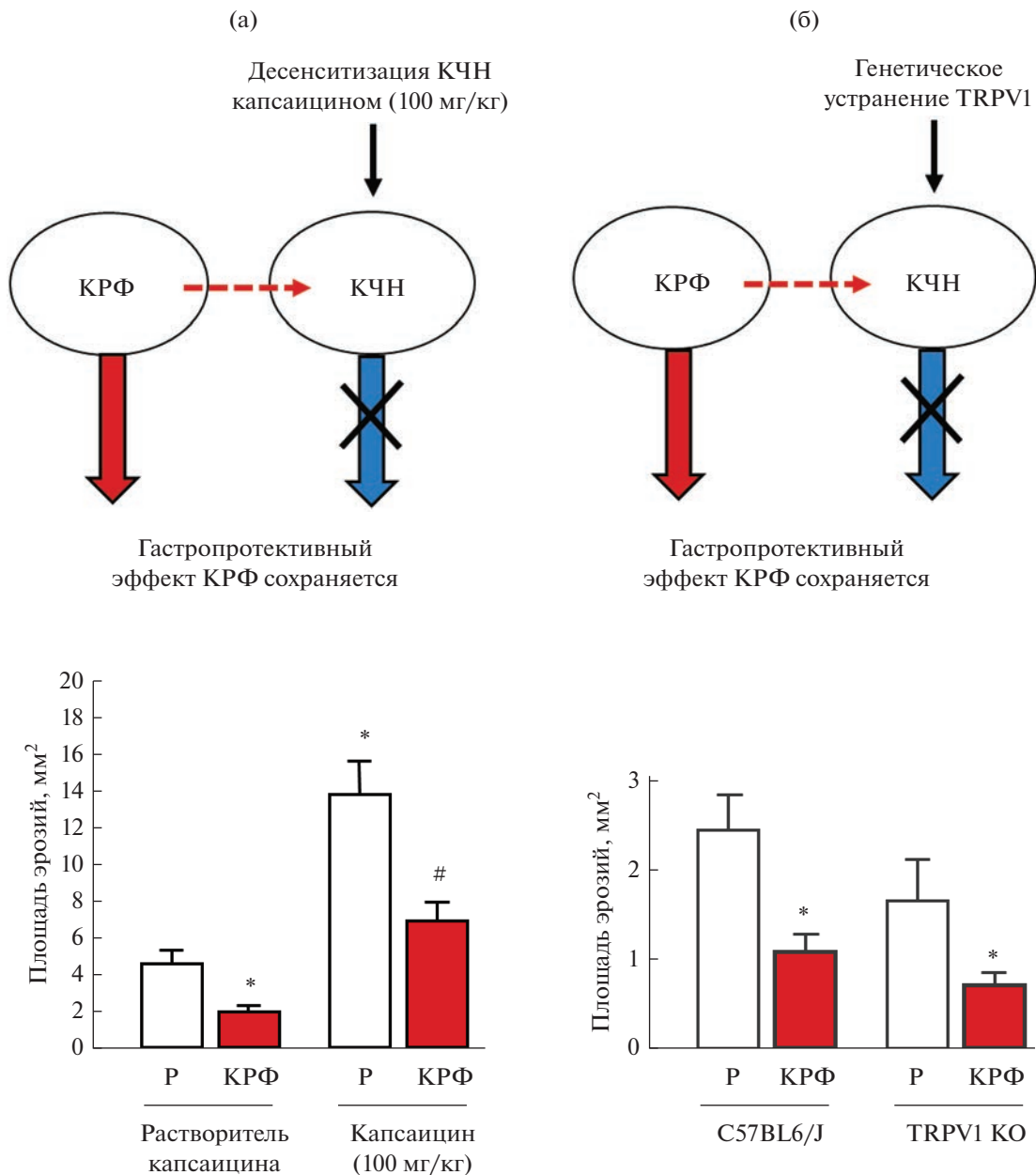


Рис. 1. Гастропротективный эффект КРФ сохраняется в условиях выключения из функционирования КЧН. В экспериментах на крысах (а) и мышах (б) изучали вклад КЧН в реализацию гастропротективного эффекта КРФ (2.5 мкг/кг для крыс или 5 мкг/кг для мышей, внутрибрюшинно) при ulcerогенном действии индометацина (ИМ, 35 мг/кг). Введение КРФ уменьшало среднюю площадь ИМ-вызванных эрозий (гастропротективный эффект) у контрольных животных, а также у крыс с десенситизацией КЧН капсаицином (100 мг/кг) (а) и у мышей-нокаут с генетическим устранением TRPV1 (б). Достоверность отличий при $p < 0.05$: * от растворителя КРФ; # от соответствующей группы крыс, получавших растворитель капсаицина.

люю глюкокортикоидных гормонов в условиях десенситизации КЧН [2, 35].

Известно, что в отличие от десенситизации КЧН, их сенситизация (активация) малыми дозами капсаицина оказывает гастропротективное влияние [95–97, 110, 151]. Мы подтвердили это, показав дозозависимый гастропротективный эффект

капсаицина при его введении в дозах 1–10 мкг/кг в модели ИМ-индуцированного образования эрозий [6]. При этом мы впервые показали вовлечение глюкокортикоидных гормонов в реализацию гастропротективного эффекта капсаицина. В наших экспериментах введение капсаицина (1 мг/кг) сопровождалось повышением уровня

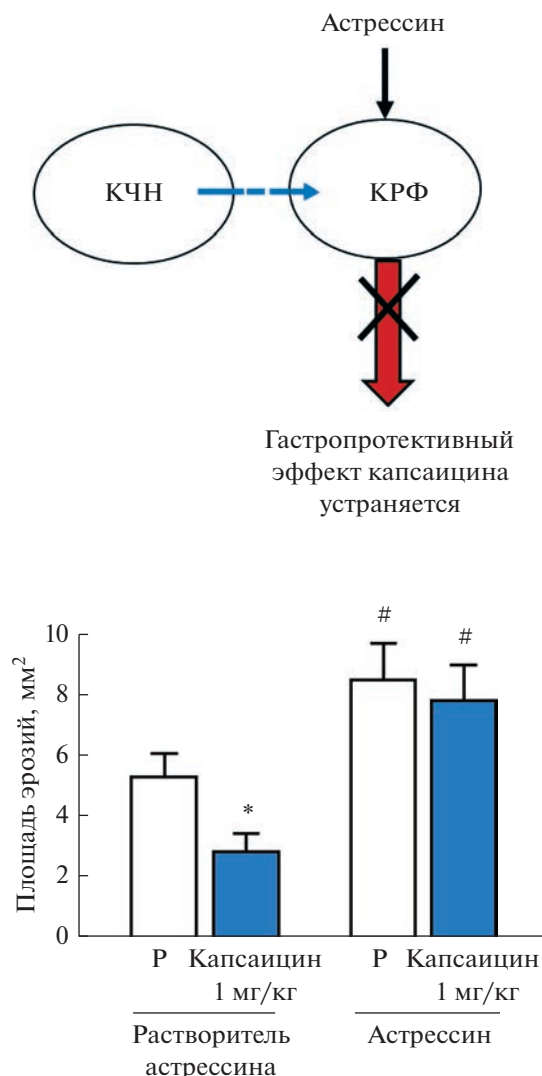


Рис. 2. Гастропротективный эффект капсаицина устраняется в условиях выключения из функционирования КРФ рецепторов.

