



ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616-01/09

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ИОННОГО КАНАЛА TRPA1 ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Ионный канал TRPA1 является мишенью для действия таких веществ, как горчичное масло и чеснок. Не исключается роль TRPA1 в реализации температурной (холодовой) и болевой чувствительности, боли воспаления, а также в слухе. TRPA1 также является мишенью для таких внешних раздражителей, как акролеин (входит в состав слезоточивого газа и оказывает токсическое и воспалительное действие), выхлопные газы и побочные продукты метаболизма химиотерапевтических препаратов. Нокаут гена TRPA1 у мышей не оказывает влияния на холодовую чувствительность или функцию слухового аппарата, что позволяет предположить отсутствие его влияния на первоначальную идентификацию холода и звука, но в то же время у таких мышей отмечается снижение чувствительности к брадикинину, выражающееся в уменьшении болевого синдрома. Последние данные свидетельствуют о том, что TRPA1 является хемосенсором и активируется как экзогенными, так и эндогенными химически активными веществами, которые образуются в условиях воспаления или при повреждении тканей. Таким образом, TRPA1 является важным звеном в цепи передачи ноцицептивной информации при воздействии эндогенных и экзогенных болевых агентов.

Е.А. БЕСХМЕЛЬНИЦЫНА
М.В. ПОКРОВСКИЙ
М.В. КОРОКИН
В.И. ЯКУШЕВ
О.С. ГУДЫРЕВ

*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

e-mail: evgeny_b89@mail.ru

Ключевые слова: ионный канал TRP, TRPA1, боль, ноцицепция, воспаление, формалин, анальгезия, нейропатия, НС-030 031, AP-18.

Первый ионный канал TRP (Transient Receptor Potential) был выделен у дрозофилы. В дальнейшем сходные по структуре белки были обнаружены и у некоторых других биологических видов, включая дрожжи, *C. elegans* и млекопитающих. У млекопитающих надсемейство ионных каналов TRP подразделяется на 6 семейств с широким спектром физиологических функций: TRPV (Transient Receptor Potential Vanilloid), TRPM (Transient Receptor Potential Melastatin), TRPP (Transient Receptor Potential Polycystic), TRPC (Transient Receptor Potential Cation Channel, subfamily C), TRPML (Transient Receptor Potential Mucolipin) и TRPA (Transient Receptor Potential Ankyrin) [11]. В отличие от других ионных каналов семейства TRP, TRPA1 имеет длинный N-конец, содержащий цистеин и состоящий из 18 повторяющихся анкириновых доменов.

Экспрессия TRPA1 в большей степени выражена в ноцицепторах, в особенности в сенсорных нейронах малого диаметра, локализующихся в задних корешках спинного мозга, тройничном, nodозном и яремном ганглиях [17, 38], а по некоторым данным, ионный канал был также обнаружен в кератиноцитах и некоторых эпителиальных клетках [7, 20]. Однако функции, которые TRPA1 выполняет в организме, достоверно не установлены, так как если одна часть авторов утверждает об увеличении экспрессии TRPA1 при таких состояниях, как

воспаление и нейропатия [15, 37], то другая утверждает, что экспрессия остается на прежнем уровне, а иногда даже снижается [9, 30].

Сегодня в литературе все чаще начинают появляться данные о возможности применения селективных ингибиторов TRPA1 с целью купирования болевого синдрома. Первыми такими препаратами, проявляющими активность в дозе ниже 1 мкмоль, стали HC-030 03 и AP-18 [25], они легли в основу большинства фармакологических исследований антагонистов TRPA1 *in vivo*. Позже появились и другие соединения, такие как СНЕМ-5861528 и А-967079 [36]. Несмотря на многочисленные результаты исследований, свидетельствующих о возможности применения TRPA1 как мишени для действия фармакологических препаратов с целью обезболивания, применение данных веществ у человека затруднительно. Причиной этого являются межвидовые расхождения в структуре TRPA1 рецепторов, о чем сообщается группами исследователей Amgen и Abbott [10]. В своих исследованиях они заметили, что те вещества, которые у человека проявляли свойства антагонистов, у крыс были либо неактивны, либо проявляли агонистические свойства. В связи с этим, доклиническое исследование антагонистов TRPA1 на животных становится весьма проблематичным. Однако, несмотря на это, по-прежнему сохраняется интерес к данной группе препаратов, и идет активный поиск новых, более сильных ингибиторов канала TRPA1.

