УКРАЇНА

СВІДОЦТВО

про реєстрацію авторського права на твір

№ 121333

Стаття «Терапевтичний потенціал модуляції активності йонного каналу ванілоїдного рецептору TRPV1 в онкологічній практиці»

(вид, назва твору)

Автор(и) **Гладких Федір Володимирович**

(повне ім'я, псевдонім (за наявності))

Дата реєстрації 15 серпня 2023 р.

Директор
Державної організації
«Український національний
офіс інтелектуальної власності
та інновацій»

Олена ОРЛЮК

УКРНОІВІ
МІНІСТЕРСТВО ЕКОНОМІКИ УКРАЇНИ • ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ «УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ» • УКРАЇНА •
Ідентифікаційний код 44673629

МІНЕКОНОМІКИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
«УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ»
(УКРНОІВІ)

Оригіналом цього документа є електронний документ з ідентифікатором:

CR1721150823

Для отримання оригіналу документа необхідно:

1. Перейти за посиланням: https://sis.nipo.gov.ua
2. Обрати пункт меню «СЕРВІСИ» «Отримати оригінал документу».
3. Вказати ідентифікатор документу та натиснути на кнопку «Завантажити».

Цей ідентифікатор є конфіденційною інформацією,
не повідомляйте його нікому

Заявка № с202305236
Вик. Ізотова І. О.
Тел. 380444940650

Український радіологічний та онкологічний журнал. 2022. Т. 30. № 1. С. 67–77
Ukrainian journal of radiology and oncology. 2022;30(1):67–77
ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2022.67-77
УДК: 615.03+615.277.3+616-006.6-091+577.352.46

Терапевтичний потенціал модуляції активності йонних каналів ванілоїдних рецепторів $TRPV_1$ в онкологічній практиці

Гладких Ф.В., ORCID: 0000-0001-7924-4048, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

Therapeutic potential of modulation of the ion channel activity of vanilloid receptors $TRPV_1$ in oncological practice

Hladkykh F.V., ORCID: 0000-0001-7924-4048, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

ванілоїдні рецептори ($TRPV_1$), злоякісні новоутворення, протипухлинна терапія, агоністи/антагоністи $TRPV_1$.

Для кореспонденції:

Гладких Федір Володимирович
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», відділ радіології;
вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Ванілоїдні рецептори першого типу (TRPV1) відіграють важливу роль у пухлинному ґенезі та розвитку раку, оскільки рівні експресії $TRPV_1$ змінюються у багатьох типах ракових клітин На сьогоднішній день регуляція функціональної активності та чутливості $TRPV_1$ є об'єктом інтенсивних досліджень.
Мета роботи – охарактеризувати сучасне уявлення про терапевтичний потенціал модуляції активності йонного каналу ванілоїдного рецептора $TRPV_1$ в онкологічній практиці за даними відкритих літературних джерел.
Матеріали та методи. Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed, EBSCO, Clinical Key та ін. у яких висвітлювались відомості про йонні канали транзиторного рецепторного потенціалу, зокрема про ванілоїдні рецептори першого типу, їх роль у пухлинному ґенезі та терапевтичний потенціал модуляції їх активності.
Результати та їх обговорення. Зв'язування екзогенних агоністів з рецептором $TRPV_1$ супроводжується надходженням йонів Ca^{2+} з цитозолю в клітину. Відомо, що йони Ca^{2+} є одним з ключових вторинних месенджерів, відіграючи важливу роль у багатьох фундаментальних фізіологічних процесах, включаючи збудливість клітин, їх життєздатність, апоптоз та транскрипцію. Дисбаланс внутрішньоклітинного надходження Ca^{2+} тісно пов'язаний з ознаками різних видів раку. Останні дослідження показали, що Ca^{2+} також сприяє деяким злоякісним проявам пухлин, таким як проліферація, інвазія, міграція та метастазування. Крім того активація $TRPV_1$ модулює баланс апоптозу-проліферації за допомогою механізмів, що виходять за межі передачі сигналів Ca^{2+}, а в декількох повідомленнях згадується роль $TRPV_1$ у метастазуванні ракових клітин.
Висновки. Селективна активація $TRPV_1$ або підвищення його експресії має терапевтичний потенціал, обумовлений плейотропним впливом на баланс апоптозу-проліферації у ракових клітинах. Блокування $TRPV_1$ або зниження його експресії здатне нівелювати гіпералгезію, спричинену новоутворенням. Крім того $TRPV_1$ виступають у ролі біомаркерів низки онкологіних захворювань (інвазивна карцинома грудної залози, епітеліальний рак яєчників та шийки матки).

Для цитування:

Гладких Ф.В. Терапевтичний потенціал модуляції активності йонних каналів ванілоїдних рецепторів $TRPV_1$ в онкологічній практиці. *Український радіологічний та онкологічний журнал.* 2022. Т. 30. № 1. С. 67–77. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2022.67-77

Key words:

vanilloid receptors ($TRPV_1$), malignant tumors, antitumor therapy, $TRPV_1$ agonists/antagonists.

ABSTRACT

Background. Type 1 vanilloid receptors ($TRPV_1$) play an important role in tumoral genesis and cancer development, because the expression levels of $TRPV_1$ change in a lot of types of cancer cells. At present, the regulation of functional activity and sensitivity of $TRPV_1$ is an object of intensive research.
Purpose – to characterize the modern concept of therapeutic potential of modulation of the ion channel activity of vanilloid receptors $TRPV_1$ in oncological practice according to the data from open literature sources.

ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

Materials and methods. The publications were selected from the following databases: PubMed, EBSCO, Clinical Key, etc. In these publications the data on the ion channels of the transistor receptor potential were elucidated, particularly on type 1 vanilloid receptors, their role in tumoral genesis and the therapeutic potential of the modulation of their activity.

Results. Binding of exogenous agonists to the $TRPV_1$ receptor is accompanied by the influx of Ca^{2+} ions from the cytosol to the cell. It is known that Ca^{2+} ions are one of the main secondary messengers, since they play an important role in lots of fundamental physiological processes, including cell excitability, vitality, apoptosis and transcription. The disbalance of intracellular flow of Ca^{2+} is associated with characteristics of different types of cancer. The latest studies have shown that Ca^{2+} also contributes to certain malignant appearances, such as proliferation, invasion, migration and metastasis. Moreover, $TRPV_1$ activation modulates the apoptosis-proliferation balance through the mechanisms beyond Ca^{2+} signaling, and in some works $TRPV_1$ role in metastasis of cancer cells is mentioned.

Conclusions. Selective $TRPV_1$ activation or the increase in its expression has therapeutic potential, conditioned by pleiotropic influence on the apoptosis-proliferation balance in cancer cells. $TRPV_1$ blockage or reduction of its expression can mitigate hyperalgesia caused by the tumor. In addition, $TRPV_1$ act as biomarkers of a range of cancers (invasive breast carcinoma, epithelial ovarian and cervical cancer).

For correspondence:

Hladkykh Fedir Volodymyrovych
State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Radiology Department;
82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

For citation:

Hladkykh FV. Therapeutic potential of modulation the ion channel activity of vanilloid receptors $TRPV_1$ in oncological practice. *Ukrainian journal of radiology and oncology.* 2022;30(1):67–77. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2022.67-77

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» «Визначення факторів прогнозу та індивідуалізація комплексного лікування пізніх променевих ускладнень». Номер державної реєстрації: 0118U001712, шифр теми: НАМН.03.19, прикладна, термін виконання: 2019–2021 рр., керівник – директор Інституту, доктор медичних наук, професор М.В. Красносельський.

Relationship with academic programs, plans and themes

TThe paper is a fragment of the planned research project of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» «Determination of prognosis factors and individualization of complex treatment of late radiation complications». State registration number: 0118U001712, code: НАМН.03.19, applied, period for performance: 2019 – 2021, led by Director of Institute, Doctor of Medical Sciences, Professor M.V. Krasnoselskyi.

ВСТУП

Йонні канали транзиторного рецепторного потенціалу (transient receptor potential channels – TRP) – це група неселективних катіонних каналів, які на сьогоднішній день представлені 7 підгрупами [1]: анкіринові (ankyrin, TRPA); канонічні (canonical, TRPC); меластатинові (melastatin, TRPM); муколіпінові (mucolipin, TRPML); nompC (no mechanoreceptor potential C, TRPN); поліцистинові (polycystic, TRPP) та ванілоїдні (vanilloid, TRPV (рис. 1)). Крім того, останнім часом окремі дослідники виділяють у самостійні підгрупи соромеластатинові (soromelastatin, TRPS); ванілоїдоподібні (vanilloid-like, TRPVL) та дріжджові (yeast, TRPY).

За даними літератури [3 – 5], окремі TRP-канали демонструють підвищену або знижену експресію в ракових клітинах, яка корелює зі стадією злоякісного процесу [3]. Активація TRP-каналів, які експресуються в ракових клітинах, супроводжується надходженням Ca^{2+} та Na^{+}, що призводить до зростання концентрації вказаних йонів у цитоплазмі та скеровує клітини шляхом некрозу або апоптозу [3]. Проте, ця потенційна терапевтична стратегія вимагає селективної активації певного TRP-каналу у цільових ракових клітинах.

В останні роки було виявлено, що ванілоїдні рецептори 1 типу ($TRPV_1$) відіграють важливу роль у пухлинному ґенезі, оскільки рівні експресії $TRPV_1$ змінюються у багатьох типах ракових клітин [6]. $TRPV_1$

INTRODUCTION

Transient receptor potential channels (TRP) are a family of non-selective cation channels. To date, it is divided into 7 subfamilies [1]: ankyrin, TRPA; canonical, TRPC; melastatin, TRPM; mucolipin, TRPML; nompC (no mechanoreceptor potential C, TRPN); polycystic, TRPP; and vanilloid TRPV (Fig. 1). Besides, some researches now consider soromelastatin, TRPS; vanilloid-like, TRPVL; and yeast, TRPY as individual subfamilies.

According to the literature data [3 – 5], some TRP-channels show increased or decreased expression in cancer cells, which correlates with the stage of cancer [3]. The activation of TRP-channels, which are expressed in cancer cells, is accompanied by the influx of Ca^{2+} and Na^{+}. It leads to the increase in concentration of the mentioned ions in the cytoplasm and regulates the cells by necrosis or apoptosis [3]. However, this potential therapeutic strategy requires selective activation of a certain TRP-channel in target cancer cells.