В экспериментах на крысах изучали вклад КРФ в реализацию гастропротективного эффекта капсаицина при ulcerогенном действии ИМ (35 мг/кг). У контрольных крыс введение капсаицина (1 мг/кг подкожно за 1 ч до введения ИМ) уменьшало среднюю площадь ИМ-вызванных эрозий (гастропротективный эффект). Предварительное введение астрессина (50 мкг/кг, внутривенно, за 30 мин до введения капсаицина), неспецифического антагониста КРФ рецепторов, выключающее из функционирования как КРФ-Р1, так и КРФ-Р2, предотвращало гастропротективный эффект капсаицина. Достоверность отличий при $p < 0.005$: * от растворителя капсаицина; # от соответствующей группы крыс, получавших растворитель астрессина.

кортикостерона в крови и его гастропротективным действием [6]. Введение ингибитора синтеза глюкокортикоидных гормонов метирапона предотвращало повышение уровня кортикостерона в ответ

на введение капсаицина и устраняло гастропротективный эффект капсаицина (1 мг/кг) [6].

Для выяснения вопроса об участии КРФ в реализации гастропротективного действия капсаицина мы использовали выключение из функционирования КРФ с помощью введения неспецифического антагониста КРФ рецепторов астрессина. У контрольных крыс (с введением растворителя астрессина) наблюдалось уменьшение средней площади ИМ-индуцированных эрозий (гастропротективный эффект). Введение астрессина (50 мкг/кг) само по себе приводило к усугублению ИМ-индуцированных эрозий (проульцерогенный эффект), а также устраняло гастропротективный эффект капсаицина (рис. 2). Устранение гастропротективного действия капсаицина в условиях выключения из функционирования КРФ рецепторов свидетельствует о вовлечении эндогенного КРФ и КРФ сигнальных путей в реализацию защитного действия капсаицина на СОЖ.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об участии КРФ и КРФ сигнальных путей в реализации гастропротективного действия КЧН. В то же время защитное действие КРФ может проявляться и в условиях выключения из функционирования КЧН, при этом повышение уровня кортикостерона, вызванное сенситизацией КЧН [6] или введением КРФ [40], является необходимым условием для реализации гастропротективного действия КРФ или КЧН. Полученные данные не только вносят важный вклад в выяснение вопроса о взаимодействии КРФ и КЧН в гастропротекции, но также еще раз подчеркивают важность участия глюкокортикоидных гормонов в гастропротекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГГАСС является ключевым гормональным компонентом оси “мозг—кишка” (Brain—Gut Axis), а КРФ — основной стимулятор данной системы. Через стимуляцию ГГАСС, а также через действие в качестве нейромодулятора, КРФ играет важную роль в поддержании гомеостаза и интеграции физиологических функций. Нарушение взаимосвязей в системе “мозг—кишка” ведет к развитию желудочно-кишечных заболеваний, в том числе язвенной болезни. Взаимодействие между КРФ и КЧН в реализации как патологических, так и физиологических эффектов, может быть важным компонентом взаимосвязей в системе “мозг—кишка”.

КРФ-продуцирующие нейроны гипоталамуса в ответ на постсинаптическую деполяризацию высвобождают молекулы ванилоидов, которые могут активировать TRPV1 и вызывать усиление нейротрансмиссии глутамата [64]. В то же время, имеются данные, свидетельствующие о присут-

ствии КРФ в капсаицин-чувствительных афферентах и его высвобождении, наряду с другими нейропептидами [115, 116]. Выключение из функционирования капсаицин-чувствительных афферентов приводит к исчезновению иммунореактивных к КРФ волокон и нейронов в дорсальных рогах спинного мозга (пластина Рекседа I и II), ядре и тракте тройничного нерва, ядре солитарного тракта и уменьшению концентрации КРФ в данных областях [115, 116].

Патологическое действие центрального КРФ на моторику ЖКТ может опосредоваться капсаицин-чувствительными механизмами. Выключение из функционирования КЧН устраняет негативное действие КРФ на моторику желудка и толстого кишечника, что свидетельствует о взаимодействии КРФ и КЧН в регуляции моторной функции ЖКТ. В то же время периферическое действие КРФ на моторику ЖКТ проявляется и в условиях выключения КЧН.

Как центральный, так и периферический КРФ оказывает гастропротективное действие [4, 37, 38, 44, 49, 144]. Один из механизмов гастропротективного действия КРФ может опосредоваться глюкокортикоидными гормонами [4, 38, 40], которые, кроме того, способны оказывать компенсаторное гастропротективное действие в условиях выключения из функционирования других гастропротективных механизмов, в том числе и опосредуемых КЧН [2, 35]. Выявленное проявление гастропротективного эффекта КРФ в условиях выключения из функционирования КЧН (рис. 1) хорошо согласуется с компенсаторной гастропротективной ролью глюкокортикоидных гормонов [35]. В то же время, согласно полученным данным, участие КРФ рецепторов является необходимым для реализации гастропротективного действия капсаицина (рис. 2).

Анализ данных, представленный в обзоре, демонстрирует важность изучения проблемы взаимодействия КРФ и КЧН в гастропротекции и в регуляции функций ЖКТ, в том числе и с точки зрения профилактики и лечения заболеваний ЖКТ, и свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения механизмов взаимодействия КЧН и КРФ.

БЛАГОДАРНОСТИ

Исследование выполнено при поддержке Госпрограммы 47 ГП “Научно-технологическое развитие Российской Федерации” (2019–2030), тема 0134-2019-0001.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Багаева Т.Р., Бобрышев П.Ю., Комкова О.П., Филаретова Л.П. Роль глюкокортикоидных гормонов и капсаицин-чувствительных нейронов в га-

- стропротективном эффекте ишемического preconditionирования // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2012. Т. 98. № 10. С. 1242–1249.
2. Бобрышев П.Ю., Подвигина Т.Т., Багаева Т.Р., Филаретова Л.П. Компенсаторное гастропротективное действие глюкокортикоидных гормонов в условиях выключения функции капсаицин-чувствительных нейронов у крыс // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2006. Т. 92. № 8. С. 1006–1015.
3. Золотарев В.А., Хропычева Р.П. Взаимодействие синтаз оксида азота с циклооксигеназами при регуляции физиологических и патофизиологических процессов и его роль в механизмах адаптивной гастропротекции // Успехи физиологических наук. 2021. Т. 52. № 4. С. 3–17. <https://doi.org/10.31857/S0301179821040093>
4. Мязина М.А., Багаева Т.Р., Филаретова Л.П. Влияние метирапона на гастропротективное действие кортикотропин-рилизинг фактора при его центральном введении в условиях ульцерогенного влияния индометацина // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2014. Т. 100. № 12. С. 1421–1430.
5. Подвигина Т.Т., Бобрышев П.Ю., Багаева Т.Р., Мальцев Н.А., Левкович Ю.И., Филаретова Л.П. Влияние десенситизации капсаицин-чувствительных афферентных нейронов на микроциркуляцию в желудке у крыс зависит от содержания глюкокортикоидных гормонов в крови // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2008. Т. 94. № 6. С. 700–709.
6. Подвигина Т.Т., Морозова О.Ю., Солнушкин С.Д., Чихман В.Н., Филаретова Л.П. Влияние сенситизации и десенситизации капсаицин-чувствительных нейронов на образование эрозий в слизистой оболочке желудка, индуцированных индометацином, у крыс: роль глюкокортикоидных гормонов // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2019. Т. 105. № 2. С. 225–237. <https://doi.org/10.1134/S0869813919020080>
7. Филаретова Л.П., Багаева Т.Р., Морозова О.Ю. Гастропротективное действие кортикотропин-рилизинг фактора (КРФ): вовлечение глюкокортикоидных гормонов и КРФ рецепторов 2-го типа // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2012. Т. 98. № 12. С. 1555–1566.
8. Филаретова Л.П., Подвигина Т.Т., Багаева Т.Р., Бобрышев П.Ю. Компенсаторная гастропротективная роль глюкокортикоидных гормонов // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2007. Т. 93. № 11. С. 1217–1228.
9. Филаретова Л.П., Ярушкина Н.И. Капсаицин-чувствительные нейроны: роль в гастропротекции и регуляции болевой чувствительности Капсаицин-чувствительные нейроны: роль в гастропротекции и регуляции болевой чувствительности // Успехи физиологических наук. 2019. Т. 50. № 1. С. 3–16. <https://doi.org/10.1134/S0301179819010053>
10. Abdel Salam O.M., Szolcsányi J., Mózsik G. The indomethacin-induced gastric mucosal damage in rats. Effect of gastric acid, acid inhibition, capsaicin-type agents and prostacyclin // J. Physiol. Paris. 1997. V. 91. P. 7–19. [https://doi.org/10.1016/s0928-4257\(99\)80161-2](https://doi.org/10.1016/s0928-4257(99)80161-2)

