

УДК 616-002-008.953-092:613.84:577.29

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-37-46

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УРОВНЕЙ ЭКСПРЕССИИ TRP КАНАЛОВ НА МАКРОФАГАХ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Д.Е.Наумов, И.Ю.Сугайло, О.О.Котова, Д.А.Гассан, Я.Г.Горчакова, Т.А.Мальцева

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ. Введение. Макрофаги являются одними из ключевых клеток в патогенезе хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), опосредуя первичный иммунный ответ и координируя дальнейшую реакцию иммунной системы при контакте с сигаретным дымом и аэрополлютантами. Известно, что некоторые каналы TRP, экспрессированные на макрофагах, являются рецепторами пылевых частиц и компонентов сигаретного дыма. **Цель.** Изучить особенности экспрессии каналов TRPV1, TRPV4, TRPA1 и TRPM8 на макрофагах, дифференцированных из моноцитов периферической крови, и альвеолярных макрофагах больных ХОБЛ и курильщиков, не имеющих бронхиальной обструкции. **Материалы и методы.** Экспрессию каналов TRP на уровне мРНК изучали в макрофагах, дифференцированных из моноцитов 8 больных ХОБЛ и 6 здоровых курильщиков, методом количественной ПЦР с обратной транскрипцией. Экспрессию каналов TRP на уровне белка исследовали методом непрямой проточной цитометрии на альвеолярных макрофагах 39 больных ХОБЛ и 8 курильщиков без признаков бронхиальной обструкции. **Результаты.** Установлено, что в условиях *in vitro* макрофаги, полученные из моноцитов больных ХОБЛ, отличаются достоверным увеличением числа транскриптов TRPV1 в 4,8 раза ($p=0,009$). При этом экспрессия белка TRPV1 на альвеолярных макрофагах больных ХОБЛ также значимо выше по сравнению с клетками курящих лиц из группы контроля (14,1 [6,4–21,2]% против 6,1 [2,1–9,8]%, $p=0,006$). Кроме этого, мы обнаружили, что экспрессия TRPV4 увеличена среди активных курильщиков, страдающих ХОБЛ, а экспрессия каналов TRPA1 и TRPM8 коррелирует с некоторыми показателями вентиляционной функции легких. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют, что повышенная экспрессия TRPV1 на макрофагах может являться маркером заболевания и вносить вклад в его развитие, в то время как экспрессия TRPV4, TRPA1 и TRPM8 может влиять на клиническое течение ХОБЛ.

Ключевые слова: макрофаги, ХОБЛ, курение, экспрессия, TRPV1, TRPV4, TRPM8, TRPA1.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF TRP CHANNELS EXPRESSION LEVELS ON THE MACROPHAGES OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

D.E.Naumov, I.Yu.Sugaylo, O.O.Kotova, D.A.Gassan, Y.G.Gorchakova, T.A.Maltseva

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. Macrophages are one of the key cells in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), mediating the primary immune response and coordinating the further reaction of the immune system upon contact with cigarette smoke and air pollutants. It is known that some TRP channels expressed on macrophages are receptors for dust particles and cigarette smoke components. **Aim.** To study the features of TRPV1, TRPV4, TRPA1 and

Контактная информация

Денис Евгеньевич Наумов, канд. мед. наук, зав. лабораторией, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22; E-mail: denn1985@bk.ru

Correspondence should be addressed to

Denis E. Naumov, PhD (Med.), Head of Laboratory, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: denn1985@bk.ru

Для цитирования:

Наумов Д.Е., Сугайло И.Ю., Котова О.О., Гассан Д.А., Горчакова Я.Г., Мальцева Т.А. Сравнительная характеристика уровней экспрессии TRP каналов на макрофагах больных хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.85. С.37–46. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-37-46

For citation:

Naumov D.E., Sugaylo I.Yu., Kotova O.O., Gassan D.A., Gorchakova Y.G., Maltseva T.A. Comparative characteristics of TRP channels expression levels on the macrophages of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (85):37–46 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-37-46

TRPM8 channels expression on monocyte-derived macrophages and alveolar macrophages of COPD patients and smokers without bronchial obstruction. **Materials and methods.** Expression of TRP channels at the mRNA level was studied in monocyte-derived macrophages obtained from 8 COPD patients and 6 healthy smokers by quantitative reverse transcription PCR. Expression of TRP channels at the protein level was studied on alveolar macrophages of 39 COPD patients and 8 healthy smokers by indirect flow cytometry. **Results.** It was found that under *in vitro* conditions, monocyte-derived macrophages of COPD patients were distinguished by a significant 4.8-fold increase in the number of TRPV1 transcripts ($p=0.009$). At the same time, the expression of the TRPV1 protein on the alveolar macrophages of COPD patients was also significantly higher when compared to the cells of smokers from the control group (14.1 [6.4–21.2]% vs. 6.1 [2.1–9.8]%, $p=0.006$). In addition, we found that TRPV4 expression was increased among active smokers with COPD, and the expression of TRPA1 and TRPM8 channels correlated with some lung function parameters. **Conclusion.** The obtained results suggest that the increased expression of TRPV1 on macrophages may be a marker of the disease and contribute to its development, while the expression of TRPV4, TRPA1 and TRPM8 may influence the clinical course of COPD.

Key words: macrophages, COPD, smoking, expression, TRPV1, TRPV4, TRPM8, TRPA1.

Проблема хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является одной из наиболее актуальных для современной респираторной медицины ввиду высокой распространенности и существенного социально-экономического бремени, характерного для данного заболевания. Согласно результатам проведенного систематического обзора 162 популяционных исследований, при использовании критериев диагностики GOLD, мировая распространенность ХОБЛ в 2019 году составляла 10,3 95%ДИ (8,2–12,8)% или 391,9 95%ДИ (312,6–487,9) млн больных в возрасте от 30 до 79 лет. При этом более $\frac{3}{4}$ всех случаев заболевания приходилось на развивающиеся страны, в особенности, на страны Азиатско-Тихоокеанского региона [1]. По данным 2019 года смертность от ХОБЛ составила 3,28 млн случаев, а показатель утраты лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности (DALY) – 74,43 млн, что соответствует шестому месту среди всех причин снижения DALY [2]. Несмотря на то, что на протяжении последних трех десятилетий отмечается относительное снижение смертности и утраты DALY, ассоциированных с ХОБЛ, абсолютные значения данных показателей неуклонно увеличиваются, что связано с ростом численности населения, а также старением популяции и увеличением ожидаемой продолжительности жизни [3].