Физиологическое значение TRPA1 неоднозначно. Предполагалось, что TRPA1 выступают в качестве холодовых рецепторов. Но при известном факте возрастания экспрессии TRPA1 под воздействием холода точный механизм реализации этой функции каналом TRPA1 неизвестен. Предположение о механочувствительности канала TRPA1 и его роли в трансформации звуковых волн в нервные сигналы в ухе не подтверждались экспериментами с нокаутом соответствующего гена [21]. Однако выявленная в улитке экспрессия TRPA1 при применении метода цитологической гибридизации [2] не исключает роль TRPA1 в реализации функции слуха.

В различных исследованиях было установлено, что активация TRPA1 происходит в результате ковалентного связывания с N-концевым цистеином различных химически активных веществ. К их числу относятся горчичное масло и тетрагидроканнабинол, коричный альдегид, аллицин и акролеин [3]. Однако по-прежнему не детализирован механизм, реализующий активацию канала при опосредованном воздействии связанного цистеина. В этой связи высказано предположение о ситуационной дислокации TRPA1 к плазматической мембране [29]. Это позволяет сделать выводы об избирательной чувствительности TRPA1 в отношении повреждающих химически активных веществ при его активации нетрадиционным путем.

Большое значение канала TRPA1 в хемочувствительности документируется результатами экспериментов как с нокаутом гена TRPA1, так и с применением фармакологических ингибиторов канала TRPA1. В результате, наступает снижение чувствительности к различным химически активным повреждающим веществам, таким как аллилизотиоцианат (АИТС, называемый горчичным маслом) [3, 14, 21], коричный альдегид, формалин [23], перекись водорода, изоцианаты и слезоточивый газ [6].

Наиболее изученным из этих веществ является АИТС. Давно известно, что нокаут гена TRPA1 устраняет Ca-опосредованный ответ в сенсорных нейронах задних корешков и тройничного нерва, обусловленный действием горчичного масла [3, 21]. Фармакологическая блокада с использованием HC-030031, являющегося селективным антагонистом TRPA1, уменьшает выраженность болевого поведения у крыс, обусловленного действием горчичного масла [25, 14]. Эти данные, предположительно, свидетельствуют о том, что горчичное масло является селективным агонистом TRPA1. Аналогичное болевое поведение выявлено в моделях боли с применением коричного альдегида и антагониста TRPA1 AP-18 [27].

Формальдегид, будучи активным составляющим формалина, выступает в качестве частично обратимого коагулятора ДНК и белка и является одним из классических индукторов болевого поведения в экспериментах по изучению боли. Однако механизмы, с помощью которых формалин вызывает боль, были не ясны. По результатам недавних исследований установлено, что у животных с недостаточностью функционирующего TRPA1, либо при введении им HC-030031, или при нокауте соответствующего гена болевое поведение в ответ на инъекцию формалина не развивается [25]. Также установлено, что в изолированном препарате подкожного нерва в условиях как фармакологической блокады, так и нокаута гена в ответ на воздействие формалином или капсаицином возбуждение нейронов отсутствует. Это свидетельствует о том, что формалин также является селективным агонистом TRPA1 при воздействии на изолированные клетки в концентрации до 0,01% [19, 25]. Однако, как и в случае с АИТС, более высокие концентрации формалина обладают альтернативными свойствами независимо от TRPA1.

Акролеин является одним из основных вредных продуктов горения и, следовательно, важным компонентом вдыхаемого дыма. Это ненасыщенный альдегид, воздействие которого на



альфа- и бета-рецепторы сопровождается активацией С-волокон, иннервирующих легкие. Нокаут гена TRPA1 у мышей ведёт к устранению вызванного акролеином притока кальция в культивируемые нейроны. Кроме того, было установлено, что введение вещества HC-030031 морским свинкам предупреждает кровоизлияния в трахею, вызванные сигаретным дымом. Значимость канала TRPA1 в условиях воздействия акролеина свидетельствует о роли данного канала в реализации некоторых функций дыхательной системы, не имеющих прямого отношения к болевой чувствительности.

Ответ на воздействие других вредных химических веществ, таких как хлор [5], 2-пентаналь [3], коричный альдегид [27], аллицин, слезоточивый газ [6], метилизоцианат и гексаметилендиизоцианат (HDI) [42], также реализуется при участии канала TRPA1. Есть высокая вероятность того, что антагонисты TRPA1 могут иметь анальгетические свойства при болях, вызванных любым из этих реактивных химических веществ.

