

УДК 616-002-008.953-092:613.84:577.29

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-86-33-39

МОДУЛИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ КАНАЛОВ TRPA1 И TRPM8 НА ПРОДУКЦИЮ ЦИТОКИНОВ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ МАКРОФАГАМИ

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

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Каналы с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP), экспрессированные на многих клетках, в том числе, на макрофагах, являются привлекательной мишенью для фармакологической модуляции с целью терапии различных заболеваний. При этом имеющиеся в настоящее время данные о функциональной роли TRP на макрофагах немногочисленны. **Цель.** Установить эффект каналов TRPA1 и TRPM8 на продукцию цитокинов макрофагами на фоне провоспалительной (M1) и противовоспалительной (M2) поляризации. **Материалы и методы.** Макрофаги были получены из моноцитов 8 здоровых добровольцев путем дифференцировки в присутствии GM-CSF или M-CSF. Поляризацию клеток проводили, добавляя в среду 100 нг/мл LPS + IFN- γ 20 нг/мл (M1) или IL-4 20 нг/мл (M2) на 24 ч. С целью модуляции активности TRP использовали циннамальдегид 100 мкМ (агонист TRPA1), HC-030031 100 мкМ (блокатор TRPA1), WS-12 10 мкМ (агонист TRPM8) или RQ-00434739 1 мкМ (блокатор TRPM8). **Результаты.** Установлено, что на фоне M1 поляризации канал TRPA1 угнетал продукцию CXCL10, а TRPM8 увеличивал уровень IL-8. При поляризации в M2 фенотип, TRPA1 подавлял образование провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-12p70 и IFN- γ , а TRPM8 значительно не влиял на уровни проанализированных медиаторов. **Заключение.** Полученные результаты указывают, что в аспекте продукции цитокинов макрофагами, для TRPA1 отмечается преимущественно противовоспалительный эффект, тогда как TRPM8 демонстрирует ограниченное влияние, сводящееся к регуляции синтеза IL-8.

Ключевые слова: макрофаги, ХОБЛ, курение, TRPV1, TRPV4, TRPM8, TRPA1, воспаление, бронхиальная обструкция.

MODULATING EFFECT OF TRPA1 AND TRPM8 CHANNELS ON CYTOKINE PRODUCTION BY PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY MACROPHAGES

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

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

SUMMARY. Introduction. Transient receptor potential (TRP) channels expressed on many cells, including macrophages, are an attractive target for pharmacological modulation for the treatment of various diseases. At the same time, currently available data on the functional role of TRP on macrophages are scarce. **Aim.** To establish the effect of TRPA1 and TRPM8 channels on the production of cytokines by macrophages during pro-inflammatory (M1) and anti-inflammatory (M2) polarization. **Materials and methods.** Macrophages were obtained from monocytes of 8 healthy donors by differentiation in the presence of GM-CSF or M-CSF. Cell polarization was achieved by adding to the culture medium 100 ng/ml LPS + IFN- γ 20 ng/ml (M1) or IL-4 20 ng/ml (M2) for 24 h. In order to modulate TRP activity, cinnamaldehyde 100 μ M (TRPA1 agonist), HC-030031 100 μ M (TRPA1 blocker), WS-12 10 μ M (TRPM8 agonist), or RQ-00434739 1 μ M (TRPM8 blocker) were used. **Results.** It was found that during M1 polarization TRPA1 channels inhibited the production of CXCL10, and TRPM8 increased the level of IL-8. Under polarization to the M2 phenotype, TRPA1 suppressed

Контактная информация

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», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: foxy_voxy_on@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Olesya O. Kotova, PhD (Med.), 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: foxy_voxy_on@mail.ru

Для цитирования:

Котова О.О., Гассан Д.А., Наумов Д.Е., Сугайло И.Ю., Горчакова Я.Г. Модулирующий эффект каналов TRPA1 и TRPM8 на продукцию цитокинов про- и противовоспалительными макрофагами // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.86. С.33–39. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-86-33-39