11. Akiba Y., Kaunitz J.D., Million M. Peripheral corticotropin-releasing factor receptor type 2 activation increases colonic blood flow through nitric oxide pathway in rats // Digestive diseases and sciences. 2015. V. 60. № 4. P. 858–867. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3579-y>
12. Bakke H.K., Bogsnes A., Murison R. Studies on the interaction between ICV effects of CRF and CNS noradrenaline depletion // Physiology & Behavior. 1990. V. 47. № 6. P. 1253–1260. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(90\)90379-i](https://doi.org/10.1016/0031-9384(90)90379-i)
13. Bale T.L., Vale W.W. CRF and CRF receptors: role in stress responsivity and other behaviors // Annual Review of Pharmacology and Toxicology. 2004. V. 44. P. 525–557. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121410>
14. Balemans D., Boeckxstaens G.E., Talavera K., Wouters M.M. Transient receptor potential ion channel function in sensory transduction and cellular signaling cascades underlying visceral hypersensitivity // American J. Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology. 2017. V. 312. № 6. P. G635–G648. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00401.2016>
15. Barquist E., Zinner M., Rivier J., Taché Y. Abdominal surgery-induced delayed gastric emptying in rats: role of CRF and sensory neurons // The American Journal of Physiology. 1992. V. 262. № 4 Pt 1. P. G616–20. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1992.262.4.G616>
16. Barthó L., Benkó R., Patacchini R. et al. Effects of capsaicin on visceral smooth muscle: a valuable tool for sensory neurotransmitter identification // European J. Pharmacology. 2004. V. 500. № 1–3. P. 143–157. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.07.020>
17. Baylie R.L., Brayden J.E. TRPV channels and vascular function // Acta Physiologica (Oxford, England). 2011. V. 203. № 1. P. 99–116. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2010.02217.x>
18. Birklein F., Schmelz M. Neuropeptides, neurogenic inflammation and complex regional pain syndrome (CRPS) // Neuroscience Letters. 2008. V. 437. № 3. P. 199–202. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.03.081>
19. Bobryshev P., Podvigina T., Maltcev N., Filaretova L. Gastric microcirculation as target of gastroprotective action of glucocorticoid hormones in rats with desensitization of capsaicin-sensitive sensory neurons // Inflammopharmacology. 2006. V. 14. № 5–6. P. 236–242. <https://doi.org/10.1007/s10787-006-1546-0>
20. Bobryshev P., Bagaeva T., Filaretova L. Gastroprotective action of glucocorticoid hormones in rats with desensitization of capsaicin-sensitive sensory neurons // Inflammopharmacology. 2005. V. 13. № 1–3. P. 217–228. <https://doi.org/10.1163/156856005774423782>
21. Bonaz B., Taché Y. Corticotropin-releasing factor and systemic capsaicin-sensitive afferents are involved in abdominal surgery-induced Fos expression in the paraventricular nucleus of the hypothalamus // Brain Research. 1997. V. 748. № 1–2. P. 12–20. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(96\)01281-4](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(96)01281-4)
22. Boorse G.C., Denver R.J. Widespread tissue distribution and diverse functions of corticotropin-releasing factor and related peptides // General and Comparative Endocrinology. 2006. V. 146. № 1. P. 9–18. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2005.11.014>
23. Botz B., Kriszta G., Bölskei K. et al. Capsaicin-Sensitive Peptidergic Sensory Nerves Are Anti-Inflammatory Gatekeepers in the Hyperacute Phase of a Mouse Rheumatoid Arthritis Model // International J. Molecular Sciences. 2021. V. 22. № 4. P. 1682. <https://doi.org/10.3390/ijms22041682>
24. Chato M., Li Y., Ma Z. et al. Involvement of Corticotropin-Releasing Factor and Receptors in Immune Cells in Irritable Bowel Syndrome // Frontiers in Endocrinology. 2018. V. 9. P. 21. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00021>
25. Chen R.Y.Z., Guth P.H. Interaction of endogenous nitric oxide and CGRP in sensory neuron-induced gastric vasodilation // American J. Physiology. 1995. V. 268. № 5 Pt 1. P. G791–6. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1995.268.5.G791>
26. Chen R.Y.Z., Li D.S., Guth P.H. Role of calcitonin gene-related peptide in capsaicin-induced gastric submucosal arteriolar dilation // American J. Physiology. 1992. V. 262. № 5 Pt 2. P. H1350–5. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1992.262.5.H1350>
27. Coşkun T., Bozkurt A., Alican I. et al. Pathways mediating CRF-induced inhibition of gastric emptying in rats // Regulatory Peptides. 1997. V. 69. № 3. P. 113–120. [https://doi.org/10.1016/s0167-0115\(96\)02066-6](https://doi.org/10.1016/s0167-0115(96)02066-6)
28. Csekő K., Beckers B., Keszthelyi D., Helyes Z. Role of TRPV1 and TRPA1 ion channels in inflammatory bowel diseases: Potential therapeutic targets? // Pharmaceuticals. 2019. V. 12. № 2. P. 48. <https://doi.org/10.3390/ph12020048>
29. Czimmer J., Tache Y. Peripheral Corticotropin Releasing Factor Signaling Inhibits Gastric Emptying: Mechanisms of Action and Role in Stress-related Gastric Alterations of Motor Function // Current Pharmaceutical Design. 2017. V. 23. № 27. P. 4042–4047. <https://doi.org/10.2174/1381612823666170228142428>
30. Debrececi A., Abdel-Salam O.M., Figler M., Juricskay I., Szolcsányi J., Mózsik G. Capsaicin increases gastric emptying rate in healthy human subjects measured by ¹³C-labeled octanoic acid breath test // J. Physiology. Paris. 1999. V. 93. № 5. P. 455–460. [https://doi.org/10.1016/s0928-4257\(99\)00114-x](https://doi.org/10.1016/s0928-4257(99)00114-x)
31. Dedic N., Chen A., Deussing J.M. The CRF Family of Neuropeptides and their Receptors – Mediators of the Central Stress Response // Current Molecular Pharmacology. 2018. V. 11. № 1. P. 4–31. <https://doi.org/10.2174/1874467210666170302104053>
32. Dufau M.L., Tinajero J.C., Fabbri A. Corticotropin-releasing factor: an antireproductive hormone of the testis // FASEB journal. 1993. V. 7. № 2. P. 299–307. <https://doi.org/10.1096/fasebj.7.2.8382638>
33. Esposito P., Chandler N., Kandere K. et al. Corticotropin-releasing hormone and brain mast cells regulate blood-brain-barrier permeability induced by acute stress // The J. Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2002. V. 303. № 3. P. 1061–1066. <https://doi.org/10.1124/jpet.102.038497>
34. Filaretova L., Tanaka A., Miyazawa T., Kato S., Takeuchi K. Mechanisms by which endogenous glucocorticoid protects against indomethacin-induced gastric

