

УДК [(615.322:582.622.2)519.653:612.112.95]616.24-008.811.6-036.12(001.5)

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-25-37

ЭФФЕКТ КАПСАИЦИНА НА ДИФФЕРЕНЦИРОВКУ МОНОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

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

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Известно, что моноциты и дифференцирующиеся из них макрофаги играют важную роль в развитии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Ранее мы установили, что каналы TRPV1, чувствительные к сигаретному дыму, имеют более высокую экспрессию на моноцитах и макрофагах больных ХОБЛ. **Цель.** Исследовать влияние хронической активации TRPV1 на дифференцировку моноцитов в макрофаги *in vitro*. **Материалы и методы.** В исследование были включены 11 больных ХОБЛ и 7 здоровых некуривших добровольцев (контроль). Моноциты получали из мононуклеаров периферической крови методом адгезии к пластику. Культивирование клеток производили на протяжении 10 дней в присутствии гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) либо GM-CSF и агониста TRPV1 капсаицина. На 11 день выполняли стимуляцию клеток липополисахаридами (LPS). Экспрессию генов факторов транскрипции *STAT1*, *STAT6*, *IRF3*, *JUN*, *MAF*, *RELA*, цитокинов *IL1B*, *IL6*, *IL8* и трех референсных генов *B2M*, *RACK1* и *HPRT1* оценивали методом количественной ПЦР с обратной транскрипцией. **Результаты.** Исходно в макрофагах больных ХОБЛ, дифференцированных в присутствии GM-CSF, была увеличена экспрессия *STAT1* (в 2,98 раз, $p=0,03$) и *JUN* (в 1,6 раз, $p=0,02$). Стимуляция LPS сопровождалась апрегуляцией *IRF3* (в 4,3 раза, $p=0,04$), *RELA* (в 1,3 раза, $p=0,05$) и генов интерлейкинов. На фоне действия LPS макрофаги ХОБЛ отличались более высокой экспрессией *IRF3* – в 3,2 раза по сравнению с контролем ($p=0,05$). Капсаицин также вызывал апрегуляцию *IRF3* в клетках больных ХОБЛ в 3,2 раза выше, чем в контрольной группе ($p=0,03$). Дифференцировка с капсаицином сенсibilizировала макрофаги к действию LPS. При этом экспрессия *JUN* увеличивалась как в культуре клеток ХОБЛ (в 1,8 раза, $p=0,01$), так и в контрольной группе (в 2,2 раза, $p=0,02$), по сравнению с дифференцировкой только с GM-CSF. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют, что в исходном состоянии для макрофагов больных ХОБЛ в большей степени характерна провоспалительная M1 поляризация. Действие LPS, вероятно, приводит к дополнительному сдвигу поляризации в сторону M2b фенотипа по сравнению с контролем, на что указывает увеличение уровня транскриптов *IRF3*. Капсаицин также способствует M2b поляризации макрофагов ХОБЛ и может усиливать воспалительную реакцию клеток на LPS.

Ключевые слова: ХОБЛ, моноциты, макрофаги, капсаицин, TRPV1, экспрессия, факторы транскрипции.

EFFECT OF CAPSAICIN ON MONOCYTE DIFFERENTIATION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

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

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

SUMMARY. Introduction. It is known that monocytes and derived macrophages play an important role in the development of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Previously, we found that cigarette smoke-sensitive TRPV1 channels have higher expression on monocytes and macrophages of COPD patients. Aim. To investigate the effect of

Контактная информация

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

Correspondence should be addressed to

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

Для цитирования:

Наумов Д.Е., Гассан Д.А., Котова О.О., Шелудько Е.Г., Горчакова Я.Г., Мальцева Т.А. Эффект капсаицина на дифференцировку моноцитов у больных хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.93. С.25–37. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-25-37

For citation:

Naumov D.E., Gassan D.A., Kotova O.O., Sheludko E.G., Gorchakova Y.G., Maltseva T.A. Effect of capsaicin on monocyte differentiation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (93):25–37 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-25-37

chronic TRPV1 activation on the differentiation of monocytes into macrophages *in vitro*. **Materials and methods.** The study included 11 patients with COPD and 7 healthy non-smoking volunteers (control). Monocytes were obtained from peripheral blood mononuclear cells by plastic adhesion. Cells were cultured for 10 days in the presence of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) or GM-CSF and the TRPV1 agonist capsaicin. On the 11th day, the cells were stimulated with lipopolysaccharides (LPS). Expression of the genes encoding the transcription factors *STAT1*, *STAT6*, *IRF3*, *JUN*, *MAF*, *RELA*, cytokines *IL1B*, *IL6*, *IL8*, and three reference genes *B2M*, *RACK1* and *HPRT1* was assessed by quantitative PCR with reverse transcription. **Results.** Initially, macrophages of COPD patients differentiated in the presence of GM-CSF had higher expression of *STAT1* (2.98-fold, $p=0.03$) and *JUN* (1.6-fold, $p=0.02$). LPS stimulation was accompanied by upregulation of *IRF3* (4.3-fold, $p=0.04$), *RELA* (1.3-fold, $p=0.05$) and interleukin genes. Under the action of LPS COPD macrophages had 3.2-fold higher expression of *IRF3* as compared to the control ($p=0.05$). Capsaicin also caused upregulation of *IRF3* in cells from COPD patients, thus the expression of this factor became 3.2-fold higher than in the control group ($p=0.03$). Differentiation with capsaicin sensitized macrophages to LPS. Under these conditions *JUN* expression increased both in COPD patients (1.8-fold, $p=0.01$) and in the control group (2.2-fold, $p=0.02$) as compared with cells differentiated with GM-CSF alone. **Conclusion.** The obtained results indicate that in resting state macrophages from COPD patients are mostly characterized by a proinflammatory M1 polarization. LPS probably leads to an additional polarization towards M2b phenotype, when compared with the control, as indicated by an increase in the level of *IRF3* transcripts. Capsaicin also promotes M2b polarization of COPD macrophages and may enhance the inflammatory response of cells to LPS.

Key words: COPD, monocytes, macrophages, capsaicin, TRPV1, expression, transcription factors.