For citation:

Kotova O.O., Gassan D.A., Naumov D.E., Sugaylo I.Yu., Gorchakova Y.G. Modulating effect of TRPA1 and TRPM8 channels on cytokine production by pro- and anti-inflammatory macrophages. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (86):33–39 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-86-33-39

the production of pro-inflammatory cytokines IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-12p70 and IFN- γ , and TRPM8 did not significantly affect the levels of the analyzed mediators. **Conclusion.** The obtained results indicate that in terms of cytokine production by macrophages, TRPA1 has a predominantly anti-inflammatory effect, while TRPM8 shows a limited influence, which come to the regulation of IL-8 synthesis.

Key words: macrophages, COPD, smoking, TRPV1, TRPV4, TRPM8, TRPA1, inflammation, bronchial obstruction.

Каналы с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP) – обширное семейство рецепторных белков, включающее 28 представителей (у млекопитающих), объединенных в семь подсемейств согласно структурной гомологии. Различают ваниллоидные (TRPV), анкириновые (TRPA), меластатиновые (TRPM), полицистиновые (TRPP), канонические (TRPC), муколипиновые (TRPML) подтипы TRP каналов, а также TRPN, которые не экспрессируются у млекопитающих [1]. Каналы в различной степени проницаемы для катионов кальция, магния и натрия и активируются широким рядом физических и химических стимулов, среди которых температура, осмотическое давление, механическое воздействие, различные природные и синтетические соединения, в том числе эндогенные, образующиеся в организме в нормальных и патологических условиях. TRP каналы можно встретить практически во всех клетках и тканях организма человека. Не является исключением и респираторный тракт, где TRP экспрессированы на нейронах, клетках мерцательного эпителия, бокаловидных и базальных клетках, альвеолоцитах, фибробластах, гладкомышечных клетках, макрофагах, нейтрофилах, Т- и В-клетках, тучных клетках и эндотелии сосудов [2]. При столь большом разнообразии активирующих факторов и распространенности, неудивительно, что каналы TRP тем или иным образом вовлечены в патогенез заболеваний всех известных органов и систем, в том числе онкологических, и поэтому являются привлекательными мишенями для фармакологической модуляции. С другой стороны, уже сейчас очевидно, что разработка и применение препаратов, оказывающих влияние на активность TRP, должны идти параллельно с внедрением персонализированного подхода для их назначения, с целью предотвращения развития нежелательных эффектов и увеличения эффективности терапии [3]. Таким образом, всесторонняя характеристика рецепторных белков TRP, в том числе особенностей их генетических последовательностей, экспрессии, функциональной активности у здоровых и больных лиц, является сложной и комплексной научной проблемой, решение которой позволит достичь существенного прогресса в диагностике и лечении многих заболеваний.

Среди прочих клеток, экспрессирующих TRP каналы, большой интерес представляют макрофаги. Данные клетки широко представлены в различных тканях организма и отличаются выраженной функциональной пластичностью. Так, помимо осуществления функции иммунного надзора, которая заключается в фагоцитозе патогенных микроорганизмов, процессинге и презентации антигенов Т-клеткам, макрофаги выполняют роль «уборщиков», фагоцитируя клеточный дебрис, регулируют метаболизм железа, билирубина, холестерина, а также обеспечивают процессы тканевой репарации. С определенной долей условности, в зависимости от преобладающих функциональных характеристик, макрофаги принято разделять на фенотипы: M1 (провоспалительные) и M2 (противовоспалительные). Неадекватная поляризация клеток либо их функциональная неполноценность, вне зависимости от фенотипа, может играть важную роль в развитии различных заболеваний, например, нейродегенеративной, опухолевой патологии, хронических воспалительных заболеваний, атеросклероза, ожирения, а также многих других [4]. Учитывая данное обстоятельство, для некоторых заболеваний уже сейчас разработаны новые подходы к лечению, основанные на модуляции функциональной активности макрофагов [5].