In recent years, it has been found that type 1 vanilloid receptors ($TRPV_1$) play an important role in tumoral genesis, because the expression levels of TRPV1 change in a lot of types of cancer cells [6]. TRPV1 became the first identified representative of the subfamily of vanilloid receptors and is the most well-known to this date. In 1997, Caterina M.J. et al. characterized $TRPV_1$ as «a receptor of capsaicin with chili pepper» [1, 7, 8, 9]. At present,

ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

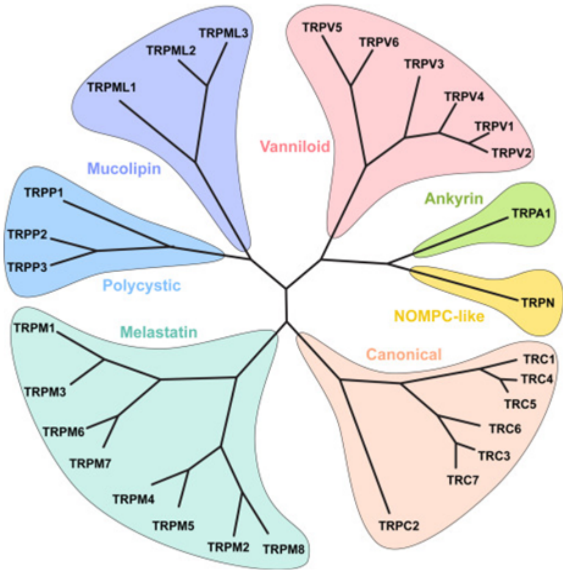

Рис. 1. Філогенетичне дерево TRP-каналів [2]
Fig. 1. The phylogenetic tree of TRP-channels [2]

став першим ідентифікованим представником підгрупи ванілоїдних рецепторів й на сьогоднішній день є найбільш детально вивченим. У 1997 р. Caterina M.J. та співавт. охарактеризували $TRPV_1$ як «рецептор капсаїцину з перцю чилі» [1, 7 – 9]. На сьогоднішній день регуляція функціональної активності та чутливості $TRPV_1$ є об'єктом інтенсивних досліджень. До неспецифічних $TRPV_1$-міметиків належать [10 – 12]: дія термічного фактора (t від +43,0 до +52,0°C); ацидоз (pH < 6); алкалоз (pH > 8); іонний дисбаланс, зміна трансмембранного потенціалу та ін. До специфічних $TRPV_1$-міметиків належать [13 – 15]:

– компоненти спецій (переважно пекучих): капсаїцин: перець чилі (Capsicum frutescens) – 16 млн одиниць пекучості за шкалою Сковіла (ОШС); гінгерол, зінгерон: імбир (Zingiber officinal), куркума (Curcuma) – 16 тис. ОШС; ізотіоціонати: хрін звичайний (Armoracia rusticana), гірчиця (Sinapis), васабі (Eutrema japonicum); алліцин: часник (Allium sativum) та ін.;

– природні токсини: резинеферотоксин: молочай смолоносний (Euphorbia resinifera) – 16 млрд ОШС; тиніатоксин: молочай Пуассона (Euphorbia poissonii) – 5,3 млрд ОШС); ванілотоксини: DkTx (отрута тигрового тарантула Tiger tarantula), VaTxs (отрута тарантула «Тринідадський шеврон» (Trinidad chevron tarantula) – до 2 млн ОШС) та ін.;

– ендогенні та екзогенні сполуки: анандамід (етаноламід арахідонової кислоти), H_2S, N-арахідоніламінофенол (метаболіт парацетамолу), лейкотрієн B4, $CuSO_4$, $FeSO_4$, кислоти (pH < 6) та ін.

Особливе місце серед ендогенних активаторів $TRPV_1$ займає N-арахідонілетаноламід та деякі продукти ліпооксигеназних перетворень арахідонової кислоти, зокрема анандамід (N-арахідонілетаноламід), деградація якого веде до утворення субстрату біосинтезу ейкозаноїдів [10]. Це обумовлює активацію $TRPV_1$ при розвитку запалення будь-якої етіології [10, 16].

Апоптотичні ефекти активації $TRPV_1$ добре охарактеризовані, однак відомостей щодо впливу $TRPV_1$-міметиків на процеси проліферації на теперішній час обмаль. Зв'язування екзогенних агоністів з рецептором $TRPV_1$ супроводжується надходженням йонів Ca^{2+} з цитозолю в клітину [17]. Відомо, що йони Ca^{2+} є

the regulation of functional activity and sensitivity of $TRPV_1$ is an object of intensive research. Non-specific $TRPV_1$-mimetics include [10 – 12]: thermal factor effect (t from +43.0 to 52.0°C); acidosis (pH < 6); alkalosis (pH > 8); ion disbalance, change of transmembrane potential, etc. Specific $TRPV_1$-mimetics include [13 – 15]:

– Components of spices (mostly pungent): capsaicin: chili pepper (Capsicum Frutescens) – 16 mil Scoville heat units (SHU); gingerol, zingerone: ginger (Zingiber officinal), curcuma (Curcuma) – 16 thsnd SHU; isothiocyanates: horseradish (Armoracia rusticana), mustard (Sinapis), wasabi (Eutrema japonicum); allicin: garlic (Allium sativum), etc.;

– Natural toxins: resiniferatoxin: resin spurge (Euphorbia resinifera) – 16 bil SHU; tiniatoxin: Euphorbia poissonii – 5,3 bil SHU; vanillotoxins: DkTx (Tiger tarantula toxin), VaTxs (Trinidad chevron tarantula toxin) – up to 2 mil SHU, etc.;

– Endogenous and exogenous compounds: anandamide (arachidonic acid ethanolamide), H_2S, N-arachidonoylaminophenol (paracetamol metabolite), leukotriene B4, $CuSO_4$, $FeSO_4$, acids (pH < 6), etc.

Among the endogenous TRPV1 activators N-arachidonoylethanolamide and other products of lipoxygenase transformations of arachidonic acid take a special place, in particular anandamide (N-arachidonoylethanolamine), degradation of which leads to the formation of eicosanoid biosynthesis substrate [10]. It causes $TRPV_1$ activation in case of the development of inflammation of any etiology [10, 16].

Apoptotic effects of $TRPV_1$ activation are well-characterized, but, to this date, there are little data on the influence of $TRPV_1$-mimetics on proliferation processes. Binding of exogenous agonists to the $TRPV_1$ receptor is accompanied by the influx of Ca^{2+} ions from the cytosol to the cell [17]. It is known that Ca^{2+} ions are one of the main secondary messengers, since they play an important role in lots of fundamental physiological processes, including cell excitability, vitality, apoptosis and transcription [18, 19]. The disbalance of intracellular flow of Ca^{2+} is associated with characteristics of different types of cancer [18, 20, 21]. The latest studies have shown that Ca^{2+} also contributes to certain malignant

ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

одним з ключових вторинних месенджерів, вони відіграють важливу роль у багатьох фундаментальних фізіологічних процесах, включаючи збудливість клітин, їх життєздатність, апоптоз та транскрипцію [18, 19]. Дисбаланс внутрішньоклітинного надходження Ca^{2+} тісно пов'язаний з ознаками різних видів раку [18, 20, 21]. Останні дослідження показали, що Ca^{2+} також сприяє деяким злоякісним проявам пухлин, таким як проліферація, інвазія, міграція та метастазування [22]. Вартує уваги, що як позитивна алостерична модуляція рецепторів $TRPV_1$ клітинної мембрани, так і активація каналів $TRPV_1$, локалізованих в ендоплазматичному ретикулумі, пов'язані виключно з проапоптотичним шляхом [14, 23, 24].

Зважаючи на те, що ключовою метою протипухлинної терапії є перешкоджання росту пухлини шляхом посилення апоптозу та мінімізації проліферації, модуляція активності йонних канал $TRPV_1$ є перспективною мішенню онкологічної практики [17].

Мета роботи – охарактеризувати сучасне уявлення про терапевтичний потенціал модуляції активності йонного каналу ванілоїдного рецептора $TRPV_1$ в онкологічній практиці за даними відкритих літературних джерел.

appearances, such as proliferation, invasion, migration and metastasis [22]. It is worth mentioning that both positive allosteric modulation of the $TRPV_1$ receptors of the cell membrane and the activation of the $TRPV_1$ channels, located in the endoplasmic reticulum, are associated exceptionally with pro-apoptotic pathway [14, 23, 24].

Taking into account the fact that the main purpose of antitumor therapy is the prevention of tumor growth by apoptosis increase and minimization of proliferation, the modulation of $TRPV_1$ ion channels activity is a perspective target of oncological practice [17].

The objective of the study was to characterize the modern concept of therapeutic potential of modulation of the ion channel activity of vanilloid receptors $TRPV_1$ in oncological practice according to the data from open literature sources.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/), eBook Business Collection (https://www.ebsco.com/), Clinical Key Elsevier (https://www.clinicalkey.com), Cochrane Library (https://www.cochranelibrary.com/) та Google Scholar (https://scholar.google.com/) опублікованих у період 2011–2021 рр., у яких висвітлювались відомості про йонні канали транзиторного рецепторного потенціалу, зокрема про ванілоїдні рецептори першого типу, їх роль у пухлинному ґенезі та терапевтичний потенціал модуляції їх активності. На першому етапі проводили пошук літературних джерел за ключовими словами: ванілоїдні рецептори ($TRPV_1$), злоякісні новоутворення, протипухлинна терапія, агоністи/антагоністи $TRPV_1$. На другому етапі вивчались резюме статей та виключались публікації, які не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям включення до списку літератури та релевантність досліджень.

MATERIALS AND METHODS

Publications were selected from the following databases: Pubmed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/), eBook Business Collection (https://www.ebsco.com/), Clinical Key Elsevier (https://www.clinicalkey.com), Cochrane Library (https://www.cochranelibrary.com/) and Google Scholar (https://scholar.google.com/). In these publications, published between 2011 and 2021, the data on the ion channels of the transistor receptor potential were elucidated, particularly on type 1 vanilloid receptors, their role in tumoral genesis and the therapeutic potential of the modulation of their activity. At the first stage, the literature sources were searched for by the following keywords: vanilloid receptors ($TRPV_1$), malignant tumors, antitumor therapy, $TRPV_1$ agonists/antagonists. At the second stage, the abstracts of the articles were reviewed, and the publications which didn't meet the criteria of the research were excluded. At the third stage, the full texts of the selected articles were reviewed for compliance with inclusion criteria for literature sources and relevance of the studies.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Останні два десятиліття увага багатьох дослідників прикута до вивчення ролі йонного каналу ванілоїдного рецептора $TRPV_1$ у перебігу пухлинного процесу, адже зміни (підвищення або зниження) як в експресії, так і в активності $TRPV_1$, тісно пов'язані як з пухлинним ґенезом, так і з ефективністю протипухлинної терапії [6, 17, 25]. Функціональну експресію $TRPV_1$ виявлено в клітинах низки пухлин, включаючи клітинні лінії раку грудної залози людини (MCF-7 та BT-20), клітини BCPAP-папілярної карциноми щитоподібної залози людини, раку простати (LNCaP та PC-3), клітини раку уротелію та гліому [1].

