

УДК 616.24-036:616.24-073.173:575.174.015.3

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-86-15-23

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА *TRPM8* НА ПРОГРЕССИРОВАНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

И.Ю.Сугайло, Д.А.Гассан, О.О.Котова, Д.Е.Наумов, Я.Г.Горчакова, Е.Г.Шелудько, Е.Ю.Афанасьева

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – тяжелое респираторное заболевание, основным фактором риска которого является табакокурение. Прогрессирование бронхиальной обструкции подвержено индивидуальной вариативности, что указывает на немаловажную роль генетических факторов в патогенезе ХОБЛ. **Цель.** Установить возможные эффекты полиморфизмов гена *TRPM8* на скорость прогрессирования бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ. **Материалы и методы.** В исследование было включено 134 больных ХОБЛ. Всем пациентам выполнено генотипирование шести полиморфизмов гена *TRPM8* методом асимметричной LATE-ПЦР. С целью оценки скорости прогрессирования заболевания, дважды, с интервалом один год проводили спирометрию на фоне пробы с бронхолитиком, при этом снижение $ОФВ_1 \geq 50$ мл расценивали как наличие прогрессирующей бронхиальной обструкции. **Результаты.** Пациенты были разделены на две группы: в первую группу вошли больные с прогрессированием бронхиальной обструкции (59 человек), во вторую – без прогрессирования бронхиальной обструкции (75 человек). При анализе взаимосвязи отдельных полиморфизмов гена *TRPM8* с выраженностью прогрессирования ХОБЛ было обнаружено, что у пациентов с прогрессирующей обструкцией преобладает носительство С аллеля по полиморфизму rs11562975. В доминантной модели частота носительства генотипов GC+CC среди лиц из первой группы составляла 35,6% против 10,7% во второй группе ($p=0,001$). При этом эффект полиморфизма оставался значимым независимо от пола, возраста, индекса курения, исходного $ОФВ_1$ и частоты обострений ($ОШ\ 3,7\ 95\%ДИ\ [1,29; 10,3]$, $p=0,01$). Также носители аллеля С отличались более существенным снижением $ОФВ_1$ в течение года, по сравнению с больными, имевшими генотип GG ($-120,0\ [-340,0; -30,0]$ мл/год против $-20,0\ [-130,0; 40,0]$ мл/год, соответственно, $p=0,002$). **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют, что носительство С аллеля (генотипы GC и CC) по полиморфизму rs11562975 гена *TRPM8* является фактором риска более тяжелого течения ХОБЛ с прогрессирующим снижением $ОФВ_1$.

Ключевые слова: ХОБЛ, прогрессирование бронхиальной обструкции, *TRPM8*, генетический полиморфизм.

THE INFLUENCE OF *TRPM8* POLYMORPHISM ON THE PROGRESSION OF BRONCHIAL OBSTRUCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

I.Yu.Sugaylo, D.A.Gassan, O.O.Kotova, D.E.Naumov, Y.G.Gorchakova, E.G.Sheludko, E.Yu.Afanas'eva

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

SUMMARY. Introduction. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a severe respiratory pathology, the main risk factor for which is tobacco smoking. The progression of bronchial obstruction is subject to individual variability

Контактная информация

Ивана Юрьевна Сугайло, младший научный сотрудник, 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: ivanka_888@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Ivana Yu. Sugaylo, Junior Staff Scientist, 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: ivanka_888@mail.ru

Для цитирования:

Сугайло И.Ю., Гассан Д.А., Котова О.О., Наумов Д.Е., Горчакова Я.Г., Шелудько Е.Г., Афанасьева Е.Ю. Влияние полиморфизма *TRPM8* на прогрессирование бронхиальной обструкции у больных хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.86. С.15–23. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-86-15-23

For citation:

Sugaylo I.Yu., Gassan D.A., Kotova O.O., Naumov D.E., Gorchakova Y.G., Sheludko E.G., Afanas'eva E.Yu. The influence of *TRPM8* polymorphism on the progression of bronchial obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (86):15–23 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-86-15-23

