

УДК 616.24-036:616.24-073.173:575.174.015.3

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-36-43

ЭФФЕКТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *TRPV1* НА ФОРМИРОВАНИЕ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

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

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Известно, что течение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) может варьировать в зависимости от скорости прогрессирования бронхиальной обструкции. Показано, что каналы TRPV1 играют важную роль в формировании некоторых патологических синдромов, характерных для ХОБЛ. **Цель.** Изучить эффект однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) гена *TRPV1* на скорость прогрессирования бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ. **Материалы и методы.** Обследовано 103 больных ХОБЛ, в том числе 47 человек с быстрым прогрессированием бронхиальной обструкции (снижение ОФВ₁ ≥ 50 мл/год). ОНП rs460716, rs222749, rs222747 и rs8065080 были генотипированы с помощью LATE-ПЦР. **Результаты.** Установлено, что ОНП rs460716 оказывает значимый эффект на формирование прогрессирующей бронхиальной обструкции при ХОБЛ. Генотип СТ чаще встречался среди больных с прогрессирующим течением заболевания (48,9 против 23,2%), тогда как гомозиготные генотипы были протективными (p=0,006). Различия оставались значимыми после коррекции на пол, возраст, индекс курения и исходное значение ОФВ₁ (ОШ 3,2; 95%ДИ [1,32; 7,57], p=0,009). **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о негативном влиянии носительства гетерозиготного генотипа по ОНП rs460716 гена *TRPV1* на течение ХОБЛ.

Ключевые слова: ХОБЛ, прогрессирование бронхиальной обструкции, *TRPV1*, генетический полиморфизм.

THE EFFECT OF *TRPV1* GENE POLYMORPHISM ON THE DEVELOPMENT OF PROGRESSIVE COURSE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

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

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

SUMMARY. Introduction. It is known that the course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) may vary depending on the rate of bronchial obstruction progression. It has been shown that TRPV1 channels play an important role in the formation of some pathological syndromes typical for COPD. **Aim.** To study the effect of single nucleotide polymorphisms (SNPs) of *TRPV1* gene on the rate of bronchial obstruction progression in COPD patients. **Materials and methods.** We examined 103 patients with COPD, including 47 with rapid progression of bronchial obstruction (decrease in FEV₁ ≥ 50 ml/year). SNPs rs460716, rs222749, rs222747, and rs8065080 were genotyped by LATE-PCR. **Results.** We established that rs460716 SNP had a significant effect on the development of progressive bronchial obstruction in COPD. The CT genotype was more common among patients with progressive disease (48.9% versus 23.2%), while the homozygous genotypes were protective (p=0.006). Differences remained significant after adjusting for sex, age, pack-year index and baseline FEV₁ (OR 3.2; 95%CI [1.32; 7.57], p=0.009). **Conclusion.** The obtained results indicate a negative influence of the heterozygous genotype carriage for *TRPV1* rs460716 SNP on the course of COPD.

Контактная информация

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

Correspondence should be addressed to

Dina A. Gassan, PhD (Med.), 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: dani-shi@mail.ru

Для цитирования:

Гассан Д.А., Наумов Д.Е., Котова О.О., Сугайло И.Ю., Шелудько Е.Г., Афанасьева Е.Ю., Горчакова Я.Г. Эффект полиморфизма гена *TRPV1* на формирование прогрессирующего течения хронической обструктивной болезни легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.89. С.36–43. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-36-43

For citation:

Gassan D.A., Naumov D.E., Kotova O.O., Sugaylo I.Yu., Sheludko E.G., Afanas'eva E.Yu., Gorchakova Y.G. The effect of *TRPV1* gene polymorphism on the development of progressive course of chronic obstructive pulmonary disease. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (89):36–43 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-36-43