Макрофаги традиционно считаются ключевыми клетками, координирующими воспалительную реакцию при различных заболеваниях. Установлено, что при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) отмечается нарастание числа альвеолярных макрофагов, прежде всего, за счет их дифференцировки из моноцитов и повышения выживаемости данных клеток. Однако патологические нарушения в легких больных ХОБЛ обусловлены не только увеличением числа макрофагов, но и изменением их нормального фенотипа. Известно, что в условиях патологии макрофаги продуцируют большое количество провоспалительных медиаторов, в том числе, являющихся факторами хемотаксиса для других лейкоцитов, а также активных форм кислорода и азота, что усиливает оксидативный и нитрозативный стресс и сопровождается повреждением ДНК и белков [1]. Вместе с этим, наблюдаемая воспалительная реакция не носит защитный характер и не способствует элиминации патогенов ввиду сниженной подвижности макрофагов, уменьшения экспрессии ими молекул главного комплекса гистосовместимости, отвечающих за презентацию антигенов, угнетения фагоцитарной способности и дисфункции митохондрий [2].

Курение является одной из важнейших причин развития ХОБЛ. Экспериментальная экспозиция с сигаретным дымом индуцирует воспаление в легких с нарастанием числа нейтрофилов и макрофагов, образующихся из классических моноцитов. При этом, как было установлено, данные макрофаги играют принципиальную роль в формировании воспалительного ответа на сигаретный дым и характеризуются генными сигнатурами, ассоциированными с ремоделированием легочной ткани [3]. Ранее, изучая рецепторы семейства TRP, чувствительные к компонентам сигаретного дыма, мы заметили, что экспрессия TRPV1 увеличена как на моноцитах, так и на макрофагах у больных

ХОБЛ [4, 5].

Существующие исследования роли каналов TRPV1 на моноцитах и макрофагах немногочисленны. Установлено, что в невысоких концентрациях, агонист TRPV1 капсаицин повышал метаболическую активность и выживаемость линии моноцитов THP-1, а также увеличивал продукцию интерлейкина (IL)-6 и фактора некроза опухоли (TNF)- α под действием липополисахаридов (LPS), но снижал экспрессию IL-1 β , TNF- α , моноцитарного хемоаттрактантного белка (MCP)-1 и IL-6 при действии фитогемагглютина [6]. В макрофагах капсаицин снижал проявления остеоартрита, ингибируя M1 поляризацию клеток [7]. Аналогичные результаты были получены при изучении роли капсаицина при периодонтите. Активация TRPV1 сопровождалась снижением продукции клетками TNF- α , IL-6 и активных форм кислорода при стимуляции LPS [8]. Работа Vasek D. et al. также указывает на противовоспалительный эффект капсаицина в макрофагах линии J774, свидетельствуя, что стимуляция TRPV1 способствует поляризации клеток в M2b фенотип [9].

Как видно из приведенных данных, ни одна из работ не рассматривала влияние TRPV1 на процесс дифференцировки моноцитов в макрофаги. Кроме того, эффекты активации TRPV1 оценивали в основном по продукции цитокинов и экспрессии некоторых мембранных белков. Таким образом, цель настоящего исследования состояла в оценке влияния активности канала TRPV1 на дифференцировку моноцитов с дальнейшей характеристикой полученных макрофагов по экспрессии ряда факторов транскрипции, обычно ассоциируемых с M1 или M2 фенотипом клеток.

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 Министерства здравоохранения российской Федерации №200н от 01.04.2016. Все лица подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным локальным комитетом по биомедицинской этике.

В исследование было включено 11 мужчин больных ХОБЛ со средним возрастом $63,9 \pm 2,90$ лет, из них 4 – со средней тяжестью заболевания, 5 и 2 – с тяжелым и крайне тяжелым ХОБЛ, соответственно, и 7 здоровых добровольцев мужского пола со средним возрастом $53,9 \pm 3,11$ лет (контрольная группа). Все больные ХОБЛ, включенные в исследование, были курильщиками с индексом курения 40,0 (26,0; 40,0) пачка-лет, в то время как лица контрольной группы никогда не курили.

Венозную кровь собирали в пробирки с антикоагулянтом (ЭДТА) и центрифугировали в течение 15 мин. при 1000g для получения лейкоцитов. Лейкоциты отбирали пастеровской пипеткой и переносили в новую пробирку. К отобраным клеткам добавляли фосфатно-солевой буфер (ФСБ) до конечного объема 9 мл и перемешивали. В новой пробирке объемом 15 мл полученную суспензию медленно наслаивали на 3 мл фиколла с плотностью 1,077 г/мл (Биолот, Россия) и затем центрифугировали при 400g в течение 40 мин. при температуре 23°C. В стерильную коническую пробирку объемом 15 мл отбирали мононуклеары периферической крови. Для удаления тромбоцитов полученные клетки трижды отмывали, добавляя стерильный ФСБ до полного объема пробирки, и осажда центрифугированием при 150g 10 мин. После третьей отмывки супернатант декантировали и ресуспендировали осадок в 1 мл среды RPMI-1640 (Corning, США).

Клетки рассеивали в лунки 12-луночных планшетов в среде RPMI-1640, содержащей 10% телячьей сыворотки, 1% пенициллина/стрептомицина и 50 нг/мл гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF). Кроме этого, в часть лунок при засеве добавляли 50 мкМ агониста TRPV1 – капсаицина или 10 мкМ антагониста TRPV1 – AMG-9810 (далее AMG). Дождавшись прикрепления моноцитов к пластику, через 2 часа клетки в лунках отмывали и добавляли среду как при первичном посеве, в том числе агонист или антагонист TRPV1. В данных условиях моноциты культивировали в течение 10 дней, производя замену среды через день. К 11 дню дифференцировавшимся макрофагам проводили замену среды, однако более не добавляли капсаицин или AMG. Вместо этого в часть лунок вносили LPS *E. coli* O55:B5 в концентрации 100 нг/мл и выдерживали клетки в течение 24 часов. После завершения инкубации с LPS макрофаги открепляли 0,3% раствором коллагеназы (Биолот, Россия), добавляли буфер для лизиса

LB (Биолабмикс, Россия) и замораживали при -80°C для последующего выделения РНК.

Выделение РНК выполняли модифицированными наборами RUpPlus с использованием центрифужных колонок (Биолабмикс, Россия) согласно инструкции производителя. В процессе выделения образцы обрабатывали ДНКазой, не содержащей РНКаз (Magen, КНР). Полученную РНК подвергали обратной транскрипции наборами RNAscribe RT (Биолабмикс, Россия) согласно протоколу, рекомендуемому производителем.