Наряду с большим многообразием экзогенных химических веществ, активирующих канал TRPA1, существуют и его эндогенные активаторы, такие как 4-гидроксиноненал (4-HNE) [23, 33, 34], 4-гидроксиоксононенал (4-ONE) [33], перекись водорода [5], простагландины [31, 32] и оксид азота [26]. Механизмы болевого действия указанных эндогенных активаторов канала TRPA1 опосредованы либо продуктами перекисного окисления в условиях воспаления, либо повышением притока кальция в подгруппах сенсорных нейронов, реагирующих на другие активаторы TRPA1 [31, 32]. В частности, 4-HNE-индуцированная болевая реакция опосредована TRPA1, о чем свидетельствует снижение чувствительности животных к 4-HNE после нокаута гена TRPA1 [34] и резкое увеличение активности канала TRPA1 после введения 4-HNE [23, 34]. Точно так же А- и J-серии простагландинов активируют TRPA1 в гетерологичных экспрессионных системах. Эти ответы блокируются неспецифическим антагонистом каналов TRP рутением красным, а также HC-030 031 [32]. При этом введение агониста TRPA1 15-дельта-PGJ2 *in vivo* вызывает боль [12]. Скорее всего, именно эти эндогенные агонисты TRPA1 определяют роль канала в патологических условиях.

В дополнение к лигандам, активирующим TRPA1 ковалентно, есть ряд агонистов TRPA1, которые активируют канал цистеин-независимым путем. Важнейшим из них является кальций, резко повышающий активность TRPA1 [35]. При этом функционирование TRPA1 может быть связано с целым рядом других каналов и сигнальных путей, модулирующих уровень внутриклеточного кальция. Внутриклеточное подщелачивание также усиливает активность TRPA1 и увеличивает функциональность канала при повреждении тканей [13]. Кроме того, по данным недавних исследований установлено, что внутриклеточный цинк с EC50 в дозировке 2 мкмоль является агонистом TRPA1 [16].

К числу экзогенных нековалентных агонистов относят ментол, оказывающий видозависимое воздействие на канал, ицилин и 2-аминоэтилдифенилборинат (2-APB). Более значимым с клинической точки зрения выступает то обстоятельство, что целый ряд соединений, являющихся анальгетиками, тем не менее, активируют TRPA1. Например, пропифол и этомидат вызывают жгучую боль при инъекции [24], а летучие анестетики, такие как изофлюран [24] и местные анестетики, включая лидокаин [22], активируют TRPA1 в культуре клеток.

Чувствительность TRPA1 как к повреждающим, так и к раздражающим химическим веществам и его неспецифичность позволяет предположить, что TRPA1 в естественных условиях выполняет роль общего «рецептора раздражения».

К настоящему времени имеется много данных, свидетельствующих о важной роли сенсорных нейронов в формировании и поддержании боли воспаления. Это, в первую очередь, связано с экспрессией TRPA1 в сенсорных нейронах и неспецифической чувствительностью канала. Именно поэтому уникальность канала TRPA1 состоит в его модулирующих возможностях в отношении воспаления и боли воспалительного характера [8], что позволяет предположить ключевую роль канала TRPA1 в медиации нейрогенного воспаления.

В литературе имеются данные, согласующиеся с этой гипотезой. Так, в ряде исследований по изучению воздействия аллилизотиоцианата на различные ткани [3, 21] показано, что активация TRPA1 вызывает отеки, вторичную гипералгезию, изменения механочувствительности, которые могут быть предотвращены путем предварительной фармакологической блокады [28]. Таким образом, активация TRPA1 может вызвать кожную, висцеральную и мышечную боли, и поэтому антагонисты TRPA1 предположительно могут быть эффективными против этих типов боли.

Вероятно, боль воспаления особенно хорошо подходит для купирования антагонистами TRPA1. Считается, что TRPA1 способствует развитию воспалительной реакции в связи с тем, что принимает участие как в нервной (прямой) активации, так и в активации иммунных клеток (косвенной). Стимуляция TRPA1 способствует повышению возбудимости сенсорных нейронов. Такая активация нейронов индуцирует высвобождение целого ряда нейропептидов и

нейромедиаторов, способствующих привлечению иммунных клеток к зоне активации. Иммунные клетки, в свою очередь, выделяют многочисленные сигнальные молекулы, в том числе агонисты TRPA1, которые также активируют нейрон [4, 32]. Повреждение тканей, часто сопровождающее активацию TRPA1, приводит к перекисному окислению липидов и продукции дополнительных активаторов TRPA1, таких как 4-ONE и 4-HNE [23, 34]. Таким образом, TRPA1 можно расценивать в качестве ключевого регуляторного посредника, способствующего поддержанию воспалительной реакции.