Модуляція активності $TRPV_1$ притаманна широкому спектру сполук як синтетичного, так і природного походження. Найвідомішим агоністом $TRPV_1$ виступає капсаїцин, ефективність якого продемонстрована в лікуванні різних видів раку [26], включаючи рак простати [27], товстої кишки [28] та рак грудної залози [29].

RESULTS AND DISCUSSION

For the last two decades, the researchers have been giving attention to studying the role of the ion channel of the vanilloid receptor $TRPV_1$ in the progression of tumor process because the changes (increase or decrease) in expression, as well as in $TRPV_1$ activity, are associated with both tumoral genesis and efficacy of antitumor therapy [6, 17, 25]. $TRPV_1$ functional expression was detected in the cells of various tumors, including cell lines of human breast cancer (MCF-7 and BT-20), human papillary thyroid carcinoma BCPAP cells, LNCaP and PC-3 prostate cancer cells, urothelial and glioma cancer cells [1].

The modulation of $TRPV_1$ activity is peculiar to a wide range of compounds of both synthetic and natural origin. The most well-known TRPV1 agonist is capsaicin, the efficacy of which was shown in the treatment of different types of cancer, [26] including prostate cancer [27], colon cancer [28] and breast cancer [29].

ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

Проте через неселективну цитотоксичну дію капсаїцину на $TRPV_1$-позитивні імунні клітини та ноцицептори є актуальним створення високоточної системи доставки його безпосередньо у пухлину [30]. Саме тому низка досліджень була спрямована на розробку напівпровідникового фототермічного наноагоніста $TRPV_1$ підвищеної точності. Zhen X. та співавт. (2018 р.) [31] продемонстрували перший приклад специфічної взаємодії $TRPV_1$ та дистанційно-керованої системи доставки капсаїцину раковим клітинам – запропоновано застосування у якості напівпровідника полімерної наночастки фотонного біосумісного матеріалу для біодистриб'юції капсаїцину безпосердньо до пухлини. Вивільнення інкапсульованого капсаїцину із наносистеми доставки активувалось інфрачервоним опромінюванням та забезпечувало високу локальну концентрацію останнього безпосередньо у пухлинному вогнищі, що дозволяє проводити специфічну терапію раковими клітинами при низькій системній дозі [25, 31].

Роль $TRPV_1$ у процесах апоптозу та проліферації

Переважна більшість досліджень шляхів загибелі клітин встановили зв'язок між активацією $TRPV_1$ та апоптозом як ракових, так і доброякісних новоутворень [17]. У дослідженнях на клітинних лініях раку нервової системи, колоректального раку, раку ендометрія, нирок та шкіри виявлене зниження експресії $TRPV_1$ порівняно зі здоровими клітинами, що може вказувати на переважно проапоптотичну роль $TRPV_1$ в пухлинах. За цих умов активація та подальша стимуляція $TRPV_1$ можуть потенціювати вроджений апоптотичний шлях. У переважній більшості клітинних ліній апоптоз посилюється агоністами $TRPV_1$ і знижується під впливом антагоністів $TRPV_1$ [17].

Існує низка шляхів, через які активація каналу $TRPV_1$ впливає на апоптоз або проліферацію, окремі з яких є конкурентними. Сигнальні механізми, які опосередковують проапоптотичні ефекти $TRPV_1$, діють через мітохондрії, ендоплазматичний ретикулум, ядро та цитозоль [17, 32 – 36].

Оскільки активація $TRPV_1$ модулює баланс апоптозу-проліферації за допомогою механізмів, що виходять за межі передачі сигналів Ca^{2+}, варто розглядати плейотропні ефекти ванілоїдних рецепторів у ракових клітинах. Численні наявні засоби лікування раку, включаючи сполуки металів, антиметаболіти та різні природні та синтетичні органічні молекули, порушують гомеостаз Ca^{2+} і, тим самим, сприяють апоптозу [37, 38].

Місце агоністів $TRPV_1$ у хіміотерапії

Zheng L. та співавт. (2016 р.) [39] встановили, що активація $TRPV_1$ сприяє антипроліферативній ефективності антрациклінового засобу пірарубіцину, який використовується для внутрішньоміхурової хіміотерапії поверхневого раку сечового міхура. Тому стимуляція $TRPV_1$ може бути стратегією підвищення ефективності традиційних хіміотерапевтичних засобів проти раку сечового міхура [39]. Комбіноване ж застосування $TRPV_1$-антагоністів та хіміотерапевтичних засобів знижує ефективність останніх. Так, дослідження Deveci H.A. та співавт. (2018 р.) [40] показали, що комбіноване застосування 5-фторурацилу та $TRPV_1$-антагоніста капсазепіну супроводжувалось нижчим протипухлинним ефектом на клітинній лінії раку грудної залози людини MCF-7, ніж застосування тільки 5-фторурацилу,

However, due to the non-selective cytotoxic effect of capsaicin on $TRPV_1$-positive immune cells and nociceptors, the creation of a high-precision system for its administration directly into the tumor is a topical issue [30]. That's why a number of studies has been aimed at developing a highly precise semiconducting photothermal $TRPV_1$ nanoagonist. Zhen X. et al. (2018) [31] demonstrated the first example of specific interaction of $TRPV_1$ and remotely controlled capsaicin delivery system by the cancer cells – the use of the polymer nanoparticle of photonic biocompatible materials as a semiconductor for the capsaicin biodistribution directly into the tumor was suggested. The release of encapsulated capsaicin from the delivery nanosystem was activated by infrared light and provided its high local concentration at the tumor site, permitting specific cancer cell therapy at a low systemic administration dosage [25, 31].

$TRPV_1$ role in apoptosis and proliferation

The vast majority of the studies on the ways of cell death elucidated the connection between $TRPV_1$ activation and apoptosis of both malignant and benign t umors [17]. In the studies on the cell lines of the nervous system cancer, colorectal cancer, endometrial cancer, kidney and skin cancer, the reduction in $TRPV_1$ expression in comparison with the healthy cells was detected. It may indicate a primarily pro-apoptotic role for $TRPV_1$ in the tumors. Under these conditions, the activation and subsequent stimulation of $TRPV_1$ can potentiate the innate apoptotic pathway. In the vast majority of cell lines, apoptosis is increased by TRPV1 agonists and down-regulated by $TRPV_1$ antagonists [17].

There are several pathways through which $TRPV_1$ channel activation affects apoptosis or proliferation; some of them are competitive. Signaling mechanisms that mediate the pro-apoptotic effects of $TRPV_1$ act through the mitochondria, endoplasmic reticulum, nucleus and cytosol [17, 32 – 36].

Since $TRPV_1$ activation modulates the apoptosis-proliferation balance through the mechanisms beyond Ca^{2+} signaling, pleiotropic effects of the vanilloid receptors in cancer cells are worth considering. Numerous existing anti-cancer therapies, including metal compounds, anti-metabolites, and various natural and synthetic organic molecules, disrupt Ca^{2+} homeostasis and thereby promote apoptosis [37, 38].

Place of $TRPV_1$ agonists in chemotherapy

Zheng L. et al. (2016) [39] determined that the activation of $TRPV_1$ promotes the anti-proliferative efficacy of pirarubicin, an anthracycline agent used for intravesical chemotherapy of superficial bladder cancer. Therefore, $TRPV_1$ stimulation may represent a strategy to increase the efficacy of traditional chemotherapeutic agents against bladder cancer [39]. Combined use of $TRPV_1$ antagonists and chemotherapeutic agents reduces the efficacy of the latter ones. Indeed, Deveci H.A. et al. (2018) [40] showed that combined use of 5-Fluororacil and $TRPV_1$ antagonist capsazepine was associated with a more reduced effect on MCF-7 human breast cancer cell lines than the use of 5-Fluororacil alone which was indicated by a significantly higher level of apoptosis of the cancer cells against the background

ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

на що вказує значно вищий рівень апоптозу ракових клітин на тлі активації $TRPV_1$. Kosar P.A. та співав. (2016 р.) на клітинах раку грудної залози людини MCF-7 встановили, що комбіноване застосування доксорубіцину та $TRPV_1$-антагоніста мелатоніна призводило до зниження інтенсивності доксорубіцин-індукованого надходження Ca^{2+} в клітини [41]. Ortega-Guerrero A. та співавт. [42] показали, що одним зі шляхів надходження доксорубіцину може виступати саме йонний канал $TRPV_1$, але тільки тоді, коли канал розширений. На основі цих результатів автори припустили, що канал $TRPV_1$ може слугувати шляхом для систем доставки протипухлинних препаратів. Незважаючи на ці багатообіцяючі результати, не можна виключити існування й інших механізмів транспорту хіміотерапевтичних агентів і малих молекул або сенсибілізації клітин [1]. В той же час слід зазначити, що застосування доксорубіцину здатне спричинити розвиток кардіоміопатії, в той час як $TRPV_1$-опосередковане інгібування проапоптотичного білка Bax є потенційним шляхом, за допомогою якого можна запобігти цьому побічному ефекту [43].

Імуноопосередковані ефекти активації $TRPV_1$

Відомо, що процес запалення та складні взаємодії між імунними та раковими клітинами в мікрооточенні пухлини стимулюють та формують результат неопластичного захворювання [1]. $TRPV_1$ сенсибілізується медіаторами запалення і його активація може призвести до вивільнення пептиду, пов'язаного з кальцитонін-ген спорідненим пептидом (CGRP) та субстанції P – відомих прозапальних факторів. З іншого боку, активація $TRPV_1$ також може призвести до секреції нейропептидів з протизапальними властивостями, таких як соматостатин [1, 44]. Через широкий спектр імунних клітин, в яких експресуються $TRPV_1$ (макрофаги, нейтрофіли, Т-клітини, дендритні клітини), активація ванілоїдних рецепторів може індукувати проліферацію, опосередковану процесом запалення [17].