Keywords: COPD, progression of bronchial obstruction, TRPV1, genetic polymorphism.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – распространенная респираторная патология, для которой характерно неуклонное прогрессирование вентиляционных нарушений, обусловленное нарастающей бронхиальной обструкцией. Несмотря на это, скорость прогрессирования ХОБЛ может быть различной и определяться множеством факторов. Например, в ходе продольного обсервационного исследования, проведенного в Корее, среди 518 больных ХОБЛ было обнаружено, что у четверти скорость снижения объема форсированного выдоха за 1-ю сек. (ОФВ₁) составляет 6,2% или 100 мл и более в год. Мужской пол, активное курение, эозинофилия крови и высокие значения ФЖЕЛ были определены как независимые факторы ускоренного снижения ОФВ₁ [1]. В другом исследовании, с использованием методик машинного обучения, в качестве предикторов быстрой утраты вентиляционной функции легких были идентифицированы более высокий пост-бронходилатационный ОФВ₁, положительный ответ на бронхолитик, повышенный объем выдоха по данным компьютерной томографии, высокий балл согласно респираторному опроснику Св. Георгия (SGRQ), сниженный объем легочного сосудистого русла, мужской пол и активное курение [2]. В качестве биохимических маркеров, ассоциированных со снижением ОФВ₁, предлагались секреторный белок булавовидных клеток (CC16), растворимые рецепторы конечных продуктов гликирования (sRAGE), фибриноген, С-реактивный белок и интерлейкин-6. По данным анализа 1305 белков в плазме крови и 25 белков в бронхоальвеолярном лаваже установлено, что прогрессирующее снижение ОФВ₁ у больных ХОБЛ также может быть связано с нарушениями в работе системы комплемента [3].

Учитывая важную роль наследственных факторов в формировании ХОБЛ, очевидно предполагать, что характер течения заболевания также может определяться генетическими особенностями больного. Так, ранее нам удалось установить важный вклад однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) гена *TRPM8* в формирование прогрессирующей бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ [4]. Однако рассмотрения в данном аспекте заслуживают и ОНП других генов семейства TRP. Например, многочисленные факты подтверждают участие канала TRPV1 в патогенезе ХОБЛ. Известно, что данный канал играет важную роль в развитии воспалительной реакции, оксидативного стресса и повреждении митохондрий, возникающих под действием сигаретного дыма и пылевых частиц – основных этиологических факторов заболевания [5, 6]. Больные ХОБЛ отличаются повышенной чувствительностью к агонисту TRPV1 – капсаицину [7], что может быть обусловлено относительно высокой экспрессией TRPV1 в легких [8]. При этом степень чувствительности к кап-

саицину коррелирует с уровнем С-реактивного белка и частотой обострений [7], а также служит предиктором госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ [9]. Кроме того, некоторые ОНП *TRPV1* были ассоциированы с риском формирования ХОБЛ среди курильщиков, а также с развитием легочной гипертензии у больных ХОБЛ в популяции Хань (КНР) [10]. Таким образом, целью настоящего исследования было изучить эффект ОНП гена *TRPV1* на скорость прогрессирования бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ.

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 МЗ РФ №200н от 01.04.2016. Все лица подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным локальным Комитетом по биомедицинской этике.

Обследовано 103 больных ХОБЛ со средним возрастом 63,6±0,81 лет (83,5% мужчины). 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. (ОФВ₁) и соотношение ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), рассчитывали разность между двумя измеренными значениями ОФВ₁ и при снижении показателя на 50 мл/год и более определяли наличие прогрессирующей бронхиальной обструкции. В итоге было выявлено 47 (45,6%) пациентов с быстрым прогрессированием бронхиальной обструкции и 56 больных с относительно стабильным течением ХОБЛ. Больные с прогрессирующей обструкцией отличались большим индексом курения, преобладанием в структуре GOLD III-IV, и частыми обострениями (табл. 1).

ДНК выделяли из периферической венозной крови коммерческими наборами «ДНК-Экстрен-1» (ЗАО «Синтол», Россия). ОНП гена *TRPV1* отбирали для исследования на основании следующих критериев: частота минорного аллеля >0,05, наличие литературных данных, свидетельствующих о вероятной функциональной значимости, для ОНП регуляторных и кодирующих областей – данные анализа *in silico*. Перечень отобранных для анализа ОНП и их краткая характеристика приведены в таблице 2.