Целью настоящей работы являлась характеристика функциональной роли каналов TRPA1 и TRPM8 на макрофагах в аспекте влияния на продукцию цитокинов на фоне действия M1 и M2 поляризующих факторов.

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».

Эксперимент был выполнен на клетках, полученных от восьми здоровых добровольцев мужского пола. Мононуклеары периферической крови получали стандартным методом путем центрифугирования на градиенте фикола с плотностью 1,077 г/мл (ООО «Биолот», Россия). После трех отмывок клетки ресуспендировали в среде RPMI-1640 (Sigma Chemical Co., Германия) и производили обогащение фракции моноцитов методом адгезии к пластику, выдерживая клетки в культуральных флаконах T25 при 37°C в течение 2 часов в RPMI-1640, содержащей 10% фетальной телячьей сыворотки (FCS) и 1% пенициллина/стрептомицина. После окон-

чании инкубации клетки трижды промывали для удаления лимфоцитов, а прикрепившимся моноцитам вновь добавляли RPMI-1640, содержащей 10% FCS, 1% пенициллина/стрептомицина и 50 нг/мл гранулоцитарно-макрофагального (GM-CSF) либо макрофагального (M-CSF) колониестимулирующего фактора (Biolegend, США). Клетки растили в приведенных условиях в течение 10 дней, а затем открепляли 0,3% раствором коллагеназы (ООО «Биолот», Россия) и пересаживали в 96-луночные культуральные планшеты для проведения эксперимента. Спустя сутки после пассажа вызывали поляризацию в M1-фенотип путем добавления клеткам, прежде культивированным в присутствии GM-CSF, липополисахаридов и интерферона гамма (LPS 100 нг/мл + 20 нг/мл рекомбинантного человеческого IFN- γ) или в M2-фенотип, добавляя клеткам, культивированным с M-CSF, рекомбинантный человеческий интерлейкин-4 (IL-4) в концентрации 20 нг/мл.

С целью оценки модулирующего влияния TRPM8 и TRPA1 на поляризацию клеток за 1 час до внесения поляризующих факторов (LPS/IFN- γ или IL-4) макрофагам добавляли агонист (100 мкМ циннамальдегида CA) либо антагонист TRPA1 (100 мкМ HC-030031, HC), а также агонист (10 мкМ WS-12, WS) либо антагонист TRPM8 (1 мкМ RQ-00434739, RQ).

По прошествии 24 часов собирали супернатант культуральной среды и определяли цитокины IL-4, IL-2, CXCL10, IL-1 β , TNF- α , MCP-1, IL-17A, IL-6, IL-10,

IFN- γ , IL-12p70, IL-8, TGF- β 1 с помощью мультиплексного анализа коммерческими наборами LEGENDplex HU Essential Immune Response Panel (BioLegend, США) на проточном цитофлуориметре FACS Canto II (Becton Dickinson, США).

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 парного критерия W Уилкоксона. В качестве критического уровня значимости принимали значение 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Оценку влияния модуляции TRPA1 и TRPM8 на поляризацию клеток проводили, сравнивая продукцию цитокинов макрофагами в условиях активации или блокирования соответствующего катионного канала. Эксперимент с модуляцией активности TRPA1 на M1 клетках показал, что добавление CA, по сравнению с HC значительно угнетает продукцию хемокина CXCL10. Кроме этого, в аналогичных условиях были отмечены тенденции к увеличению концентраций IL-4 и MCP-1 в макрофагах, которым был добавлен CA (табл. 1). В экспериментах с M1 клетками мы не учитывали уровень продукции IFN- γ , поскольку его добавляли экзогенно.