Курение остается основным фактором риска ХОБЛ, приводя к развитию заболевания приблизительно в половине случаев [3]. При этом в последние годы большую обеспокоенность вызывает бремя заболеваемости, также связанное с эффектами пылевого загрязнения атмосферы, озона и высокой температуры, что особенно актуально для регионов с низким социодемографическим индексом [2].

Согласно современным представлениям, важнейшая роль в патогенезе ХОБЛ, по крайней мере на начальных этапах развития заболевания, принадлежит системе врожденного иммунитета, прежде всего, бронхиальному эпителию и макрофагам, которые непосредственно контактируют с ингалируемыми компонентами дыма и пылевыми частицами и в последующем запускают и координируют дальнейший им-

мунный ответ. Известно, что количество макрофагов увеличено в дыхательных путях больных ХОБЛ и курящих лиц. Кроме того, число данных клеток напрямую взаимосвязано с выраженностью воспаления, тяжестью заболевания, а также деструкцией межальвеолярных перегородок и формированием эмфиземы легких, что указывает на участие макрофагов в патофизиологических процессах, характерных для ХОБЛ. Общепринята точка зрения, согласно которой значение имеет не только увеличение количества макрофагов в респираторном тракте больных ХОБЛ, но также их функциональная неполноценность, что прежде всего проявляется дефектом фагоцитоза и эффероцитоза, приводящим к неполной элиминации патогенных микроорганизмов и апоптотических клеток из дыхательных путей [4].

Считается, что в основе дисфункции макрофагов лежит нарушение клеточного микроокружения, вызванное изменением продукции гуморальных медиаторов, активных форм кислорода и азота, внеклеточных везикул, а также прямым воздействием компонентов дыма на клетки [5]. С данных позиций важными рецепторными посредниками, запускающими клеточную реакцию в ответ на изменение внешних условий, являются некоторые каналы с транзитным рецепторным потенциалом (TRP), чувствительные к широкому спектру различных физических (температура, осмотическое давление, механический стресс) и химических стимулов, в том числе пылевым частицам, и оксидативному или нитрозативному стрессу. В данном контексте чаще всего рассматривают каналы TRPA1, TRPM8, TRPV1 и TRPV4, экспрессированные на многих клетках респираторного тракта. Данные каналы примечательны способностью активироваться под действием сигаретного дыма, угольной пыли, компонентов выхлопа дизельных двигателей, частиц, образующихся при сгорании биотоплива, мелкодисперсных частиц оксидов различных металлов класса PM2.5 и PM10 [6].

Несмотря на очевидные предпосылки к участию каналов TRP в патогенезе ХОБЛ, особенности их экспрессии на макрофагах при данной патологии до настоящего времени не были изучены. Целью настоя-

щей работы было сравнить экспрессию каналов TRPA1, TRPM8, TRPV1 и TRPV4 на макрофагах, дифференцированных из моноцитов периферической крови, и альвеолярных макрофагах больных ХОБЛ и курильщиков, не имеющих признаков бронхиальной обструкции.

Материалы и методы исследования

Исследования проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2013 г. и нормативными документами «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом №200н от 01.04.2016 МЗ РФ. Все лица подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным локальным Комитетом по биомедицинской этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания».

С целью получения моноцитов, в вакуумные пробирки, содержащие КЗЭДТА, отбирали венозную кровь восьми больных ХОБЛ и шести курящих лиц без признаков бронхиальной обструкции. Полученную кровь в объеме 18 мл наслаивали на 6 мл фикола с плотностью 1,077 г/мл (ООО «Биолот», Россия) и центрифугировали при 400g в течение 40 минут. Интерфазу отбирали в новую пробирку и трижды отмывали 15 мл фосфатно-солевого буфера (ФСБ), центрифугируя клетки при 150g в течение 10 мин. Полученные мононуклеары периферической крови помещали во флакон T25, содержащий 5 мл среды RPMI-1640 с 10% эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС) и 1% пенициллина/стрептомицина. По прошествии двух часов, не прикрепившиеся клетки отмывали ФСБ и вновь добавляли среду RPMI-1640, содержащую сыворотку и антибиотики, а также вносили гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) до конечной концентрации 50 нг/мл. Дифференцировку полученных моноцитов в макрофаги проводили в течение 10 суток в инкубаторе при 37°C в атмосфере с 5% CO₂, меняя культуральную среду каждые вторые сутки. С целью дополнительной поляризации макрофагов в M1 и M2 фенотипы, клетки переносили в лунки 12-луночного планшета, куда на одни сутки добавляли липополисахариды *E. coli* 056:B6 (ЛПС) 100 нг/мл и рекомбинантный человеческий интерферон гамма (ИФН γ) 20 нг/мл, либо интерлейкин 4 (ИЛ-4) 20 нг/мл соответственно.

С целью проведения анализа экспрессии каналов TRP на альвеолярных макрофагах методом проточной цитометрии исследовали клеточные осадки мокроты 39 больных ХОБЛ и 8 курильщиков, не имевших признаков бронхиальной обструкции. Для выявления степени вентиляционных нарушений всем лицам, у

которых выполняли отбор мокроты, проводили спирометрию с определением основных параметров: объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), максимальных объемных скоростей на различных уровнях ФЖЕЛ, средней объемной скорости (СОС₂₅₋₇₅). В группе больных ХОБЛ средний возраст составил 57,6 \pm 1,82 лет, индекс курения – 37,0 \pm 2,45 пачка-лет, преобладали пациенты с тяжелой бронхиальной обструкцией (GOLD stage III – 51,3%). Средний возраст лиц контрольной группы составил 38,8 \pm 3,25 лет, индекс курения – 16,0 \pm 3,14 пачка-лет. Спонтанно продуцируемую (у больных ХОБЛ) или индуцированную (у лиц контрольной группы) мокроту собирали в стерильные контейнеры, взвешивали, добавляли двукратный объем 0,1% дитиотреитола и инкубировали при 4°C в течение 20 мин. После окончания инкубации образец фильтровали через нейлоновый фильтр с диаметром пор 45 мкм, центрифугировали при 400 g в течение 5 минут и однократно отмывали ФСБ. Полученный клеточный осадок ресуспендировали в ФСБ для последующего анализа.