Таблица 1

Клиническо-анамнестическая и функциональная характеристика обследованного контингента

Показатель		Группа пациентов с прогрессированием бронхиальной обструкции (n=47)	Группа пациентов без прогрессирования бронхиальной обструкции (n=56)	Значимость различий (p)
Возраст, лет		64,0 (58,0; 68,0)	61,0 (57,0; 67,0)	0,33
Пол м/ж, %		89/11	79/21	0,14
Активные курильщики, %		63,8	76,8	0,14
Индекс курения, пачка-лет		40,0 (30,0; 50,0)	40,0 (28,0; 43,5)	0,04
Стадии ХОБЛ	GOLD II, %	25,5	50,0	0,04
	GOLD III, %	48,9	35,7	
	GOLD IV, %	25,6	14,3	
Оценочный тест САТ, баллы		27,0 (14,0; 29,0)	13,0 (10,0; 24,5)	0,15
Длительность ХОБЛ, лет		10,0 (6,0; 19,0)	10,0 (5,0; 16,0)	0,80
Обострения ≥ 2 раз/год, %		87,5	12,5	<0,001
ОФВ ₁ , % долж.		46,0 (33,9; 66,0)	55,0 (33,3; 66,1)	0,41
Δ ОФВ ₁ , мл/год		-230,0 (-380,0; -130,0)	10,0 (-10,0; 120,0)	<0,001

Таблица 2

ОНП гена *TRPV1*, отобранные для исследования

ОНП	Позиция	Регион
rs460716 с.-121T>C	chr17:3608514	5'-нетранслируемый регион
rs222749 с.271C>T p.Pro91Ser	chr17:3592080	экзон
rs222747 с.945G>C p.Met315Ile	chr17:3589906	экзон
rs8065080 с.1753A>G p.Ile585Val	chr17:3577153	экзон

ОНП *TRPV1* генотипировали методом асимметричной LATE (Linear-After-the-Exponential) ПЦР с анализом плавления флуоресцентных зондов. Реакционная смесь включала: ДНК-матрица 50 нг, 1х ПЦР-буфер, MgCl₂ 2,5 мМ, dNTP 0,25 мМ, праймеры и флуоресцентно-меченные зонды – в концентрациях, указанных в таблице 3, 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 3 (Ta) – 15 сек., второй блок: 45 циклов – денатурация 92°C/1 сек., отжиг/элонгация при температуре, указанной в таблице 3 (Ta) – 15 сек., финальная элонгация – 72°C/5 мин. Анализ плавления зондов вы-

полняли 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.

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.

Таблица 3

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

Полиморфизм	Последовательности праймеров и зондов	Конц., мкМ	Ta°C
rs460716	прямой 5'-GCATTGTTCTGAGCAGTGTGATGGAGAGTC-3'	0,02	66/63
	обратный 5'-GGTTTCTCTTTGGCATATCCGA-3'	0,5	
	зонд 5'-FAM-CGCGTCCCTGTGTTCCCCACGCG-BHQ1-3'	0,5	
rs222749	прямой 5'-AGACCCCCTGGATGGAGACCCTAAC-3'	0,02	66/63
	обратный 5'-CCCCTGGCTTTGTGACATTT-3'	0,5	
	зонд 5'-FAM-CGCTGAGACGGCCCCACAGCG-BHQ1-3'	0,5	
rs222747	прямой 5'-GCCGACAACACGAAGTTT-3'	0,5	67/61
	обратный 5'-GCCTGAGCCGAAGCCCCCT-3'	0,02	
	зонд 5'-FAM-CTCGCCCCAGCATCAGAAG-CGAG-BHQ1-3'	0,5	
rs8065080	прямой 5'-ATGATCCTGAGAGACCTGTGCCGTTTC-3'	0,02	65/64
	обратный 5'-TGCCTACCCAGTGCCTTC-3'	0,5	
	зонд 5'-FAM-CCGCTACATCGTCTTCTTGCGG-BHQ1-3'	0,5	