В этой связи, при экспериментах *in vivo* было показано, что ингибирование канала TRPA1 или нокаут гена приводит к уменьшению боли воспаления в ряде моделей на животных. Например, опираясь на результаты двух независимых линий исследования с нокаутом TRPA1, можно сделать вывод, что функционирование TRPA1 требуется для брадикинин-индуцированной тепловой гипералгезии и аллодинии [21], что документируется более низким притоком кальция в сенсорные нейроны мыши с нокаутом гена TRPA1/- в ответ на воздействие брадикинина. Таким образом, несмотря на то, что действие брадикинина опосредуется через собственные рецепторы и он непосредственно не действует на TRPA1, для развития брадикининовых эффектов необходимо наличие функционирующих TRPA1. Эти результаты показывают, что TRPA1 может играть важную роль в поддержании боли воспаления.

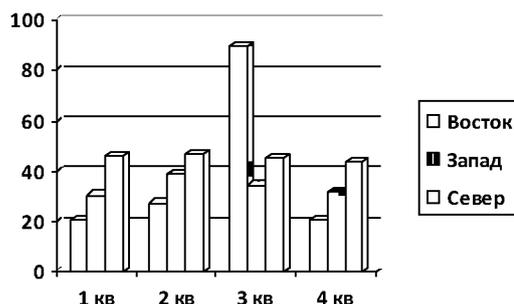
Эксперименты с фармакологическими антагонистами TRPA1 также свидетельствуют в пользу этой гипотезы. Инъекция грызунам адьюванта Фрейнда (CFA) приводит к воспалительной реакции и повышению чувствительности к тепловым и механическим воздействиям. При этом антагонисты TRPA1 [14, 27] значительно сокращают вызванную адьювантом Фрейнда гиперчувствительность к механическим раздражителям. У мышей с TRPA1/- такого снижения гиперчувствительности после введения антагонистов TRPA1 не происходит [27].

Использование антагонистов TRPA1 демонстрирует более значимый анальгезирующий эффект, чем нокаут гена. Нокауты гена TRPA1 оказались неэффективны в снижении механической гиперчувствительности при воспалении, в то время как введение HC-030 031 или AP-18 привело к сокращению механической гиперчувствительности, обусловленной адьювантом Фрейнда [14, 27].

Несовпадение результатов исследований при нокауте гена и при фармакологическом ингибировании диктует необходимость поиска новых моделей и методик для исследования функции канала TRP в естественных условиях.

Значение TRPA1 в формировании болевой чувствительности при нейропатии, в том числе и диабетической, изучено недостаточно. Выявлено несоответствие результатов сравнительных исследований по нокауту гена TRPA1 и фармакологической блокаде канала TRPA1 с применением HC-030031 [14]. Здесь же отмечено уменьшение холодной чувствительности после перевязки спинномозгового нерва на фоне введения нуклеотидов, направленных против TRPA1, тогда как механическая гиперчувствительность при этом не изменялась. В некоторых исследованиях на стрептозоциновой модели сахарного диабета было показано значительное уменьшение механической гиперчувствительности в ответ на использование Chembridge-5861528 (антагонист TRPA1, структурно сходный с HC-030031). При этом продолжительное предварительное введение Chembridge-5861528 также способствовало предотвращению развития механической аллодинии, что свидетельствует о роли TRPA1 в патогенезе диабетической нейропатии [36] и диктует необходимость дальнейших исследований в данном направлении.

