

УДК 577.21:576.535.5/.536

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-94-108

КАПСАИЦИН-ИНДУЦИРОВАННАЯ ТРАНСКРИПТОМНАЯ ПЕРЕСТРОЙКА МАКРОФАГОВ МОНОЦИТАРНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В ПРОЦЕССЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ *IN VITRO*

Д.Е.Наумов, О.О.Некрасова, Д.А.Гассан, И.Ю.Сугайло, Е.Г.Шелудько

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Известно, что каналы с транзитным рецепторным потенциалом V1 (TRPV1) способны активироваться компонентами сигаретного дыма, пылевыми частицами и активными формами кислорода, а их экспрессия увеличена в альвеолярных макрофагах больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). **Цель.** Проанализировать особенности транскриптомного профиля макрофагов, дифференцирующихся из моноцитов периферической крови *in vitro* на фоне пролонгированного воздействия агониста TRPV1 – капсаицина. **Материалы и методы.** Моноциты получали из периферической крови пяти практически здоровых добровольцев мужского пола ($52,2 \pm 3,89$ лет). Клетки дифференцировали в течение 10 дней в среде RPMI-1640 (10% эмбриональной телячьей сыворотки, 1% пенициллина/стрептомицина), содержащей 50 нг/мл гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), либо GM-CSF в той же концентрации и капсаицин 50 мкМ. После окончания дифференцировки из полученных макрофагов выделяли тотальную РНК, обогащали мРНК и проводили секвенирование на платформе MGISEQ-200 в режиме SE50. Обработка данных включала картирование прочтений (Salmon), анализ дифференциальной экспрессии (DESeq2) и функционального обогащения генов (Cytoscape). Дополнительно была проведена оценка фенотипа макрофагов с помощью платформы MacSpectrum. **Результаты.** Дифференцировка макрофагов в присутствии капсаицина сопровождалась, прежде всего, признаками активизации процессов трансляции и транспорта белков, метаболизма липидов и поддержания репликативного потенциала. При этом наблюдалось подавление биологических процессов, связанных с цитокиновым сигналингом, ответом на патогены, способностью стимулировать активацию и пролиферацию лейкоцитов, а также организацией цитоскелета и клеточной подвижностью. Анализ с использованием MacSpectrum показал снижение индексов поляризации (MPI) и дифференцировки (AMDI) у макрофагов, дифференцированных в присутствии капсаицина, что могло свидетельствовать о торможении формирования зрелого провоспалительного фенотипа и развитии гипореактивного, M0-подобного состояния. **Заключение.** Капсаицин, вероятно, опосредуя свой эффект преимущественно через TRPV1, оказывает существенное влияние на дифференцировку макрофагов, приводя к формированию гипореактивных, не полностью дифференцированных клеток, по ряду характеристик сходных с альвеолярными макрофагами, обнаруживаемыми в дыхательных путях больных ХОБЛ. Полученные данные позволяют рассматривать TRPV1-зависимую модуляцию макрофагов как один из возможных патогенетических механизмов данного заболевания.

Ключевые слова: макрофаги, поляризация, капсаицин, TRPV1, секвенирование РНК, экспрессия генов, ХОБЛ.

CAPSAICIN-INDUCED TRANSCRIPTOMIC REPROGRAMMING OF MONOCYTE-DERIVED MACROPHAGES DURING *IN VITRO* DIFFERENTIATION

D.E.Naumov, O.O.Nekrasova, D.A.Gassan, I.Yu.Sugaylo, E.G.Sheludko

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

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, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: denn1985@bk.ru

Correspondence should be addressed to

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

Для цитирования:

Наумов Д.Е., Некрасова О.О., Гассан Д.А., Сугайло И.Ю., Шелудько Е.Г. Капсаицин-индуцированная транскриптомная перестройка макрофагов моноцитарного происхождения в процессе дифференцировки *in vitro* // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.98. С.94–108. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-94-108