Таблица 1

Продукция цитокинов макрофагами на фоне M1 поляризации и одновременной модуляции активности канала TRPA1

Цитокин	Макрофаги, подвергнутые M1 поляризации в условиях активации TRPA1	Макрофаги, подвергнутые M1 поляризации в условиях блокирования TRPA1	Значимость различий (p)
IL-4, пг/мл	15,1 (12,7-18,4)	13,7 (11,3-17,9)	0,09
IL-2, пг/мл	4,8 (2,9-5,7)	3,5 (2,3-4,5)	0,16
CXCL10, пг/мл	17,5 (12,9-37,8)	26,4 (16,8-53,7)	0,01
IL-1 β , пг/мл	60,7 (35,3-93,4)	42,9 (35,5-75,7)	0,67
TNF- α , пг/мл	3711,2 (2118,8-6889,9)	3651,9 (2582,0-9110,9)	0,40
MCP-1, пг/мл	4278,0 (763,54-10957,9)	2294,9 (582,8-9725,5)	0,07
IL-17A, пг/мл	3,7 (2,4-6,9)	7,2 (3,2-9,1)	0,12
IL-6, пг/мл	24706,0 (14255,3-35493,2)	25016,6 (16737,2-34063,1)	0,67
IL-10, пг/мл	33,5 (24,8-48,1)	28,2 (21,6-43,8)	0,12
IL-12p70, пг/мл	336,2 (125,1-525,6)	237,9 (103,6-406,3)	0,12
IL-8, пг/мл	6153,6 (5205,0-8756,1)	7293,8 (4527,6-9339,9)	0,99
TGF- β 1, пг/мл	141,0 (102,9-182,8)	137,8 (107,9-190,2)	0,26

Среди всех измеренных цитокинов, продуцируемых макрофагами на фоне M1 поляризации, канал TRPM8 оказывал влияние исключительно на уровень

IL-8. Активация, по сравнению с блокированием канала сопровождалась увеличенной продукцией данного цитокина (табл. 2).

Таблица 2

Продукция цитокинов макрофагами на фоне M1 поляризации и одновременной модуляции активности канала TRPM8

Цитокин	Макрофаги, подвергнутые M1 поляризации в условиях активации TRPM8	Макрофаги, подвергнутые M1 поляризации в условиях блокирования TRPM8	Значимость различий (p)
IL-4, пг/мл	16,1 (10,8-20,7)	16,1 (8,9-18,9)	0,86
IL-2, пг/мл	3,8 (3,1-7,9)	4,2 (3,0-5,6)	0,88
CXCL10, пг/мл	20,7 (16,3-46,6)	21,1 (17,0-38,6)	0,31
IL-1 β , пг/мл	85,2 (50,9-105,7)	72,9 (54,6-119,0)	0,77
TNF- α , пг/мл	2952,9 (1835,0,8-11220,0)	2840,8 (1962,9-9003,0)	0,40
MCP-1, пг/мл	2281,5 (763,5-12439,1)	2037,8 (542,0-11061,5)	0,26
IL-17A, пг/мл	8,8 (4,2-10,5)	10,4 (5,3-12,9)	0,12
IL-6, пг/мл	23239,1 (12433,6-33718,7)	23288,8 (10127,3-32153,0)	0,32
IL-10, пг/мл	41,1 (28,5-72,1)	47,9 (32,9-59,1)	0,48
IL-12p70, пг/мл	142,1 (51,4-258,2)	176,2 (88,8-225,5)	0,77
IL-8, пг/мл	7321,8 (6333,5-9929,7)	4718,5 (4258,8-7128,6)	0,03
TGF- β 1, пг/мл	121,2 (104,3-129,8)	102,3 (76,9-168,9)	0,88

Модуляция активности TRPA1 в клетках, находящихся под действием M2 поляризующих факторов, приводила к гораздо более существенным изменениям, по сравнению с тем, что мы наблюдали в M1 макрофагах (табл. 3). В данном сценарии TRPA1 отрицательно регулировал продукцию цитокинов IL-1 β , TNF- α , IL-6,

IFN- γ и IL-12p70. Кроме того, тенденции к снижению также были зафиксированы для MCP-1 и TGF- β 1. Мы не проводили анализ IL-4 в среде у M2 макрофагов, поскольку данный цитокин использовали для индукции противовоспалительной поляризации.