which indicates an important role of genetic factors in the pathogenesis of COPD. **Aim.** To establish the possible effects of *TRPM8* gene polymorphisms on the rate of bronchial obstruction progression in COPD patients. **Materials and methods.** The study included 134 COPD patients. All patients underwent genotyping of six *TRPM8* gene polymorphisms by asymmetric LATE-PCR. In order to assess the rate of the disease progression post-bronchodilator spirometry was performed twice with an interval of one year and a decrease in $FEV_1 \geq 50$ ml was considered as the presence of progressive bronchial obstruction. **Results.** The patients were divided into two groups: the first group included patients with progression of bronchial obstruction (59 people), the second group included patients without progression of bronchial obstruction (75 people). When analyzing the relationship between the individual polymorphisms of *TRPM8* gene and the severity of COPD progression it was found that the carriage of the C allele for rs11562975 polymorphism predominates in patients with progressive obstruction. In the dominant model the frequency of GC+CC genotypes carriage among persons from the first group was 35.6% versus 10.7% in the second group ($p=0.001$). At the same time, the effect of polymorphism remained significant regardless of gender, age, pack-year index, baseline FEV_1 and the exacerbations frequency (OR 3.7, 95% CI [1.29; 10.3], $p=0.01$). In addition, carriers of the C allele were characterized by a more significant annual decrease in FEV_1 during the year compared with patients who had the GG genotype ($-120.0 [-340.0; -30.0]$ ml/year vs. $-20.0 [-130.0; 40.0]$ ml/year, respectively, $p=0.002$). **Conclusion.** The obtained results indicate that carriage of the C allele (genotypes GC and CC) for rs11562975 polymorphism of *TRPM8* gene is a risk factor for a more severe course of COPD with a progressive decrease in FEV_1 .

Key words: COPD, progression of bronchial obstruction, *TRPM8*, genetic polymorphism.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является тяжелой респираторной патологией с высокими показателями заболеваемости и смертности во всем мире. Несомненными факторами риска данной нозологии являются табакокурение и вдыхание аэро-поллютантов. Интересно, что у лиц с анамнезом курения ХОБЛ формируется, по разным данным, лишь в 15-30% случаев [1–3], что указывает на важную роль генетических факторов в развитии заболевания. На фоне наличия генетической предрасположенности к ХОБЛ и действия сигаретного дыма наблюдается дисфункция клеток с формированием хронического воспаления. Ключевую роль в патогенезе заболевания играют эпителиальные клетки дыхательных путей и макрофаги, взаимодействующие с компонентами сигаретного дыма и пылевыми частицами [4]. Исследования последних лет показали, что специфическая активация клеток респираторного тракта компонентами сигаретного дыма и пылевыми частицами осуществляется, главным образом, посредством каналов с транзитным рецепторным потенциалом (TRP) [5]. Наибольший интерес с точки зрения особенностей патогенеза хронических респираторных заболеваний, в том числе ХОБЛ, представляют каналы TRPA1, TRPV1, TRPV4 и TRPM8 [6]. Ранее были выявлены полиморфизмы генов *TRPV1*, *TRPV4* и *TRPM8*, связанные с риском формирования ХОБЛ [7–9], однако обращает на себя внимание, что два исследования из трех проводились на китайской популяции. Прежде нами был выполнен ассоциативный анализ полиморфизмов гена *TRPM8* с формированием ХОБЛ и выявлен полиморфизм, оказывающий влияние на степень предрасположенности к развитию заболевания среди курильщиков [10]. Целью настоящего исследования являлось изучение эффекта генетических вариаций *TRPM8* на особенности течения ХОБЛ, в частности – скорость прогрессирования 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.

Обследовано 134 пациента с ХОБЛ (стадии GOLD II-IV), из них 85% мужчин и 15% женщин, средний возраст – 62,0 (57,0; 67,0) лет. С целью оценки темпов прогрессирования бронхиальной обструкции всем больным было дважды выполнено спирометрическое исследование с бронхолитиком: исходно и через 12 месяцев. При этом оценивали величины объема форсированного выдоха за 1-ю сек ($ОФВ_1$) и соотношение $ОФВ_1$ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), рассчитывали разность между двумя измеренными значениями $ОФВ_1$ и при снижении показателя на 50 мл/год и более определяли наличие прогрессирующей бронхиальной обструкции.

Кровь для генетических исследований отбирали из локтевой вены и замораживали при -20°C до момента выделения ДНК. Выделение ДНК производили коммерческими наборами «ДНК-Экстрен-1» (ЗАО «Синтол», Россия) согласно протоколу производителя. Полиморфизмы гена *TRPM8* отбирали для исследования на основании следующих критериев: частота минорного аллеля $>0,05$, наличие литературных данных, свидетельствующих о вероятной функциональной значимости полиморфизма, для полиморфизмов регу-

ляторных областей – данные анализа *in silico*, указывающие на возможное влияние полиморфизма на связывание ДНК с транскрипционными факторами или малыми интерферирующими РНК (миРНК), для поли-

морфизмов кодирующих регионов гена – данные о влиянии на функцию белка. Перечень отобранных для анализа полиморфизмов и их краткая характеристика приведены в таблице 1.