Экспрессию генов транскрипционных факторов *STAT1*, *STAT6*, *IRF3*, *JUN*, *MAF*, *RELA*, цитокинов *IL1B*, *IL6*, *IL8*, и трех референсных генов *B2M*, *RACK1* и *HPRT1* оценивали с помощью количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в присутствии интеркалирующего красителя EvaGreen (Синтол, Россия). Реакции для каждого образца выполняли в тройных повторах на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad, США). Смесь для ПЦР включала в себя: кДНК-матрица 100 нг; 1x ПЦР-буфер, содержащий EvaGreen, MgCl₂ – 2,5 mM (*B2M* – 2,0 mM), dNTP – 0,25 mM, праймеры – по 0,2 мкМ каждого, Hot Start Taq-полимераза, ингибированная антителами – 1 ЕД, вода – до 25 мкл. Амплификацию проводили в режиме: предварительная денатурация – 96°C/1,5 мин.; 45 циклов – денатурация 96°C/5 сек.; отжиг при температуре, специфичной для каждого гена, в течение 10 сек.; элонгация 72°C/10 сек.; финальная элонгация – 72°C/1 мин. Последовательности праймеров и температура отжига для каждого гена приведены в таблице 1.

Для анализа экспрессии использовали программное обеспечение REST 2009 V2.0.13 (Qiagen GmbH, Германия). Кратность различий экспрессии получали, рассчитывая показатель $2^{-\Delta\Delta Ct}$. В качестве критического уровня значимости (p) принимали значение 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Мы заметили стимулирование пролиферации макрофагов капсаицином, особенно в культуре клеток контрольной группы, которые умеренно реагировали на GM-CSF. При этом долгосрочное ингибирование базальной активности TRPV1 антагонистом AMG, напротив, негативно отражалось на пролиферации и жизнеспособности макрофагов, вследствие чего к окончанию срока дифференцировки число клеток в лунках с AMG было существенно снижено. По данной причине, учитывая высокую вероятность неспецифических изменений, происходящих на фоне апоптоза, экспрессию генов на фоне блокирования TRPV1 не анализировали.

В исходном состоянии макрофаги больных ХОБЛ, дифференцированные с GM-CSF, отличались от макрофагов лиц контрольной группы повышенной экспрессией *STAT1* и *JUN* (табл. 2). Кроме этого, макрофаги больных ХОБЛ экспрессировали в 4 раза больше *IRF3*, однако различия не достигали статисти-

ческой значимости. Интересно, что, несмотря на отсутствие достоверных различий в экспрессии генов про-

воспалительных цитокинов, уровни их экспрессии были снижены у лиц с ХОБЛ.

Таблица 1

Последовательности праймеров и температура отжига, используемые в количественной ПЦР для оценки экспрессии генов

Ген	Нуклеотидная последовательность праймеров	Температура отжига, °C
<i>STAT1</i>	прямой 5'-GTGGCGGAACCCAGGAATCT-3' обратный 5'-GAGGGAGCAGGTGTTTTTAATGAGT-3'	64
<i>STAT6</i>	прямой 5'-ATCAAGATGACCGTGGAAAGGGAC-3' обратный 5'-AACACGTTGACTGATTCTTCTGGGGA-3'	65
<i>IRF3</i>	прямой 5'-GGAACCCCAAAGCCACGGAT-3' обратный 5'-GGTTGAGGGCAGAGCGGAAAT-3'	65
<i>JUN</i>	прямой 5'-CCTCAGACAGTGCCCGAGATG-3' обратный 5'-GCTGTGCCACCTGTTCCCT-3'	65
<i>MAF</i>	прямой 5'-AAGGAGAAATACGAGAAGTTGGTGAG-3' обратный 5'-GGTAAGTACACGATGCTGGGG-3'	62
<i>RELA</i>	прямой 5'-TTTCTCATCCCATCTTTGACAATC-3' обратный 5'-AATACACCTCAATGTCCTCTTTCT-3'	60
<i>IL1B</i>	прямой 5'-TGAAATGATGGCTTATTACAGTGG-3' обратный 5'-TGTAGTGGTGGTCCGGAGA-3'	60
<i>IL6</i>	прямой 5'-CCTCACCTCTTCAGAACGA-3' обратный 5'-CACCAGGCAAGTCTCCTCAT-3'	62
<i>IL8</i>	прямой 5'-CATACTCCAACCTTTCCACCCC-3' обратный 5'-ATTCTCAGCCCTCTTCAAAAACCTTCTC-3'	63
<i>B2M</i>	прямой 5'-CCGTGTGAACCATGTGACTTTGT-3' обратный 5'-TGCGGCATCTTCAAACCTCC-3'	62
<i>RACK1</i>	прямой 5'-CCATACCAAGGATGTGCTGAGTGT-3' обратный 5'-GACGATGATAGGGTTGCTGCTGTT-3'	65
<i>HPRT1</i>	прямой 5'-CCCTGGCGTCGTGATTAAGT-3' обратный 5'-ACCCTTCCAAATCCTCAGCATA-3'	62

Таблица 2

Различие экспрессии генов в макрофагах, дифференцированных с GM-CSF, у больных ХОБЛ по сравнению с клетками лиц контрольной группы

Ген	$2^{-\Delta\Delta Ct}$	Значимость (p)
<i>STAT1</i>	2,98	0,034
<i>STAT6</i>	1,534	0,21
<i>IRF3</i>	4,162	0,252
<i>JUN</i>	1,606	0,022
<i>MAF</i>	1,306	0,427
<i>RELA</i>	1,169	0,184
<i>IL1B</i>	0,774	0,779
<i>IL6</i>	0,589	0,523
<i>IL8</i>	0,775	0,681

Клетки лиц контрольной группы и больных ХОБЛ реагировали на стимуляцию LPS приблизительно одинаково – отмечалась апрегуляция *IRF3* и *RELA*, а также

тенденции к увеличению экспрессии генов интерлейкинов (табл. 3).

Таблица 3

Изменение экспрессии генов в макрофагах, дифференцированных с GM-CSF, в ответ на стимуляцию LPS у больных ХОБЛ и лиц контрольной группы

Ген	Группа контроля		Больные ХОБЛ	
	$2^{-\Delta\Delta Ct}$	p	$2^{-\Delta\Delta Ct}$	p
<i>STAT1</i>	1,291	0,774	1,088	0,809
<i>STAT6</i>	1,24	0,451	1,208	0,478
<i>IRF3</i>	5,69	0,215	4,322	0,037
<i>JUN</i>	1,403	0,212	1,284	0,119
<i>MAF</i>	0,778	0,358	0,711	0,18
<i>RELA</i>	1,506	0,161	1,323	0,05
<i>IL1B</i>	3,407	0,148	3,463	0,061
<i>IL6</i>	2,618	0,108	2,859	0,105
<i>IL8</i>	2,668	0,087	2,827	0,061

В итоге, после стимуляции LPS у больных ХОБЛ по сравнению с контрольной группой сохранялись тенденции к апрегуляции *STAT1*, *IRF3* и *JUN*. При этом значимость различий для *IRF3* возрастала, а для *STAT1*

и *JUN*, напротив, снижалась (табл. 4). Достоверные различия в экспрессии генов цитокинов на фоне действия LPS по-прежнему отсутствовали.