Результаты исследования и их обсуждение

Частоты генотипов для всех исследованных ОНП находились в равновесии Харди-Вайнберга. Значимые взаимосвязи с прогрессирующей бронхиальной обструкцией были обнаружены только для ОНП rs460716 в общей и сверхдоминантной моделях наследования. В последнем случае гетерозиготный генотип являлся фактором риска, а носительство гомозиготных генотипов имело протективный эффект (табл. 4). Ассоциация

оставалась значимой после коррекции на пол, возраст, индекс курения и исходное значение ОФВ₁ (отношение шансов 3,2; 95%ДИ [1,32; 7,57], p=0,009). Снижение ОФВ₁ было в большей степени выражено среди больных, имевших генотип СТ по сравнению с носителями гомозиготных генотипов (-120 [-325; -10] мл/год против -10 [-170; 40] мл/год, p=0,01). Несмотря на связь с прогрессированием ХОБЛ, ОНП rs460716 не оказывал влияния на частоту обострений заболевания.

Таблица 4

Ассоциация ОНП rs460716 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	СС	22 (46,8)	36 (64,3)	0,016
	СТ	23 (48,9)	13 (23,2)	
	ТТ	2 (4,3)	7 (12,5)	
Доминантная	СС	22 (46,8)	36 (64,3)	0,07
	СТ+ТТ	25 (53,2)	20 (35,7)	
Сверхдоминантная	СТ	23 (48,9)	13 (23,2)	0,006
	СС+ТТ	24 (51,1)	43 (76,8)	

Канал TRPV1 широко экспрессирован в респираторном тракте, в том числе на нервных окончаниях, эпителиальных клетках, лейкоцитах, гладкомышечных клетках. Помимо пылевых частиц и компонентов сига-

ретного дыма, данный канал активируется повышением температуры >42°C, низким значением pH, активными формами кислорода. В условиях патологии, дополнительная сенсibilизация TRPV1 происходит за

счет действия фактора роста нервов, брадикинина, простагландинов и лигандов различных рецепторов, активируемых протеазами (PAR), таких как тромбин, триптаза тучных клеток или калликреин [11]. Важными агонистами TRPV1 являются эндованиллоиды – анандамид и родственные соединения (ненасыщенные длинноцепочечные N-ацилэтаноламины), ненасыщенные длинноцепочечные N-ацилдофамины и некоторые липоксигеназные метаболиты арахидоновой кислоты (12-(S)- и 15-(S)-гидропероксиэйкозатетраеновые кислоты, лейкотриен B₄) [12].

В настоящем исследовании мы впервые показали эффект ОНП rs460716 гена *TRPV1* на прогрессирование ХОБЛ. Данный ОНП расположен в 5'-нетранслируемом регионе гена и, вероятно, оказывает влияние на его экспрессию. Гетерозиготное носительство по rs460716 чаще отмечалось у больных ХОБЛ с прогрессирующей бронхиальной обструкцией. Ассоциация в наибольшей степени проявлялась в сверхдоминантной модели наследования, что, хотя и не является типичным, встречается в некоторых случаях. Например, M.Xiong et al. также обнаружили протективный эффект гетерозиготного генотипа по ОНП rs4790521 гена *TRPV1* в отношении развития легочной гипертензии при ХОБЛ [10]. Учитывая такие патологические эффекты TRPV1 в дыхательных путях, как снижение частоты биения ресничек на цилиарных клетках, а также увеличение проницаемости эпителиального барьера [13], логично предположить, что прогрессирование ХОБЛ должно сочетаться с более высокой экспрессией канала у гетерозигот. Действительно, данные N.Okamoto et al. не поддерживают данную гипотезу, поскольку в проведенном исследовании повышенная чувствительность к высокой температуре, напротив, была выявлена у лиц с генотипом СТ по rs460716 [14]. Тем не менее, эффекта rs460716 на чувствительность к капсаицину не было обнаружено, что ставит под сомнение возможность сделать надежные выводы о функциональной значимости данного ОНП. Кроме того, авторы выявили повышенную чувствительность