Таблица 3

Продукция цитокинов макрофагами на фоне M2 поляризации и одновременной модуляции активности канала TRPA1

Цитокин	Макрофаги, подвергнутые M2 поляризации в условиях активации TRPA1	Макрофаги, подвергнутые M2 поляризации в условиях блокирования TRPA1	Значимость различий (p)
IL-2, пг/мл	4,8 (3,1-5,4)	4,7 (3,2-5,5)	0,34
CXCL10, пг/мл	7,3 (6,3-7,9)	7,1 (6,7-8,3)	0,36
IL-1 β , пг/мл	25,9 (20,3-33,7)	38,0 (32,1-59,2)	0,01
TNF- α , пг/мл	14,2 (10,2-29,4)	30,1 (11,3-46,4)	0,01
MCP-1, пг/мл	5025,5 (1787,6-9620,0)	6912,8 (1528,4-11824,3)	0,07
IL-17A, пг/мл	8,2 (5,8-11,1)	9,5 (7,6-13,4)	0,26
IL-6, пг/мл	1337,3 (952,6-2282,7)	2722,5 (1387,8-5176,9)	0,01
IL-10, пг/мл	294,6 (37,7-468,6)	231,8 (50,9-385,7)	0,32
IFN- γ , пг/мл	18,1 (15,6-20,2)	40,8 (20,2-50,3)	0,02
IL-12p70, пг/мл	3,4 (2,8-3,9)	4,1 (3,6-4,7)	0,01
IL-8, пг/мл	5980,2 (4254,1-7989,0)	5429,4 (4792,4-8878,7)	0,77
TGF- β 1, пг/мл	87,9 (61,1-117,2)	114,4 (90,1-142,7)	0,09

В отличие от условий с M1 поляризацией, канал TRPM8 не оказывал значимого эффекта на продукцию цитокинов M2 макрофагами. Тем не менее, можно за-

метить, что уровень IL-8 также был заметно выше в клетках с добавлением агониста WS, чем в клетках, которым добавляли RQ.

Таблица 4

Продукция цитокинов макрофагами на фоне M2 поляризации и одновременной модуляции активности канала TRPM8

Цитокин	Макрофаги, подвергнутые M2 поляризации в условиях активации TRPM8	Макрофаги, подвергнутые M2 поляризации в условиях блокирования TRPM8	Значимость различий (p)
IL-2, пг/мл	6,4 (4,4-7,9)	6,1 (4,9-7,3)	0,99
CXCL10, пг/мл	8,1 (6,3-10,2)	8,2 (7,9-8,5)	0,73
IL-1 β , пг/мл	33,2 (29,1-43,6)	29,3 (25,9-58,2)	0,99
TNF- α , пг/мл	38,9 (14,3-46,2)	24,2 (13,5-50,7)	0,91
MCP-1, пг/мл	8684,3 (2357,9-17915,7)	8436,9 (3526,1-15315,9)	0,48
IL-17A, пг/мл	13,1 (5,1-19,6)	11,9 (7,7-15,1)	0,88
IL-6, пг/мл	2652,3 (1351,2-5718,7)	2932,4 (1462,2-5607,7)	0,57
IL-10, пг/мл	352,2 (72,7-661,6)	310,8 (96,5-698,5)	0,88
IFN- γ , пг/мл	30,0 (19,9-45,2)	27,6 (21,6-52,7)	0,31
IL-12p70, пг/мл	4,6 (4,1-5,6)	4,2 (3,7-5,4)	0,86
IL-8, пг/мл	13437,8 (6093,8-15440,9)	8393,7 (7399,9-11347,5)	0,26
TGF- β 1, пг/мл	128,5 (79,7-150,2)	136,3 (71,3-146,8)	0,99