Таблица 4

Различия экспрессии генов в макрофагах, дифференцированных с GM-CSF, на фоне стимуляции LPS у больных ХОБЛ по сравнению с клетками лиц контрольной группы

Ген	$2^{-\Delta\Delta Ct}$	Значимость (p)
<i>STAT1</i>	2,512	0,088
<i>STAT6</i>	1,494	0,261
<i>IRF3</i>	3,162	0,053
<i>JUN</i>	1,47	0,127
<i>MAF</i>	1,193	0,578
<i>RELA</i>	1,027	0,92
<i>IL1B</i>	0,787	0,735
<i>IL6</i>	0,644	0,534
<i>IL8</i>	0,821	0,758

Дифференцировка макрофагов в присутствии капсаицина сопровождалась дополнительной апрегуляцией *IRF3*, как у больных, так и у лиц группы контроля, хотя тенденция к значимым изменениям отмечалась только при ХОБЛ (табл. 5).

По сравнению с контрольной группой в клетках,

дифференцированных в присутствии капсаицина, у больных ХОБЛ сохранялась апрегуляция *IRF3*, но утрачивались достоверные различия по генам *STAT1* и в особенности *JUN*, поскольку в ответ на капсаицин экспрессия данного гена возрастала в культуре контрольной группе, но не менялась при ХОБЛ (табл. 6).

Таблица 5

Изменение экспрессии генов в макрофагах, дифференцированных с GM-CSF в присутствии капсаицина, у больных ХОБЛ и лиц контрольной группы

Ген	Группа контроля		Больные ХОБЛ	
	$2^{-\Delta\Delta Ct}$	p	$2^{-\Delta\Delta Ct}$	p
<i>STAT1</i>	1,692	0,329	1,126	0,727
<i>STAT6</i>	0,961	0,931	1,075	0,793
<i>IRF3</i>	4,534	0,353	3,532	0,068
<i>JUN</i>	1,763	0,175	0,947	0,734
<i>MAF</i>	0,994	0,986	1,025	0,92
<i>RELA</i>	1,045	0,767	1,012	0,923
<i>IL1B</i>	0,669	0,662	1,061	0,933
<i>IL6</i>	0,676	0,666	0,85	0,79
<i>IL8</i>	0,643	0,567	0,798	0,661

Таблица 6

Различия экспрессии генов в макрофагах, дифференцированных с GM-CSF в присутствии капсаицина, у больных ХОБЛ по сравнению с клетками лиц контрольной группы

Ген	$2^{-\Delta\Delta Ct}$	Значимость (p)
<i>STAT1</i>	1,983	0,178
<i>STAT6</i>	1,714	0,115
<i>IRF3</i>	3,242	0,03
<i>JUN</i>	0,863	0,626
<i>MAF</i>	1,347	0,354
<i>RELA</i>	1,132	0,477
<i>IL1B</i>	1,226	0,824
<i>IL6</i>	0,74	0,732
<i>IL8</i>	0,961	0,953

Ключевым отличием в реакции макрофагов, дифференцированных в присутствии капсаицина, в ответ на LPS у больных ХОБЛ была даунрегуляция *IRF3*, тогда как в контрольной группе экспрессия данного гена возрастала. В части остальных генов в клетках больных ХОБЛ значимо увеличивалась экспрессия *JUN*, *RELA*, а также цитокинов *IL1B*, *IL6* и *IL8* (табл. 7).

В результате упомянутого снижения экспрессии *IRF3* в ответ на стимуляцию LPS клеток, дифференцированных в присутствии капсаицина, у больных ХОБЛ различия по данному гену с лицами из группы контроля пропадали. При этом *STAT1* оставался значимо апрегулируемым, а экспрессия цитокинов, несмотря

на отсутствие достоверных различий, становилась выше у больных ХОБЛ (табл. 8).

Анализируя как макрофаги, дифференцированные в присутствии капсаицина или без него, реагируют на LPS, мы отметили, что капсаицин потенцирует апрегуляцию *JUN* как у больных, так и у лиц контрольной группы, однако при этом вызывает даунрегуляцию *IRF3* у больных ХОБЛ (табл. 9). Также, несмотря на отсутствие статистической значимости, можно отметить, что макрофаги больных ХОБЛ, дифференцированные с капсаицином, отличались более выраженной транскрипцией генов провоспалительных цитокинов в ответ на LPS, в то время как у лиц группы контроля экспрессия данных генов становилась ниже.

Таблица 7

Изменение экспрессии генов в макрофагах, дифференцированных с GM-CSF в присутствии капсаицина, в ответ на стимуляцию LPS у больных ХОБЛ и лиц контрольной группы

Ген	Группа контроля		Больные ХОБЛ	
	$2^{-\Delta\Delta Ct}$	p	$2^{-\Delta\Delta Ct}$	p
<i>STAT1</i>	0,899	0,919	1,141	0,653
<i>STAT6</i>	1,666	0,27	1,433	0,155
<i>IRF3</i>	1,728	0,413	0,494	0,088
<i>JUN</i>	1,722	0,198	2,379	0,001
<i>MAF</i>	0,905	0,599	0,797	0,284
<i>RELA</i>	1,456	0,284	1,624	0,001
<i>IL1B</i>	2,688	0,266	4,876	0,009
<i>IL6</i>	2,106	0,372	5,38	0,011
<i>IL8</i>	2,051	0,375	3,996	0,012

Таблица 8

Различия экспрессии генов в макрофагах, дифференцированных с GM-CSF в присутствии капсаицина, на фоне стимуляции LPS у больных ХОБЛ по сравнению с клетками лиц контрольной группы

Ген	$2^{-\Delta\Delta Ct}$	Значимость (p)
<i>STAT1</i>	2,517	0,017
<i>STAT6</i>	1,475	0,293
<i>IRF3</i>	0,926	0,91
<i>JUN</i>	1,192	0,532
<i>MAF</i>	1,186	0,423
<i>RELA</i>	1,262	0,315
<i>IL1B</i>	2,225	0,242
<i>IL6</i>	1,892	0,385
<i>IL8</i>	1,872	0,315

Таблица 9

Изменение экспрессии генов в макрофагах контрольной группы и больных ХОБЛ, дифференцированных в присутствии капсаицина, по сравнению с клетками, культивирование которых проводили без капсаицина на фоне стимуляции LPS