For citation:

Naumov D.E., Nekrasova O.O., Gassan D.A., Sugaylo I.Yu., Sheludko E.G. Capsaicin-induced transcriptomic reprogramming of monocyte-derived macrophages during *in vitro* differentiation. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (98):94–108 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-94-108

SUMMARY. Introduction. TRPV1 cation channels are known to be activated by cigarette smoke components, particulate matter, and reactive oxygen species, and their expression is increased in alveolar macrophages of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Aim.** To analyze the features of the transcriptome profile of macrophages differentiating from peripheral blood monocytes *in vitro* under prolonged exposure to the TRPV1 agonist capsaicin. **Materials and methods.** Monocytes were isolated from the peripheral blood of five apparently healthy male volunteers (52.2±3.89 years). The cells were differentiated for 10 days in RPMI-1640 medium (10% FCS, 1% penicillin/streptomycin) containing 50 ng/ml GM-CSF or GM-CSF at the same concentration and 50 µM capsaicin. Upon completion of differentiation, total RNA was extracted from the resulting macrophages, mRNA was enriched, and sequencing was performed on the MGISEQ-200 platform in SE50 mode. Data processing included read mapping (Salmon), differential expression analysis (DESeq2), and functional gene enrichment (Cytoscape). In addition, macrophage phenotype was assessed using the MacSpectrum platform. **Results.** Macrophage differentiation in the presence of capsaicin was primarily accompanied by signs of activation of protein translation and transport processes, lipid metabolism, and maintenance of replicative potential. At the same time, suppression of biological processes associated with cytokine signaling, response to pathogens, ability to stimulate leukocyte activation and proliferation, as well as cytoskeletal organization and cell motility was observed. Analysis using MacSpectrum revealed a decrease in the polarization index (MPI) and differentiation index (AMDI) in macrophages differentiated in the presence of capsaicin, indicating inhibition of the development of a mature pro-inflammatory phenotype and the emergence of a hyporesponsive, M0-like state. **Conclusion.** Capsaicin, likely mediating its effect primarily through TRPV1, significantly influences macrophage differentiation, leading to the formation of hyporesponsive, incompletely differentiated cells that share several characteristics with alveolar macrophages found in the airways of COPD patients. These data suggest TRPV1-dependent modulation of macrophages as a possible pathogenetic mechanism contributing to this disease.

Key words: macrophages, polarization, capsaicin, TRPV1, RNA-seq, gene expression, COPD.

Альвеолярные макрофаги считаются ключевыми клетками в патофизиологии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), поскольку регулируют воспалительный ответ на сигаретный дым и аэрополлютанты – основные причинные факторы заболевания. Показано, что количество данных клеток в легких больных ХОБЛ многократно возрастает, при этом, по некоторым данным, они могут продуцировать повышенные уровни матриксных металлопротеаз (ММП), хемокинов, способствующих привлечению нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов, а также характеризуются дефектным фагоцитозом и эффероцитозом [1, 2].

Учитывая потенциальную важность макрофагов для патогенеза ХОБЛ, исследованию фенотипических особенностей данных клеток посвящено довольно много научных работ. Традиционно выделяют М1 (провоспалительный) и М2 (противовоспалительный) фенотипы макрофагов. Первый дифференцируется под влиянием гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), интерферона-гамма (IFNγ), фактора некроза опухоли альфа (TNF)-α, липополисахаридов (LPS) и характеризуются активностью факторов транскрипции STAT1, IRF5, NF-κB, KLF6, а также протеинкиназы АКТ2. Клетки данного фенотипа обычно экспрессируют интерлейкины (IL)-1α, IL-1β, IL-6, TNF-α, макрофагальный воспалительный белок 2-α (CXCL2) и синтазу оксида азота 2 типа (NOS2). М2 макрофаги дифференцируются под действием макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF), IL-4/IL-13, отличаются активностью факторов транскрипции STAT6, IRF4, KLF4, JUNB, ядерных рецепторов PPARs, эпигенетического регулятора JMJD3 и протеинкиназы АКТ1, а также экспрессируют маркеры (часть из которых специфична для