Экспрессию каналов TRP в макрофагах, дифференцированных из моноцитов периферической крови, определяли на уровне мРНК методом количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией, используя наборы ООО «Синтол» (Россия) согласно протоколам производителя. Выделение РНК проводили наборами RNeasy Mini Kit (Qiagen, Германия). В качестве референсного, использовали ген B2M (бета-2-микроглобулин). Смесь для ПЦР включала в себя: кДНК-матрица – 100 нг, 1x ПЦР-буфер, содержащий EvaGreen, MgCl₂ – 2,5 мМ, dNTP – 0,25 мМ, праймеры – по 0,2 мкМ прямого и обратного, Hot Start Taq-полимераза, ингибированная антителами – 1 ЕД, вода – до 25 мкл. Амплификацию проводили на аппарате CFX96 (Bio-Rad, США) в режиме: предварительная денатурация – 95°C/1,5 мин, 45 циклов – денатурация 95°C/5 сек, отжиг при специфичной для каждого гена температуре/10 сек, элонгация – 72°C/10 сек. Последовательности праймеров и температура отжига, использованные при анализе экспрессии каждого гена, указаны в таблице 1. Дизайн праймеров исключал амплификацию с геномной ДНК. ПЦР для каждого гена проводили в трехкратных повторах. Из трех полученных значений пороговых циклов (Ct) вычисляли среднее арифметическое для каждого случая.

Экспрессию каналов TRP на альвеолярных макрофагах мокроты исследовали на уровне белка с помощью непрямой проточной цитометрии на цитофлуориметре FACS Canto II (Becton Dickinson, США). Клетки инкубировали с антителами к CD45-APC-H7 (Becton Dickinson, США), первичными кроличьими поликлональными антителами к TRPA1, TRPM8, TRPV1, TRPV4 (Alomone Labs, Израиль) или изотопическими антителами в эквивалентной концентрации, а затем с вторичными антителами к IgG кро-

лика, конъюгированными с Alexa Fluor 647 (Abcam, Великобритания). Детекцию TRPV1 проводили внутриклеточно, пермеабилзируя клетки с 0,2% Tween 20 в течение 15 минут. Жизнеспособность клеток оценивали с помощью красителя LIVE/DEAD (Invitrogen, США). Макрофаги гейтировали как CD45+ популяцию

клеток, обладающую характерной аутофлуоресценцией в каналах FITC и PE. Величину экспрессии TRP определяли по сравнению с изотипическим контролем и выражали в виде процента положительно окрашенных клеток или нормализованной медианной интенсивности флуоресценции (nMFI).

Таблица 1

Последовательности праймеров и температура отжига, использованные при анализе экспрессии TRP

Ген	Последовательности праймеров	Температура отжига, °C
TRPV1	прямой 5'-AGATGATCCTGAGAGACCTGTGCC-3'	65
	обратный 5'-CATCTTCCCGTCTTCAATCAGCGT-3'	
TRPV4	прямой 5'-TGGTGCTTCAGGGTGGATGA-3'	62
	обратный 5'-GAAGGCACTGCTGAAATGCG-3'	
TRPA1	прямой 5'-AGAGTCCTTCCTAGAACCATATCTGAG-3'	62
	обратный 5'-GCCAACTGCCAAACCAATAAGTAA-3'	
TRPM8	прямой 5'-CATGGAGTCTTCTGTCTGCTGTTTC-3'	65
	обратный 5'-GTGTCGTTGGCTTTTGTGTTGAT-3'	
B2M	прямой 5'-GGAGGCTATCCAGCGTACTC-3'	62
	обратный 5'-CTCTCTCCATTCTTCAAGTCAAC-3'	

Статистические расчеты выполняли в программном пакете Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США). Для анализа экспрессии мРНК использовали программное обеспечение REST 2009 V2.0.13 (Qiagen GmbH, 2009). Все данные представлены в формате Me (Q1; Q3) – медиана и межквартильный интервал. Оценку значимости межгрупповых различий для количественных переменных выполняли с помощью критерия U Манна-Уитни. Поиск взаимосвязи между переменными проводили с использованием рангового корреляционного анализа Спирмена. В качестве критического уровня значимости принимали значение 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Больные ХОБЛ и лица контрольной группы демонстрировали схожие взаимоотношения в экспрессии мРНК генов TRP с формированием ряда $TRPM8 < TRPA1 < TRPV4 < TRPV1$. Так, в макрофагах, не подвергнутых поляризации, наименьшее количество транскриптов определялось для TRPM8. По сравнению с ним экспрессия TRPA1 была в 4,4 и 16,5 раз выше в группе ХОБЛ и контрольной группе, соответственно, TRPV4 – в 40 и 101 раз выше, а TRPV1 был наиболее экспрессирован среди всех проанализированных генов – число его транскриптов среди больных ХОБЛ и курильщиков без бронхиальной обструкции в 330 и 139 раз превышало соответствующее их количество для TRPM8.

Клетки больных ХОБЛ реагировали на поляризацию ЛПС/ИФН γ снижением экспрессии TRPV1 в 6,25

раза ($p < 0,001$), TRPV4 – в 4,2 раза ($p = 0,08$), TRPM8 – в 1,4 раза ($p > 0,05$), но увеличением транскрипции TRPA1 в 5,9 раза ($p = 0,005$). M2 поляризация с помощью ИЛ-4, напротив, приводила к снижению экспрессии TRPA1 в 2 раза ($p = 0,02$), однако значимо не влияла на другие гены TRP (TRPV1 – без изменений, TRPV4 – снижение в 1,4 раза, TRPM8 – увеличение в 1,4 раза). Макрофаги лиц группы контроля были менее восприимчивы к поляризующим факторам в аспекте их влияния на экспрессию TRP каналов. Данное обстоятельство проявлялось тем, что все наблюдаемые изменения транскрипции TRP отличались небольшой амплитудой и были статистически не значимы.