Биологическая роль канала TRPA1 в холодной чувствительности длительное время была спорной. Предполагалось, что TRPA1 является холодовым рецептором, с порогом температурной чувствительности ниже 15°C. Позднее в одной из работ *in vitro*, при сравнительном исследовании холодной и АИТС-чувствительности нейронов тройничного нерва



однозначность данной точки зрения была подвергнута сомнению [17]. Сравнительные исследования групп Julius и Basbaum не выявили достоверных различий в относительных показателях содержания холодовых рецепторов у мышей с недостаточностью функционирующих TRPA1 и мышей дикого типа, что не подтверждало роли TRPA1 в холодной чувствительности [3]. Однако в опытах на TRPA1/- животных Corey и Woolf labs обнаружили дефицит холодной рецепции, который был более очевиден у самок [21]. Более поздние исследования



изолированных нейронов тройничного нерва, взятых от мышей, лишенных функционирующего TRPA1, показали, что холодовая активация TRPA1 отсутствует как в рекомбинантной экспрессионной системе, так и в некоторых холодových рецепторах. Кроме того, в поведенческом исследовании TRPA1-дефицитных мышей было отмечено изменение ответа на холод [68].

Независимо от этого, не представляется возможным преуменьшить значимость TRPA1 в реализации чувствительности к острым холодovým воздействиям. Это документируется снижением холодовой чувствительности при ряде патологических состояний и при введении антагонистов TRPA1. Например, в болевой модели с использованием адьюванта Фрейнда применение AP-18 привело к уменьшению холодového ответа [27]. Показано, что снижение холодовой чувствительности возможно при фармакологическом ингибировании функционирующих TRPA1 антисмысловыми олигонуклеотидами [18]. В недавно проведенных исследованиях было установлено, что клиохинол-индуцированная холодовая аллодиния у мышей зависит от наличия функционирующих TRPA1 [1].

Для определения роли TRPA1 в холодовой чувствительности в нормальных и патологических условиях необходимо проведение дополнительных работ. Кроме того, это может иметь важное значение для определения отношений между TRPA1 и TRPM8, известным холодovým рецептором.

Литература

1. Andersson, D.A. Clioquinol and pyriothione activate TRPA1 by increasing intracellular Zn²⁺ / D.A. Andersson, C. Gentry, S. Moss et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2009. – Vol. 106(20). – P. 8374-8379.
2. Asai, Y.A quantitative analysis of the spatiotemporal pattern of transient receptor potential gene expression in the developing mouse cochlea / Y. Asai, J.R. Holt, G.S. Geleoc // *J. Assoc. Res. Otolaryngol.* – 2010. – Vol. 11(1). – P. 27-37.
3. Bautista, D.M. TRPA1 mediates the inflammatory actions of environmental irritants and proalgesic agents / D.M. Bautista, S.E. Jordt, T. Nikai et al. // *Cell.* – 2006. – Vol. 124. – P. 1269-1282.
4. Bessac, B.F. TRP channels: TRPA1 and TRPV1 in airway chemosensation and reflex control / B.F. Bessac, S.E. Jordt // *Physiology (Bethesda).* – 2008. – Vol. 23. – P. 360-370.
5. Bessac, B.F. TRPA1 is a major oxidant sensor in murine airway sensory neurons / B.F. Bessac, M. Sivula, von C.A. Hehn et al. // *J. Clin. Invest.* – 2008. – Vol. 118(5). – P. 899-910.
6. Bessac, B.F. Transient receptor potential ankyrin 1 antagonists block the noxious effects of toxic industrial isocyanates and tear gases / B.F. Bessac, M. Sivula, C.A. von Hehn et al. // *FASEB J.* – 2009. – Vol. 23(4). – P. 1102-1114.
7. Biro, T. An «ice-cold» TR(i)P to skin biology: the role of TRPA1 in human epidermal keratinocytes. / T. Biro, L. Kovacs // *J. Invest. Dermatol.* – 2009. – Vol. 129(9). – P. 2096-2099.
8. Caceres, A.I. A sensory neuronal ion channel essential for airway inflammation and hyperreactivity in asthma / A.I. Caceres, M. Brackmann, M.D. Elia et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2009. – Vol. 106(22). – P. 9099-9104.
9. Caspani, O. The contribution of TRPM8 and TRPA1 channels to cold allodynia and neuropathic pain / O. Caspani, S. Zurborg, D. Labuz, P.A. Heppenstall // *PLoS One.* – 2009. – № 4(10). – P. 7383.
10. Chen, J. Molecular determinants of species-specific activation or blockade of TRPA1 channels / J. Chen, X.F. Zhang, M.E. Kort et al. // *J. Neurosci.* – 2008. – Vol. 28(19). – P. 5063-5071.
11. Clapham, D.E. TRP channels as cellular sensors / D.E. Clapham // *Nature.* – 2003. – Vol. 426(6966). – P. 517-524.
12. Cruz-Orengo, L. Cutaneous nociception evoked by 15-delta PGJ2 via activation of ion channel TRPA1 / L.A. Cruz-Orengo Dhaka, R.J. Heuermann, T.J. Young et al. // *Mol. Pain.* – 2008. – Vol. 4. – P. 30.
13. Dhaka, A. TRPV1 is activated by both acidic and basic pH / A. Dhaka, V. Uzzell, A.E. Dubin et al. // *J. Neurosci.* – 2009. – Vol. 29(1). – P. 153-158.
14. Eid, S.R. HC-030031, a TRPA1 selective antagonist, attenuates inflammatory- and neuropathy-induced mechanical hypersensitivity / S.R. Eid, E.D. Crown, E.L. Moore et al. // *Mol. Pain.* – 2008. – Vol. 4. – P. 48.
15. Frederick, J. Increased TRPA1, TRPM8, and TRPV2 expression in dorsal root ganglia by nerve injury. / J. Frederick, M.E. Buck, D.J. Matson // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2007. – Vol. 358(4). – P. 1058-1064.
16. Hu, H. Zinc activates damage-sensing TRPA1 ion channels / H. Hu, M. Bandell, M.J. Petrus et al. // *Nat. Chem. Biol.* – 2009. – Vol. 5(3). – P. 183-190.
17. Jordt, S.E. Mustard oils and cannabinoids excite sensory nerve fibres through the TRP channel ANKTM1 / S.E. Jordt, D.M. Bautista, H.H. Chuang et al. // *Nature.* – 2004. – Vol. 427(6971). – P. 260-265.
18. Katsura, H. Antisense knock down of TRPA1, but not TRPM8, alleviates cold hyperalgesia after spinal nerve ligation in rats / H. Katsura, K. Obata, T. Mizushima et al. // *Exp. Neurol.* – 2006. – Vol. 200(1). – P. 112-123.
19. Kerstein, P.C. Pharmacological blockade of TRPA1 inhibits mechanical firing in nociceptors / P.C. Kerstein, D. del Camino, M.M. Moran et al. // *Mol. Pain.* – 2009. – Vol. 5. – P. 19.