мышей): аргиназу (Arg1), резистин-подобную молекулу α (Retnla), хитиназа-подобный белок 3 (Chil3), маннозо-связывающий лектин Mgl2, маннозный рецептор MRC1 (CD206) и паттерн-распознающий рецептор CLEC7A. Среди М2 фенотипа дополнительно, выделяют М2а, М2b, М2с и М2d подтипы клеток [2].

Экспериментальные исследования *in vivo* и *in vitro* указывают, что дым (при длительном воздействии) и пылевые частицы РМ2.5 в большей степени способствуют дифференцировке М2 макрофагов, хотя на ранних этапах воздействия может увеличиваться число клеток с М1 фенотипом [3–5].

Транскриптомные исследования, позволяющие одновременно проанализировать экспрессию большей части генов, экспрессируемых клетками, позволили дать расширенную характеристику альвеолярных макрофагов в легких курильщиков и больных ХОБЛ, выходящую за пределы парадигмы М1/М2. Так, по данным транскриптомного исследования одиночных клеток, альвеолярные макрофаги больных ХОБЛ могут характеризоваться нарушением поглощения липидов, а также сниженной активацией, подвижностью и ангиогенной активностью [6]. В другом подобном исследовании было обнаружено, что альвеолярные макрофаги больных ХОБЛ отличаются пролиферирующим и моноцитоподобным фенотипом, что, вероятно, отражает активное восполнение пула альвеолярных макрофагов за счет привлечения циркулирующих моноцитов. Макрофаги при ХОБЛ также имели повышенную экспрессию генов, связанных с метаболизмом липидов и кодирующих ММП, а также снижением экспрессии генов главного комплекса гистосовместимости МНС классов I и II, что, вероятно, было связано с активацией сигналинга, опосредованного трансформирующим фактором роста (TGF) β1 [7]. Транскриптом-

ное профилирование альвеолярных макрофагов показало, что у курильщиков, не болеющих ХОБЛ, клетки характеризуются подавлением экспрессии генов, участвующих в развитии и регуляции воспалительных реакций в организме и обычно ассоциированных с M1 фенотипом (например, хемокиновых лигандов с мотивом CXCL (CXCL) 9-11 или хемокинового лиганда с мотивом CC (CCL) 5) [5], но индукцией генов, связанных с M2 поляризацией (например, MMP2, MMP7, аденозиновый рецептор A3 (ADORA3)); при этом на фоне развития ХОБЛ данные особенности сохранялись и становились более выраженными [8].

Учитывая высокое социально-экономическое бремя ХОБЛ и неблагоприятные прогнозы, указывающие на рост распространенности заболевания, остается актуальным поиск новых фармакологических мишеней для лечения и профилактики данной патологии. Проведенные исследования свидетельствуют, что к таким мишеням можно отнести каналы с транзиторным рецепторным потенциалом V1 (TRPV1). Установлено, что данные каналы способны активироваться значимыми этиологическими факторами ХОБЛ: компонентами сигаретного дыма [9] и микроразмерными пылевыми частицами [10], а также активными формами кислорода [11]. Повышенная экспрессия TRPV1 ранее обнаруживалась в тканях легких больных ХОБЛ [12], а также в макрофагах, дифференцированных из моноцитов *in vitro*, и на альвеолярных макрофагах, полученных от лиц, страдающих данным заболеванием [13]. В связи с этим, интерес представляет функциональная характеристика TRPV1 на макрофагах, в том числе, влияние данных каналов на дифференцировку и поляризацию клеток. Литературные данные по данному вопросу немногочисленны, но указывают на вероятный противовоспалительный эффект активации TRPV1. Так, агонист TRPV1 – капсаицин – снижал LPS- индуцированную продукцию макрофагами провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода и оксида азота [14, 15], что было опосредовано угнетением активности митоген-активируемых протеинкиназ ERK1/2 [16], а также транскрипционного фактора NF-κB [16, 17]. Ранее, исследуя экспрессию факторов транскрипции, регулирующих фенотип макрофагов, мы установили, что наличие в среде капсаицина на всем протяжении дифференцировки клеток *in vitro* приводит к вероятному сдвигу поляризации в сторону M2b фенотипа [18]. Одновременно аналогичные выводы были сделаны Vašek D. et al. [15]. Тем не менее, анализ экспрессии отдельных генов не позволяет провести комплексную оценку всех биологических процессов, происходящих в дифференцирующихся макрофагах при действии капсаицина.