При сравнении экспрессии генов TRP на клетках больных ХОБЛ и лиц контрольной группы были обнаружены следующие особенности (рис. 1). TRPV1 являлся единственным геном, экспрессия мРНК которого была значимо увеличена в макрофагах больных ХОБЛ в условиях отсутствия дополнительной поляризации (M0, $p = 0,009$), либо в клетках, имеющих M2 фенотип ($p = 0,01$). Несмотря на то, что в M1 клетках больных ХОБЛ TRPV1 также был экспрессирован в 2,2 раза выше по сравнению с контролем, различия не достигали статистической значимости. Экспрессия TRPM8 также была несколько увеличена при ХОБЛ вне зависимости от состояния поляризации. TRPA1 был апрегулирован у больных ХОБЛ в макрофагах M1, но снижен в M0 и M2 клетках, а экспрессия TRPV4, напротив, была подавлена при M1 поляризации и не демонстрировала различий в клетках M0 и M2.

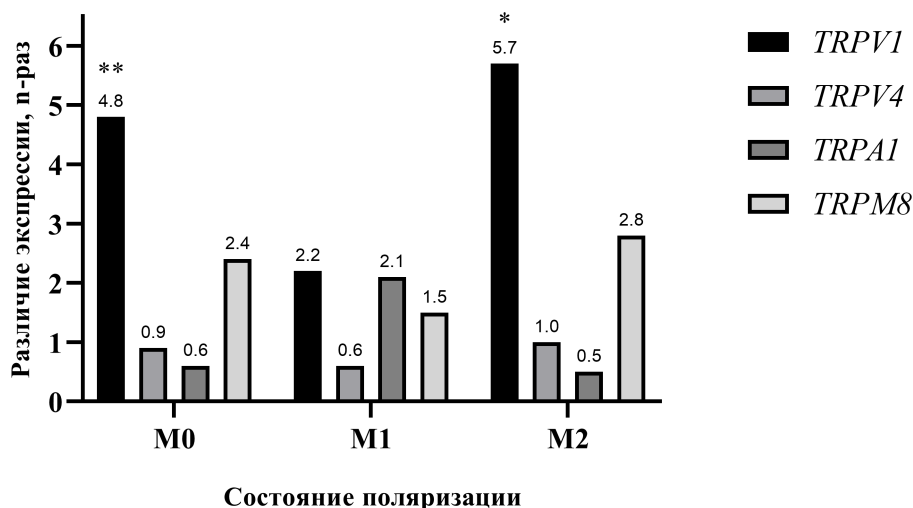


Рис. 1. Экспрессия транскриптов генов *TRPV1*, *TRPV4*, *TRPA1* и *TRPM8* в макрофагах, дифференцированных *in vitro* из моноцитов больных ХОБЛ, по сравнению с соответствующими клетками, полученными от лиц контрольной группы. Значимость различий: * – $p \leq 0,05$, ** – $p \leq 0,01$.

Сравнительный анализ процентных показателей экспрессии каналов TRP на альвеолярных макрофагах, полученных из мокроты больных лиц, подтверждал взаимоотношения, ранее установленные на уровне мРНК в условиях *in vitro*. TRPM8 был экспрессирован на наименьшем количестве клеток, далее, в порядке увеличения экспрессии, шли TRPA1, TRPV4 и TRPV1. Тем не менее, количественное соотношение экспрессии TRP на альвеолярных макрофагах было иным у лиц контрольной группы. Как и среди больных ХОБЛ, наименьшая экспрессия отмечалась для TRPM8. Немного выше был уровень TRPV1, а для TRPA1 и TRPV4 были характерны практически идентичные, наиболее высокие уровни экспрессии.

Экспрессия всех изучаемых TRP каналов у больных ХОБЛ была взаимосвязана между собой, о чем свидетельствовали достоверные прямые корреляции. В наибольшей мере корреляционная связь была выражена между TRPA1 и TRPM8 ($\rho=0,75$, $p<0,001$), в наименьшей – между TRPM8 и TRPV4 ($\rho=0,33$, $p=0,04$). Среди лиц контрольной группы сохранялась лишь наиболее сильная корреляция – между TRPA1 и TRPM8 ($\rho=0,77$, $p<0,001$).

По сравнению с курящими лицами, не имеющими признаков бронхиальной обструкции, альвеолярные макрофаги больных ХОБЛ характеризовались статистически значимым увеличением экспрессии канала TRPV1 (14,1 [6,4–21,2]% против 6,1 [2,1–9,8]%, $p=0,006$) (рис. 2). Различие в экспрессии TRPV1 также было значимым при сравнении показателей nMFI (1,39 [1,04–1,91] против 1,01 [0,94–1,15], $p=0,04$). При этом для прочих каналов достоверных особенностей обнаружено не было. Медианное значение экспрессии TRPV4 в исследуемых группах практически не отличалось (13,2 [8,5–21,5]% против 13,5 [6,6–21,9]%, $p>0,05$), уровень TRPM8 был немного выше при ХОБЛ (6,1 [3,3–10,9]% против 5,3 [3,1–9,9]%, $p>0,05$), а

TRPA1 несколько снижен у больных лиц (9,7 [5,8–14,7]% против 13,7 [6,7–18,4]%, $p>0,05$).

Мы отметили, что, несмотря на то, что экспрессия TRPV4 не демонстрировала существенных различий в исследуемых группах, у больных ХОБЛ отмечалось ее существенное увеличение среди активных курильщиков по сравнению с теми, кто отказался от вредной привычки. Различие было значимо как для экспрессии, выраженной в процентах (15,4 [9,4–23,4]% против 9,7 [3,6–13,2]%, $p=0,006$), так и для значений nMFI (1,64 [1,42–1,87] против 1,40 [1,20–1,64], $p=0,03$).

В свою очередь, экспрессия каналов TRPA1 и TRPM8 была взаимосвязана с некоторыми спирометрическими показателями. В частности, выявленные корреляции экспрессии TRPA1 с ОФВ₁/ФЖЕЛ и СОС₂₅₋₇₅ составили $\rho=0,36$ ($p=0,02$) и $\rho=0,37$ ($p=0,02$), соответственно. Корреляции между экспрессией TRPM8 и данными показателями были менее значимы: $\rho=0,32$ ($p=0,04$) и $\rho=0,35$ ($p=0,03$), соответственно.