Таблица 1

Полиморфизмы гена *TRPM8*, отобранные для исследования

Полиморфизм	Позиция	Регион
rs10166942 c.-990T>C	chr2:233916448	5'-фланкирующий регион
rs7577262 g.234818869G>A	chr2:233910224	5'-фланкирующий регион
rs11562975 c.750G>C p.Leu250=	chr2:233945906	экзон
rs17868387 c.752A>G p.Tyr251Cys	chr2:233945908	экзон
rs58514553 c.*727_*728insTTAT	chr2:234017983-234017987	3'-нетранслируемый регион
rs2052030 c.*1710C>G	chr2:234018966	3'-нетранслируемый регион
rs17865682 c.*2325A>G	chr2:234019581	3'-фланкирующий регион

Полиморфизмы *TRPM8* генотипировали методом асимметричной LATE (Linear-After-the-Exponential) ПЦР с анализом плавления флуоресцентных зондов. Реакционная смесь включала: ДНК-матрица 50 нг, 1x ПЦР-буфер, MgCl₂ 2,5 mM, dNTP 0,25 mM, праймеры и флуоресцентно-меченые зонды – в концентрациях, указанных в таблице 2, Hot Start Taq-полимераза, ингибированная антителами – 1 ЕД, вода – до 25 мкл. Амплификацию проводили в режиме: предварительная денатурация – 95°C/1,5 мин, первый блок: 25 циклов – денатурация 92°C/1 сек, отжиг/элонгация при температуре, указанной в таблице 2 (Ta) – 15 сек, второй блок: 45 циклов – денатурация 92°C/1 сек, отжиг/элонгация при температуре, указанной в таблице 2 (Ta) – 15 сек, финальная элонгация – 72°C/5 мин. Анализ плавления зондов выполняли по протоколу: предварительная денатурация при 90°C/3 мин, гибридизация – 30°C/3 мин, плавление с градиентным повышением температуры от 30°C до 70°C с шагом 0,5°C. На графиках, отражающих зависимость -dF/dT (изменение уровня флуоресценции от температуры), регистрировали кривые плавления. Наблюдаемые пики плавления либо их комбинации отражали наличие отдельных аллельных вариантов гена.

Статистические расчеты выполняли в программном пакете Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США). 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. Оценку ассоциаций генотипов и аллелей с качественными признаками проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера (для четырехпольных таблиц). В качестве критического уровня значимости принимали значение 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам оценки динамики ОФВ₁ пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли больные без прогрессирования бронхиальной обструкции (75 человек), во вторую – с прогрессированием бронхиальной обструкции (59 человек). Краткая характеристика пациентов из указанных групп приведена в таблице 3. Больные с прогрессирующей обструкцией отличались более старшим возрастом, увеличенным индексом курения, а также имели более тяжелое течение заболевания, что отражалось в более интенсивной симптоматике и частых обострениях.

Таблица 2

**Олигонуклеотидные последовательности и температура стадий отжига/элонгации (Ta°C),
использованные для генотипирования**

Полиморфизм	Последовательности праймеров и зондов	Концентрация, мкМ	Ta°C
rs10166942	прямой 5'-TACTTACTACCTAACACTTGGC-3'	0,5	64/58
	обратный 5'-TGAGCAAGGTCTGAAAGGAAGGATAGGG-3'	0,02	
	зонд 5'-FAM-CGCGTAACAAAGAGAGACAAAAGCGCG-BHQ1-3'	0,5	
rs7577262	прямой 5'-CCTCAAAAGCCCAGTTCCCCTAACCTCA-3'	0,02	65/62
	обратный 5'-GTAAAGAATCAGTAAATGTGAACCACT-3'	0,5	
	зонд 5'-FAM-CTCCGAATGCAGTTTCCTCTCGGAG-BHQ1-3'	0,5	
rs11562975	прямой 5'-CCAGTACCTTATGGATGACTT-3'	0,5	62/58
	обратный 5'-GGAGCTTTGCTTCGACAGTGGGAT-3'	0,02	
	зонд 5'-FAM-CGGCCAGGATATACAGTGGAGCCG-BHQ1-3'	0,5	
rs58514553	прямой 5'-CTTGAAAGGCACTACTGACTTTGTTCTTAT-3'	0,02	62/57
	обратный 5'-GAAATTGTTAGCAGTGATTACC-3'	0,5	
	зонд 5'-FAM-CGCGTACTCCTCTTATTTATTTATTCGCG-BHQ1-3'	0,5	
rs2052030	прямой 5'-GGAGAGATTATCTTACTGAACAC-3'	0,5	62/58
	обратный 5'-TCACTACTGCCAGACAAAAGGAAAA-3'	0,02	
	зонд 5'-FAM-CGGCTCAAATACGACCACTGCCG - BHQ1-3	0,5	
rs17865682	прямой 5'-GAATTGTCATGTGTTGCTTTTG-3'	0,5	62/60
	обратный 5'-AGAGAAGTCAGTTCATGTAACCTCTGGGA-3'	0,02	
	зонд 5'-FAM-CCGGAAGTGAATCTGACCGG-BHQ1-3'	0,5	