Ген	Группа контроля		Больные ХОБЛ	
	$2^{-\Delta\Delta Ct}$	p	$2^{-\Delta\Delta Ct}$	p
<i>STAT1</i>	1,178	0,675	1,181	0,6
<i>STAT6</i>	1,292	0,561	1,275	0,351
<i>IRF3</i>	1,377	0,58	0,403	0,043
<i>JUN</i>	2,165	0,023	1,755	0,011
<i>MAF</i>	1,156	0,592	1,149	0,514
<i>RELA</i>	1,01	0,995	1,242	0,167
<i>IL1B</i>	0,528	0,282	1,494	0,451
<i>IL6</i>	0,544	0,265	1,599	0,393
<i>IL8</i>	0,495	0,276	1,128	0,811

Как упоминалось прежде, гипотеза настоящего исследования заключалась в патологическом влиянии каналов TRPV1 на дифференцировку моноцитов в макрофаги, с формированием клеток с увеличенным провоспалительным потенциалом, способствующих формированию хронического воспаления в респираторном тракте больных ХОБЛ. Основанием для данного предположения может служить увеличенная экспрессия TRPV1 при ХОБЛ [4, 5] и чувствительность данного канала к компонентам сигаретного дыма [10]. Тем не менее, даже у некурящих больных возможна активации TRPV1 эндогенными лигандами, среди которых отмечают различные производные полиненасыщенных жирных кислот (12-(S)-гидропероксидэйкозатетраеновая кислота, гепоксилины НХА3 и НХВ3, 20-гидроксидэйкозатetra- и пентаеновые кислоты, 22-гидроксидокозагексаеновая кислота, 9- и 13-гидроксиоксадекадиеновые кислоты и другие), эндоканнабиноиды (анадамид), N-ациламида (N-ацил-гамма-аминомасляная кислота и схожие по структуре соединения), N-ацилэтаноламины, N-ацил аминокислоты, окситоцин, глицерофосфолипиды [11]. К сожалению, влияние данных соединений не изучалось при ХОБЛ, по этой причине охарактеризовать их TRPV1-активирующий потенциал в условиях данной патологии затруднительно. С текущих позиций более вероятными эндогенными активаторами TRPV1 можно считать активные формы кислорода [12], генерация которых увеличена на фоне воспаления.

Мы провели сравнительный анализ экспрессии ряда генов, кодирующих факторы транскрипции или их субъединицы, регулирующие поляризацию клеток (*STAT1*, *STAT6*, *IRF3*, *JUN*, *MAF* и *RELA*). Известно, что *STAT1* – провоспалительный фактор, опосредующий M1 поляризацию макрофагов под действием интерферона (IFN)- γ с активацией транскрипции индуцибельной синтазы оксида азота (*NOS2*), *IL12* и других генов, тогда как *STAT6* – ключевой фактор транскрипции в M2a макрофагах, дифференцирующихся под влиянием IL-4 или IL-13 [13]. Активация *IRF3* может быть опосредована сигналингом toll-подобного рецептора (TLR) 3 и IFN- γ и сопровождаться увеличением экспрессии интерферон-стимулируемого гена (*ISG*) 49, IL-15, хемокинового лиганда, содержащий CXCL мотив 10 (CXCL-10), и интерферонов I типа – молекул, обеспечивающих противовирусный иммунитет [14, 15]. Данные о роли *IRF3* в поляризации макрофагов противоречивы, тем не менее, последние работы указывают на ключевую роль этого транскрипционного фактора в дифференцировке M2b макрофагов [16]. Ген *JUN* кодирует белок c-Jun, который в типичном случае образует гетеродимеры с белком c-Fos, формируя провоспалительный транскрипционный фактор AP-1, активация которого сопряжена с поляризацией макрофагов в M1 фенотип и продукцией TNF- α и IL-1 β [17]. Однако, в случае если c-Jun будет димеризоваться не с c-Fos, а с активирующим транскрипционным фактором

(ATF) 2, может быть индуцирован противовоспалительный ответ с дифференцировкой M2 клеток [18]. *MAF* – ген транскрипционного фактора c-Maf, играющего важную роль в стимуляции продукции IL-10 макрофагами и характерного для M2 фенотипа клеток [19], а *RELA* кодирует субъединицу p65 провоспалительного фактора транскрипции NF- κ B, который является одним из основных для M1 макрофагов [20].

Было обнаружено, что дифференцированные только в присутствии GM-CSF макрофаги больных ХОБЛ отличаются повышенной экспрессией *STAT1* и *JUN*, что соответствует представлениям о преобладании провоспалительного фенотипа клеток при данном заболевании. Несмотря на то, что нарастание *IRF3* в ответ на LPS происходит и у контрольной группы, его результирующая экспрессия на фоне стимуляции оказывалась выше при ХОБЛ, что может свидетельствовать о дополнительной M2b поляризации. Следует отметить, что M2b фенотип является «смешанным», поскольку секретирует как про-, так и противовоспалительные медиаторы, а его формирование рассматривается как неблагоприятный фактор, увеличивающий восприимчивость к инфекции и способствующий персистенции инфекционных агентов. Кроме того, M2b макрофаги не могут превращаться в M1 и тормозят дифференцировку соответствующего фенотипа [16].

Макрофаги больных ХОБЛ, дифференцированные в условиях хронической активации TRPV1, с одной стороны, характеризовались дополнительной апрегуляцией *IRF3*, а с другой – были более чувствительны к стимуляции LPS, что проявлялось более высокой экспрессией *JUN*, *RELA* и генов интерлейкинов. Остаются не вполне понятными причины снижения экспрессии *IRF3* в макрофагах, дифференцированных с капсаицином, у больных лиц, в ответ на стимуляцию LPS. Неизвестно, отмечается ли тот же самый феномен в первичных клетках, полученных из легких, или он является особенностью, характерной лишь для макрофагов, дифференцированных *in vitro*. Возможно, что к моменту стимуляции LPS экспрессия *IRF3* на макрофагах больных ХОБЛ оказывается максимальной, таким образом задействуются неизвестные компенсаторные механизмы, предотвращающие ее дальнейший рост. Подробнее рассматривая роль *IRF3* при ХОБЛ, можно отметить важность данного фактора для формирования эмфиземы. Мыши, нокаутные по *IRF3*, были защищены от формирования эмфиземы, а альвеолярные макрофаги, изолированные от этих мышей, демонстрировали сниженную экспрессию CXCL-10 и MIP-1 α . При этом сигаретный дым снижал экспрессию TNF- α и MCP-1 в альвеолярных макрофагах как «диких», так и нокаутных животных [21].