Erin N. (2020 р.) [45] на моделі метастатичної карциноми грудної залози продемонстрував, що системне застосування низьких доз $TRPV_1$-міметика капсаїцину супроводжується протизапальним ефектом. Цей результат свідчить, що активація каналів $TRPV_1$ на сенсорних нейронах може викликати протипухлинну імунну відповідь.

$TRPV_1$ та метастазування ракових клітин

Метастазування, яке є однією з основних причин смертей від раку, вимагає двох ранніх подій: міграції та інвазії [6, 46]. Нещодавно було виявлено, що передача сигналів Ca^{2+} тісно пов'язана з канцерогенезом та метастазуванням [47 – 49], але лише в кількох повідомленнях згадується роль $TRPV_1$ у метастазуванні ракових клітин. Дослідження Xu S. та співавт. (2018 р.) [50], зосередившись на ролі капсаїцину в клітинах BCPAP-папілярної карциноми щитоподібної залози, показало, що капсаїцин інгібує міграцію клітин залежно від $TRPV_1$. Дані свідчать про те, що $TRPV_1$ може впливати на позаклітинний матрикс, який відіграє вирішальну роль у процесі метастазування [50, 51] і, таким чином, регуляції інвазивності клітин. У дослідженні [52] продемонстровано, що агоніст $TRPV_1$ метанандамід може інгібувати клітинну інвазію в клітинах карциноми шийки матки людини-HeLa, індукуючи експресію тканинного інгібітора матриксних металопротеїназ (TIMP-1).

of $TRPV_1$ activation. Kosar P.A. et al. (2016) established on MCF-7 human breast cancer cell lines that combined use of doxorubicin and $TRPV_1$ antagonist melatonin led to the reduction in intensity of doxorubicin-induced Ca^{2+} influx into the cells. [41]. Ortega-Guerrero A. et al. [42] demonstrated that the ion channel $TRPV_1$ can serve as one of the pathways for doxorubicin influx but only when it is extended. Based on these results, the authors assumed that $TRPV_1$ channel may serve as a pathway for delivery systems of antitumor drugs. Despite the promising results, one can't deny the existence of other transportation systems of chemotherapeutic agents and small molecules or cell sensitization [1]. At the same time, it should be noted that the use of doxorubicin can contribute to the development of cardiomyopathy whereas the $TRPV_1$-mediated inhibition of the pro-apoptotic Bax protein can potentially prevent this side effect [43].

Immune-mediated effects of $TRPV_1$ activation

It is known that the inflammation process and complex relations between immune and cancer cells in the tumor microenvironment stimulate and form the result of neoplastic disease [1]. $TRPV_1$ is sensitized by the inflammatory mediators, and its activation can lead to peptide release, associated with calcitonin gene-related peptide (CGRP) and substance P – known anti-inflammatory factors. On the other hand, the activation of $TRPV_1$ can also lead to the secretion of neuropeptides with anti-inflammatory features such as somatostatin [1, 44]. The activation of the vanilloid receptors may induce proliferation, mediated by the inflammation process due to the wide range of immune cells (macrophages, neutrophils, T-cells, dendritic cells) in which $TRPV_1$ are expressed [17].

Erin N. (2020) [45] showed on example of metastatic breast carcinoma that systematic low-dose use of $TRPV_1$-mimetic capsaicin was accompanied by anti-inflammatory effect. This result indicates that the activation of $TRPV_1$ channels on sensory neurons can cause antitumor immune response.

$TRPV_1$ and metastasis of cancer cells

Metastasis, which is one of the main causes of death from cancer, requires two prior events: migration and invasion [6, 46]. It has been found recently that the transmission of Ca^{2+} signals is associated with carcinogenesis and metastasis [47 – 49], but the $TRPV_1$ role in the metastasis of cancer cells is mentioned only in several works. Xu S. et al. (2018) [50], who focused on the role of capsaicin in human papillary thyroid carcinoma BCPAP cells, elucidated that capsaicin inhibited cell migration depending on $TRPV_1$. According to the data, $TRPV_1$ can affect extracellular matrix, which plays vital role in metastasis process [50, 51], and thus, in the regulation of cell invasion. In the research [52], it was shown that $TRPV_1$ agonist metanandamide can inhibit cell invasion in HeLa uterine cervix carcinoma cells by inducing the expression of tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP-1). $TRPV_1$-mimetic capsaicin significantly reduces migration and invasion of human papillary

ISSN 2708-7166 (Print)
ISSN 2708-7174 (Online)

$TRPV_1$-міметик капсаїцин значно зменшує міграцію та інвазію клітин BCPAP-папілярної карциноми щитоподібної залози людини [1, 50]. В той же час Huang R. та співавт. (2019 р.) [53] продемонстрували, що активація $TRPV_1$ сприяє проліферації та міграції клітин плоскоклітинного раку стравоходу.

Аналгетична активність модуляції $TRPV_1$

Модуляція активності $TRPV_1$ має доведений аналгетичний потенціал, адже ванілоїдні рецептори експресуються на чутливих нейронах систем блукаючого і трійчастого нервів, в симпатичних нервових сплетеннях кишківника, сечового міхура, в деяких структурах центральної нервової системи (стріатум, гіпокамп, ядра мозочка), а також у клітинах інших тканин [3, 54 – 56]. Hartel M. та співавт. продемонстрували, що експресія матричної рибонуклеїнової кислоти $TRPV_1$ вища в тканині підшлункової залози у хворих на рак підшлункової залози, які повідомляли про більш високий рівень болю [57]. Asai H. та співавт. [58] на моделі онкологічного болю встановили, що $TRPV_1$-антагоніст капсазепін пригнічує гіперчутливість, спричинену іноkуляцією пухлинних клітин. Це дозволило зробити припущення, що змінена експресія $TRPV_1$ у ракових клітинах пов'язана і з гіпералгезією, спричиненою новоутворенням [3]. Крім того, тривала високодозна дія $TRPV_1$-агоністів на первинні аференти викликає їх тривалу рефрактерність (десенситизацію), що теж супроводжується аналгетичним ефектом.

Прогностичне значення $TRPV_1$

На сьогоднішній день в авангарді сучасної онкології перебувать дослідження, зосереджені на розкритті молекулярного патогенезу раку та вивченні більш специфічних та ефективних прогностичних маркерів для покращення результатів лікування пацієнтів. Крім потенціалу як терапевтичної цілі, $TRPV_1$ також має прогностичне значення. Було припущено, що $TRPV_1$ пов'язаний з характеристиками проліферації, диференціювання та інвазії клітин раку [59, 60].

На сьогоднішній день вже доведено, що $TRPV_1$ – ефективні біомаркери при інвазивній карциномі грудної залози, епітеліальному раку яєчників та шийки матки [61 – 63].

thyroid carcinoma BCPAP cells [1, 50]. At the same time, Huang R. et al. (2019) [53] revealed that the activation of $TRPV_1$ contributed to proliferation and migration of esophageal squamous cell carcinoma cells.

Analgesic activity of the modulation of $TRPV_1$

The modulation of $TRPV_1$ activity has a proven analgesic potential since vanilloid receptors are expressed on the sensory neurons of the vagus nerve and the trigeminal nerve systems, in sympathetic nerve plexuses of colon and bladder, in some structures of central nervous system (striatum, hippocampus, nuclei of the brain), and in the cells of other tissues. [3, 54 – 56]. Hartel M. et al. showed that the expression of matrix ribonucleic acid of $TRPV_1$ was higher in the tissue of pancreas in pancreatic cancer patients, who reported a high level of pain [57]. Asai H. et al. [58] in their study on cancer pain determined that $TRPV_1$ antagonist capsazepine reduced hypersensitivity, caused by cancer cells inoculation, and assumed that the changed $TRPV_1$ expression in the cancer cells was associated with hyperalgesia, caused by the tumor [3]. In addition, the long-term high-dose effect of $TRPV_1$ agonists leads to their long refractoriness (desensitization) which is also accompanied by analgesic effect.

Prognostic significance of $TRPV_1$

To this date, the research, focused on the analysis of the molecular pathogenesis of cancer and the study of more specific and effective prognostic markers for improving the results of the treatment, have taken the leading place in modern oncology. Aside from the potential as a therapeutic target, $TRPV_1$ also has prognostic significance. It was assumed that $TRPV_1$ was associated with characteristics of proliferation, differentiation and invasion of cancer cells [59, 60].

It has already been proved that $TRPV_1$ are effective biomarkers in invasive breast carcinoma, epithelial ovarian and cervical cancer [61 – 63].

ВИСНОВКИ

1. Селективна активація $TRPV_1$ або підвищення його експресії має терапевтичний потенціал, обумовлений плейотропним впливом на баланс апоптозу-проліферації у ракових клітинах. Цей підхід дає можливість зменшити побічні ефекти від системного застосування хіміотерапевтичних засобів або високодозної променевої терапії за рахунок спрямованого впливу безпосередньо на ракові клітини.
2. Зниження експресії $TRPV_1$ здатне нівелювати гіпералгезію, спричинену перебігом злоякісного процесу. Крім того, блокування ванілоїдних рецепторів $TRPV_1$-антагоністами або високодозною дією $TRPV_1$-агоністів на первинних аферентах здатне викликати їх тривалу десенситизацію.
3. Ідентифікація експресії $TRPV_1$ виступає потенційним специфічним біомаркером низки онкологічних захворювань (інвазивна карцинома грудної залози, епітеліальний рак яєчників та шийки матки).