Таблица 3

Клиническо-анамнестическая и функциональная характеристика обследованного контингента

Показатель		Группа пациентов с прогрессированием бронхиальной обструкции (n=59)	Группа пациентов без прогрессирования бронхиальной обструкции (n=75)	Значимость различий (p)
Возраст, лет		63,0 (58,0; 68,0)	60,0 (55,0; 66,0)	0,06
Пол м/ж, %		89/11	82/18	0,29
Индекс массы тела, кг/м ²		25,3 (22,6; 30,7)	24,7 (22,1; 30,0)	0,66
Активные курильщики, %		64,3	78,4	0,20
Индекс курения, пачка-лет		40,0 (30,0; 50,0)	34,5 (27,0; 45,0)	0,03
Стадии ХОБЛ	GOLD II, %	23,2	52,0	0,004
	GOLD III, %	53,6	33,3	
	GOLD IV, %	23,2	14,7	
Одышка mMRC:	0 (нет), %	0	2,7	0,01
	1 (легкая), %	10,9	17,6	
	2 (средняя), %	36,4	55,4	
	3 (тяжелая), %	40,0	16,2	
	4 (очень тяжелая), %	12,7	8,1	
Оценочный тест САТ, баллы		28,0 (22,0; 29,0)	11,0 (10,0; 25,0)	<0,001
Длительность ХОБЛ, лет		10,0 (6,0; 19,0)	9,5 (4,0; 15,0)	0,15
Обострения ≥2 раз/год, %		64,2	25,7	<0,001
ОФВ ₁ , % долж.		44,3 (35,0; 60,9)	48,9 (37,8; 65,0)	0,24
дОФВ ₁ , мл/год		-230,0 (-380,0; -120,0)	10,0 (-20,0; 110,0)	<0,001

Частоты генотипов для всех исследованных полиморфизмов находились в соотношении Харди-Вайнберга. При анализе взаимосвязи носительства отдельных полиморфизмов гена *TRPM8* с прогрессирующей бронхиальной обструкцией у больных ХОБЛ было обнаружено, что rs11562975 являлся единственным полиморфизмом, который оказывал значимое влияние на изучаемый признак. Генотипы GC и CC, а также аллель C были чаще представлены в группе больных со снижением ОФВ₁ ≥ 50 мл/год. Различия

были статистически значимыми в общей, доминантной и мультипликативной моделях (табл. 4). В доминантной модели эффект полиморфизма оставался значимым независимо от пола, возраста, индекса курения, исходного ОФВ₁ и наличия частых обострений (ОШ 3,7 95%ДИ [1,29; 10,3], $p=0,01$). Также у больных с генотипами GC+CC снижение ОФВ₁ было более выраженным, по сравнению с гомозиготами GG (-120,0 [-340,0; -30,0] мл/год против -20,0 (-130,0; 40) мл/год соответственно, $p=0,002$).