Данные, полученные в настоящем исследовании, согласуются с результатами прежде проведенных работ, указывающих на противовоспалительную активность TRPA1 на макрофагах. Так, мы обнаружили, что в M1 клетках TRPA1 снижает продукцию CXCL10 – провоспалительного хемокина, который служит хемотактантом для ряда клеток иммунной системы. Это, прежде всего, относится к T-, NK-клеткам, моноцитам и макрофагам. Известно, что CXCL10 способствует дифференцировке T-клеток в Th1 и Th17, а B-клеток – в плазматические клетки. Кроме этого, данный хемокин играет важную роль в индукции синтеза моноцитами другого провоспалительного цитокина – IL-12p70 [6]. Ранее мы уже наблюдали ингибирующий эффект TRPA1 на продукцию CXCL10 макрофагами, дифференцированными с GM-CSF без дополнительной поляризации. Тогда же было обнаружено, что канал опосредует снижение CXCL10 при действии на клетки экстракта сигаретного дыма [7]. L.K.Chao et al. установили, что SA тормозил LPS-индуцированную секрецию IL-1 β и TNF- α и снижал выработку активных форм кислорода в линии мышинных макрофагов J774A.1, макрофагах, дифференцированных из человеческих моноцитов, а также линии моноцитов THP-1 [8]. При этом нокаут гена TRPA1, напротив, увеличивал экспрессию M1 маркеров (индуцибельная синтаза оксида азота, IL-1 β , IL-6, TNF- α), но уменьшал маркеры M2 (CD206, аргиназа-1) в мышинных макрофагах [9]. Хотя мы не наблюдали подобного эффекта на M1

макрофагах, на M2 клетках активация TRPA1 SA действительно снижала не только IL-1 β и TNF- α , но и продукцию других провоспалительных цитокинов – IL-6, IL-12p70 и IFN- γ .

При этом нам не удалось продемонстрировать существенного эффекта TRPM8 на цитокиновый профиль макрофагов вне зависимости от типа поляризации. Активность канала оказывала влияние только на уровень IL-8, что в большей степени проявлялось на фоне M1 поляризации клеток. В нашем эксперименте отмечалась положительная регуляция продукции цитокина, что противоречит имеющимся в литературе данным о противовоспалительных изменениях, индуцируемым каналом TRPM8 в макрофагах. Известно, что IL-8 не только является фактором хемотаксиса нейтрофилов, моноцитов и макрофагов, но, кроме этого, способен усиливать провоспалительный ответ последних, увеличивая продукцию IL-1 β и IL-6. Также было установлено, что IL-8 апрегулирует рецепторы к IFN- γ , CCL19 и CCL21, но снижает экспрессию IL-4RA [10]. При этом M.Khalil et al. обнаружили, что стимуляция макрофагов LPS сопровождалась повышенной секрецией TNF- α и ослабленной продукцией IL-10 в клетках, экспрессия TRPM8 в которых была заблокирована. В то же время агонист TRPM8 ментол подавлял TNF- α и стимулировал образование IL-10 [11]. В другом исследовании блокирование TRPM8 на моноцитах на начальном этапе дифференцировки в макрофаги в дальнейшем способствовало более высокой

продукции TNF- α в ответ на стимуляцию LPS [12].