CONCLUSIONS

1. Selective $TRPV_1$ activation or the increase in its expression has therapeutic potential, conditioned by pleiotropic influence on the apoptosis-proliferation balance in cancer cells. This method allows the side effects from systematic use of chemotherapeutic agents or high-dose radiation therapy to be reduced due to the direct effect on the cancer cells.
2. The reduction in $TRPV_1$ expression can mitigate hyperalgesia, caused by the progression of the tumor progress. Moreover, the blockage of the vanilloid receptors by the $TRPV_1$ antagonists on primary afferents may cause their long desensitization.
3. The identification of $TRPV_1$ expression acts as a potential specific biomarker of a range of cancers (invasive breast carcinoma, epithelial ovarian and cervical cancer).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Bujak J. K., Kosmala D., Szopa I. M., Majchrzak K., Bednarczyk P. Inflammation, Cancer and Immunity-Implication of $TRPV_1$ Channel. *Frontiers in Oncology*. 2019. Vol. 9. P. 1–16. DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01087
2. Neuberger A., Nadezhdin K. D., Sobolevsky A. I. Chapter II: $TRPV_3$ expression and purification for structure determination by Cryo-EM. *Methods in Enzymology*. 2021. Vol. 652. P. 31–48. DOI: https://doi.org/10.1016/bs.mie.2021.02.006
3. Prevarskaya N., Zhang L., Barritt G. TRP channels in cancer. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2007. Vol. 1772(8). P. 937–946. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2007.05.006.
4. Ramsey S. I., Delling M., Clapham D. E. An introduction to TRP channels. *Annual Review of Physiology*. 2006. Vol. 68. P. 1–29. DOI: https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.68.040204.100431
5. Nilius B., Owsianik G., Voets T., Peters J. A. Transient receptor cation channels in disease. *Physiological Reviews*. 2007. Vol. 87. P. 165–217. DOI: https://doi.org/10.1152/physrev.00021.2006
6. Li L., Chen C., Chiang C., Xiao T., Chen Y., Zhao Y., Zheng D. The Impact of TRPV1 on cancer pathogenesis and therapy: a systematic review. *International Journal of Biological Sciences*. 2021. Vol. 17(8). P. 2034–2049. DOI: https://doi.org/10.7150/ijbs.59918
7. Caterina M. J., Schumacher M. A., Tominaga M., Rosen T. A., Levine J. D., David J. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *In Nature*. 1997. P. 816–824. DOI: https://doi.org/10.1038/39807
8. Aneiros E., Cao L., Papakosta M., Stevens E. B., Phillips S., Grimm C. The biophysical and molecular basis of TRPV1 proton gating. *The EMBO Journal*. 2011. Vol. 30. P. 994–1002. DOI: https://doi.org/10.1038/emboj.2011.19
9. Boonen B., Alpizar Y. A., Sanchez A., Lopez-Requena A., Voets T., Talavera K. Differential effects of lipopolysaccharide on mouse sensory TRP channels. *Cell Calcium*. 2018. Vol. 73. P. 72–81. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ceca.2018.04.004
10. Frias B., Merighi A. Capsaicin, nociception and pain. *Molecules*. 2016. Vol. 21(6). P. 1–33. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules21060797
11. Holzer P. Transient receptor potential (TRP) channels as drug targets for diseases of the digestive system. *Pharmacology and Therapeutics*. 2011. Vol. 131(1). P. 142–170. DOI: https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.03.006
12. Malek N., Pajak A., Kolosowska N., Kucharczyk M., Starowicz K. The importance of $TRPV_1$-sensitisation factors for the development of neuropathic pain. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2015. Vol. 65. P. 1–10. DOI: https://doi.org/10.1016/j.mcn.2015.02.001
13. Romac J., Liddle R. A. Transient Receptor Potential Vanilloid 1 ($TRPV_1$). *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*. 2012. Vol. 1. P. 1–9. DOI: https://doi.org/10.3998/panc.2012.11
14. Hladkykh F. V. Characteristic of mechanisms of antiulcerogenic action of agents of vanilloid receptors ($TRPV_1$) on the model of gastropathy induced by acetylsalicylic acid. *Pharmacy & Pharmacology*. 2017; Vol. 5(3). P. 283–301. DOI: https://doi.org/10.19163/2307-9266-2017-5-3-283-301
15. Гладких Ф. В. Нестероїдні протизапальні засоби: терапевтичні та небажані ефекти, шляхи їх оптимізації [Монографія]. Вінниця: *Твори*. 2022. 216 с. DOI: https://doi.org/10.46879/2022.1
16. Warzecha Z., Dembinski A., Ceranowicz P., Dembinski M., Cieszkowski J., Kownacki P., Konturek P. C. Role of sensory nerves in gastroprotective effect of anandamide in rats. *Journal of physiology and pharmacology*. 2011. Vol. 62(2). P. 207–217.
17. Zhai K., Liskova A., Kubatka P., Büsselberg D. Calcium entry through $TRPV_1$: A potential target for the regulation of proliferation and apoptosis in cancerous and healthy cells. International *Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21(11). 4177 p. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms21114177
18. Hou N., He X., Yang Y., Fu J., Zhang W., Guo Z., Hu Y., Liang L., Xie W., Xiong H., Wang K., Pang M. $TRPV_1$ Induced Apoptosis of Colorectal Cancer Cells by Activating Calcineurin-NFAT2-p53 Signaling Pathway. *BioMed Research International*. 2019. Vol. 2019. 6712536 p. DOI: https://doi.org/10.1155/2019/6712536
19. Zhu M., Chen L., Zhao P., Zhou H., Zhang C., Yu S., Lin Y., Yang X. Store-operated Ca^{2+} entry regulates glioma cell migration and invasion via modulation of Pyk2 phosphorylation. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2014. Vol. 33(1). P. 1–11.
20. Kim Y. T., Jo S. S., Park Y. J., Lee M. Z., Suh C. K. Distinct Cellular Calcium Metabolism in Radiation-sensitive RKO Human Colorectal Cancer Cells. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*. 2014. Vol. 18(6). P. 509–516. DOI: https://doi.org/10.4196/kjpp.2014.18.6.509
21. Gueguinou M., Crottes D., Chantome A., Rapetti-Mauss R., Potier-Cartereau M., Clarysse L., Girault A., Fourbon Y., Jezequel P., Guerin-Charbonnel C., Fromont G., Martin P., Pellissier B., Schiappa R., Chamorey E., Mignen O., Uguen A., Borgese F., Vandier C., Soriani O. The Sigma R_1 chaperone drives breast and colorectal cancer cell

REFERENCES

1. Bujak JK, Kosmala D, Szopa IM, Majchrzak K, Bednarczyk P. Inflammation, Cancer and Immunity-Implication of $TRPV_1$ Channel. *Frontiers in Oncology*. 2019;9:1–16. (In English). DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01087
2. Neuberger A, Nadezhdin KD, Sobolevsky AI. Chapter II: $TRPV_3$ expression and purification for structure determination by Cryo-EM. *Methods in Enzymology.* 2021;652:31–48. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/bs.mie.2021.02.006
3. Prevarskaya N, Zhang L, Barritt G. TRP channels in cancer. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2007;1772(8):937–46. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2007.05.006.
4. Ramsey SI, Delling M, Clapham DE. An introduction to TRP channels. *Annual Review of Physiology.* 2006;68:1–29. (In English). DOI: https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.68.040204.100431
5. Nilius B, Owsianik G, Voets T, Peters JA. Transient receptor cation channels in disease. *Physiological Reviews.* 2007;87:165–217. (In English). DOI: https://doi.org/10.1152/physrev.00021.2006
6. Li L, Chen C, Chiang C, Xiao T, Chen Y, Zhao Y, Zheng D. The Impact of $TRPV_1$ on cancer pathogenesis and therapy: a systematic review. *International Journal of Biological Sciences.* 2021;17(8):2034–49. (In English). DOI: https://doi.org/10.7150/ijbs.59918
7. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, David J. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *In Nature*. 1997;816–24. (In English). DOI: https://doi.org/10.1038/39807
8. Aneiros E, Cao L, Papakosta M, Stevens EB, Phillips S, Grimm C. The biophysical and molecular basis of $TRPV_1$ proton gating. *The EMBO Journal*. 2011;30:994–1002. (In English). DOI: https://doi.org/10.1038/emboj.2011.19
9. Boonen B, Alpizar YA, Sanchez A, Lopez-Requena A, Voets T, Talavera K. Differential effects of lipopolysaccharide on mouse sensory TRP channels. *Cell Calcium*. 2018;73:72–81. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.ceca.2018.04.004
10. Frias B, Merighi A. Capsaicin, nociception and pain. *Molecules*. 2016;21(6):1–33. (In English). DOI: https://doi.org/10.3390/molecules21060797
11. Holzer P. Transient receptor potential (TRP) channels as drug targets for diseases of the digestive system. *Pharmacology and Therapeutics.* 2011;131(1):142–70. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.03.006
12. Malek N, Pajak A, Kolosowska N, Kucharczyk M, Starowicz K. The importance of $TRPV_1$-sensitisation factors for the development of neuropathic pain. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2015;65:1–10. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.mcn.2015.02.001
13. Romac J, Liddle RA. Transient Receptor Potential Vanilloid 1 ($TRPV_1$). *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*. 2012;1:1–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.3998/panc.2012.11
14. Hladkykh F.V. Characteristic of mechanisms of antiulcerogenic action of agents of vanilloid receptors ($TRPV_1$) on the model of gastropathy induced by acetylsalicylic acid. *Pharmacy & Pharmacology*. 2017;5(3):283–301. (In English). DOI: https://doi.org/10.19163/2307-9266-2017-5-3-283-301
15. Hladkykh FV. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: therapeutic and side effects, ways to optimize them [Monograph]. Vinnytsia: *Works*. 2022;216. (In Ukrainian). DOI: https://doi.org/10.46879/2022.1
16. Warzecha Z, Dembinski A, Ceranowicz P, Dembinski M, Cieszkowski J, Kownacki P, Konturek PC. Role of sensory nerves in gastroprotective effect of anandamide in rats. Journal of physiology and pharmacology. 2011;62(2):207–17. (In English).
17. Zhai K, Liskova A, Kubatka P, Büsselberg D. Calcium entry through $TRPV_1$: A potential target for the regulation of proliferation and apoptosis in cancerous and healthy cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(11):4177. (In English). DOI: https://doi.org/10.3390/ijms21114177
18. Hou N, He X, Yang Y, Fu J, Zhang W, Guo Z, Hu Y, Liang L, Xie W, Xiong H, Wang K, Pang M. $TRPV_1$ Induced Apoptosis of Colorectal Cancer Cells by Activating Calcineurin-NFAT2-p53 Signaling Pathway. *BioMed Research International.* 2019;2019:6712536. (In English). DOI: https://doi.org/10.1155/2019/6712536.
19. Zhu M, Chen L, Zhao P, Zhou H, Zhang C, Yu S, Lin Y, Yang X. Store-operated Ca^{2+} entry regulates glioma cell migration and invasion via modulation of Pyk2 phosphorylation. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2014;33(1):1–11. (In English).
20. Kim YT, Jo SS, Park YJ, Lee MZ, Suh CK. Distinct Cellular Calcium Metabolism in Radiation-sensitive RKO Human Colorectal Cancer Cells. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*. 2014;18(6):509–16. (In English). DOI: https://doi.org/10.4196/kjpp.2014.18.6.509
21. Gueguinou M, Crottes D, Chantome A, Rapetti-Mauss R, Potier-Cartereau M, Clarysse L, Girault A, Fourbon Y, Jezequel P, Guerin-Charbonnel C, Fromont G, Martin P, Pellissier B, Schiappa R, Chamorey E, Mignen O, Uguen A, Borgese F, Vandier C, Soriani O.