20. Kwan, K.Y. Glazer J.M.; Corey, D.P. C.L. TRPA1 modulates mechanotransduction in cutaneous sensory neurons. / K.Y. Kwan, J.M. Glazer, D.P. Corey et al. // *J. Neurosci.* – 2009. – Vol. 29(15). – P. 4808-4819.
21. Kwan, K.Y.; Allchorne, A.J.; Vollrath, M.A. TRPA1 Contributes to Cold, Mechanical, and Chemical Nociception but Is Not Essential for Hair-Cell Transduction / K.Y. Kwan, A.J. Allchorne, M.A. Vollrath et al. // *Neuron.* – 2006. – Vol. 50. – P. 277-289.
22. Leffler, A. The vanilloid receptor TRPV1 is activated and sensitized by local anesthetics in rodent sensory neurons / A. Leffler, M.J. Fischer, D. Rehner et al. // *J. Clin. Invest.* – 2008. – Vol. 118(2). – P. 763-776.
23. Macpherson, L.J. An ion channel essential for sensing chemical damage / L.J. Macpherson, B. Xiao, K.Y. Kwan et al. // *J. Neurosci.* – 2007. – Vol. 27(42). – P. 11412-11415.
24. Matta, J.A. General anesthetics activate a nociceptive ion channel to enhance pain and inflammation / J.A. Matta, P.M. Cornett, R.L. Miyares et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2008. – Vol. 105(25). – P. 8784-8789.
25. McNamara, C.R. TRPA1 mediates formalin-induced pain / C.R. McNamara, Mandel- J. Brehm, D.M. Bautista et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2007. – Vol. 104(33). – P. 13525-13530.
26. Miyamoto, T. TRPV1 and TRPA1 mediate peripheral nitric oxide-induced nociception in mice / T. Miyamoto, A.E. Dubin, M.J. Petrus, A. Patapoutian // *PLoS One.* – 2009. – № 4(10). – P. 7596.
27. Petrus, M. A role of TRPA1 in mechanical hyperalgesia is revealed by pharmacological inhibition / M. Petrus, A.M. Peier, M. Bandell et al. // *Mol. Pain.* – 2007. – Vol. 3. – P. 40.
28. Ro, J.Y. Activation of TRPV1 and TRPA1 leads to muscle nociception and mechanical hyperalgesia / J.Y. Ro, J.S. Lee, Y. Zhang et al. // *Pain.* – 2009. – Vol. 144(3). – P. 270-277.
29. Schmidt, M. Nociceptive Signals Induce Trafficking of TRPA1 to the Plasma Membrane / M. Schmidt, A.E. Dubin, M.J. Petrus et al. // *Neuron.* – 2009. – Vol. 64(64). – P. 498-509.
30. Staaf, S. Differential regulation of TRP channels in a rat model of neuropathic pain / S. Staaf, S. Oerther, G. Lucas et al. // *Pain.* – 2009. – Vol. 144(1-2). – P. 187-199.
31. Takahashi, N. Molecular characterization of TRPA1 channel activation by cysteine-reactive inflammatory mediators / N. Takahashi, Y. Mizuno, D. Kozai et al. // *Channels (Austin).* – 2008. – Vol. 2(4). – P. 231-237.
32. Taylor-Clark, T.E. Prostaglandin-induced activation of nociceptive neurons via direct interaction with transient receptor potential A1 (TRPA1) / T.E. Taylor-Clark, B.J. Undem, D.W. Macglashan et al. // *Mol. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 73(2). – P. 274-281.
33. Taylor-Clark, T.E. Relative contributions of TRPA1 and TRPV1 channels in the activation of vagal bronchopulmonary C-fibres by the endogenous autacoid 4-oxononanal / T.E. Taylor-Clark, M.A. McAlexander, C. Nassenstein et al. // *J. Physiol.* – 2008. – Vol. 586(14). – P. 3447-3459.
34. Trevisani, M. 4-Hydroxynonanal, an endogenous aldehyde, causes pain and neurogenic inflammation through activation of the irritant receptor TRPA1 / M. Trevisani, J. Siemens, S. Materazzi et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2007. – Vol. 104(33). – P. 13519-13524.
35. Wang, Y.Y. The nociceptor ion channel TRPA1 is potentiated and inactivated by permeating calcium ions / Y.Y. Wang, R.B. Chang, H.N. Waters et al. // *J. Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 283(47). – P. 32691-32703.
36. Wei, H Attenuation of mechanical hypersensitivity by an antagonist of the TRPA1 ion channel in diabetic animals / H. Wei, M.M. Hamalainen, M. Saarnilehto et al. // *Anesthesiology.* – 2009. – Vol. 111(1). – P. 147-154.
37. Yang, J. Transient receptor potential ankyrin-1 participates in visceral hyperalgesia following experimental colitis. / J. Yang, Y. Li et al. // *Neurosci. Lett.* – 2008. – Vol. 440(3). – P. 237-241.
38. Yu, S. TRPA1 in bradykinin-induced mechanical hypersensitivity of vagal C fibers in guinea pig esophagus / S. Yu, A. Ouyang / *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2009. – Vol. 296(2). – P. 255-265.