Целью настоящего исследования было проанализировать особенности транскрипционного профиля макрофагов, дифференцирующихся из моноцитов периферической крови *in vitro* на фоне пролонгированного воздействия капсаицина.

Материалы и методы исследования

Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2013 г. 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».

Донорами моноцитов послужили 5 практически здоровых не куривших добровольцев мужского пола со средним возрастом $52,2 \pm 3,89$ лет. Венозную кровь собирали в пробирки с антикоагулянтом (ЭДТА) и центрифугировали в течение 15 минут при 1000g для получения лейкоцитов. Лейкоциты отбирали и разводили фосфатно-солевым буфером (ФСБ). Полученную суспензию медленно наслаивали на 3 мл фикола с плотностью 1,077 г/мл (Биолот, Россия) и затем центрифугировали при 400g в течение 40 минут при температуре 23°C. Полученные мононуклеары переносили в новую пробирку и трижды отмывали стерильным ФСБ. После третьей отмывки супернатант декантировали и ресуспендировали осадок в 1 мл среды RPMI-1640 (Corning, США).

Моноциты получали из выделенных мононуклеаров методом адгезии к пластику. Для этого клетки помещали в 6-луночные полистироловые планшеты в среде RPMI-1640, содержащей 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 1% пенициллина/стрептомицина и выдерживали 2 часа, после чего неприкрепившиеся клетки отмывали, а прикрепившиеся моноциты дифференцировали в той же среде, добавляя 50 нг/мл GM-CSF (контрольные условия). Одновременно в отдельные лунки с моноцитами каждого добровольца, наряду с GM-CSF, также вносили капсаицин до конечной концентрации 50 мкМ. Культивирование проводили в CO₂-инкубаторе MCO-170AC (PHCbi, КНР) в стандартных условиях (37°C, 5% CO₂) в течение 10 дней, производя замену среды через каждые 48 часов. На 11 день дифференцировавшиеся макрофаги открепляли 0,3% раствором коллагеназы (Биолот, Россия), отмывали, добавляли буфер для лизиса RTL (Magen, КНР) и замораживали при -80°C для последующего выделения РНК.

Тотальную РНК выделяли коммерческими наборами HiPure Total RNA Kit (Magen, КНР). Концентрации РНК и ДНК определяли на флуориметре Qubit 4 (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием оригинальных наборов реагентов. Качество полученной РНК оценивали с помощью микрочипового электрофореза на системе MCE-202 MultiNA (Shimadzu, Япония). Процедуру обогащения мРНК проводили наборами VAHTS mRNA Capture Beads (Vazyme, КНР), для подготовки библиотек использовали наборы MGIEasy