Полученные результаты, свидетельствующие о M2b поляризации макрофагов под действием капсаицина, в наибольшей степени согласуются с данными Vasek D. et al. [9], несмотря на то, что использованные клетки и условия эксперимента заметно отличались. В то же

время, сенсibiliзирующий эффект капсаицина на стимуляцию LPS не находит подтверждений. Например, капсаицин *in vivo* изменял поляризацию микроглии в черной субстанции с M1 на M2 со снижением экспрессии NOS2 и IL-6, но увеличением уровня аргиназы 1 и CD206 [22]. В другом исследовании капсаицин увеличивал фагоцитоз, но снижал индуцированную LPS продукцию провоспалительных цитокинов и оксида азота перитонеальными макрофагами мышей, ингибируя сигналинг с участием NF- κ B [23]. Тем не менее, можно заметить, что перечисленные работы, выполненные с использованием клеток лабораторных животных, не предусматривали хронического воздействия капсаицина, а также исследовали эффект капсаицина на уже дифференцированных макрофагах, тогда как в своем исследовании мы использовали первичные человеческие моноциты с последующей дифференцировкой в макрофаги *in vitro*.

Ограничения данного исследования состоят, прежде всего, в невозможности гарантировать, что все индуцированные капсаицином изменения опосредованы активностью канала TRPV1. Несмотря на то, что капсаицин часто используется в качестве селективного агониста TRPV1, известны механизмы реализации его эффектов, не связанные с активностью катионного канала [24]. Для уточнения результатов может потребоваться эксперимент со стимуляцией альтернативными агонистами TRPV1, либо использование контрольных клеток с нокдауном соответствующего гена. Другим недостатком является то, что мы изучали экспрессию транскрипционных факторов лишь на уровне мРНК, в то время как на уровне белка она может отличаться. Кроме того, приниматься во внимание должен не только уровень экспрессии, но и активность соответствующего фактора, индикаторами которой могут служить ядерная локализация и фосфорилирование специфических аминокислотных остатков.

Заклучение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в исходном состоянии для макрофагов больных ХОБЛ в большей степени характерна провоспалительная M1

поляризация с увеличенной экспрессией *STAT1* и *JUN*. Действие LPS, вероятно, приводит к сдвигу поляризации в сторону M2b по сравнению с контролем, на что указывает увеличение уровня транскриптов *IRF3*. Действие капсаицина, предположительно, обусловленное активацией TRPV1, также сопровождается апрегуляцией *IRF3*, характерной для M2b макрофагов, и может усиливать ответ клеток на LPS.

Дальнейшие исследования могут быть направлены на уточнение экспрессии факторов транскрипции в моноцитах и альвеолярных макрофагах *in vivo*, с расширением их спектра (*IRF1*, *IRF4*, *IRF5*, *STAT3*) и оценкой внутриклеточного уровня соответствующих фосфорилированных форм белка. С целью верификации эффекта TRPV1 на поляризацию M2b макрофагов предпочтительно использовать дополнительные селективные агонисты канала и альтернативные маркеры для идентификации фенотипа клеток. Стоит заметить, что патофизиологическое значение M2b макрофагов при ХОБЛ не изучено, поэтому необходимы исследования, которые позволили бы провести корреляции между количеством M2b клеток в легких и различными клинико-функциональными особенностями заболевания. Наконец, интерес представляет анализ потенциальных эндогенных лигандов TRPV1 при ХОБЛ и другой хронической патологии респираторного тракта.

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 выполнено в рамках программы фундаментальных исследований Министерства науки и высшего образования РФ (FGWF-2022-0005)

Funding Sources

The study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation under the Program for Basic Research (FGWF-2022-0005)

ЛИТЕРАТУРА

1. Barnes P.J. Alveolar macrophages as orchestrators of COPD // COPD. 2004. Vol.1, Iss.1. P.59–70. <https://doi.org/10.1081/COPD-120028701>
2. Baßler K., Fujii W., Kapellos T.S., Dudkin E., Reusch N., Horne A., Reiz B., Luecken M.D., Osei-Sarpong C., Warnat-Herresthal S., Bonaguro L., Schulte-Schrepping J., Wagner A., Günther P., Pizarro C., Schreiber T., Knoll R., Holsten L., Kröger C., De Domenico E., Becker M., Händler K., Wohnhaas C.T., Baumgartner F., Köhler M., Theis H., Kraut M., Wadsworth M.H. 2nd, Hughes T.K., Ferreira H.J., Hinkley E., Kaltheuner I.H., Geyer M., Thiele C., Shalek A.K., Feißt A., Thomas D., Dickten H., Beyer M., Baum P., Yosef N., Aschenbrenner A.C., Ulas T., Hasenauer J., Theis F.J., Skowasch D., Schultze J.L. Alveolar macrophages in early stage COPD show functional deviations with properties of impaired immune activation // Front. Immunol. 2022. Vol.13. Article number:917232. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.917232>
3. Wohnhaas C.T., Baßler K., Watson C.K., Shen Y., Lepar G.G., Tilp C., Heinemann F., Kind D., Stierstorfer B., Delić D., Brunner T., Gantner F., Schultze J.L., Viollet C., Baum P. Monocyte-derived alveolar macrophages are key drivers of smoke-induced lung inflammation and tissue remodeling // Front. Immunol. 2024. Vol.15. Article number:1325090. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1325090>