к капсаицину для GG (V585V) генотипа по ОНП rs8065080, несмотря на то, что ранее для 585V варианта было описано 20-30% снижение функциональной активности [15]. На фоне выявленных противоречий необходима дальнейшая характеристика молекулярных механизмов, опосредующих возможное влияние rs460716 на экспрессию и чувствительность TRPV1, а также верификация взаимосвязи данного ОНП с прогрессированием ХОБЛ на выборках большей численности.

Выводы

Проведенное исследование позволило впервые установить эффект ОНП rs460716 гена *TRPV1* на формирование прогрессирующей бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ. Носительство гетерозиготного генотипа СТ чаще отмечалось среди лиц с прогрессирующим снижением ОФВ₁, в то время как гомозиготные генотипы СС и ТТ были ассоциированы со стабильным фенотипом ХОБЛ. Учитывая доказанный блокирующий эффект ряда ингаляционных м-холинолитиков (тиотропий, ипратропий), активно применяемых для терапии ХОБЛ, в отношении TRPV1 [16], изучение новых функциональных генетических вариантов открывает дополнительные возможности для персонализированного назначения препаратов данного класса с целью достижения максимального терапевтического воздействия и улучшения прогноза у больных с быстрыми темпами утраты вентиляционной функции легких.

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. Lee H.W., Lee J.K., Lee M.G., Shin K.C., Ra S.W., Kim T.H., Hwang Y.I., Jung K.S., Yoo K.H., Kim D.K. Risk Factors of Rapid FEV1 Decline in a Real-World Chronic Obstructive Pulmonary Disease Cohort // *Respiration*. 2022. Vol.101, Iss.12. P.1078–1087. <https://doi.org/10.1159/000525871>
2. Wang J.M., Labaki W.W., Murray S., Martinez F.J., Curtis J.L., Hoffman E.A., Ram S., Bell A.J., Galban C.J., Han M.K., Hatt C. Machine learning for screening of at-risk, mild and moderate COPD patients at risk of FEV1 decline: results from COPDGene and SPIROMICS // *Front. Physiol.* 2023. Vol.14. Article number: 1144192. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1144192>
3. DiLillo K.M., Norman K.C., Freeman C.M., Christenson S.A., Alexis N.E., Anderson W.H., Barjaktarevic I.Z., Barr R.G., Comellas A.P., Bleecker E.R., Boucher R.C., Couper D.J., Criner G.J., Doerschuk C.M., Wells J.M., Han M.K., Hoffman E.A., Hansel N.N., Hastie A.T., Kaner R.J., Krishnan J.A., Labaki W.W., Martinez F.J., Meyers D.A., O'Neal W.K., Ortega V.E., Paine R. 3rd, Peters S.P., Woodruff P.G., Cooper C.B., Bowler R.P., Curtis J.L., Arnold K.B.; SPIROMICS investigators. A blood and bronchoalveolar lavage protein signature of rapid FEV1 decline in smoking-associated COPD // *Sci. Rep.* 2023. Vol.13, Iss.1. Article number: 8228. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32216-0>
4. 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. EDN: RZQNPG. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-86-15-23>

5. Dumitrache M.D., Jieanu A.S., Scheau C., Badarau I.A., Popescu G.D.A., Caruntu A., Costache D.O., Costache R.S., Constantin C., Neagu M., Caruntu C. Comparative effects of capsaicin in chronic obstructive pulmonary disease and asthma (Review) // *Exp. Ther. Med.* 2021. Vol.22, Iss.3. Article number: 917. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10349>

6. Lian Z., Qi H., Liu X., Zhang Y., Xu R., Yang X., Zeng Y., Li J. Ambient ozone, and urban PM_{2.5} co-exposure, aggravate allergic asthma via transient receptor potential vanilloid 1-mediated neurogenic inflammation // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2022. Vol.243. Article number: 114000. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.114000>