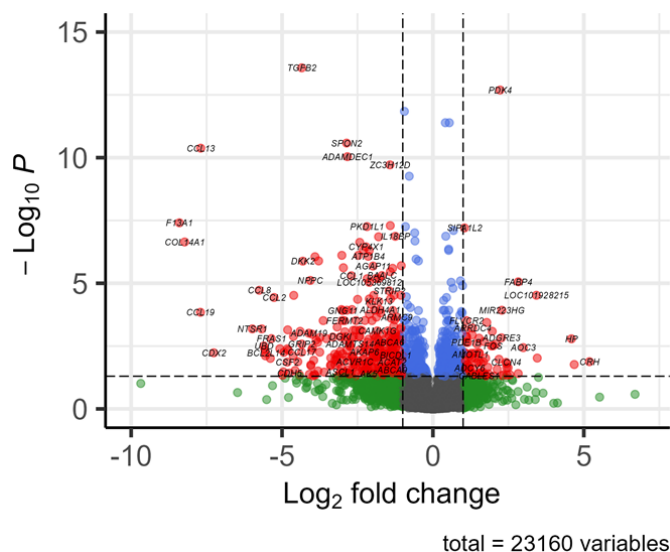


Рис. 2. Визуализация дифференциально экспрессированных генов в макрофагах, дифференцированных с капсаицином, по сравнению с макрофагами, дифференцированными в контрольных условиях. По оси абсцисс представлен логарифм отношения уровней экспрессии (Log_2 fold change) между макрофагами, дифференцированными в присутствии капсаицина, и контрольными клетками; по оси ординат – статистическая значимость изменений ($-\text{Log}_{10} P$). Красным показаны гены с $|\text{Log}_2$ fold change| > 1 и значимым ($p < 0,05$) изменением экспрессии; синим – гены с $p < 0,05$, но $|\text{Log}_2$ fold change| < 1; серым или зеленым – гены, изменение экспрессии которых статистически незначимо.

Мы прицельно рассмотрели изменение экспрессии различных генов, имеющих важное значение для функционирования макрофагов, в том числе – часто рассматриваемых в качестве маркеров и регуляторов поляризации. Среди генов интерлейкинов значимо снижалась экспрессия противовоспалительного *IL10*, а среди генов рецепторов интерлейкинов отмечалась даунрегуляция *IL1R2* (CD121b, «ложный» рецептор, блокирующий IL-1), *IL2RA* (CD25, α -цепь рецептора IL-2), *IL15RA* (α -цепь рецептора IL-15) и *IL18BP* (белок, снижающий активность IL-18), однако экспрессия *IL1RN*, кодирующего белок, блокирующий рецепторы IL-1, напротив, увеличивалась. Также снижалась экспрессия генов, связанных с TNF-сигналингом: *TNFRSF11A* (рецептор-активатор NF- κ B, RANK), *TNFRSF11B* (остеопротегерин), *TNFRSF4* (рецептор OX40), *TNFRSF9* (рецептор 4-1BB), *TNFRSF14* (рецептор-посредник для входа герпесвирусов, HVEM), *TNFRSF10B* (рецептор смерти, DR5), *TNFAIP8L1* (TIPE-подобный белок 1, TIPE-like 1), что может свидетельствовать об ослаблении TNF-сигналинга и чувствительности к TNF-ассоциированным апоптотическим стимулам.

Другим важным наблюдением было снижение экспрессии генов многих хемокинов, включая гены моноцитарных хемоаттрактантных белков *CCL2* (моноцитарный хемоаттрактантный белок 1, MCP-1), *CCL7* (моноцитарный хемоаттрактантный белок 3, MCP-3), *CCL8* (моноцитарный хемоаттрактантный белок 2, MCP-2), *CCL13* (моноцитарный хемоаттрактантный белок 4, MCP-4), привлекающих моноциты, лимфоциты и эозинофилы; хемокинов *CCL1* и *CCL17*

(TARC), стимулирующих хемотаксис Th2 и T-регуляторных лимфоцитов; *CCL5* (RANTES), важного для привлечения T-клеток памяти; *CXCL9* (монокин, индуцируемый интерфероном γ , MIG) и *CXCL10* (индуцируемый интерфероном- γ белок 10, IP-10), критичных для привлечения цитотоксических и NK-клеток; *CXCL6* (гранулоцитарный хемоаттрактантный белок 2, GCP-2), кодирующего хемоаттрактант для нейтрофильных лейкоцитов; *CCL19* (макрофагальный воспалительный белок 3 β , MIP-3 β), кодирующего фактор хемотаксиса для T-лимфоцитов и дендритных клеток, а также его рецептора – *CCR7*. Единственным хемокиновым геном, экспрессия которого значимо возрастала, был *CCL24*, кодирующий эотаксин-2 – хемоаттрактант для эозинофилов и базофилов.