4. Наумов Д.Е., Сугайло И.Ю., Котова О.О., Гассан Д.А., Горчакова Я.Г., Шелудько Е.Г. Экспрессия каналов с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP) на лейкоцитах периферической крови больных хронической обструктивной болезнью легких // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2023. Т.38, №4. С.125–132. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-659>
5. Наумов Д.Е., Сугайло И.Ю., Котова О.О., Гассан Д.А., Горчакова Я.Г., Мальцева Т.А. Сравнительная характеристика уровней экспрессии TRP каналов на макрофагах больных хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.85. С.37–46. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-85-37-46>
6. Kunde D.A., Yingchoncharoen J., Jurković S., Geraghty D.P. TRPV1 mediates capsaicin-stimulated metabolic activity but not cell death or inhibition of interleukin-1 β release in human THP-1 monocytes // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2018. Vol.360. P.9–17. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.09.025>
7. Lv Z., Xu X., Sun Z., Yang Y.X., Guo H., Li J., Sun K., Wu R., Xu J., Jiang Q., Ikegawa S., Shi D. TRPV1 alleviates osteoarthritis by inhibiting M1 macrophage polarization via Ca²⁺/CaMKII/Nrf2 signaling pathway // Cell Death Dis. 2021. Vol.12, Iss.6. Article number:504. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03792-8>
8. Li Y., Guo X., Zhan P., Huang S., Chen J., Zhou Y., Jiang W., Chen L., Lin Z. TRPV1 Regulates proinflammatory properties of M1 macrophages in periodontitis via NRF2 // Inflammation. 2024. <https://doi.org/10.1007/s10753-024-02024-3>
9. Vašek D., Fikarová N., Marková V.N., Honc O., Pacáková L., Porubská B., Somova V., Novotný J., Melkes B., Krušlová M. Lipopolysaccharide pretreatment increases the sensitivity of the TRPV1 channel and promotes an anti-inflammatory phenotype of capsaicin-activated macrophages // J. Inflamm. (Lond). 2024. Vol.21, Iss.1. Article number:17. <https://doi.org/10.1186/s12950-024-00391-0>
10. Wang M., Zhang Y., Xu M., Zhang H., Chen Y., Chung K.F., Adcock I.M., Li F. Roles of TRPA1 and TRPV1 in cigarette smoke-induced airway epithelial cell injury model // Free Radic. Biol. Med. 2019. Vol.134. P.229–238. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.004>
11. Benítez-Angeles M., Morales-Lázaro S.L., Juárez-González E., Rosenbaum T. TRPV1: structure, endogenous agonists, and mechanisms // Int. J. Mol. Sci. 2020. Vol.21, Iss.10. Article number:3421. <https://doi.org/10.3390/ijms21103421>
12. Kievit B., Johnstone A.D., Gibon J., Barker P.A. Mitochondrial reactive oxygen species mediate activation of TRPV1 and calcium entry following peripheral sensory axotomy // Front. Mol. Neurosci. 2022. Vol.15. Article number:852181. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.852181>
13. Li H., Jiang T., Li M.Q., Zheng X.L., Zhao G.J. Transcriptional regulation of macrophages polarization by MicroRNAs // Front. Immunol. 2018. Vol.9. Article number:1175. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01175>
14. Guinn Z.P., Petro T.M. Interferon regulatory factor 3 plays a role in macrophage responses to interferon- γ // Immunobiology. 2019. Vol.224, Iss.4. P.565–574. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2019.04.004>
15. Yanai H., Chiba S., Hangai S., Komatani K., Inoue A., Kimura Y., Abe T., Kiyonari H., Nishio J., Taguchi-Atarashi N., Mizushima Y., Negishi H., Grosschedl R., Taniguchi T. Revisiting the role of IRF3 in inflammation and immunity by conditional and specifically targeted gene ablation in mice // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2018. Vol.115, Iss.20. P.5253–5258. <https://doi.org/10.1073/pnas.1803936115>
16. Wang L.X., Zhang S.X., Wu H.J., Rong X.L., Guo J. M2b macrophage polarization and its roles in diseases // J. Leukoc. Biol. 2019. Vol.106, Iss.2. P.345–358. <https://doi.org/10.1002/JLB.3RU1018-378RR>
17. Tugal D., Liao X., Jain M.K. Transcriptional control of macrophage polarization // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2013. Vol.33, Iss.6. P.1135–1144. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.301453>
18. Srivastava M., Saqib U., Naim A., Roy A., Liu D., Bhatnagar D., Ravinder R., Baig M.S. The TLR4-NOS1-API signaling axis regulates macrophage polarization // Inflamm. Res. 2017. Vol.66, Iss.4. P.323–334. <https://doi.org/10.1007/s00011-016-1017-z>
19. Cao S., Liu J., Song L., Ma X. The protooncogene c-Maf is an essential transcription factor for IL-10 gene expression in macrophages // J. Immunol. 2005. Vol.174, Iss.6. P.3484–3492. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.6.3484>
20. Mussbacher M., Derler M., Basilio J., Schmid J.A. NF- κ B in monocytes and macrophages – an inflammatory master regulator in multitalented immune cells // Front. Immunol. 2023. Vol.14. Article number:1134661. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1134661>
21. Ishii T., Hosoki K., Nikura Y., Yamashita N., Nagase T., Yamashita N. IFN Regulatory factor 3 potentiates emphysematous aggravation by lipopolysaccharide // J. Immunol. 2017. Vol.198, Iss.9. P.3637–3649. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601069>
22. Bok E., Chung Y.C., Kim K.S., Baik H.H., Shin W.H., Jin B.K. Modulation of M1/M2 polarization by capsaicin contributes to the survival of dopaminergic neurons in the lipopolysaccharide-lesioned substantia nigra in vivo // Exp. Mol. Med. 2018. Vol.50, Iss.7. P.1–14. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0111-4>
23. Li J., Wang H., Zhang L., An N., Ni W., Gao Q., Yu Y. Capsaicin affects macrophage anti-inflammatory activity via the MAPK and NF- κ B signaling pathways // Int. J. Vitam. Nutr. Res. 2023. Vol.93, Iss.4. P.289–297.

<https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000721>

24. Braga Ferreira L.G., Faria J.V., Dos Santos J.P.S., Faria R.X. Capsaicin: TRPV1-independent mechanisms and novel therapeutic possibilities // Eur. J. Pharmacol. 2020. Vol.887. Article number:173356. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173356>