7. Terada K., Muro S., Ohara T., Haruna A., Marumo S., Kudo M., Ogawa E., Hoshino Y., Hirai T., Niimi A., Mishima M. Cough-reflex sensitivity to inhaled capsaicin in COPD associated with increased exacerbation frequency // *Respirology*. 2009. Vol.14, Iss.8. P.1151–1155. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2009.01620.x>

8. 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>

9. Kanemitsu Y., Kurokawa R., Akamatsu T., Fukumitsu K., Fukuda S., Ito Y., Takeda N., Nishiyama H., Ito K., Tajiri T., Mori Y., Uemura T., Ohkubo H., Takemura M., Maeno K., Oguri T., Shirai T., Niimi A. Decreased capsaicin cough reflex sensitivity predicts hospitalisation due to COPD // *BMJ Open Respir. Res.* 2023. Vol.10, Iss.1. Article number: e001283. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2022-001283>

10. 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>

11. Li T., Wang G., Hui V.C.C., Saad D., de Sousa Valente J., La Montanara P., Nagy I. TRPV1 feed-forward sensitisation depends on COX2 upregulation in primary sensory neurons // *Sci. Rep.* 2021. Vol.11, Iss.1. Article number: 3514. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82829-6>

12. Starowicz K., Nigam S., Di Marzo V. Biochemistry and pharmacology of endovanilloids // *Pharmacol. Ther.* 2007. Vol.114, Iss.1. P.13–33. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.01.005>

13. Toy H.I., Yildiz A.B., Tasdemir Kahraman D., Ilhan S., Dikensoy O., Bayram H. Capsaicin suppresses ciliary function, while inducing permeability in bronchial epithelial cell cultures of COPD patients // *Front. Pharmacol.* 2022. Vol.13. Article number: 996046. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.996046>

14. Okamoto N., Okumura M., Tadokoro O., Sogawa N., Tomida M., Kondo E. Effect of single-nucleotide polymorphisms in TRPV1 on burning pain and capsaicin sensitivity in Japanese adults // *Mol. Pain*. 2018. Vol.14. Article number: 1744806918804439. <https://doi.org/10.1177/1744806918804439>

15. Cantero-Recasens G., Gonzalez J.R., Fandos C., Duran-Tauleria E., Smit L.A., Kauffmann F., Antó J.M., Valverde M.A. Loss of function of transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) genetic variant is associated with lower risk of active childhood asthma // *J. Biol. Chem.* 2010. Vol.285, Iss.36. P.27532–27535. <https://doi.org/10.1074/jbc.C110.159491>

16. 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>

REFERENCES

1. Lee H.W., Lee J.K., Lee M.G., Shin K.C., Ra S.W., Kim T.H., Hwang Y.I., Jung K.S., Yoo K.H., Kim D.K. Risk Factors of Rapid FEV1 Decline in a Real-World Chronic Obstructive Pulmonary Disease Cohort. *Respiration* 2022; 101(12):1078–1087. <https://doi.org/10.1159/000525871>

2. Wang J.M., Labaki W.W., Murray S., Martinez F.J., Curtis J.L., Hoffman E.A., Ram S., Bell A.J., Galban C.J., Han M.K., Hatt C. Machine learning for screening of at-risk, mild and moderate COPD patients at risk of FEV1 decline: results from COPDGene and SPIROMICS. *Front. Physiol.* 2023; 14:1144192. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1144192>