Выводы

В проведенном исследовании было установлено, что TRPA1 оказывает противовоспалительный эффект на функциональное состояние макрофагов, что проявляется снижением синтеза CXCL10 в клетках на фоне M1 поляризации, а также угнетением продукции основных провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-12p70 и IFN- γ) в M2 клетках. В то же время, TRPM8 обеспечивает положительную регуляцию IL-8, и не влияет существенно на другие цитокины, что, хотя и в ограниченной степени, указывает на его способность усиливать провоспалительный ответ макрофагов. Полученные результаты представляют ценное дополнение к имеющимся данным и формируют базис, обосновывающий возможность использования иммуномодулирующего эффекта агонистов и антагонистов TRPA1 и TRPM8 в терапии различных, в том числе

респираторных, заболеваний. В ходе дальнейших экспериментов необходимо произвести дополнительное уточнение полученных результатов за счет характеристики влияния TRPA1 и TRPM8 на экспрессию мембрано-связанных маркеров поляризации и внутриклеточных факторов транскрипции, что позволит более точно определить фенотипическое состояние клеток.

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. Belvisi M.G., Birrell M.A. The emerging role of transient receptor potential channels in chronic lung disease // *Eur. Respir. J.* 2017. Vol.50, Iss.2. Article number: 1601357. <https://doi.org/10.1183/13993003.01357-2016>
2. Müller I., Alt P., Rajan S., Schaller L., Geiger F., Dietrich A. Transient Receptor Potential (TRP) Channels in Airway Toxicity and Disease: An Update // *Cells.* 2022. Vol.11, Iss.18. Article number: 2907. <https://doi.org/10.3390/cells11182907>
3. Koivisto A.P., Belvisi M.G., Gaudet R., Szallasi A. Advances in TRP channel drug discovery: from target validation to clinical studies // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2022. Vol.21, Iss.1. P.41–59. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00268-4>
4. Zhang C., Yang M., Ericsson A.C. Function of Macrophages in Disease: Current Understanding on Molecular Mechanisms // *Front. Immunol.* 2021. Vol.12. Article number: 620510. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.620510>
5. Ardura J.A., Rackov G., Izquierdo E., Alonso V., Gortazar A.R., Escribese M.M. Targeting Macrophages: Friends or Foes in Disease? // *Front. Pharmacol.* 2019. Vol.10. Article number: 1255. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01255>
6. Zhao Q., Kim T., Pang J., Sun W., Yang X., Wang J., Song Y., Zhang H., Sun H., Rangan V., Deshpande S., Tang H., Cvjic M.E., Westhouse R., Olah T., Xie J., Struthers M., Salter-Cid L. A novel function of CXCL10 in mediating monocyte production of proinflammatory cytokines // *J. Leukoc. Biol.* 2017. Vol.102, Iss.5. P.1271–1280. <https://doi.org/10.1189/jlb.5A0717-302>
7. Naumov D., Gassan D., Kotova O., Sugaylo I., Gorchakova Y. Cigarette smoke reduces CXCL10 production by macrophages via TRPA1-dependent mechanism // *Respirology.* 2021. Vol.26, Iss.S3. Article number: P2-55. https://doi.org/10.1111/resp.14150_151
8. Chao L.K., Hua K.F., Hsu H.Y., Cheng S.S., Lin I.F., Chen C.J., Chen S.T., Chang S.T. Cinnamaldehyde inhibits pro-inflammatory cytokines secretion from monocytes/macrophages through suppression of intracellular signaling // *Food Chem. Toxicol.* 2008. Vol.46, Iss.1. P.220-231. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.07.016>
9. Wang Q., Chen K., Zhang F., Peng K., Wang Z., Yang D., Yang Y. TRPA1 regulates macrophages phenotype plasticity and atherosclerosis progression // *Atherosclerosis.* 2020. Vol.301. P.44–53. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.04.004>
10. Meniailo M.E., Malashchenko V.V., Shmarov V.A., Gazatova N.D., Melashchenko O.B., Goncharov A.G., Seledtsova G.V., Seledtsov V.I. Interleukin-8 favors pro-inflammatory activity of human monocytes/macrophages // *Int. Immunopharmacol.* 2018. Vol.56. P.217–221. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.01.036>
11. Khalil M., Babes A., Lakra R., Förtsch S., Reeh P.W., Wirtz S., Becker C., Neurath M.F., Engel M.A. Transient receptor potential melastatin 8 ion channel in macrophages modulates colitis through a balance-shift in TNF-alpha and interleukin-10 production // *Mucosal Immunol.* 2016. Vol.9, Iss.6. P.1500–1513. <https://doi.org/10.1038/mi.2016.16>
12. 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>