Под действием капсаицина снижалась экспрессия генов интегринов (ITG): *ITGBL1*, *ITGA4*, *ITGA11*, опосредующих миграцию и взаимодействие макрофагов с внеклеточным матриксом, а также *ITGB5*, продукт которого функционирует как рецептор, опосредующий фагоцитоз апоптотических клеток. Напротив, усиливалась транскрипция *ITGB2*, кодирующего интегрина субъединицу, связывающуюся с молекулами межклеточной адгезии (ICAM-1) на поверхности эндотелия, и *ITGAE*, белок которого обеспечивает взаимодействие с E-кадгерином эпителиальных клеток.

Рассматривая факторы, влияющие на дифференцировку, мы заметили снижение экспрессии *STAT1* и *NFKB1/2* [20, 21], задействованных в дифференцировке M1 фенотипа макрофагов, а также *IRF4*, влияние которого на поляризацию противоречиво [22, 23]. Кроме того, снижалась экспрессия *CSF2*, кодирующего

GM-CSF. Данный цитокин, хотя и не относится к факторам транскрипции, имеет ключевое значение для классической M1 поляризации. При этом экспрессия гена субъединицы транскрипционного фактора AP-1 – *FOS*, по некоторым данным, ассоциированного с M2 поляризацией [24], увеличивалась. Кроме того, отмечалась апрегуляция *KLF10*, подавляющего выработку IL-12p40 и также способствующего поляризации M2 типа [25].

Макрофаги, дифференцированные с капсаицином, характеризовались сниженной экспрессией генов металлопротеаз *MMP1*, *MMP9*, *MMP12*, *MMP25*, что не соотносится с наблюдаемым при ХОБЛ повышением уровня продукции данных ферментов [26].

Таким образом, обзорный анализ основных генов, часто рассматриваемых в контексте ассоциаций с фенотипом макрофагов, не позволил выявить очевидных признаков M1 или M2 поляризации. Несмотря на то, что экспрессия некоторых факторов транскрипции, способствующих дифференцировке M2 фенотипа увеличивалась, мы не обнаружили апрегуляции традиционных M2 факторов транскрипции, таких, как *STAT6*, *PPARG*, *KLF4*, *MAF* (с-Maf), а также маркеров *MRC1* (CD206) и *CD163*, тогда как экспрессия *IL10*, *CCL1*, *CCL17*, *TGFB2*, напротив, была снижена. В то же время, факторы дифференцировки и маркеры M1 клеток также угнетались, что может говорить о формировании гипореактивных макрофагов, неспособных к организации эффективного воспалительного ответа, обладающих ограниченной подвижностью и способностью к ремоделированию клеточного матрикса.

Проведенный анализ MacSpectrum установил, что макрофаги, дифференцированные с капсаицином, имели более низкие индексы MPI (-7,3 (-15,9; -0,1) против 7,8 (4,3; 8,2)) и AMDI (-11,2 (-18,4; -2,9) против 13,1 (12,5; 20,0)), что, по нашему мнению, говорит о том, что капсаицин тормозит дифференцировку и снижает провоспалительный потенциал клеток. Рассматривая полученные результаты в контексте модулирующего влияния TRPV1 на поляризацию макрофагов, как патогенетического элемента ХОБЛ, можно выделить ряд исследований, поддерживающих нашу гипотезу. Так, ранее Akata K. et al. обнаружили, что большая часть (77,9%) альвеолярных макрофагов больных ХОБЛ не имели поляризации (M0) и характеризовались сниженной фагоцитарной активностью, тогда как у здоровых лиц таких клеток было лишь 23,9%. При этом процент неполяризованных макрофагов имел значимую прямую корреляцию с тяжестью заболевания и курением [27]. В работе Zhang Z. et al. использовался подход с программной деконволюцией секвенированных образцов РНК, полученной из браш-биоптатов бронхов, для определения их клеточного состава по профилю экспрессии генов. В результате среди всех клеток M0 макрофаги оказались лучшими предикторами ХОБЛ [28], при этом схожие результаты были получены в еще двух аналогичных исследованиях [29, 30].