- injury in rats // *American J. Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2002. V. 283. № 5. P. G1082–1089.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.00189.2002>
35. Filaretova L., Bobryshev P., Bagaeva T., Podvigina T., Takeuchi K. Compensatory gastroprotective role of glucocorticoid hormones during inhibition of prostaglandin and nitric oxide production and desensitization of capsaicin-sensitive sensory neurons // *Inflammopharmacology*. 2007. V. 15. № 4. P. 146–53.
<https://doi.org/10.1007/s10787-007-1589-x>
 36. Filaretova L. Gastroprotective Effect of Stress Preconditioning: Involvement of Glucocorticoids. // *Current Pharmaceutical Design*. 2017. V. 23. № 27. P. 3923–3927.
<https://doi.org/10.2174/1381612823666170215145125>
 37. Filaretova L., Bagaeva T. The realization of the brain-gut interactions with corticotropin-releasing factor and glucocorticoids. // *Current Neuropharmacology*. 2016. V. 14. № 8. P. 876–881.
<https://doi.org/10.2174/1570159x14666160614094234>
 38. Filaretova L., Bagaeva T., Morozova O. Stress and the stomach: Corticotropin-releasing factor may protect the gastric mucosa in stress through involvement of glucocorticoids // *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2012. V. 32. № 5. P. 829–836.
<https://doi.org/10.1007/s10571-012-9800-z>
 39. Filaretova L.P., Podvigina T.T., Bobryshev P.Y., Bagaeva T.R., Tanaka A., Takeuchi K. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis: The hidden gold in gastric mucosal homeostasis // *Inflammopharmacology*. 2006. V. 14. № 5–6. P. 207–213.
<https://doi.org/10.1007/s10787-006-1544-2>
 40. Filaretova L.P., Morozova O.Y., Yarushkina N.I. Peripheral corticotropin-releasing hormone may protect the gastric mucosa against indometacin-induced injury through involvement of glucocorticoids // *J. Physiology and Pharmacology*. 2021. V. 72. № 5. P. 1–10.
<https://doi.org/10.26402/jpp.2021.5.06>
 41. Filaretova L., Morozova O., Myazina M., Bagaeva T. Corticotropin-releasing factor (CRF) may protect the gastric mucosa against injury through involvement CRF1 and CRF2 receptor types // *FASEB J*. 2013. V. 27. № 1. P. 1093.11.
https://doi.org/10.1096/fasebj.27.1_supplement.1093.11
 42. Filaretova L.P., Morozova O.Yu. From hypothalamic regulation of pituitary-adrenocortical axis to participation of glucocorticoids in gastroprotective action of corticotropin-releasing factor // *J. Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2022. V. 58. № 6. P. 1994–2006.
 43. Filaretova L.P. The Contribution of corticotropin-releasing factor to gastroprotection // *Neurochem. J*. 2018. V. 12. № 2. P. 127–129.
<https://doi.org/10.1134/S1819712418020046>
 44. Filaretova L.P., Bagaeva T.R., Morozova O.Yu., Myazina M.A. Corticotropin-releasing factor may protect the gastric mucosa in stress through involvement of glucocorticoids. Chapter in: Filaretova L.P., Takeuchi K. (eds): *Cell/Tissue Injury and Cytoprotection/Organoprotection in the Gastrointestinal Tract: Mechanisms, Prevention and Treatment* // *Front. Gastrointest. Res. Basel, Karger*, 2012. V. 30. P. 124–133.
<https://doi.org/10.1159/000338424>
 45. Fischer M.J.M., Ciotu C.I., Szallasi A. The Mysteries of Capsaicin-Sensitive Afferents // *Frontiers in Physiology*. 2020. V. 11. P. 554195.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2020.554195>
 46. Fukudo S., Nomura T., Hongo M. Impact of corticotropin-releasing hormone on gastrointestinal motility and adrenocorticotrophic hormone in normal controls and patients with irritable bowel syndrome // *Gut*. 1998. V. 42. № 6. P. 845–849.
<https://doi.org/10.1136/gut.42.6.845>
 47. Gonzalez R., Dunkel R., Koletzko B., Schusdzjarra V., Allescher H.D. Effect of capsaicin-containing red pepper sauce suspension on upper gastrointestinal motility in healthy volunteers // *Digestive Diseases and Sciences*. 1998. V. 43. № 6. P. 1165–1171.
<https://doi.org/10.1023/a:1018831018566>
 48. Gourcerol G., Wu S.V., Yuan P.Q. et al. Activation of corticotropin-releasing factor receptor 2 mediates the colonic motor coping response to acute stress in rodents // *Gastroenterology*. 2011. V. 140. № 5. P. 1586–96.e6.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.01.039>
 49. Gunion M.W., Kauffman G.L., Tache Y. Intrahypothalamic corticotropin-releasing factor elevates gastric bicarbonate and inhibits stress ulcers in rats // *American J. Physiology*. 1990. V. 258. № 1 Pt 1. P. G152–7.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.1990.258.1.G152>
 50. Hagiwara S., Kaushal E., Paruthiyil S. et al. Gastric corticotropin-releasing factor influences mast cell infiltration in a rat model of functional dyspepsia // *PloS One*. 2018. V. 13. № 9. P. e0203704.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203704>
 51. Hauger R.L., Risbrough V., Brauns O., Dautzenberg F.M. Corticotropin releasing factor (CRF) receptor signaling in the central nervous system: new molecular targets. // *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*. 2006. V. 5. № 4. P. 453–79.
<https://doi.org/10.2174/187152706777950684>
 52. Henckens M.J.A.G., Deussing J.M., Chen A. Region-specific roles of the corticotropin-releasing factor–urocortin system in stress // *Nature Publishing Group*. 2016. V. 17. № 10. P. 636–51.
<https://doi.org/10.1038/nrn.2016.94>
 53. Heymann-Mönnikes I., Taché Y., Trauner M., Weiner H., Garrick T. CRF microinjected into the dorsal vagal complex inhibits TRH analog- and kainic acid-stimulated gastric contractility in rats // *Brain Research*. 1991. V. 554. № 1–2. P. 39–144.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(91\)90181-t](https://doi.org/10.1016/0006-8993(91)90181-t)
 54. Holzer P., Pabst M.A., Lippe I.T. et al. Afferent nerve-mediated protection against deep mucosal damage in the rat stomach // *Gastroenterology*. 1990. V. 98. № 4. P. 838–848.
[https://doi.org/10.1016/0016-5085\(90\)90005-1](https://doi.org/10.1016/0016-5085(90)90005-1)
 55. Holzer P. Neural injury, repair, and adaptation in the GI tract. II. The elusive action of capsaicin on the vagus nerve // *American J. Physiology*. 1998. V. 275. № 1. P. G8–13.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.1998.275.1.G8>
 56. Holzer P., Livingston E. H., Guth P.H. Sensory neurons signal for an increase in rat gastric mucosal blood flow in the face of pending acid injury // *Gastroenterology*. 1991. V. 101. № 2. P. 416–423.
[https://doi.org/10.1016/0016-5085\(91\)90020-1](https://doi.org/10.1016/0016-5085(91)90020-1)