Таким образом, в ходе проведенного исследования было впервые установлено, что как макрофаги, дифференцированные из моноцитов больных ХОБЛ, так и альвеолярные макрофаги больных лиц отличаются повышенной экспрессией TRPV1 на уровне мРНК и белка по сравнению с клетками здоровых курильщиков. Учитывая, что исследование экспрессии мРНК и белка TRP было сделано на независимых выборках, полученный результат можно считать дополнительно верифицированным. Интересным представляется факт увеличения экспрессии TRPV1 в макрофагах больных, полученных *in vitro*. Хотя мы не исследовали исходную экспрессию TRP каналов на моноцитах, а также возможный эффект ГМ-КСФ на транскрипцию *TRPV1*, можно предположить, что наблюдаемые особенности являются генетически или эпигенетически детерминированными.

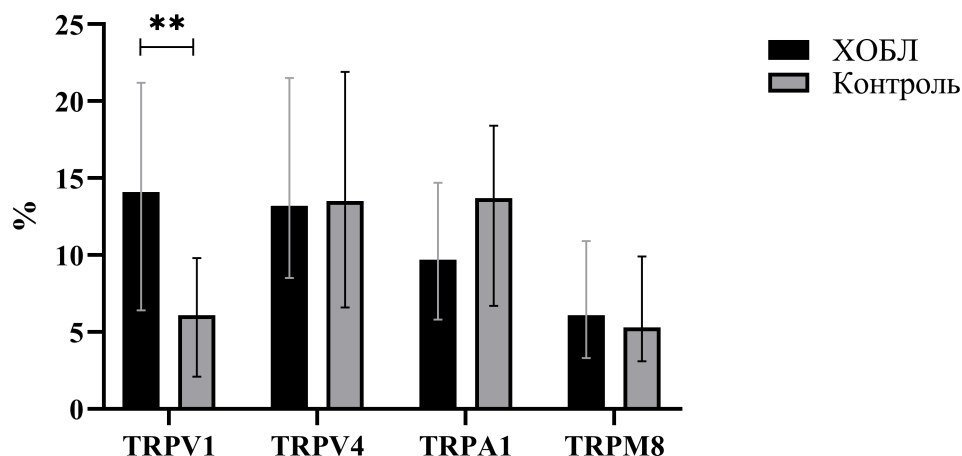


Рис. 2. Экспрессия каналов TRPV1, TRPV4, TRPA1 и TRPM8 на альвеолярных макрофагах, полученных из мокроты больных ХОБЛ и лиц контрольной группы. Значимость различий: ** – $p \leq 0,01$.

На момент подготовки публикации нам не удалось обнаружить в мировой литературе других исследований, которые были бы посвящены вопросу экспрессии каналов TRP на макрофагах больных ХОБЛ. В то же время, имеющиеся источники указывают на повышенную экспрессию TRPV1, TRPV4 [7] и TRPM8 [8] в паренхиме легких и дыхательных путях у лиц, страдающих данным заболеванием, при этом анализ экспрессии TRPV1 и TRPV4 был выполнен только на уровне мРНК. Авторы отмечают, что повышенный уровень TRPV1 и TRPV4 был характерным признаком ХОБЛ и, вероятно, не был связан с курением как таковым, поскольку у курильщиков без бронхиальной обструкции и здоровых некурящих лиц экспрессия данных генов не отличалась. Экспрессии транскриптов *TRPA1* в исследованных образцах легочной ткани зафиксировать не удалось вне зависимости от статуса курения и наличия ХОБЛ [7].

К настоящему времени накоплено достаточно данных, свидетельствующих о патогенной роли TRPV1 при ХОБЛ. М.Xiong et al. были установлены полиморфизмы *TRPV1*, ассоциированные с повышенным риском формирования ХОБЛ среди курильщиков [9]. В культурах эпителиальных клеток A549 и BEAS-2B фармакологическая блокада и нокаут TRPV1 предотвращали увеличение продукции провоспалительных цитокинов, генерацию активных форм кислорода в цитоплазме и митохондриях клеток и экспрессию белков NLRP3 и каспазы-1 под действием 10% экстракта сигаретного дыма [10]. Активно изучаются возможности фармакологического контроля активности TRPV1 с целью терапии ХОБЛ. Отмечено, что в модели ХОБЛ у животных, индуцированной экспозицией с сигаретным дымом, флавоноиды эриботрии японской эффективно подавляют экспрессию TRPV1 в тканях легких, приводя к снижению маркеров воспаления и оксидативного стресса, в том числе ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , оксида азота, малонового диальдегида, а также активности NF κ B [11]. Также ингибирующим эффектом по отношению к

TRPV1 обладают некоторые применяемые в настоящее время в терапии ХОБЛ препараты – тиотропия бромид и ипратропия бромид. В условиях эксперимента у животных тиотропий успешно блокировал кашель и активность иннервирующих дыхательные пути С-волокон, индуцированную агонистом TRPV1 – капсаицином [12].

Данные о функциональной роли TRPV1 на макрофагах остаются противоречивыми, что затрудняет интерпретацию патогенетической значимости его повышенной экспрессии у больных ХОБЛ. С одной стороны, известно, что капсаицин угнетает поляризацию макрофагов синовиальной оболочки в M1 фенотип и снижает проявления экспериментального остеоартрита у животных [13]. Кроме этого, блокирование *Trpv1* капсазепином приводит к росту уровня ИЛ-6 и моноцитарного хемотаксического фактора 1 (MCP-1), тогда как стимуляция рецептора капсаицином, напротив, снижает уровни данных медиаторов [14], что говорит о противовоспалительном эффекте TRPV1 на макрофагах.

С другой стороны, некоторые результаты, напротив, свидетельствуют в пользу провоспалительной роли TRPV1 на этих клетках. Так, согласно данным Y.Ninomiya et al., блокирование *Trpv1* антагонистом AMG9810 или капсазепином подавляло продукцию ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18 и экспрессию циклооксигеназы-2 в линии макрофагов J774.1 или перитонеальных мышечных макрофагах [15]. В другом исследовании, в макрофагах, полученных из костного мозга животных-носителей активирующей мутации G564S гена *Trpv1*, на фоне действия ЛПС отмечалось существенное увеличение экспрессии провоспалительных генов *Nos2*, *Il1b*, *Il6* и *Tnfa* по сравнению с клетками, полученными от животных дикого типа. В то же время, какого-либо эффекта на активацию клеток ИЛ-4 мутация *Trpv1* не оказывала [16].