Таблица 4

Ассоциация полиморфизма rs11562975 с наличием прогрессирующей бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ

Модель наследования	Генотипы и аллели	ХОБЛ с прогрессирующей бронхиальной обструкцией, n (%)	ХОБЛ без прогрессирующей бронхиальной обструкции, n (%)	Значимость различий (p)
Общая	GG	38 (64,4)	67 (89,3)	0,001
	GC	19 (32,2)	8 (10,7)	
	CC	2 (3,4)	0 (0)	
Доминантная	GG	38 (64,4)	67 (89,3)	<0,001
	GC+CC	21 (35,6)	8 (10,7)	
Мультипликативная	G	95 (80,5)	142 (94,7)	<0,001
	C	23 (19,5)	8 (5,3)	

Дополнительно, тенденция к ассоциации с прогрессирующей бронхиальной обструкцией была найдена для полиморфизма rs10166942 в доминантной модели. При этом носительство генотипов TC+CC чаще отмечалось в группе больных с прогрессированием ХОБЛ, по сравнению с группой без прогрессирующего снижения ОФВ₁ (40,6% против 26,7%, $p=0,08$). Значимых различий в динамике ОФВ₁ между носителями различных генотипов для данного полиморфизма не было обнаружено.

TRPM8 – рецепторный белок, экспрессированный на многих клетках респираторного тракта. Отличительной чертой TRPM8 является его чувствительность к охлаждению, при этом канал активируется при 28°C и более низких температурах. Кроме этого, активирующими факторами могут служить ментол, ицилин и их различные производные. Среди эндогенных лигандов TRPM8 идентифицированы тестостерон, артемин и белок PIRT, также состояние рецептора регулируется содержанием в плазматической мембране фосфотидилинозитол-4,5-бифосфата, что объединяет TRPM8 с другими TRP каналами [11]. Известно, что экспрессия TRPM8 увеличена в эпителии дыхательных путей больных ХОБЛ, что ассоциировано с повышенной продукцией муцина MUC5AC [12]. Также TRPM8 способен опосредовать секрецию провоспалительных цитокинов клетками бронхиального эпителия при дей-

ствии охлаждения и сигаретного дыма, при этом действие обоих факторов одновременно производит синергетический эффект [13]. Нокдаун гена *TRPM8* в модели бронхиальной астмы (БА) у мышей предотвращал развитие индуцированных холодом клеточной инфильтрации и признаков ремоделирования дыхательных путей, снижая экспрессию матриксных металлопротеиназ MMP-2 и MMP-9 [14].

Полученные данные, указывающие на вовлеченность полиморфизма rs11562975 гена *TRPM8* в формирование предрасположенности к прогрессирующей бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ, представлены впервые. Тем не менее, ранее опубликованные работы подтверждают его функциональную значимость. К примеру, был обнаружен эффект данного полиморфизма на проходимость бронхов при ХОБЛ. Носители генотипов GC и CC характеризовались сниженным соотношением ОФВ₁/ФЖЕЛ, по сравнению с больными, имевшими генотип GG. Также лица с аллелем C в генотипе чаще встречались среди пациентов с ОФВ₁ <60%, при этом значимость ассоциации сохранялась после коррекции на пол, возраст и индекс курения [10].

Влияние rs11562975 на вентиляционную функцию легких было продемонстрировано и у больных БА. В частности, носительство генотипа GC служило фактором предрасположенности к формированию тяжелой

бронхиальной обструкции у лиц с индексом курения более 10 пачка-лет [15]. Кроме этого, установлено, что rs11562975 является независимым фактором нарушения бронхиальной проходимости при БА. Больные с генотипами GC и CC чаще имели сниженное соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ, что не было опосредовано полом, возрастом, курением и другими факторами [16]. Полиморфизм оказывал влияние не только на пре-, но на постбронходилатационное значение ОФВ₁/ФЖЕЛ, что может говорить об его участии в развитии необратимой бронхиальной обструкции [17].

Помимо перечисленных эффектов на вентиляционную функцию легких, полиморфизм rs11562975 играет роль в формировании холодовой гиперреактивности дыхательных путей у больных БА. Известно, что для лиц с генотипом GC характерно более выраженное снижение ОФВ₁ в ответ на ингаляцию холодного воздуха, по сравнению с носителями GG генотипа [18]. В подтверждение этих данных выявлено, что для GC гетерозигот характерна повышенная чувствительность к низкой температуре, а также гипометаболический ответ на охлаждение, по сравнению с носителями гомозиготного GG генотипа [19, 20]. При исследовании зависимости распределения частот аллелей rs11562975 от высоты проживания над уровнем моря, установлено, что у жителей высокогорья частота С аллеля снижена, по сравнению с жителями низкогогорья и среднегорья, что говорит о роли полиморфизма в холодовой адаптации [21]. Для полиморфизма rs10166942 прежде также была найдена связь с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей. Больные БА, в особенности женщины, с генотипами TC и CC имели предрасположенность к холодовой гиперреактивности и в большей степени реагировали на экспериментальную холодовую гипервентиляцию [22].