57. *Holzer P., Maggi C.A.* Dissociation of dorsal root ganglion neurons into afferent and efferent-like neurons // *Neuroscience*. 1998. V. 86. № 2. P. 389–398. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(98\)00047-5](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(98)00047-5)
58. *Holzer P., Pabst M.A., Lippe I.T.* Intragastric capsaicin protects against aspirin-induced lesion formation and bleeding in the rat gastric mucosa // *Gastroenterology*. 1989. V. 96. № 6. P. 1425–1433. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(89\)90508-8](https://doi.org/10.1016/0016-5085(89)90508-8)
59. *Holzer P., Sametz W.* Gastric mucosal protection against ulcerogenic factors in the rat mediated by capsaicin-sensitive afferent neurons // *Gastroenterology*. 1986. V. 91. № 4. P. 975–981. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(86\)90702-x](https://doi.org/10.1016/0016-5085(86)90702-x)
60. *Hori A., Hotta N., Fukazawa A. et al.* Insulin potentiates the response to capsaicin in dorsal root ganglion neurons in vitro and muscle afferents ex vivo in normal healthy rodents // *J. Physiology*. 2022. V. 600. № 3. P. 531–545. <https://doi.org/10.1113/JP282740>
61. *Hussain Z., Park H.* Inflammation and impaired gut physiology in post-operative ileus: mechanisms and the treatment options // *J. Neurogastroenterology and Motility*. 2022. V. 28. № 4. P. 517–530. <https://doi.org/10.5056/jnm22100>
62. *Ilie M., Caruntu C., Tampa M., et al.* Capsaicin: Physicochemical properties, cutaneous reactions and potential applications in painful and inflammatory conditions (Review) // *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019. V. 18. № 2. P. 916–925. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7513>
63. *Izbéki F., Wittmann T., Jancsó G., Csáti S., Lonovics J.* Inhibition of gastric emptying and small intestinal transit by ethanol is mediated by capsaicin-sensitive afferent nerves // *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2002. V. 365. № 1. P. 17–21. <https://doi.org/10.1007/s00210-001-0491-0>
64. *Jamieson B.B., Kim J.S., Iremonger K.J.* Cannabinoid and vanilloid pathways mediate opposing forms of synaptic plasticity in corticotropin-releasing hormone neurons // *J. Neuroendocrinology*. 2022. V. 34. № 4. P. e13084. <https://doi.org/10.1111/jne.13084>
65. *Kang J.Y., Alexander B., Math M.V., Williamson R.C.* The effect of chilli and its pungent ingredient capsaicin on gastrointestinal transit in the rat // *J. Gastroenterology and Hepatology*. 1993. V. 8. № 6. P. 513–516. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.1993.tb01644.x>
66. *Kiank C., Taché Y., Larauche M.* Stress-related modulation of inflammation in experimental models of bowel disease and post-infectious irritable bowel syndrome: role of corticotropin-releasing factor receptors // *Brain, Behavior, and Immunity*. 2010. V. 24. № 1. P. 41–48. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.08.006>
67. *Kishimoto T., Pearce R.V. 2nd., Lin C.R., Rosenfeld M.G.* A sauvagine/corticotropin-releasing factor receptor expressed in heart and skeletal muscle // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1995. V. 92. № 4. P. 1108–1112. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.4.1108>
68. *Korosi A., Kozicz T., Richter J. et al.* Corticotropin-releasing factor, urocortin 1, and their receptors in the mouse spinal cord // *The J. Comparative Neurology*. 2007. V. 502. № 6. P. 973–989. <https://doi.org/10.1002/cne.21347>
69. *Kozakai Y., Hori K., Aye-Mon A. et al.* The role of peripheral corticotropin-releasing factor signaling in a rat model of stress-induced gastric hyperalgesia // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2019. V. 519. № 4. P. 797–802. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.09.040>
70. *Kruseman A.C.N., Linton E.A., Lowry P.J., Rees L.H., Besser G.M.* Corticotropin-releasing factor immunoreactivity in human gastrointestinal tract // *Lancet*. 1982. V. 2. № 8310. P. 1245–1246. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(82\)90105-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(82)90105-2)
71. *Kubo Y., Kumano A., Kamei K. et al.* Urocortin prevents indomethacin-induced small intestinal lesions in rats through activation of CRF2 receptors. // *Digestive Diseases and Sciences*. 2010. V. 55. № 6. P. 1570–80. <https://doi.org/10.1007/s10620-009-0930-1>
72. *Kumar V., Kumar V., Devi K. et al.* Intrarectal Capsazepine Administration Modulates Colonic Mucosal Health in Mice // *International J. Molecular Sciences*. 2022. V. 23. № 17. P. 9577. <https://doi.org/10.3390/ijms23179577>
73. *Larauche M., Gourcerol G., Wang L. et al.* Cortagine, a CRF1 agonist, induces stresslike alterations of colonic function and visceral hypersensitivity in rodents primarily through peripheral pathways // *American J. Physiology—Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2009. V. 297. № 1. P. G215–G227. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00072.2009>
74. *Larauche M., Moussaoui N., Biraud M., et al.* Brain corticotropin-releasing factor signaling: Involvement in acute stress-induced visceral analgesia in male rats // *Neurogastroenterology and Motility*. 2019. V. 31. № 2. P. e13489. <https://doi.org/10.1111/nmo.13489>
75. *Lázár Z., Benkő R., Bölcskei K. et al.* Actions of endothelin and corticotropin releasing factor in the guinea-pig ileum: no evidence for an interaction with capsaicin-sensitive neurons // *Neuropeptides*. 2003. V. 37. № 4. P. 220–232. [https://doi.org/10.1016/s0143-4179\(03\)00048-9](https://doi.org/10.1016/s0143-4179(03)00048-9)
76. *Lenz H.J., Raedler A., Greten H., Vale W.W., Rivier J.E.* Stress-induced gastrointestinal secretory and motor responses in rats are mediated by endogenous corticotropin-releasing factor // *Gastroenterology*. 1988. V. 95. № 6. P. 1510–1517. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(88\)80070-2](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(88)80070-2)
77. *Lenz H.J., Hester S.E., Brown M.R.* Corticotropin-releasing factor. Mechanisms to inhibit gastric acid secretion in conscious dogs // *J. Clinical Investigation*. 1985. V. 75. № 3. P. 889–895. <https://doi.org/10.1172/JCI111788>
78. *Lewis M.W., Hermann G.E., Rogers R.C., Travagli R.A.* In vitro and in vivo analysis of the effects of corticotropin releasing factor on rat dorsal vagal complex // *J. Physiology*. 2002. V. 543. № Pt 1. P. 135–146. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2002.019281>
79. *Liu T., Wan Y., Meng Y. et al.* Capsaicin: A Novel Approach to the Treatment of Functional Dyspepsia // *Molecular Nutrition & Food Research*. 2023. V. 67. № 9. P. 2200793. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202200793>