3. DiLillo K.M., Norman K.C., Freeman C.M., Christenson S.A., Alexis N.E., Anderson W.H., Barjaktarevic I.Z., Barr R.G., Comellas A.P., Bleecker E.R., Boucher R.C., Couper D.J., Criner G.J., Doerschuk C.M., Wells J.M., Han M.K., Hoffman E.A., Hansel N.N., Hastie A.T., Kaner R.J., Krishnan J.A., Labaki W.W., Martinez F.J., Meyers D.A., O'Neal W.K., Ortega V.E., Paine R. 3rd, Peters S.P., Woodruff P.G., Cooper C.B., Bowler R.P., Curtis J.L., Arnold K.B.; SPIROMICS investigators. A blood and bronchoalveolar lavage protein signature of rapid FEV1 decline in smoking-associated COPD. *Sci. Rep.* 2023; 13(1):8228. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32216-0>

4. 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]. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (86):15–23 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-86-15-23>

5. Dumitrache M.D., Jieanu A.S., Scheau C., Badarau I.A., Popescu G.D.A., Caruntu A., Costache D.O., Costache

- R.S., Constantin C., Neagu M., Caruntu C. Comparative effects of capsaicin in chronic obstructive pulmonary disease and asthma (Review). *Exp. Ther. Med.* 2021; 22(3):917. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10349>
6. Lian Z., Qi H., Liu X., Zhang Y., Xu R., Yang X., Zeng Y., Li J. Ambient ozone, and urban PM2.5 co-exposure, aggravate allergic asthma via transient receptor potential vanilloid 1-mediated neurogenic inflammation. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2022; 243:114000. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.114000>
7. Terada K., Muro S., Ohara T., Haruna A., Marumo S., Kudo M., Ogawa E., Hoshino Y., Hirai T., Niimi A., Mishima M. Cough-reflex sensitivity to inhaled capsaicin in COPD associated with increased exacerbation frequency. *Respirology* 2009; 14(8):1151–1155. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2009.01620.x>
8. 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>
9. Kanemitsu Y., Kurokawa R., Akamatsu T., Fukumitsu K., Fukuda S., Ito Y., Takeda N., Nishiyama H., Ito K., Tajiri T., Mori Y., Uemura T., Ohkubo H., Takemura M., Maeno K., Oguri T., Shirai T., Niimi A. Decreased capsaicin cough reflex sensitivity predicts hospitalisation due to COPD. *BMJ Open Respir. Res.* 2023; 10(1):e001283. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2022-001283>
10. 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>
11. Li T., Wang G., Hui V.C.C., Saad D., de Sousa Valente J., La Montanara P., Nagy I. TRPV1 feed-forward sensitisation depends on COX2 upregulation in primary sensory neurons. *Sci. Rep.* 2021; 11(1):3514. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82829-6>
12. Starowicz K., Nigam S., Di Marzo V. Biochemistry and pharmacology of endovanilloids. *Pharmacol. Ther.* 2007; 114(1):13–33. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.01.005>
13. Toy H.I., Yildiz A.B., Tasdemir Kahraman D., Ilhan S., Dikensoy O., Bayram H. Capsaicin suppresses ciliary function, while inducing permeability in bronchial epithelial cell cultures of COPD patients. *Front. Pharmacol.* 2022; 13:996046. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.996046>
14. Okamoto N., Okumura M., Tadokoro O., Sogawa N., Tomida M., Kondo E. Effect of single-nucleotide polymorphisms in TRPV1 on burning pain and capsaicin sensitivity in Japanese adults. *Mol. Pain* 2018; 14:1744806918804439. <https://doi.org/10.1177/1744806918804439>
15. Cantero-Recasens G., Gonzalez J.R., Fandos C., Duran-Tauleria E., Smit L.A., Kauffmann F., Antó J.M., Valverde M.A. Loss of function of transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) genetic variant is associated with lower risk of active childhood asthma. *J. Biol. Chem.* 2010; 285(36):27532–27535. <https://doi.org/10.1074/jbc.C110.159491>
16. 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>

Информация об авторах:

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

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

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

Ивана Юрьевна Сугайло, 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: ivanka_888@mail.ru

Author information:

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

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

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

Ivana Yu. Sugaylo, PhD (Med.), 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

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

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

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

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

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 10.07.2023
Принята к печати 25.07.2023*

*Received July 10, 2023
Accepted July 25, 2023*