Таким образом, эффект полиморфизма rs11562975 на прогрессирование бронхиальной обструкции в случае носительства С аллеля может быть обусловлен повышенной функциональной активностью или

апрегуляцией рецепторов TRPM8, прежде всего, экспрессированных на респираторном эпителии, на фоне стимуляции сигаретным дымом, низкой температурой в холодный сезон года или какими-либо эндогенными лигандами, в том числе не идентифицированными до настоящего времени. Это, в свою очередь, может сопровождаться нарастанием воспалительной реакции, гиперсекрецией и ремоделированием дыхательных путей.

Выводы

В результате проведенного исследования было впервые установлено, что носительство С аллеля (генотипы GC+CC) по полиморфизму rs11562975 гена *TRPM8* является фактором риска более тяжелого течения ХОБЛ, которое характеризуется прогрессирующим снижением ОФВ₁. Полученные результаты свидетельствуют о возможной перспективе персонализированных подходов в фармакологической модуляции *TRPM8* с целью предотвращения ранней инвалидизации и смертности при ХОБЛ за счет длительного сохранения функционального статуса пациентов с данным заболеванием. Вероятно, дальнейшие исследования каналов *TRPM8* смогут пролить свет на механизмы патогенеза многих хронических респираторных заболеваний, за счет чего будут способствовать разработке новых средств патогенетической терапии.

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. Fletcher C., Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction // Br. Med. J. 1977. Vol.1, Iss.6077. P.1645–1648. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.6077.1645>
2. Lundbäck B., Lindberg A., Lindström M., Rönmark E., Jonsson A.C., Jönsson E., Larsson L.G., Andersson S., Sandström T., Larsson K.; Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. Not 15 but 50% of smokers develop COPD?—Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies // Respir. Med. 2003. Vol.97, Iss.2. P.115–122. <https://doi.org/10.1053/rmed.2003.1446>
3. Salvi S.S., Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers // Lancet. 2009. Vol.374, Iss.9691. P.733–743. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61303-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61303-9)
4. Akata K., van Eeden S.F. Lung Macrophage Functional Properties in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // Int. J. Mol. Sci. 2020. Vol.21, Iss.3. Article number: 853. <https://doi.org/10.3390/ijms21030853>
5. 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>
6. Kytikova O.Y., Novgorodtseva T.P., Denisenko Y.K., Naumov D.E., Gvozdenko T.A., Perelman J.M. Thermosensory Transient Receptor Potential Ion Channels and Asthma // Biomedicines. 2021. Vol.9, Iss.7. Article number: 816. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9070816>
7. Xing H., Ling J.X., Chen M., Johnson R.D., Tominaga M., Wang C.Y., Gu J. TRPM8 mechanism of autonomic

nerve response to cold in respiratory airway // *Mol. Pain*. 2008. Vol.4. Article number: 22. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-4-22>

8. 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>

9. Zhu G.; ICGN Investigators, Gulsvik A., Bakke P., Ghatta S., Anderson W., Lomas D.A., Silverman E.K., Pillai S.G. Association of TRPV4 gene polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease // *Hum. Mol. Genet*. 2009. Vol.18, Iss.11. P.2053–2062. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp111>

10. Naumov D.E., Kotova O.O., Gassan D.A., Sugaylo I.Y., Afanas'eva E.Y., Sheludko E.G., Perelman J.M. Effect of TRPM8 and TRPA1 Polymorphisms on COPD Predisposition and Lung Function in COPD Patients // *J. Pers. Med*. 2021. Vol.11, Iss.2. Article number: 108. <https://doi.org/10.3390/jpm11020108>

11. González-Muñiz R., Bonache M.A., Martín-Escura C., Gómez-Monterrey I. Recent Progress in TRPM8 Modulation: An Update // *Int. J. Mol. Sci*. 2019. Vol.20, Iss.11. Article number: 2618. <https://doi.org/10.3390/ijms20112618>

12. 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>

13. Wang J., Yang G., Li M., Zhou X. Transient Receptor Potential Melastatin 8 (TRPM8)-Based Mechanisms Underlie Both the Cold Temperature-Induced Inflammatory Reactions and the Synergistic Effect of Cigarette Smoke in Human Bronchial Epithelial (16HBE) Cells // *Front. Physiol*. 2019. Vol.10. Article number: 285. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00285>