migration by tuning SK3-dependent Ca^{2+} homeostasis. *Oncogene*. 2017. Vol. 36(25). P. 3640–3647. DOI: https://doi.org/10.1038/onc.2016.501
22. Prevarskaya N., Skryma R., Shuba Y. Calcium in tumour metastasis: new roles for known actors. *Nature Reviews Cancer.* 2011. Vol. 1(8). P. 609–618. DOI: https://doi.org/10.1038/nrc3105
23. Stock K., Kumar J., Synowitz M., Petrosino S., Imperatore R., Smith E. S., Wend P., Purfürst B., Nuber U. A., Gurok U., Matyash V., Wälzlein J. H., Chirasani S. R., Dittmar G., Cravatt B. F., Momma S., Lewin G. R., Ligresti A., De Petrocellis L., Cristino L., Di Marzo V., Kettenmann H., Glass R. Neural precursor cells induce cell death of high-grade astrocytomas through stimulation of $TRPV_1$. *Nature Medicine*. 2012. Vol. 18. 1232 p. DOI: https://doi.org/10.1038/nm.2827
24. Nazıroğlu M., Çiğ B., Blum W., Vizler C., Buhala A., Marton A., Katona R., Jósvay K., Schwaller B., Oláh Z., Pecze L. Targeting breast cancer cells by MRS1477, a positive allosteric modulator of $TRPV_1$ channels. *PLoS ONE*. 2017. Vol. 12. e0179950 p. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179950
25. Li Y. R., Gupta P. Immune aspects of the bi-directional neuroimmune facilitator $TRPV_1$. *Molecular Biology Reports*. 2019. Vol. 46. P. 1499–1510. DOI: https://doi.org/10.1007/s11033-018-4560-6
26. Rodrigues T., Sieglitz F., Bernardes G. J. L. Natural product modulators of transient receptor potential (TRP) channels as potential anti-cancer agents. *Chemical Society Reviews*. 2016. Vol. 45(22). P. 6130–6137. DOI: https://doi.org/10.1039/C5CS00916B
27. Mc-Namara F. N., Randall A., Gunthorpe M. J. Effects of piperine, the pungent component of black pepper, at the human vanilloid receptor ($TRPV_1$). *British Journal of Pharmacology.* 2005. Vol. 144(6). P. 781–790. DOI: https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706040
28. Yaffe P. B., Coombs P. M. R., Doucette C. D., Walsh M., Hoskin D. W. Piperine, an alkaloid from black pepper, inhibits growth of human colon cancer cells via G_1 arrest and apoptosis triggered by endoplasmic reticulum stress. *Molecular Carcinogenesis.* 2015. Vol. 54(10). P. 1070–1085. DOI: https://doi.org/10.1002/mc.22176
29. Ray A., Vasudevan S, Sengupta S. 6-Shogaol inhibits breast cancer cells and stem cell-like spheroids by modulation of notch signaling pathway and induction of autophagic cell death. *PLoS ONE. 2015.* Vol. 10(9). e0137614 p. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137614
30. So C. L., Milevskiy M. J. G, Monteith G. R. Transient receptor potential cation channel subfamily V and breast cancer. *Laboratory Investigation*. 2020; Vol. 100. P. 199–206. DOI: https://doi.org/10.1038/s41374-019-0348-0
31. Zhen X., Xie C., Jiang Y., Ai X., Xing B., Pu K. Semiconducting photothermal nanoagonist for remote-controlled specific cancer therapy. *Nano Letters*. 2018. Vol. 18(2). P. 1498–1505. DOI: https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.7b05292
32. Hu F., Sun W. W., Zhao X. T., Cui Z. J., Yang W. X. TRPV1 mediates cell death in rat synovial fibroblasts through calcium entry-dependent ROS production and mitochondrial depolarization. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2008. Vol. 369. P. 989–993. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.02.155
33. Liu T., Wang G., Tao H., Yang Z., Wang Y., Meng Z., Cao R., Xiao Y., Wang X., Zhou J. Capsaicin mediates caspases activation and induces apoptosis through P38 and JNK MAPK pathways in human renal carcinoma. *BMC Cancer*. 2016. Vol. 16. 790 p. DOI: https://doi.org/10.1186/s12885-016-2831-y
34. Amantini C., Mosca M., Nabissi M., Lucciarini R., Caprodossi S., Arcella A., Giangaspero F., Santoni G. Capsaicin_induced apoptosis of glioma cells is mediated by $TRPV_1$ vanilloid receptor and requires p38 MAPK activation. *Journal of Neurochemistry*. 2007. Vol. 102. P. 977–990. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.04582.x
35. Ip S. W., Lan S. H., Lu H. F., Huang A. C., Yang J. S., Lin J. P., Huang H. Y., Lien J. C., Ho C. C., Chiu C. F., Wood W., Chung J. G. Capsaicin mediates apoptosis in human nasopharyngeal carcinoma NPC-TW 039 cells through mitochondrial depolarization and endoplasmic reticulum stress. *Human & Experimental Toxicology.* 2012. Vol. 31. P. 539–549. DOI: https://doi.org/10.1177/0960327111417269
36. Hernandez A. M., Colvin E. S., Chen Y. C., Geiss S. L., Eller L. E., Fueger P. T. Upregulation of p21 activates the intrinsic apoptotic pathway in beta-cells. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism.* 2013; Vol. 304. P. 281–290. DOI: https://doi.org/10.1152/ajpendo.00663.2012
37. Al-Taweel N., Varghese E., Florea A. M., Büsselberg D. Cisplatin (CDDP) triggers cell death of MCF-7 cells following disruption of intracellular calcium ($[Ca^{2+}]_i$) homeostasis. *International Journal of Toxicology.* 2014. Vol. 39. P. 765–774. DOI: https://doi.org/10.2131/jts.39.765
38. Varghese E., Busselberg D. Auranofin, an anti-rheumatic gold compound, modulates apoptosis by elevating the intracellular calcium concentration ($[Ca^{2+}]_i$) in MCF-7 breast cancer cells. *Cancers (Basel)*. 2014. Vol. 6(4). P. 2243–2258. DOI: https://doi.org/10.3390/cancers6042243
39. Zheng L., Chen J., Ma Z., Liu W., Yang F., Yang Z., Wang K., Wang X., He D., Li L., Zeng J. Capsaicin enhances anti-proliferation efficacy of pirarubicin via activating TRPV1 and inhibiting PCNA nuclear

The Sigma R1 chaperone drives breast and colorectal cancer cell migration by tuning SK3-dependent Ca^{2+} homeostasis. *Oncogene*. 2017;36(25):3640–7. (In English). DOI: https://doi.org/10.1038/onc.2016.501
22. Prevarskaya N, Skryma R, Shuba Y. Calcium in tumour metastasis: new roles for known actors. *Nature Reviews Cancer*. 2011;11(8):609–18. (In English). DOI: https://doi.org/10.1038/nrc3105
23. Stock K, Kumar J, Synowitz M, Petrosino S, Imperatore R, Smith ES, Wend P, Purfürst B, Nuber UA, Gurok U, Matyash V, Wälzlein JH, Chirasani SR, Dittmar G, Cravatt BF, Momma S, Lewin GR, Ligresti A, De Petrocellis L, Cristino L, Di Marzo V, Kettenmann H, Glass R. Neural precursor cells induce cell death of high-grade astrocytomas through stimulation of $TRPV_1$. Nature Medicine. 2012;18:1232. (In English). DOI: https://doi.org/10.1038/nm.2827
24. Nazıroğlu M, Çiğ B, Blum W, Vizler C, Buhala A, Marton A, Katona R, Jósvay K, Schwaller B, Oláh Z, Pecze L. Targeting breast cancer cells by MRS1477, a positive allosteric modulator of $TRPV_1$ channels. *PLoS ONE*. 2017;12:e0179950. (In English). DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179950
25. Li YR, Gupta P. Immune aspects of the bi-directional neuroimmune facilitator $TRPV_1$. *Molecular Biology Reports*. 2019;46:1499–510. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s11033-018-4560-6
26. Rodrigues T, Sieglitz F, Bernardes GJL. Natural product modulators of transient receptor potential (TRP) channels as potential anti-cancer agents. *Chemical Society Reviews*. 2016;45(22):6130–7. (In English). DOI: https://doi.org/10.1039/C5CS00916B
27. Mc-Namara FN, Randall A, Gunthorpe MJ. Effects of piperine, the pungent component of black pepper, at the human vanilloid receptor ($TRPV_1$). *British Journal of Pharmacology.* 2005;144(6):781–90. (In English). DOI: https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706040
28. Yaffe PB, Coombs PMR, Doucette CD, Walsh M, Hoskin DW. Piperine, an alkaloid from black pepper, inhibits growth of human colon cancer cells via G_1 arrest and apoptosis triggered by endoplasmic reticulum stress. *Molecular Carcinogenesis*. 2015;54(10):1070–85. (In English). DOI: https://doi.org/10.1002/mc.22176
29. Ray A, Vasudevan S, Sengupta S. 6-Shogaol inhibits breast cancer cells and stem cell-like spheroids by modulation of notch signaling pathway and induction of autophagic cell death. *PLoS ONE*. 2015;10(9):e0137614. (In English). DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137614
30. So CL, Milevskiy MJG, Monteith GR. Transient receptor potential cation channel subfamily V and breast cancer. *Laboratory Investigation*. 2020;100:199–206. (In English). DOI: https://doi.org/10.1038/s41374-019-0348-0
31. Zhen X, Xie C, Jiang Y, Ai X, Xing B, Pu K (2018) Semiconducting photothermal nanoagonist for remote-controlled specific cancer therapy. *Nano Letters.* 2018;18(2):1498–505. (In English). DOI: https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.7b05292
32. Hu F, Sun WW, Zhao XT, Cui ZJ, Yang WX. $TRPV_1$ mediates cell death in rat synovial fibroblasts through calcium entry-dependent ROS production and mitochondrial depolarization. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2008;369:989–93. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.02.155
33. Liu T, Wang G, Tao H, Yang Z, Wang Y, Meng Z, Cao R, Xiao Y, Wang X, Zhou J. Capsaicin mediates caspases activation and induces apoptosis through P38 and JNK MAPK pathways in human renal carcinoma. *BMC Cancer*. 2016;16:790. (In English). DOI: https://doi.org/10.1186/s12885-016-2831-y
34. Amantini C, Mosca M, Nabissi M, Lucciarini R, Caprodossi S, Arcella A, Giangaspero F, Santoni G. Capsaicin_induced apoptosis of glioma cells is mediated by $TRPV_1$ vanilloid receptor and requires p38 MAPK activation. *Journal of Neurochemistry*. 2007;102:977–90. (In English). DOI: https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.04582.x
35. Ip SW, Lan SH, Lu HF, Huang AC, Yang JS, Lin JP, Huang HY, Lien JC, Ho CC, Chiu CF, Wood W, Chung JG. Capsaicin mediates apoptosis in human nasopharyngeal carcinoma NPC-TW 039 cells through mitochondrial depolarization and endoplasmic reticulum stress. *Human & Experimental Toxicology.* 2012;31:539–49. (In English). DOI: https://doi.org/10.1177/0960327111417269
36. Hernandez AM, Colvin ES, Chen YC, Geiss SL, Eller LE, Fueger PT. Upregulation of p21 activates the intrinsic apoptotic pathway in beta-cells. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism.* 2013;304:281–90. (In English). DOI: https://doi.org/10.1152/ajpendo.00663.2012
37. Al-Taweel N, Varghese E, Florea AM, Büsselberg D. Cisplatin (CDDP) triggers cell death of MCF-7 cells following disruption of intracellular calcium ($[Ca^{2+}]_i$) homeostasis. *International Journal of Toxicology*. 2014;39:765–74. (In English). DOI: https://doi.org/10.2131/jts.39.765
38. Varghese E, Busselberg D. Auranofin, an anti-rheumatic gold compound, modulates apoptosis by elevating the intracellular calcium concentration ($[Ca^{2+}]_i$) in MCF-7 breast cancer cells. *Cancers (Basel)*. 2014;6(4):2243–58. (In English). DOI: https://doi.org/10.3390/cancers6042243
39. Zheng L, Chen J, Ma Z, Liu W, Yang F, Yang Z, Wang K, Wang X, He D, Li L, Zeng J. Capsaicin enhances anti-proliferation efficacy of pirarubicin