Наконец, существуют работы, не продемонстрировавшие однозначных эффектов. Например, в эксперименте E.S.Fernandes et al. на фоне сепсиса у нокаутных

по *Trpv1* мышей отмечалось уменьшение NK1-зависимой способности макрофагов к фагоцитозу, значительно сниженная генерация оксида азота и активных форм кислорода, но увеличение продукции ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- α [17]. C.S.Kim et al. сообщали, что капсаицин дозозависимым образом угнетал образование простагландина E2 и индуцибельной синтазы оксида азота под действием ЛПС, а также подавлял активность NF κ B в макрофагах, что должно говорить в пользу противовоспалительного эффекта *Trpv1*. Тем не менее, антагонист капсазепин не оказывал противоположного действия и не влиял на эффекты капсаицина, что ставит под сомнение роль *Trpv1* в наблюдаемых изменениях [18].

Установленная нами взаимосвязь между экспрессией TRPV4 и курением подтверждается данными других исследований. В частности, Y.Rao et al. обнаружили стимулирующий эффект сигаретного дыма на экспрессию данного канала на уровне мРНК и белка в линии эпителия 16HBE *in vitro*, а также в бронхиальном эпителии *in vivo* – в модели ХОБЛ у мышей и у людей, страдающих данным заболеванием. Авторы пришли к выводу, что в эпителиальных клетках TRPV4 может опосредовать пироптоз, возникающий под действием сигаретного дыма – один из видов программируемой некротической гибели клеток, играющий важную роль в поддержании хронического воспаления при ХОБЛ [19]. Данные о функциональной роли TRPV4 на макрофагах в большей степени указывают на стимулирующий эффект канала в отношении продукции ряда провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, MCP-1, ФНО- α), оксида азота, активных форм кислорода, и активирующее влияние на фагоцитоз [20].

Выявленные прямые корреляции экспрессии TRPM8 и TRPA1 с показателями бронхиальной проходимости указывают на благоприятный эффект активации данных каналов на макрофагах при ХОБЛ. Сделанное наблюдение согласуется с данными о преимущественно противовоспалительной роли TRPA1 и TRPM8 в регуляции функциональной активности макрофагов. Так, блокирование TRPM8 с помощью АМТВ на этапе дифференцировки моноцитов в макрофаги приводило к повышенной продукции ФНО- α в ответ на ЛПС и снижению способности к фагоцитозу [21], а активация TRPA1 циннамальдегидом сопровождалась

снижением секреции провоспалительных цитокинов, ингибированием образования активных форм кислорода и оксида азота [22].

Выводы

В результате проведенного исследования была впервые продемонстрирована увеличенная экспрессия катионного канала TRPV1 в макрофагах больных ХОБЛ, дифференцированных из моноцитов *in vitro*, а также в альвеолярных макрофагах *in vivo*. Учитывая чувствительность TRPV1 к сигаретному дыму, пылевым частицам и оксидативному стрессу, выявленная особенность экспрессии может указывать на важную роль данного рецептора в формировании морфофункциональных особенностей макрофагов, ассоциированных с характерными патофизиологическими признаками ХОБЛ. Имеющиеся в литературе разрозненные и противоречивые сведения о влиянии TRPV1 на фенотипические характеристики макрофагов не позволяют сделать конкретных выводов о возможных патогенетических эффектах, возникающих вследствие его апрегуляции при ХОБЛ, что обосновывает необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на экспериментальную оценку участия данного канала в модуляции функциональной активности клеток.

Интерес представляют обнаруженные ассоциации экспрессии TRPV4 с курением, а также корреляции уровней TRPA1 и TRPM8 с показателями, характеризующими бронхиальную проходимость. Несмотря на то, что взаимосвязь экспрессии данных каналов с развитием заболевания установить не удалось, по-видимому, они могут оказывать влияние на течение ХОБЛ, обуславливая различные темпы прогрессирования бронхиальной обструкции.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Adeloye D., Song P., Zhu Y., Campbell H., Sheikh A., Rudan I.; NIHR RESPIRE Global Respiratory Health Unit. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis // *Lancet Respir. Med.* 2022. Vol.10, Iss.5. P.447–458. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00511-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00511-7)
2. Zou J., Sun T., Song X., Liu Y.M., Lei F., Chen M.M., Chen Z., Zhang P., Ji Y.X., Zhang X.J., She Z.G., Cai J., Luo Y., Wang P., Li H. Distributions and trends of the global burden of COPD attributable to risk factors by SDI, age, and sex from 1990 to 2019: a systematic analysis of GBD 2019 data // *Respir. Res.* 2022. Vol.23, Iss.1. Article number: 90. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02011-y>
3. Safiri S., Carson-Chahhoud K., Noori M., Nejadghaderi S.A., Sullman M.J.M., Ahmadian Heris J., Ansarin K.,

Mansournia M.A., Collins G.S., Kolahi A.A., Kaufman J.S. Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019 // *BMJ*. 2022. Vol.378. Article number: e069679. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069679>

4. Kotlyarov S. Involvement of the Innate Immune System in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol.23, Iss.2. Article number: 985. <https://doi.org/10.3390/ijms23020985>

5. Finicelli M., Digilio F.A., Galderisi U., Peluso G. The Emerging Role of Macrophages in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Potential Impact of Oxidative Stress and Extracellular Vesicle on Macrophage Polarization and Function // *Antioxidants (Basel)*. 2022. Vol.11, Iss.3. Article number: 464. <https://doi.org/10.3390/antiox11030464>.

6. Milici A., Talavera K. TRP Channels as Cellular Targets of Particulate Matter // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol.22, Iss.5. Article number: 2783. <https://doi.org/10.3390/ijms22052783>

7. Baxter M., Eltom S., Dekkak B., Yew-Booth L., Dubuis E.D., Maher S.A., Belvisi M.G., Birrell M.A. Role of transient receptor potential and pannexin channels in cigarette smoke-triggered ATP release in the lung // *Thorax*. 2014. Vol.69, Iss.12. P.1080–1089. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205467>

8. Li M., Li Q., Yang G., Kolosov V.P., Perelman J.M., Zhou X.D. Cold temperature induces mucin hypersecretion from normal human bronchial epithelial cells in vitro through a transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8)-mediated mechanism // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol.128, Iss.3. P.626–634.e1-5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.04.032>

9. Xiong M., Guo M., Huang D., Li J., Zhou Y. TRPV1 genetic polymorphisms and risk of COPD or COPD combined with PH in the Han Chinese population // *Cell Cycle*. 2020. Vol.19, Iss.22. P.3066–3073. <https://doi.org/10.1080/15384101.2020.1831246>