REFERENCES

1. Belvisi M.G., Birrell M.A. The emerging role of transient receptor potential channels in chronic lung disease. *Eur. Respir. J.* 2017; 50(2):1601357. <https://doi.org/10.1183/13993003.01357-2016>
2. Müller I., Alt P., Rajan S., Schaller L., Geiger F., Dietrich A. Transient Receptor Potential (TRP) Channels in Airway

Toxicity and Disease: An Update. *Cells* 2022; 11(18):2907. <https://doi.org/10.3390/cells11182907>

3. Koivisto A.P., Belvisi M.G., Gaudet R., Szallasi A. Advances in TRP channel drug discovery: from target validation to clinical studies. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2022; 21(1):41–59. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00268-4>

4. Zhang C., Yang M., Ericsson A.C. Function of Macrophages in Disease: Current Understanding on Molecular Mechanisms. *Front. Immunol.* 2021; 12:620510. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.620510>

5. Ardura J.A., Rackov G., Izquierdo E., Alonso V., Gortazar A.R., Escribese M.M. Targeting Macrophages: Friends or Foes in Disease? *Front. Pharmacol.* 2019; 10:1255. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01255>

6. Zhao Q., Kim T., Pang J., Sun W., Yang X., Wang J., Song Y., Zhang H., Sun H., Rangan V., Deshpande S., Tang H., Cvijic M.E., Westhouse R., Olah T., Xie J., Struthers M., Salter-Cid L. A novel function of CXCL10 in mediating monocyte production of proinflammatory cytokines. *J. Leukoc. Biol.* 2017; 102(5):1271–1280. <https://doi.org/10.1189/jlb.5A0717-302>

7. Naumov D., Gassan D., Kotova O., Sugaylo I., Gorchakova Y. Cigarette smoke reduces CXCL10 production by macrophages via TRPA1-dependent mechanism. *Respirology* 2021; 26(S3):P2-55. https://doi.org/10.1111/resp.14150_151

8. Chao L.K., Hua K.F., Hsu H.Y., Cheng S.S., Lin I.F., Chen C.J., Chen S.T., Chang S.T. Cinnamaldehyde inhibits pro-inflammatory cytokines secretion from monocytes/macrophages through suppression of intracellular signaling. *Food Chem. Toxicol.* 2008; 46(1):220–231. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.07.016>

9. Wang Q., Chen K., Zhang F., Peng K., Wang Z., Yang D., Yang Y. TRPA1 regulates macrophages phenotype plasticity and atherosclerosis progression. *Atherosclerosis* 2020; 301:44–53. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.04.004>

10. Meniailo M.E., Malashchenko V.V., Shmarov V.A., Gazatova N.D., Melashchenko O.B., Goncharov A.G., Seledtsova G.V., Seledtsov V.I. Interleukin-8 favors pro-inflammatory activity of human monocytes/macrophages. *Int. Immunopharmacol.* 2018; 56:217–221. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.01.036>

11. Khalil M., Babes A., Lakra R., Förch S., Reeh P.W., Wirtz S., Becker C., Neurath M.F., Engel M.A. Transient receptor potential melastatin 8 ion channel in macrophages modulates colitis through a balance-shift in TNF-alpha and interleukin-10 production. *Mucosal Immunol.* 2016; 9(6):1500–1513. <https://doi.org/10.1038/mi.2016.16>

12. 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>

Информация об авторах:

Author information:

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

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, 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

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

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

Поступила 10.11.2022
Принята к печати 25.11.2022

Received November 10, 2022
Accepted November 25, 2022