80. Liu S., Chang J., Long N. et al. Endogenous CRF in rat large intestine mediates motor and secretory responses to stress // *Neurogastroenterology and Motility*. 2016. V. 28. № 2. P. 281–291.
<https://doi.org/10.1111/nmo.12725>
81. Lippe I.T., Pabst M.A., Holzer P. Intragastric capsaicin enhances rat gastric acid elimination and mucosal blood flow by afferent nerve stimulation // *British Journal of Pharmacology*. 1989. V. 96. № 1. P. 91–100.
<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1989.tb11788.x>
82. Lv Y., Wen J., Fang Y., Zhang H., Zhang J. Corticotropin-releasing factor receptor 1 (CRF-R1) antagonists: Promising agents to prevent visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome // *Peptides*. 2022. V. 147. P. 170705.
<https://doi.org/10.1016/j.peptides.2021.170705>
83. Lytinas M., Kempuraj D., Huang M., et al. Acute stress results in skin corticotropin-releasing hormone secretion, mast cell activation and vascular permeability, an effect mimicked by intradermal corticotropin-releasing hormone and inhibited by histamine-1 receptor antagonists // *International Archives of Allergy and Immunology*. 2003. V. 130. № 3. P. 224–231.
<https://doi.org/10.1159/000069516>
84. Martínez V., Rivier J., Wang L., Taché Y. Central injection of a new corticotropin-releasing factor (CRF) antagonist, astressin, blocks CRF- and stress-related alterations of gastric and colonic motor function // *The J. Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1997. V. 280. № 2. P. 754–760.
85. Martínez V., Wang L., Rivier J.E., Vale W., Taché Y. Differential actions of peripheral corticotropin-releasing factor (CRF), urocortin II, and urocortin III on gastric emptying and colonic transit in mice: role of CRF receptor subtypes 1 and 2 // *J. Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2002. V. 301. № 2. P. 611–617.
<https://doi.org/10.1124/jpet.301.2.611>
86. Martínez V., Wang L., Rivier J., Grigoriadis D., Taché Y. Central CRF, urocortins and stress increase colonic transit via CRF1 receptors while activation of CRF2 receptors delays gastric transit in mice. // *J. Physiology*. 2004. V. 556. № Pt 1. P. 221–34.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.059659>
87. Matsumoto J., Takeuchi K., Ueshima K., Okabe S. Role of capsaicin-sensitive afferent neurons in mucosal blood flow response of rat stomach induced by mild irritants // *Digestive Diseases and Sciences*. 1992. V. 37. № 9. P. 1336–1344.
<https://doi.org/10.1007/BF01296001>
88. Matsumoto J., Takeuchi K., Okabe S. Characterization of gastric mucosal blood flow response induced by intragastric capsaicin in rats // *Japanese J. Pharmacology*. 1991. № 2(57). C. 205–213.
<https://doi.org/10.1254/jjp.57.205>
89. Matsumoto K., Kurosawa E., Terui H., et al. Localization of TRPV1 and contractile effect of capsaicin in mouse large intestine: high abundance and sensitivity in rectum and distal colon // *American J. Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2009. V. 297. № 2. P. G348–60.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.90578.2008>
90. Merchant N.B., Goodman J., Dempsey D.T., Milner R.E., Ritchie W.P.Jr. The role of calcitonin gene-related peptide and nitric oxide in gastric mucosal hyperemia and protection // *J. Surgical Research*. 1995. V. 58. № 3. P. 344–350.
<https://doi.org/10.1006/jsre.1995.1053>
91. Million M., Mailliot C., Saunders P. et al. Human urocortin II, a new CRF-related peptide, displays selective CRF(2)-mediated action on gastric transit in rats // *American J. Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2002. V. 282. № 1. P. G34–40.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.00283.2001>
92. Monnikes H., Schmidt B.G., Raybould H.E., Taché Y. CRF in the paraventricular nucleus mediates gastric and colonic motor response to restraint stress // *American J. Physiology*. 1992. V. 262. № 1. Pt 1. P. G137–43.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.1992.262.1.G137>
93. Mousa S.A., Bopaiah C.P., Richter J.F., Yamdeu R.S., Schäfer M. Inhibition of inflammatory pain by CRF at peripheral, spinal and supraspinal sites: Involvement of areas coexpressing CRF receptors and opioid peptides // *Neuropsychopharmacology*. 2007. V. 32. № 12. P. 2530–2542.
<https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301393>
94. Mousa S.A., Khalefa B.I., Shaqura M. et al. Superior control of inflammatory pain by corticotropin-releasing factor receptor 1 via opioid peptides in distinct pain-relevant brain areas // *J. Neuroinflammation*. 2022. V. 19. № 1. P. 148.
<https://doi.org/10.1186/s12974-022-02498-8>
95. Mózsik G. Capsaicin as new orally applicable gastro-protective and therapeutic drug alone or in combination with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in healthy human subjects and in patients // *Progress in drug research. Fortschritte der Arzneimittelforschung. Progres des recherches pharmaceutiques*. 2014. V. 68. P. 209–258.
https://doi.org/10.1007/978-3-0348-0828-6_9
96. Mózsik G., Szolcsányi J., Dömötör A. Capsaicin research as a new tool to approach of the human gastrointestinal physiology, pathology and pharmacology // *Inflammopharmacology*. 2007. V. 15. № 6. P. 232–245.
<https://doi.org/10.1007/s10787-007-1584-2>
97. Mózsik G., Szolcsányi J., Rácz I. Gastroprotection induced by capsaicin in healthy human subjects // *World J. Gastroenterology*. 2005. V. 11. № 33. P. 5180–5184.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i33.5180>
98. Nakade Y., Fukuda H., Iwa M. et al. Restraint stress stimulates colonic motility via central corticotropin-releasing factor and peripheral 5-HT₃ receptors in conscious rats // *American J. Physiology. Gastrointestinal and liver physiology*. 2007. V. 292. № 4. P. G1037–44.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.00419.2006>
99. Nozu T., Martinez V., Rivier J., Taché Y. Peripheral urocortin delays gastric emptying: role of CRF receptor 2 // *American J. physiology*. 1999. V. 276. № 4. P. G867–74.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.1999.276.4.G867>
100. Nozu T., Okumura T. Corticotropin-releasing factor receptor type 1 and type 2 interaction in irritable bowel syndrome // *J. Gastroenterology*. 2015. V. 50. № 8. P. 819–30.
<https://doi.org/10.1007/s00535-015-1086-8>