10. Wang M., Zhang Y., Xu M., Zhang H., Chen Y., Chung K.F., Adcock I.M., Li F. Roles of TRPA1 and TRPV1 in cigarette smoke -induced airway epithelial cell injury model // *Free Radic. Biol. Med.* 2019. Vol.134. P.229–238. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.004>

11. Jian T., Chen J., Ding X., Lv H., Li J., Wu Y., Ren B., Tong B., Zuo Y., Su K., Li W. Flavonoids isolated from loquat (*Eriobotrya japonica*) leaves inhibit oxidative stress and inflammation induced by cigarette smoke in COPD mice: the role of TRPV1 signaling pathways // *Food Funct.* 2020. Vol.11, Iss.4. P.3516–3526. <https://doi.org/10.1039/c9fo02921d>

12. Birrell M.A., Bonvini S.J., Dubuis E., Maher S.A., Wortley M.A., Grace M.S., Raemdonck K., Adcock J.J., Belvisi M.G. Tiotropium modulates transient receptor potential V1 (TRPV1) in airway sensory nerves: A beneficial off-target effect? // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. Vol.133, Iss.3. P.679–687.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.003>

13. Lv Z., Xu X., Sun Z., Yang Y.X., Guo H., Li J., Sun K., Wu R., Xu J., Jiang Q., Ikegawa S., Shi D. TRPV1 alleviates osteoarthritis by inhibiting M1 macrophage polarization via Ca²⁺/CaMKII/Nrf2 signaling pathway // *Cell Death Dis.* 2021. Vol.12, Iss.6. Article number: 504. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03792-8>

14. Zhao J.F., Ching L.C., Kou Y.R., Lin S.J., Wei J., Shyue S.K., Lee T.S. Activation of TRPV1 prevents OxLDL-induced lipid accumulation and TNF- α -induced inflammation in macrophages: role of liver X receptor α // *Mediators Inflamm.* 2013. Vol.2013. Article number: 925171. <https://doi.org/10.1155/2013/925171>

15. Ninomiya Y., Tanuma S.I., Tsukimoto M. Differences in the effects of four TRPV1 channel antagonists on lipopolysaccharide-induced cytokine production and COX-2 expression in murine macrophages // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017. Vol.484, Iss.3. P.668–674. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.01.173>

16. Jiang X., Wang C., Ke Z., Duo L., Wu T., Wang W., Yang Y., Dai Y. The ion channel TRPV1 gain-of-function reprograms the immune microenvironment to facilitate colorectal tumorigenesis // *Cancer Lett.* 2022. Vol.527. P.95–106. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.12.012>

17. Fernandes E.S., Liang L., Smillie S.J., Kaiser F., Purcell R., Rivett D.W., Alam S., Howat S., Collins H., Thompson S.J., Keeble J.E., Riffo-Vasquez Y., Bruce K.D., Brain S.D. TRPV1 deletion enhances local inflammation and accelerates the onset of systemic inflammatory response syndrome // *J. Immunol.* 2012. Vol.188, Iss.11. P.5741–5751. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1102147>

18. Kim C.S., Kawada T., Kim B.S., Han I.S., Choe S.Y., Kurata T., Yu R. Capsaicin exhibits anti-inflammatory property by inhibiting I κ B- α degradation in LPS-stimulated peritoneal macrophages // *Cell. Signal.* 2003. Vol.15, Iss.3. P.299–306. [https://doi.org/10.1016/s0898-6568\(02\)00086-4](https://doi.org/10.1016/s0898-6568(02)00086-4)

19. Rao Y., Gai X., Xiong J., Le Y., Sun Y. Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Member 4 Mediates Pyroptosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Front. Physiol.* 2021. Vol.12. Article number: 783891. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.783891>

20. Nguyen T.N., Siddiqui G., Veldhuis N.A., Poole D.P. Diverse Roles of TRPV4 in Macrophages: A Need for Unbiased Profiling // *Front. Immunol.* 2022. Vol.12. Article number: 828115. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.828115>

21. Hornsby E., King H.W., Peiris M., Buccafusca R., Lee W.J., Wing E.S., Blackshaw L.A., Lindsay J.O., Stagg A.J. The cation channel TRPM8 influences the differentiation and function of human monocytes // *J. Leukoc. Biol.* 2022. Vol.112, Iss.3. P.365–381. <https://doi.org/10.1002/JLB.1HI0421-181R>

22. Naert R., López-Requena A., Talavera K. TRPA1 Expression and Pathophysiology in Immune Cells // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol.22, Iss.21. Article number: 11460. <https://doi.org/10.3390/ijms222111460>