translocation in 5637 cells. *Molecular Medicine Reports.* 2016. Vol. 13. P. 881–887. DOI: https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4623

40. Deveci H. A., Nazıroğlu M., Nur G. 5-Fluorouracil-induced mitochondrial oxidative cytotoxicity and apoptosis are increased in MCF-7 human breast cancer cells by $TRPV_1$ channel activation but not Hypericum perforatum treatment. *Molecular and Cellular Biochemistry.* 2018. Vol. 439. P. 189–198. DOI: https://doi.org/10.1007/s11010-017-3147-1
41. Kosar P. A., Naziroglu M., Ovey I. S., Cig B. Synergic effects of doxorubicin and melatonin on apoptosis and mitochondrial oxidative stress in MCF-7 breast cancer cells: involvement of $TRPV_1$ channels. *The Journal of Membrane Biology.* 2016. Vol. 249. P. 129–140. DOI: https://doi.org/10.1007/s00232-015-9855-0
42. Ortega-Guerrero A., Espinosa-Duran J. M., Velasco-Medina J. $TRPV_1$ channel as a target for cancer therapy using CNT-based drug delivery systems. *European Biophysics Journal.* 2016. Vol. 45. P. 423–433. DOI: https://doi.org/10.1007/s00249-016-1111-8
43. Amgalan D., Garner T. P., Pekson R., Jia X. F., Yanamandala M., Paulino V., Liang F. G., Corbalan J. J., Lee J., Chen Y., Karagiannis G. S., Sanchez L. R., Liang H., Narayanagari S. R., Mitchell K., Lopez A., Margulets V., Scarlata M., Santulli G., Asnani A., Peterson R. T., Hazan R. B., Condeelis J. S., Oktay M. H., Steidl U., Kirshenbaum L. A., Gavathiotis E., Kitsis R.N. A small-molecule allosteric inhibitor of BAX protects against doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Nature Cancer.* 2020. Vol. 1. P. 315–328. DOI: https://doi.org/10.1038/s43018-020-0039-1
44. Szolcsanyi J., Pinter E., Helyes Z., Petho G. Inhibition of the function of $TRPV_1$-expressing nociceptive sensory neurons by somatostatin 4 receptor agonism: mechanism and therapeutical implications. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2011. Vol. 11. P. 2253–2263. DOI: https://doi.org/10.2174/156802611796904852
45. Erin N. Role of sensory neurons, neuroimmune pathways, and transient receptor potential vanilloid 1 ($TRPV_1$) channels in a murine model of breast cancer metastasis. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2020. Vol. 69(2). P. 307–314. DOI: https://doi.org/10.1007/s00262-019-02463-0
46. Chaffer C. L., Weinberg R. A. A perspective on cancer cell metastasis. *Science*. 2011. Vol. 331. P. 1559–1564. DOI: https://doi.org/10.1126/science.1203543
47. Prevarskaya N., Ouadid-Ahidouch H., Skryma R., Shuba Y. Remodelling of Ca^{2+} transport in cancer: how it contributes to cancer hallmarks? *Philosophical Transactions of the Royal Society.* 2014. Vol. 369. 20130097 p. DOI: https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0097
48. Kadio B., Yaya S., Basak A., Dje K., Gomes J., Mesenge C. Calcium role in human carcinogenesis: a comprehensive analysis and critical review of literature. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2016. Vol. 35. P. 391–411. DOI: https://doi.org/10.1007/s10555-016-9634-0
49. Villalobo A., Berchtold M. W. The role of calmodulin in tumor cell migration, invasiveness, and metastasis. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020. Vol. 21(3). 765 p. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms21030765
50. Xu S., Zhang L., Cheng X., Yu H., Bao J., Lu R. Capsaicin inhibits the metastasis of human papillary thyroid carcinoma BCPAP cells through the modulation of the $TRPV_1$ channel. *Food & Function journal*. 2018. Vol. 9. P. 344–354. DOI: https://doi.org/10.1039/C7FO01295K
51. Kark T., Bagi Z., Lizanecz E., Pásztor E. T., Erdei N., Czikora A., Papp Z., Edes I., Porszasz R., Tóth A. Tissue-specific regulation of microvascular diameter: opposite functional roles of neuronal and smooth muscle located vanilloid receptor-1. *Molecular Pharmacology.* 2008. Vol. 73. P. 1405–1412. DOI: https://doi.org/10.1124/mol.107.043323
52. Ramer R., Hinz B. Inhibition of cancer cell invasion by cannabinoids via increased expression of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1. *Journal of the National Cancer Institute.* 2008. Vol. 100. P. 59–69. DOI: https://doi.org/10.1093/jnci/djm268
53. Huang R., Wang F., Yang Y., Ma W., Lin Z., Cheng N., Long Y., Deng S., Li Z. Recurrent activations of transient receptor potential vanilloid-1 and vanilloid-4 promote cellular proliferation and migration in esophageal squamous cell carcinoma cells. *FEBS Open Bio.* 2019. Vol. 9. P. 206–225. DOI: https://doi.org/10.1002/2211-5463.12570
54. Patapoutian A., Tate S., Woolf C. J. Transient receptor potential channels: targeting pain at the source. *Nature Reviews Drug Discovery.* 2009. Vol. 8. P. 55–68. DOI: https://doi.org/10.1038/nrd2757
55. Гладких Ф. В., Степанюк Н. Г. Вінборон: перший український гастропротектор – агоніст ванілоїдних рецепторів ($TRPV_1$). *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2016. № 4–5(50). С. 20–29.
56. Гладких Ф. В., Степанюк Н. Г. Експериментальне обґрунтування доцільності застосування вінборону з метою підвищення знеболюючої активності ібупрофену. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2016. № 3(22). С. 41–48. DOI: https://doi.org/10.14739/2409-2932.2016.3.77934
57. Hartel M., di Mola F. F., Selvaggi F., Mascetta G., Wente M. N., Felix K., Giese N. A., Hinz U., Di Sebastiano P., Büchler M. W., Friess H. Vanilloids in pancreatic cancer: potential for chemotherapy and pain management. *Gut.* 2006. Vol. 55(4). P. 519–528. DOI: https://doi.org/10.1136/gut.2005.073205
58. Asai H., Ozaki N., Shinoda M., Nagamine K., Tohnai I., Ueda M., Sugiura Y. Heat and mechanical hyperalgesia in mice model of

via activating TRPV1 and inhibiting PCNA nuclear translocation in 5637 cells. Molecular Medicine Reports. 2016;13:881–7. (In English). DOI: https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4623