С целью более комплексной функциональной характеристики влияния капсаицина на дифференцировку макрофагов мы провели анализ обогащения категорий базы данных Gene Ontology (GO) ап- и даунрегулируемыми генами, результаты которого представлены в таблице. Среди апрегулированных категорий внимание привлекает группа, связанная с липидным метаболизмом. Ранее Baßler K. et al. наблюдали транскриптомные признаки повышения активности липидного обмена в макрофагах больных ХОБЛ [7], и, в целом, факт накопления липидов в альвеолярных макрофагах при оксидативном стрессе и ХОБЛ является известным [31]. Аналогичным образом, по результатам транскриптомного анализа ранее была установлена апрегуляция рибосомальных генов и обогащение соответствующих сигнальных путей в альвеолярных макрофагах пациентов с ХОБЛ [32], что перекликается с установленной нами апрегуляцией биогенеза малых субъединиц рибосом на фоне капсаицина. Вместе с тем, наблюдаемые нами признаки поддержания длины теломер не согласуются с данными о более коротких теломерах в макрофагах курящих лиц [33], хотя, как говорилось ранее, число макрофагов в легких при ХОБЛ увеличено. Даунрегулируемые категории GO в нашем эксперименте демонстрировали вероятное угнетение большого числа процессов, связанных с иммунным ответом, регуляцией, дифференцировкой, пролиферацией и хемотаксисом лейкоцитов, организацией актинового цитоскелета (хотя категория «регуляция полимеризации актиновых филаментов» была обогащена генами, экспрессия которых в присутствии капсаицина увеличивалась, число аналогичных даунрегулируемых категорий и обогащающих их генов преобладало). Интересно, что сходные признаки прежде отмечали Han L. et al. в альвеолярных макрофагах больных ХОБЛ. В частности, они обнаружили даунрегуляцию множества категорий, связанных с воспалительным сигналингом, хемотаксисом, паттерн-распознающими рецепторами, NF-κB, TNF, формированием фагосом и лизосом, активацией и миграцией лимфоцитов, сигналингом В-клеточных рецепторов, формированием цитоскелета и клеточной адгезией. Фактически, даунрегулируемыми были все биологические процессы, кроме ассоциированных с рибосомами и транспортом РНК [32].

В качестве узловых апрегулированных генов были определены *NAT10*, *WDR3*, *RRS1*, *DDX18*, *HNRNPA1*, *RPS27*, *RPS28*, *CTNNA1*, *RPL38* и *CHD4*. Гены *NAT10*, *WDR3*, *RRS1* и *DDX18* кодируют белки, критичные для биогенеза рибосом [34–37], а *RPS27*, *RPS28* и *RPL38* непосредственно отвечают за продукцию различных рибосомальных субъединиц – структурных компонентов рибосом. Среди оставшихся генов *HNRNPA1* кодирует белок, отвечающий за процессинг РНК [38], *CHD4* является основным компонентом комплекса ремоделирования нуклеосом и деацетилазы (NuRD), регулирующего экспрессию различных генов [39], а

CTNNB1 обеспечивает образование β-катенина – центрального регулятора канонического Wnt-сигналинга. Примечательно, что данный сигналинг ингибирует M1 поляризацию, но способствует дифференцировке M2

макрофагов в нативных условиях, однако на фоне LPS-индуцированного воспаления угнетает как M1, так и M2 поляризацию *in vitro* и *in vivo* [40].