REFERENCES

1. Adeloye D., Song P., Zhu Y., Campbell H., Sheikh A., Rudan I.; NIHR RESPIRE Global Respiratory Health Unit. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med.* 2022; 10(5):447–458. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00511-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00511-7)
2. Zou J., Sun T., Song X., Liu Y.M., Lei F., Chen M.M., Chen Z., Zhang P., Ji Y.X., Zhang X.J., She Z.G., Cai J., Luo Y., Wang P., Li H. Distributions and trends of the global burden of COPD attributable to risk factors by SDI, age, and sex from 1990 to 2019: a systematic analysis of GBD 2019 data. *Respir. Res.* 2022; 23(1):90. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02011-y>
3. Safiri S., Carson-Chahhoud K., Noori M., Nejadghaderi S.A., Sullman M.J.M., Ahmadian Heris J., Ansarin K., Mansournia M.A., Collins G.S., Kolahi A.A., Kaufman J.S. Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ* 2022; 378:e069679. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069679>
4. Kotlyarov S. Involvement of the Innate Immune System in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. 23(2):985. <https://doi.org/10.3390/ijms23020985>
5. Finicelli M., Digilio F.A., Galderisi U., Peluso G. The Emerging Role of Macrophages in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Potential Impact of Oxidative Stress and Extracellular Vesicle on Macrophage Polarization and Function. *Antioxidants (Basel)* 2022; 11(3):464. <https://doi.org/10.3390/antiox11030464>
6. Milici A., Talavera K. TRP Channels as Cellular Targets of Particulate Matter. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(5):2783. <https://doi.org/10.3390/ijms22052783>
7. Baxter M., Eltom S., Dekkak B., Yew-Booth L., Dubuis E.D., Maher S.A., Belvisi M.G., Birrell M.A. Role of transient receptor potential and pannexin channels in cigarette smoke-triggered ATP release in the lung. *Thorax* 2014; 69(12):1080–1089. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205467>
8. Li M., Li Q., Yang G., Kolosov V.P., Perelman J.M., Zhou X.D. Cold temperature induces mucin hypersecretion from normal human bronchial epithelial cells in vitro through a transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8)-mediated mechanism. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128(3):626–634.e1-5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.04.032>
9. Xiong M., Guo M., Huang D., Li J., Zhou Y. TRPV1 genetic polymorphisms and risk of COPD or COPD combined with PH in the Han Chinese population. *Cell Cycle* 2020; 19(22):3066–3073. <https://doi.org/10.1080/15384101.2020.1831246>
10. Wang M., Zhang Y., Xu M., Zhang H., Chen Y., Chung K.F., Adcock I.M., Li F. Roles of TRPA1 and TRPV1 in cigarette smoke -induced airway epithelial cell injury model. *Free Radic. Biol. Med.* 2019; 134:229–238. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.004>
11. Jian T., Chen J., Ding X., Lv H., Li J., Wu Y., Ren B., Tong B., Zuo Y., Su K., Li W. Flavonoids isolated from loquat (*Eriobotrya japonica*) leaves inhibit oxidative stress and inflammation induced by cigarette smoke in COPD mice: the role of TRPV1 signaling pathways. *Food Funct.* 2020; 11(4):3516–3526. <https://doi.org/10.1039/c9fo02921d>
12. Birrell M.A., Bonvini S.J., Dubuis E., Maher S.A., Wortley M.A., Grace M.S., Raemdonck K., Adcock J.J., Belvisi M.G. Tiotropium modulates transient receptor potential V1 (TRPV1) in airway sensory nerves: A beneficial off-target effect? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133(3):679–687.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.003>
13. Lv Z., Xu X., Sun Z., Yang Y.X., Guo H., Li J., Sun K., Wu R., Xu J., Jiang Q., Ikegawa S., Shi D. TRPV1 alleviates osteoarthritis by inhibiting M1 macrophage polarization via Ca²⁺/CaMKII/Nrf2 signaling pathway. *Cell Death Dis.* 2021; 12(6):504. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03792-8>
14. Zhao J.F., Ching L.C., Kou Y.R., Lin S.J., Wei J., Shyue S.K., Lee T.S. Activation of TRPV1 prevents OxLDL-induced lipid accumulation and TNF- α -induced inflammation in macrophages: role of liver X receptor α . *Mediators Inflamm.* 2013; 2013:925171. <https://doi.org/10.1155/2013/925171>
15. Ninomiya Y., Tanuma S.I., Tsukimoto M. Differences in the effects of four TRPV1 channel antagonists on lipopolysaccharide-induced cytokine production and COX-2 expression in murine macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017; 484(3):668–674. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.01.173>
16. Jiang X., Wang C., Ke Z., Duo L., Wu T., Wang W., Yang Y., Dai Y. The ion channel TRPV1 gain-of-function reprograms the immune microenvironment to facilitate colorectal tumorigenesis. *Cancer Lett.* 2022; 527:95–106. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.12.012>
17. Fernandes E.S., Liang L., Smillie S.J., Kaiser F., Purcell R., Rivett D.W., Alam S., Howat S., Collins H., Thompson S.J., Keeble J.E., Riffo-Vasquez Y., Bruce K.D., Brain S.D. TRPV1 deletion enhances local inflammation and accelerates the onset of systemic inflammatory response syndrome. *J. Immunol.* 2012; 188(11):5741–5751. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1102147>
18. Kim C.S., Kawada T., Kim B.S., Han I.S., Choe S.Y., Kurata T., Yu R. Capsaicin exhibits anti-inflammatory property by inhibiting I κ B- α degradation in LPS-stimulated peritoneal macrophages. *Cell Signal.* 2003; 15(3):299–306. [https://doi.org/10.1016/s0898-6568\(02\)00086-4](https://doi.org/10.1016/s0898-6568(02)00086-4)

19. Rao Y., Gai X., Xiong J., Le Y., Sun Y. Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Member 4 Mediates Pyroptosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Front. Physiol.* 2021; 12:783891. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.783891>

20. Nguyen T.N., Siddiqui G., Veldhuis N.A., Poole D.P. Diverse Roles of TRPV4 in Macrophages: A Need for Unbiased Profiling. *Front. Immunol.* 2022; 12:828115. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.828115>

21. Hornsby E., King H.W., Peiris M., Buccafusca R., Lee W.J., Wing E.S., Blackshaw L.A., Lindsay J.O., Stagg A.J. The cation channel TRPM8 influences the differentiation and function of human monocytes. *J. Leukoc. Biol.* 2022; 112(3):365–381. <https://doi.org/10.1002/JLB.1HI0421-181R>

22. Naert R., López-Requena A., Talavera K. TRPA1 Expression and Pathophysiology in Immune Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(21):11460. <https://doi.org/10.3390/ijms222111460>

Информация об авторах:

Author information:

Денис Евгеньевич Наумов, канд. мед. наук, зав. лабораторией, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: denn1985@bk.ru

Denis E. Naumov, PhD (Med.), Head of Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: denn1985@bk.ru

Ивана Юрьевна Сугайло, аспирант, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: ivanka_888@mail.ru

Ivana Yu. Sugaylo, PhD Student, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: ivanka_888@mail.ru

Олеся Олеговна Котова, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: foxy_voxy_on@mail.ru

Olesya O. Kotova, PhD (Med.), Junior Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: foxy_voxy_on@mail.ru

Дина Анатольевна Гассан, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dani-shi@mail.ru

Dina A. Gassan, PhD (Med.), Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dani-shi@mail.ru

Яна Геннадьевна Горчакова, лаборант-исследователь, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: yana.janet.gorchakova@gmail.com

Yana G. Gorchakova, Research Laboratory Assistant, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: yana.janet.gorchakova@gmail.com

Татьяна Анатольевна Мальцева, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: malta-82@mail.ru

Tatyana A. Maltseva, PhD (Med.), Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: malta-82@mail.ru

Поступила 05.08.2022
Принята к печати 19.08.2022

Received August 05, 2022
Accepted August 19, 2022