14. Liu H., Liu Q., Hua L., Pan J. Inhibition of transient receptor potential melastatin 8 alleviates airway inflammation and remodeling in a murine model of asthma with cold air stimulus // *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai)*. 2018. Vol.50, Iss.5. P.499–506. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmy033>

15. Гассан Д.А., Наумов Д.Е., Котова О.О., Приходько А.Г., Колосов В.П. Полиморфизм гена TRPM8 и курение как факторы формирования тяжелой бронхиальной обструкции у больных бронхиальной астмой // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2017. Вып.65. С.24–30. EDN: ZGUGGL. https://doi.org/10.12737/article_59acae9dad902.64338769

16. Naumov D., Gassan D., Kotova O., Prihodko A., Perelman J., Kolosov V. TRPM8 polymorphism as an independent factor of bronchial obstruction in asthma // *Eur. Respir. J*. 2018. Vol.52, Suppl.62. Article number: PA1271. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2018.PA1271>

17. Naumov D., Kotova O., Gassan D., Afanaseva E., Sheludko E., Perelman J. TRPM8 polymorphism affects post-bronchodilator lung function in asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2020. Vol.201. Article number: A7396. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A7396

18. Naumov D.E., Perelman J.M., Kolosov V.P., Potapova T.A., Maksimov V.N., Zhou X. Transient receptor potential melastatin 8 gene polymorphism is associated with cold-induced airway hyperresponsiveness in bronchial asthma // *Respirology*. 2015. Vol.20, Iss.8. P.1192–1197. <https://doi.org/10.1111/resp.12605>

19. Козырева Т.В., Ткаченко Е.Я., Потапова Т.А., Ромашенко А.Г., Воевода М.И. Связь однонуклеотидного полиморфизма rs11562975 гена термочувствительного ионного канала TRPM8 с чувствительностью человека к холоду и ментолу // *Физиология человека*. 2011. Т.37, №2. С.71–76. EDN: NSYOWN.

20. Козырева Т.В., Ткаченко Е.Я., Потапова Т.А., Воевода М.И. Реакция респираторной системы на локальное охлаждение у людей с однонуклеотидным полиморфизмом rs11562975 гена термочувствительного ионного канала TRPM8 // *Физиология человека*. 2014. Т.40, №2. С.94–98. EDN: RXFOMX. <https://doi.org/10.7868/S0131164614020106>

21. Бабенко В.Н., Исакова Ж.Т., Талайбекова Э.Т., Асамбаева Д.А., Кобзев В.Ф., Потапова Т.А., Воевода М.И., Алдашев А.А. Полиморфизм гена TRPM8 в Кыргызской популяции: возможная связь с высокогорной адаптацией // *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2015. Т.19, №5. С.630–637. EDN: VDUBQD. <https://doi.org/10.18699/VJ15.080>

22. Naumov D., Kotova O., Gassan D., Prihodko A., Kolosov V. Sex-dependent effect of TRPM8 rs10166942 polymorphism on cold-induced airway hyperresponsiveness in asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2019. Vol.199. Article number: A3823. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A3823

REFERENCES

1. Fletcher C., Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br. Med. J.* 1977; 1(6077):1645–1648. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.6077.1645>

2. Lundbäck B., Lindberg A., Lindström M., Rönmark E., Jonsson A.C., Jönsson E., Larsson L.G., Andersson S., Sandström T., Larsson K.; Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. Not 15 but 50% of smokers develop COPD?—Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir. Med.* 2003; 97(2):115–122.

<https://doi.org/10.1053/rmed.2003.1446>

3. Salvi S.S., Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374(9691):733–743. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61303-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61303-9)

4. Akata K., van Eeden S.F. Lung Macrophage Functional Properties in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(3):853. <https://doi.org/10.3390/ijms21030853>

5. 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>

6. Kytikova O.Y., Novgorodtseva T.P., Denisenko Y.K., Naumov D.E., Gvozdenko T.A., Perelman J.M. Thermosensory Transient Receptor Potential Ion Channels and Asthma. *Biomedicines* 2021; 9(7):816. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9070816>

7. Xing H., Ling J.X., Chen M., Johnson R.D., Tominaga M., Wang C.Y., Gu J. TRPM8 mechanism of autonomic nerve response to cold in respiratory airway. *Mol. Pain* 2008; 4:22. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-4-22>

8. 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>

9. Zhu G.; ICGN Investigators, Gulsvik A., Bakke P., Ghatta S., Anderson W., Lomas D.A., Silverman E.K., Pillai S.G. Association of TRPV4 gene polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease. *Hum. Mol. Genet.* 2009; 18(11):2053–2062. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp111>