40. Deveci HA, Nazıroğlu M, Nur G. 5-Fluorouracil-induced mitochondrial oxidative cytotoxicity and apoptosis are increased in MCF-7 human breast cancer cells by $TRPV_1$ channel activation but not Hypericum perforatum treatment. Molecular and Cellular Biochemistry. 2018;439:189–98. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s11010-017-3147-1
41. Kosar PA, Naziroglu M, Ovey IS, Cig B. Synergic effects of doxorubicin and melatonin on apoptosis and mitochondrial oxidative stress in MCF-7 breast cancer cells: involvement of $TRPV_1$ channels. *The Journal of Membrane Biology.* 2016;249:129–40. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s00232-015-9855-0
42. Ortega-Guerrero A, Espinosa-Duran JM, Velasco-Medina J. $TRPV_1$ channel as a target for cancer therapy using CNT-based drug delivery systems. *European Biophysics Journal*. 2016;45:423–33. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s00249-016-1111-8
43. Amgalan D, Garner TP, Pekson R, Jia XF, Yanamandala M, Paulino V, Liang FG, Corbalan JJ, Lee J, Chen Y, Karagiannis GS, Sanchez LR, Liang H, Narayanagari SR, Mitchell K, Lopez A, Margulets V, Scarlata M, Santulli G, Asnani A, Peterson RT, Hazan RB, Condeelis JS, Oktay MH, Steidl U, Kirshenbaum LA, Gavathiotis E, Kitsis RN. A small-molecule allosteric inhibitor of BAX protects against doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Nature Cancer.* 2020;1:315–28. (In English). DOI: https://doi.org/10.1038/s43018-020-0039-1
44. Szolcsanyi J, Pinter E, Helyes Z, Petho G. Inhibition of the function of $TRPV_1$-expressing nociceptive sensory neurons by somatostatin 4 receptor agonism: mechanism and therapeutical implications. *Current Topics in Medicinal Chemistry.* 2011;11:2253–63. (In English). DOI: https://doi.org/10.2174/156802611796904852
45. Erin N. Role of sensory neurons, neuroimmune pathways, and transient receptor potential vanilloid 1 ($TRPV_1$) channels in a murine model of breast cancer metastasis. *Cancer Immunology, Immunotherapy.* 2020;69(2):307–14. (In English). DOI:https://doi.org/10.1007/s00262-019-02463-0
46. Chaffer CL, Weinberg RA. A perspective on cancer cell metastasis. *Science*. 2011;331:1559–64. (In English). DOI: https://doi.org/10.1126/science.1203543
47. Prevarskaya N, Ouadid-Ahidouch H, Skryma R, Shuba Y. Remodelling of Ca^{2+} transport in cancer: how it contributes to cancer hallmarks? *Philosophical Transactions of the Royal Society*. 2014;369:20130097. (In English). DOI: https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0097
48. Kadio B, Yaya S, Basak A, Dje K, Gomes J, Mesenge C. Calcium role in human carcinogenesis: a comprehensive analysis and critical review of literature. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2016;35:391–411. (In English). DOI: https://doi.org/10.1007/s10555-016-9634-0
49. Villalobo A, Berchtold MW. The role of calmodulin in tumor cell migration, invasiveness, and metastasis. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020;21(3):765. (In English). DOI: https://doi.org/10.3390/ijms21030765
50. Xu S, Zhang L, Cheng X, Yu H, Bao J, Lu R. Capsaicin inhibits the metastasis of human papillary thyroid carcinoma BCPAP cells through the modulation of the $TRPV_1$ channel. *Food & Function journal*. 2018;9:344–54. (In English). DOI: https://doi.org/10.1039/C7FO01295K
51. Kark T, Bagi Z, Lizanecz E, Pásztor ET, Erdei N, Czikora A, Papp Z, Edes I, Porszasz R, Tóth A. Tissue-specific regulation of microvascular diameter: opposite functional roles of neuronal and smooth muscle located vanilloid receptor-1. *Molecular Pharmacology*. 2008;73:1405–12. (In English). DOI: https://doi.org/10.1124/mol.107.043323
52. Ramer R, Hinz B. Inhibition of cancer cell invasion by cannabinoids via increased expression of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1. *Journal of the National Cancer Institute.* 2008;100:59–69. (In English). DOI: https://doi.org/10.1093/jnci/djm268
53. Huang R, Wang F, Yang Y, Ma W, Lin Z, Cheng N, Long Y, Deng S, Li Z. Recurrent activations of transient receptor potential vanilloid-1 and vanilloid-4 promote cellular proliferation and migration in esophageal squamous cell carcinoma cells. *FEBS Open Bio*. 2019;9:206–25. (In English). DOI: https://doi.org/10.1002/2211-5463.12570
54. Patapoutian A, Tate S, Woolf CJ. Transient receptor potential channels: targeting pain at the source. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2009;8:55–68. (In English). DOI: https://doi.org/10.1038/nrd2757
55. Hladkykh FV, Stepanyuk NG. Winboron: the first Ukrainian gastroprotector – vanilloid receptor agonist ($TRPV_1$). *Pharmacology and drug toxicology*. 2016;4–5(50):20–9. (In Ukrainian).
56. Hladkykh FV, Stepanyuk NG. Experimental justification for the use of vinborone to increase the analgesic activity of ibuprofen. *Current issues of pharmaceutical and medical science and practice*. 2016;3(22):41–8. (In Ukrainian). DOI: https://doi.org/10.14739/2409-2932.2016.3.77934
57. Hartel M, di Mola FF, Selvaggi F, Mascetta G, Wente MN, Felix K, Giese NA, Hinz U, Di Sebastiano P, Büchler MW, Friess H. Vanilloids in pancreatic cancer: potential for chemotherapy and pain management. *Gut*. 2006;55(4):519–28. (In English). DOI: https://doi.org/10.1136/gut.2005.073205

cancer pain. *Pain.* 2005. Vol. 117. P. 19–29. DOI: https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.05.010
59. Lozano C., Córdova C., Marchant I., Zúñiga R., Ochova P., Ramírez-Barrantes R., González-Arriagada W. A., Rodriguez B., Olivero P. Intracellular aggregated $TRPV_1$ is associated with lower survival in breast cancer patients. *Breast Cancer.* 2018. Vol. 10. P. 161–168. DOI: https://doi.org/10.2147/BCTT.S170208
60. Han G. H., Chay D. B., Nam S., Cho H., Chung J. Y., Kim J. H. Prognostic significance of transient receptor potential vanilloid type 1 ($TRPV_1$) and phosphatase and tension homolog (PTEN) in epithelial ovarian cancer. *Cancer Genomics Proteomics*. 2020. Vol. 17(3). P. 309–319. DOI: https://doi.org/10.21873/cgp.20191
61. Han G. H., Chay D. B., Nam S., Cho H., Chung J. Y., Kim J. H. The combination of transient receptor potential vanilloid type 1 ($TRPV_1$) and phosphatase and tension homolog (PTEN) is an effective prognostic biomarker in cervical cancer. *International Journal of Gynecological Pathology. 2021.* Vol. 40(3). P. 214–223. DOI: https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000677
62. Lozano C., Cordova C., Marchant I., Zuniga R., Ochova P., Ramirez-Barrantes R., Gonzalez-Arriagada W. A., Rodriguez B., Olivero P. Intracellular aggregated $TRPV_1$ is associated with lower survival in breast cancer patients. *Breast Cancer.* 2018. Vol. 10. P. 161–168. DOI: https://doi.org/10.2147/BCTT.S170208
63. Weber L. V., Al-Refae K., Wolk G., Bonatz G., Altmuller J., Becker C., Gisselmann G., Hatt H. Expression and functionality of $TRPV_1$ in breast cancer cells. *Breast Cancer*. 2016. Vol. 8. P. 243–252. DOI: https://doi.org/10.2147/BCTT.S121610

58. Asai H, Ozaki N, Shinoda M, Nagamine K, Tohnai I, Ueda M, Sugiura Y. Heat and mechanical hyperalgesia in mice model of cancer pain. *Pain*. 2005;117:19–29. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.05.010
59. Lozano C, Córdova C, Marchant I, Zúñiga R, Ochova P, Ramírez-Barrantes R, González-Arriagada WA, Rodriguez B, Olivero P. Intracellular aggregated $TRPV_1$ is associated with lower survival in breast cancer patients. *Breast Cancer.* 2018;10:161–68. (In English). DOI: https://doi.org/10.2147/BCTT.S170208
60. Han GH, Chay DB, Nam S, Cho H, Chung JY, Kim JH. Prognostic significance of transient receptor potential vanilloid type 1 ($TRPV_1$) and phosphatase and tension homolog (PTEN) in epithelial ovarian cancer. *Cancer Genomics Proteomics.* 2020;17(3):309–19. (In English). DOI: https://doi.org/10.21873/cgp.20191
61. Han GH, Chay DB, Nam S, Cho H, Chung JY, Kim JH. The combination of transient receptor potential vanilloid type 1 ($TRPV_1$) and phosphatase and tension homolog (PTEN) is an effective prognostic biomarker in cervical cancer. *International Journal of Gynecological Pathology.* 2021;40(3):214–23. (In English). DOI: https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000677
62. Lozano C, Cordova C, Marchant I, Zuniga R, Ochova P, Ramirez-Barrantes R, Gonzalez-Arriagada WA, Rodriguez B, Olivero P. Intracellular aggregated $TRPV_1$ is associated with lower survival in breast cancer patients. *Breast Cancer.* 2018;10:161–68. (In English). DOI: https://doi.org/10.2147/BCTT.S170208
63. Weber LV, Al-Refae K, Wolk G, Bonatz G, Altmuller J, Becker C, Gisselmann G, Hatt H. Expression and functionality of $TRPV_1$ in breast cancer cells. *Breast Cancer.* 2016;8:243–52. (In English). DOI: https://doi.org/10.2147/BCTT.S121610

Перспективи подальших досліджень

Наведені відомості слугують обґрунтуванням перспективності досліджень біомеханізмів потенціонування ефективності та оцінки токсичності хіміотерапії на тлі застосування $TRPV_1$-міметиків. Окремим напрямком вбачається вивчення аналгетичного потенціалу модуляції активності ванілоїдних рецепторів у пацієнтів онкологічного профілю. Доцільним є з'ясування зв'язку між гіперекспресією $TRPV_1$ та рецидивом і метастазуванням пухлини для встановлення прогностичної значущості ідентифікації ванілоїдних рецепторів.

Prospects for further research

The given data serve as a substantiation of the perspective of the research on the biomechanisms of the efficacy potentiation and assessment of the chemoradiation therapy toxicity against the background of TRPV1-mimetics use. The study of analgesic potential of the modulation of the activity of vanilloid receptors in oncological patients is another topic for research. It is also appropriate to determine relationship between $TRPV_1$ hyperexpression and the tumor recurrence and metastasis for establishing the prognostic significance of the identification of the vanilloid receptors.

Конфлікт інтересів

Автор рукопису свідомо засвідчує відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Conflict of interest

The author of the manuscript knowingly acknowledges the absence of actual or potential conflict of interest regarding the results of this paper with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, other organizations whose products, services, financial support may be related to the subject of materials or who sponsored research.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Funding information

Financed by the state budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Гладких Федір Володимирович – кандидат медичних наук (доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина»), молодший науковий співробітник групи променевої патології і паліативної медицини Відділу радіології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
моб.: +38 (099) 782-78-72

Внесок автора: *ідея огляду, підбір літературних джерел, узагальнення та написання тексту статті.*

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Hladkykh Fedir Volodymyrovych – Candidate of Medical Sciences (Doctor of Philosophy in Health care in specialty «Medicine»), Junior Research Fellow of the Group of Radiation Pathology and Palliative Medicine at the Radiology Department of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
tel.: +38 (099) 782-78-72

Author's contribution: *the idea of the review, selection of literature sources summarizing and writing the text of the paper.*

Рукопис надійшов *Manuscript was received* 04.03.2022	Отримано після рецензування *Received after review* 18.03.2022	Прийнято до друку *Accepted for printing* 29.03.2022	Опубліковано *Published* 31.03.2022