101. Okumi H., Tashima K., Matsumoto K. et al. Dietary agonists of TRPV1 inhibit gastric acid secretion in mice // *Planta Medica*. 2012. V. 78. № 17. P. 1801–1806. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1315387>
102. Pett K., Van Vliet V., Bittencourt J.C. et al. Distribution of mRNAs encoding CRF receptors in brain and pituitary of rat and mouse // *J. Comparative Neurology*. 2000. V. 428. № 2. P. 191–212. [https://doi.org/10.1002/1096-9861\(20001211\)428:2<191::aid-cne1>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/1096-9861(20001211)428:2<191::aid-cne1>3.0.co;2-u)
103. Qin C., Wang Y., Li S., Tang Y., Gao Y. The Involvement of Endothelin Pathway in Chronic Psychological Stress-Induced Bladder Hyperalgesia Through Capsaicin-Sensitive C-Fiber Afferents // *J. Inflammation Research*. 2022. V. 15. P. 1209–1226. <https://doi.org/10.2147/JIR.S346855>
104. Quintana E., García-Zaragoza E., Martínez-Cuesta M.A. et al. A cerebral nitrenergic pathway modulates endotoxin-induced changes in gastric motility // *British J. Pharmacology*. 2001. V. 134. № 2. P. 325–332. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704258>
105. Ray A., Henke P.G., Gulati K., Sen P. The amygdaloid complex, corticotropin releasing factor and stress-induced gastric ulcerogenesis in rats // *Brain Research*. 1993. V. 624. № 1–2. P. 286–290. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(93\)90089-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(93)90089-6)
106. Raybould H.E., Hölzer H. Dual capsaicin-sensitive afferent pathways mediate inhibition of gastric emptying in rat induced by intestinal carbohydrate // *Neuroscience Letters*. 1992. V. 141. № 2. P. 236–238. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(92\)90902-j](https://doi.org/10.1016/0304-3940(92)90902-j)
107. Rieger N.S., Varela J.A., Ng A.J. et al. Insular cortex corticotropin-releasing factor integrates stress signaling with social affective behavior // *Neuropsychopharmacology*. 2022. V. 47. № 6. P. 1156–1168. <https://doi.org/10.1038/s41386-022-01292-7>
108. Rosca A.E., Ilesanu M.I., Zahiu C.D.M. et al. Capsaicin and Gut Microbiota in Health and Disease // *Molecules*. 2020. V. 25. № 23. P. 5681. <https://doi.org/10.3390/molecules25235681>
109. Satoh H., Akiba Y., Urushidani T. Proton pump inhibitors prevent gastric antral ulcers induced by NSAIDs via activation of capsaicin-sensitive afferent nerves in mice // *Digestive Diseases and Sciences*. 2020. V. 65. № 9. P. 2580–2594. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06157-x>
110. Satyanarayana M.N. Capsaicin and gastric ulcers // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2006. V. 46. № 4. P. 275–328. <https://doi.org/10.1080/1040-830491379236>
111. De Schepper H.U., De Man J.G., Ruyssers N.E. et al. TRPV1 receptor signaling mediates afferent nerve sensitization during colitis-induced motility disorders in rats // *American J. Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2008. V. 294. № 1. P. G245–53. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00351.2007>
112. Shi M., Jones A.R., Niedringhaus M.S. et al. Glucose acts in the CNS to regulate gastric motility during hypoglycemia // *American J. Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2003. V. 285. № 5. P. R1192–202. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00179.2003>
113. Shibasaki T., Yamauchi N., Hotta M. et al. Brain corticotropin-releasing factor acts as inhibitor of stress-induced gastric erosion in rats // *Life Sciences*. 1990. V. 47. № 11. P. 925–932. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(90\)90539-4](https://doi.org/10.1016/0024-3205(90)90539-4)
114. Silverman H.A., Chen A., Kravatz N.L., Chavan S.S., Chang E.H. Involvement of neural transient receptor potential channels in peripheral inflammation // *Frontiers in Immunology*. 2020. V. 11. P. 590261. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.590261>
115. Skofitsch G., Insel T.R., Jacobowitz D.M. Binding sites for corticotropin releasing factor in sensory areas of the rat hindbrain and spinal cord // *Brain Research Bulletin*. 1985. V. 15. № 5. P. 519–522. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(85\)90043-7](https://doi.org/10.1016/0361-9230(85)90043-7)
116. Skofitsch G., Jacobowitz D.M. Corticotropin releasing factor-like immunoreactive neurons in the rat retina // *Brain Research Bulletin*. 1984. V. 12. № 5. P. 539–542. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(84\)90169-2](https://doi.org/10.1016/0361-9230(84)90169-2)
117. Slominski A.T., Zmijewski M.A., Zbytek B. et al. Key role of CRF in the skin stress response system // *Endocrine Reviews*. 2013. V. 34. № 6. P. 827–884. <https://doi.org/10.1210/er.2012-1092>
118. Stengel A., Goebel-Stengel M., Wang L., et al. Central administration of pan-somatostatin agonist ODT8-SST prevents abdominal surgery-induced inhibition of circulating ghrelin, food intake and gastric emptying in rats // *Neurogastroenterology and Motility*. 2011. V. 23. № 7. P. 1–26. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01721.x>
119. Stengel A., Taché Y. Neuroendocrine control of the gut during stress: corticotropin-releasing factor signaling pathways in the spotlight // *Annual Review of Physiology*. 2009. V. 71. P. 219–239. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.010908.163221>
120. Stengel A., Taché Y. Corticotropin-releasing factor signaling and visceral response to stress // *Experimental Biology and Medicine*. 2010. V. 235. № 10. P. 1168–1178. <https://doi.org/10.1258/ebm.2010.009347>
121. Stengel A., Taché Y. CRF and urocortin peptides as modulators of energy balance and feeding behavior during stress // *Frontiers in Neuroscience*. 2014. № 8. P. 52. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00052>
122. Stengel A., Taché Y. Brain peptides and the modulation of postoperative gastric ileus // *Current Opinion in Pharmacology*. 2014. V. 19. P. 31–37. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2014.06.006>
123. Storozhuk M.V., Moroz O.F., Zholos A.V. Multifunctional TRPV1 ion channels in physiology and pathology with focus on the brain, vasculature, and some visceral Systems // *BioMed Research International*. 2019. V. 2019. P. 5806321. <https://doi.org/10.1155/2019/5806321>
124. Sullivan T.R. Jr., Milner R., Dempsey D.T., Ritchie W.P. Jr. Effect of capsaicin on gastric mucosal injury and blood flow following bile acid exposure // *Journal of Surgical Research*. 1992. V. 52. № 6. P. 596–600. [https://doi.org/10.1016/0022-4804\(92\)90135-m](https://doi.org/10.1016/0022-4804(92)90135-m)
125. Szabados T., Gömöri K., Pálvölgyi L. et al. Capsaicin-sensitive sensory nerves and the trpv1 ion channel in

- cardiac physiology and pathologies // International J. Molecular Sciences. 2020. V. 21. № 12. P. 1–23. <https://doi.org/10.3390/ijms21124472>
126. Szallasi A., Blumberg P.M. Vanilloid (Capsaicin) receptors and mechanisms. // Pharmacological Reviews. 1999. V. 51. № 2. P. 159–212.
 127. Szallasi A. The vanilloid (capsaicin) receptor TRPV1 in blood pressure regulation: a novel therapeutic target in hypertension? // International J. Molecular Sciences. 2023. V. 24. № 10. P. 8769. <https://doi.org/10.3390/ijms24108769>
 128. Szolcsányi J. Forty years in capsaicin research for sensory pharmacology and physiology // Neuropeptides. 2004. V. 38. № 6. P. 377–384. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2004.07.005>
 129. Szolcsányi J., Barthó L. Capsaicin-sensitive afferents and their role in gastroprotection: An update // J. Physiology (Paris). 2001. V. 95. № 1–6. P. 181–188. [https://doi.org/10.1016/s0928-4257\(01\)00023-7](https://doi.org/10.1016/s0928-4257(01)00023-7)
 130. Tache Y., Larauche M., Yuan P.Q., Million M. Brain and gut CRF signaling: biological actions and role in the gastrointestinal tract // Current Molecular Pharmacology. 2018. V. 11. № 1. P. 51–71. <https://doi.org/10.2174/1874467210666170224095741>
 131. Taché Y., Gunion M., Lauffenberger M., Goto Y. Inhibition of gastric acid secretion by intracerebral injection of calcitonin gene related peptide in rats // Life Sciences. 1984. V. 35. № 8. P. 871–878. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(84\)90413-2](https://doi.org/10.1016/0024-3205(84)90413-2)
 132. Taché Y., Bonaz B. Corticotropin-releasing factor receptors and stress-related alterations of gut motor function // J. Clinical Investigation. 2007. V. 117. № 1. P. 33–40. <https://doi.org/10.1172/JCI30085>
 133. Tache Y., Maeda-Hagiwara M., Turkelson C.M. Central nervous system action of corticotropin-releasing factor to inhibit gastric emptying in rats // American J. Physiology. 1987. V. 253. № 2 Pt 1. P. G241–5. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1987.253.2.G241>
 134. Taché Y., Million M. Role of corticotropin-releasing factor signaling in stress-related alterations of colonic motility and hyperalgesia // J. Neurogastroenterology and Motility. 2015. V. 21. № 1. P. 8–24. <https://doi.org/10.5056/jnm14162>
 135. Takeuchi K., Tanaka A., Suzuki K., Mizoguchi H. Gastrointestinal sparing anti-inflammatory drugs-effects on ulcerogenic and healing responses // Current Pharmaceutical Design. 2001. V. 7. № 1. P. 49–69. <https://doi.org/10.2174/1381612013398464>
 136. Takeuchi K., Ueshima K., Matsumoto J., Okabe S. Role of capsaicin-sensitive sensory nerves in acid-induced bicarbonate secretion in rat stomach // Digestive Diseases and Sciences. 1992. V. 37. № 5. P. 737–743. <https://doi.org/10.1007/BF01296432>
 137. Takeuchi K. Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: Importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility // World J. Gastroenterology. 2012. V. 18. № 18. P. 2147–2160. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i18.2147>
 138. Takeuchi K., Abe N., Kumano A. Influence of adrenalectomy on protective effects of urocortin I, a corticotropin-releasing factor, against indomethacin-induced enteropathy in rats. // Current Neuropharmacology. 2016. V. 14. № 8. P. 866–875. <https://doi.org/10.2174/1570159x14666160701020807>
 139. Takeuchi K., Satoh H. NSAID-induced small intestinal damage – Roles of various pathogenic factors // Digestion. 2015. V. 91. № 3. P. 218–232. <https://doi.org/10.1159/000374106>
 140. Tebbe J.J., Mrona S., Schäfer M.K. et al. Stimulation of neurons in rat ARC inhibits gastric acid secretion via hypothalamic CRF1/2- and NPY-Y1 receptors // American J. Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology. 2003. V. 285. № 6. P. G1075–83. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00125.2003>
 141. Vale W., Spiess J., Rivier C., Rivier J. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin // Science. 1981. V. 213. № 4514. P. 1394–1397. <https://doi.org/10.1126/science.6267699>
 142. Vasconcelos M., Stein D.J., Gallas-Lopes M., Landau L., de Almeida R.M.M. Corticotropin-releasing factor receptor signaling and modulation: implications for stress response and resilience // Trends in Psychiatry and Psychotherapy. 2020. V. 42. № 2. P. 195–206. <https://doi.org/10.1590/2237-6089-2018-0027>
 143. Wallace J.L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: The second hundred years // Gastroenterology. 1997. V. 112. № 3. P. 1000–1016. <https://doi.org/10.1053/gast.1997.v112.pm9041264>
 144. Wang L., Cardin S., Martínez V., Taché Y. Intracerebroventricular CRF inhibits cold restraint-induced c-fos expression in the dorsal motor nucleus of the vagus and gastric erosions in rats // Brain Research. 1996. V. 736. № 1–2. P. 44–53. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(96\)00726-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(96)00726-3)
 145. Ward S.M., Bayguinov J., Won K.J., Grundy D., Berthoud H.R. Distribution of the vanilloid receptor (VR1) in the gastrointestinal tract. // J. Comparative Neurology. 2003. V. 465. № 1. P. 121–35. <https://doi.org/10.1002/cne.10801>
 146. Wei P., Keller C., Li L. Neuropeptides in gut-brain axis and their influence on host immunity and stress // Computational and Structural Biotechnology J. 2020. V. 18. P. 843–851. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2020.02.018>
 147. Whittle B.J.R., Lopez-Belmonte J., Moncada S. Regulation of gastric mucosal integrity by endogenous nitric oxide: interactions with prostanoids and sensory neuropeptides in the rat // British J. Pharmacology. 1990. V. 99. № 3. P. 607–611. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1990.tb12977.x>
 148. Williams C.L., Peterson J.M., Villar R.G., Burks T.F. Corticotropin-releasing factor directly mediates colonic responses to stress // American J. Physiology. 1987. V. 253. № 4 Pt 1. P. G582–6. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1987.253.4.G582>
 149. De Winter B.Y., Bredenoord A.J., Van Nassauw L. et al. Involvement of afferent neurons in the pathogenesis of endotoxin-induced ileus in mice: Role of CGRP and TRPV1 receptors // European J. Pharmacology. 2009. V. 615. № 1–3. P. 177–184. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.04.055>