REFERENCES

1. Barnes P.J. Alveolar macrophages as orchestrators of COPD. *COPD* 2004; 1(1):59–70. <https://doi.org/10.1081/COPD-120028701>
2. Baßler K., Fujii W., Kapellos T.S., Dudkin E., Reusch N., Horne A., Reiz B., Luecken M.D., Osei-Sarpong C., Warnat-Herresthal S., Bonaguro L., Schulte-Schrepping J., Wagner A., Günther P., Pizarro C., Schreiber T., Knoll R., Holsten L., Kröger C., De Domenico E., Becker M., Händler K., Wohnhaas C.T., Baumgartner F., Köhler M., Theis H., Kraut M., Wadsworth M.H. 2nd, Hughes T.K., Ferreira H.J., Hinkley E., Kalthener I.H., Geyer M., Thiele C., Shalek A.K., Feißt A., Thomas D., Dickten H., Beyer M., Baum P., Yosef N., Aschenbrenner A.C., Ulas T., Hasenauer J., Theis F.J., Skowasch D., Schultze J.L. Alveolar macrophages in early stage COPD show functional deviations with properties of impaired immune activation. *Front. Immunol.* 2022; 13:917232. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.917232>
3. Wohnhaas C.T., Baßler K., Watson C.K., Shen Y., Leparc G.G., Tilp C., Heinemann F., Kind D., Stierstorfer B., Delić D., Brunner T., Gantner F., Schultze J.L., Viollet C., Baum P. Monocyte-derived alveolar macrophages are key drivers of smoke-induced lung inflammation and tissue remodeling. *Front. Immunol.* 2024; 15:1325090. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1325090>
4. Naumov D.E., Sugaylo I.Yu., Kotova O.O., Gassan D.A., Gorchakova Y.G., Sheludko E.G. Expression of transient receptor potential channels on peripheral blood leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny = Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2023; 38(4):125–132 (in Russian). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-659>
5. Naumov D.E., Sugaylo I.Yu., Kotova O.O., Gassan D.A., Gorchakova Ya.G., Maltseva T.A. Comparative characteristics of TRP channels expression levels on the macrophages of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (85):37–46 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-85-37-46>
6. Kunde D.A., Yingchoncharoen J., Jurković S., Geraghty D.P. TRPV1 mediates capsaicin-stimulated metabolic activity but not cell death or inhibition of interleukin-1 β release in human THP-1 monocytes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2018; 360:9–17. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.09.025>
7. Lv Z., Xu X., Sun Z., Yang Y.X., Guo H., Li J., Sun K., Wu R., Xu J., Jiang Q., Ikegawa S., Shi D. TRPV1 alleviates osteoarthritis by inhibiting M1 macrophage polarization via Ca²⁺/CaMKII/Nrf2 signaling pathway. *Cell Death Dis.* 2021; 12(6):504. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03792-8>
8. Li Y., Guo X., Zhan P., Huang S., Chen J., Zhou Y., Jiang W., Chen L., Lin Z. TRPV1 regulates proinflammatory properties of M1 macrophages in periodontitis via NRF2. *Inflammation* 2024; <https://doi.org/10.1007/s10753-024-02024-3>
9. Vašek D., Fikarová N., Marková V.N., Honc O., Pacáková L., Porubská B., Somova V., Novotný J., Melkes B., Krušlová M. Lipopolysaccharide pretreatment increases the sensitivity of the TRPV1 channel and promotes an anti-inflammatory phenotype of capsaicin-activated macrophages. *J. Inflamm. (Lond)* 2024; 21(1):17. <https://doi.org/10.1186/s12950-024-00391-0>
10. Wang M., Zhang Y., Xu M., Zhang H., Chen Y., Chung K.F., Adcock I.M., Li F. Roles of TRPA1 and TRPV1 in cigarette smoke -induced airway epithelial cell injury model. *Free Radic. Biol. Med.* 2019; 134:229–238. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.004>
11. Benítez-Angeles M., Morales-Lázaro S.L., Juárez-González E., Rosenbaum T. TRPV1: structure, endogenous agonists, and mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(10):3421. <https://doi.org/10.3390/ijms21103421>
12. Kievit B., Johnstone A.D., Gibon J., Barker P.A. Mitochondrial Reactive oxygen species mediate activation of TRPV1 and calcium entry following peripheral sensory axotomy. *Front. Mol. Neurosci.* 2022; 15:852181. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.852181>
13. Li H., Jiang T., Li M.Q., Zheng X.L., Zhao G.J. Transcriptional regulation of macrophages polarization by MicroRNAs. *Front. Immunol.* 2018; 9:1175. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01175>
14. Guinn Z.P., Petro T.M. Interferon regulatory factor 3 plays a role in macrophage responses to interferon- γ . *Immunobiology* 2019; 224(4):565–574. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2019.04.004>
15. Yanai H., Chiba S., Hangai S., Kometani K., Inoue A., Kimura Y., Abe T., Kiyonari H., Nishio J., Taguchi-Atarashi N., Mizushima Y., Negishi H., Grosschedl R., Taniguchi T. Revisiting the role of IRF3 in inflammation and immunity by conditional and specifically targeted gene ablation in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 2018; 115(20):5253–5258. <https://doi.org/10.1073/pnas.1803936115>
16. Wang L.X., Zhang S.X., Wu H.J., Rong X.L., Guo J. M2b macrophage polarization and its roles in diseases. *J.*

Leukoc. Biol. 2019; 106(2):345–358. <https://doi.org/10.1002/JLB.3RU1018-378RR>

17. Tugal D., Liao X., Jain M.K. Transcriptional control of macrophage polarization. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013; 33(6):1135–1144. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.301453>

18. Srivastava M., Saqib U., Naim A., Roy A., Liu D., Bhatnagar D., Ravinder R., Baig M.S. The TLR4-NOS1-API signaling axis regulates macrophage polarization. *Inflamm. Res.* 2017; 66(4):323–334. <https://doi.org/10.1007/s00011-016-1017-z>

19. Cao S., Liu J., Song L., Ma X. The protooncogene c-Maf is an essential transcription factor for IL-10 gene expression in macrophages. *J. Immunol.* 2005; 174(6):3484–3492. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.6.3484>

20. Mussbacher M., Derler M., Basilio J., Schmid J.A. NF- κ B in monocytes and macrophages – an inflammatory master regulator in multitalented immune cells. *Front. Immunol.* 2023; 14:1134661. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1134661>

21. Ishii T., Hosoki K., Nikura Y., Yamashita N., Nagase T., Yamashita N. IFN regulatory factor 3 potentiates emphysematous aggravation by lipopolysaccharide. *J. Immunol.* 2017; 198(9):3637–3649. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601069>

22. Bok E., Chung Y.C., Kim K.S., Baik H.H., Shin W.H., Jin B.K. Modulation of M1/M2 polarization by capsaicin contributes to the survival of dopaminergic neurons in the lipopolysaccharide-lesioned substantia nigra in vivo. *Exp. Mol. Med.* 2018; 50(7):1–14. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0111-4>

23. Li J., Wang H., Zhang L., An N., Ni W., Gao Q., Yu Y. Capsaicin affects macrophage anti-inflammatory activity via the MAPK and NF- κ B signaling pathways. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2023; 93(4):289–297. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000721>

24. Braga Ferreira L.G., Faria J.V., Dos Santos J.P.S., Faria R.X. Capsaicin: TRPV1-independent mechanisms and novel therapeutic possibilities. *Eur. J. Pharmacol.* 2020; 887:173356. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173356>

Информация об авторах:

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

Дина Анатольевна Гассан, канд. мед. наук, зав. лабораторией вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dani-shi@mail.ru

Олеся Олеговна Котова, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: foxy_voxy_on@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

Яна Геннадьевна Горчакова, младший научный сотрудник, лаборатория вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: yana.janet.gorchakova@gmail.com

Ивана Юрьевна Сугайло, канд. мед. наук, 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:

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

Dina A. Gassan, PhD (Med.), Head of Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dani-shi@mail.ru

Olesya O. Kotova, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: foxy_voxy_on@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

Yana G. Gorchakova, Junior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: yana.janet.gorchakova@gmail.com

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

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

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

*Поступила 01.08.2024
Принята к печати 15.08.2024*

*Received August 01, 2024
Accepted August 15, 2024*