10. Naumov D.E., Kotova O.O., Gassan D.A., Sugaylo I.Y., Afanas'eva E.Y., Sheludko E.G., Perelman J.M. Effect of TRPM8 and TRPA1 Polymorphisms on COPD Predisposition and Lung Function in COPD Patients. *J. Pers. Med.* 2021; 11(2):108. <https://doi.org/10.3390/jpm11020108>

11. González-Muñiz R., Bonache M.A., Martín-Escura C., Gómez-Monterrey I. Recent Progress in TRPM8 Modulation: An Update. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(11):2618. <https://doi.org/10.3390/ijms20112618>

12. 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>

13. Wang J., Yang G., Li M., Zhou X. Transient Receptor Potential Melastatin 8 (TRPM8)-Based Mechanisms Underlie Both the Cold Temperature-Induced Inflammatory Reactions and the Synergistic Effect of Cigarette Smoke in Human Bronchial Epithelial (16HBE) Cells. *Front. Physiol.* 2019; 10:285. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00285>

14. Liu H., Liu Q., Hua L., Pan J. Inhibition of transient receptor potential melastatin 8 alleviates airway inflammation and remodeling in a murine model of asthma with cold air stimulus. *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai)* 2018; 50(5):499–506. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmy033>

15. Gassan D.A., Naumov D.E., Kotova O.O., Prikhodko A.G., Kolosov V.P. [TRPM8 gene polymorphism and smoking as the factors of severe bronchial obstruction in patients with asthma]. *Бүллетен' физиологии і патології дихання = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2017; (65):24–30 (in Russian). https://doi.org/10.12737/article_59acae9dad902.64338769

16. Naumov D., Gassan D., Kotova O., Prikhodko A., Perelman J., Kolosov V. TRPM8 polymorphism as an independent factor of bronchial obstruction in asthma. *Eur. Respir. J.* 2018; 52(Suppl.62):PA1271. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2018.PA1271>

17. Naumov D., Kotova O., Gassan D., Afanaseva E., Sheludko E., Perelman J. TRPM8 polymorphism affects post-bronchodilator lung function in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201:A7396. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A7396

18. Naumov D.E., Perelman J.M., Kolosov V.P., Potapova T.A., Maksimov V.N., Zhou X. Transient receptor potential melastatin 8 gene polymorphism is associated with cold-induced airway hyperresponsiveness in bronchial asthma. *Respirology* 2015; 20(8):1192–1197. <https://doi.org/10.1111/resp.12605>

19. Kozyreva T.V., Tkachenko E.Y., Potapova T.A., Romashchenko A.G., Voevoda M.I. Single-nucleotide polymorphism rs11562975 of the thermosensitive ion channel TRPM8 gene and human sensitivity to cold and menthol. *Hum. Physiol.* 2011; 37(2):188–192. <https://doi.org/10.1134/S0362119711020101>

20. Kozyreva T.V., Tkachenko E.Y., Potapova T.A., Voevoda M.I. Respiratory system response to local cooling in subjects with single nucleotide polymorphism rs11562975 of the TRPM8 temperature-sensitive ion channel gene. *Hum. Physiol.* 2014; 40(2):197–200. <https://doi.org/10.1134/S0362119714020108>

21. Babenko V.N., Isakova J.T., Talaibekova E.T., Asambaeva D.A., Kobzev V.F., Potapova T.A., Voevoda M.I., Aldashev A.A. Polymorphism in the TRPM8 gene in Kyrgyz population: putative association with highland adaptation. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding* 2015; 19(5):630–637 (in Russian). <https://doi.org/10.18699/VJ15.080>

22. Naumov D., Kotova O., Gassan D., Prikhodko A., Kolosov V. Sex-dependent effect of TRPM8 rs10166942 polymorphism on cold-induced airway hyperresponsiveness in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199:A3823. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A3823

Информация об авторах:

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

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

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

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

Елизавета Григорьевна Шелудко, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: liza.sheludko@mail.ru

Евгения Юрьевна Афанасьева, 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: evgeniyananev@yandex.ru

Author information:

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

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

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

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

Elizaveta G. Sheludko, PhD (Med.), Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: liza.sheludko@mail.ru

Evgeniya Yu. Afanas'eva, PhD (Med.), Junior Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: evgeniyananev@yandex.ru

Поступила 12.10.2022
Принята к печати 28.10.2022

Received October 12, 2022
Accepted October 28, 2022