150. *Wolter H.J.* Corticotropin-releasing factor is contained within perikarya and nerve fibres of rat duodenum // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1984. V. 122. № 1. P. 381–387. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(84\)90486-8](https://doi.org/10.1016/0006-291x(84)90486-8)
151. *Xiang Y., Xu X., Zhang T. et al.* Beneficial effects of dietary capsaicin in gastrointestinal health and disease // *Experimental Cell Research*. 2022. V. 417. № 2. P. 113227. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2022.113227>
152. *Yang D., Luo Z., Ma S. et al.* Activation of TRPV1 by dietary capsaicin improves endothelium-dependent vasorelaxation and prevents hypertension // *Cell Metabolism*. 2010. V. 12. № 2. P. 130–141. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.05.015>
153. *Yang L.Z., Tovote P., Rayner M. et al.* Corticotropin-releasing factor receptors and urocortins, links between the brain and the heart // *European J. Pharmacology*. 2010. V. 632. № 1–3. P. 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.01.027>
154. *Yarushkina N.I., Bagaeva T.R., Filaretova L.P.* Involvement of corticotropin-releasing factor receptors type 2, located in periaqueductal gray matter, in central and peripheral CRF-induced analgesic effect on somatic pain sensitivity in rats. // *J. Physiology and Pharmacology*. 2016. V. 67. № 4. P. 595–603.
155. *Yarushkina N.I., Filaretova L.P.* The peripheral corticotropin-releasing factor (CRF)-induced analgesic effect on somatic pain sensitivity in conscious rats: involving CRF, opioid and glucocorticoid receptors // *Inflammopharmacology*. 2018. V. 26. № 2. P. 305–318. <https://doi.org/10.1007/s10787-018-0445-5>
156. *Yuan P.Q., Wu S.V., Stengel A., Sato K., Taché Y.* Activation of CRF1 receptors expressed in brainstem autonomic nuclei stimulates colonic enteric neurons and secreto-motor function in male rats // *Neurogastroenterology and Motility*. 2021. V. 33. № 11. P. e14189. <https://doi.org/10.1111/nmo.14189>
157. *Zhang S., Tang L., Xu F. et al.* TRPV1 receptor-mediated hypoglycemic mechanism of capsaicin in streptozotocin-induced diabetic rats // *Frontiers in Nutrition*. 2021. V. 8. P. 750355. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.750355>
158. *Zhou S.Y., Lu Y., Song I., Owyang C.* Inhibition of gastric motility by hyperglycemia is mediated by nodose ganglia KATP channels // *American J. Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2011. V. 300. № 3. P. 394–400. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00493.2010>
159. *Zittel T.T., Meile T., Hugel A. et al.* Preoperative intraluminal application of capsaicin increases postoperative gastric and colonic motility in rats // *J. Gastrointestinal Surgery*. 2001. V. 5. P. 503–13. [https://doi.org/10.1016/s1091-255x\(01\)80088-3](https://doi.org/10.1016/s1091-255x(01)80088-3)

Interaction of Corticotropin-Releasing Factor and Capsaicin-Sensitive Afferent Neurons in Gastroprotection

N. I. Yarushkina^{1, *}, T. T. Podvigina^{1, **}, O. Yu. Morozova^{1, ***}, and L. P. Filaretova^{1, ****}

¹*Pavlov Institute of Physiology RAS, Laboratory of Experimental Endocrinology, Saint Petersburg, 199034 Russia*

*e-mail: yarushkinani@infran.ru

**e-mail: podviginatt@infran.ru

***e-mail: morozovaoyu@infran.ru

****e-mail: filaretovalp@infran.ru

Abstract—Corticotropin-releasing factor (CRF) and capsaicin-sensitive afferent neurons with efferent-like function (CSN) make an important contribution to the regulation of the functions of the gastrointestinal tract (GIT) and gastroprotection. The aim of the review was to analyze the data of literature, including the results of our own studies on the interaction of CRF and CSN in the gastroprotection and regulation of the functions of the gastrointestinal tract, with a focus on their most studied interaction in the regulation of the motor function of the gastrointestinal tract. Based on the results obtained by the authors of the review, the contribution of CSN to the implementation of the gastroprotective effect of CRF and, conversely, the participation of CRF in the gastroprotective effect of capsaicin, which activates CSN, is discussed. The contribution of glucocorticoid hormones to the implementation of the gastroprotective action of CRF and the compensatory gastroprotective role of these hormones under conditions of shutdown of CSN functioning are considered.

Keywords: gastrointestinal tract, corticotropin-releasing factor, capsaicin-sensitive afferent neurons, glucocorticoid hormones, gastroprotection, gastrointestinal motility