THE BIOLOGICAL ROLE OF THE TRPA1 CHANNEL IN THE VARIOUS PATHOLOGICAL CONDITIONS

E.A. BESKHMELNITSYNA
M.V. POKROVSKIY
M.V. KOROKIN
V.I. YAKUSHEV
O.S. GUDYREV

Belgorod National Research University

e-mail: evgeny_b89@mail.ru

Ion channel TRPA1 is a target for the action of the irritants such as mustard oil and garlic. Not excluded the role of TRPA1 in the implementation of the thermal (cold), nociception, inflammatory pain and in the hearing. TRPA1 is also a target for such environmental irritants as an acrolein (which is part of the tear gas and has a toxic and inflammatory effect), exhaust gases and byproducts of the metabolism of the chemotherapy drugs. TRPA1 knockout mice don't display affect of the cold sensitivity or the auditory function, which suggests the absence of the TRPA1 ion channel effect on the initial identification of cold and sound, but at the same time, the mice there is a decrease of sensitivity to bradykinin, which expresses in the reduction of pain. Recent data suggest that TRPA1 is a chemosensor activated by the exogenous and endogenous reactive chemicals that are produced in inflammation or tissue damage. Thus, TRPA1 is an important link in the chain of transmission of nociceptive information in the action of endogenous and exogenous irritants.

Keywords: TRP channel, TRPA1, pain, nociception, inflammation, formalin, analgesic, neuropathy, HC-030 031, AP-18.