Таблица

Категории GO, обогащенные ап- или даунрегулируемыми генами, сгруппированные по ключевым биологическим эффектам

Группа	Категории, обогащенные апрегулируемыми генами
Иммунный ответ	Костимуляция Т-клеток (GO:0031295, $p = 1,80 \times 10^{-2}$), отрицательная регуляция продукции фактора некроза опухоли (GO:0032720, $p = 2,51 \times 10^{-2}$)
Метаболизм липидов и ионный транспорт	Окисление жирных кислот (GO:0019395, $p = 3,30 \times 10^{-3}$), метаболизм гликолипидов (GO:0006664, $p = 1,77 \times 10^{-2}$), активность липидных трансмембранных переносчиков (GO:0032412, $p = 1,89 \times 10^{-2}$), температурный гомеостаз (GO:0001659, $p = 2,20 \times 10^{-2}$), регуляция активности трансмембранных переносчиков одноатомных ионов (GO:0032412, $p = 1,89 \times 10^{-2}$)
Ответ на клеточный стресс	Детоксикация клеточных оксидантов (GO:0098869, $p = 2,35 \times 10^{-2}$), ответ на топологически неправильный белок (GO:0035966, $p = 2,19 \times 10^{-2}$)
Биосинтез белка	Биогенез малых субъединиц рибосом (GO:0042274, $p = 2,01 \times 10^{-2}$), определение локализации РНК (GO:0051236, $p = 4,54 \times 10^{-3}$), регуляция направленной доставки белков (GO:1903533, $p = 1,78 \times 10^{-2}$)
Клеточный цикл	Выравнивание хромосом в митотической метафазе (GO:0007080, $p = 2,04 \times 10^{-2}$), поддержание длины теломер теломеразой (GO:0007004, $p = 1,68 \times 10^{-2}$)
Сигнальные взаимодействия	Отрицательная регуляция активности протеинкиназ (GO:0006469, $p = 4,06 \times 10^{-2}$), отрицательная регуляция связывания (GO:0051100, $p = 2,04 \times 10^{-2}$)
Прочее	Регуляция полимеризации актиновых филаментов (GO:0030833, $p = 1,72 \times 10^{-3}$), отрицательная регуляция ангиогенеза (GO:0016525, $p = 3,28 \times 10^{-2}$)
Группа	Категории, обогащенные даунрегулируемыми генами
Иммунный ответ	Сигнальный путь В-клеточных рецепторов (GO:0050853, $p = 3,19 \times 10^{-3}$), антибактериальный врожденный иммунный ответ (GO:0140367, $p = 1,57 \times 10^{-3}$), дифференцировка дендритных клеток (GO:0097028, $p = 4,21 \times 10^{-4}$), активация лейкоцитов (GO:0045321, $p = 1,72 \times 10^{-10}$), положительная регуляция апоптоза лимфоцитов (GO:0070230, $p = 1,79 \times 10^{-4}$), регуляция процессов иммунной системы (GO:0002682, $p = 1,82 \times 10^{-11}$), ответ на другой организм (GO:0051707, $p = 2,68 \times 10^{-7}$), ответ на пептид (GO:1901652, $p = 7,46 \times 10^{-12}$), клеточный ответ на IL-17 (GO:0097398, $p = 2,20 \times 10^{-3}$), ответ на интерферон II типа (GO:0034341, $p = 9,92 \times 10^{-4}$), продукция IFNα (GO:0032607, $p = 5,92 \times 10^{-4}$), цитокин-опосредованный сигналинг (GO:0019221, $p = 2,73 \times 10^{-8}$), клеточный ответ на цитокиновый стимул (GO:0071345, $p = 4,61 \times 10^{-10}$), проникновение симбионта в клетку хозяина (GO:0046718, $p = 6,01 \times 10^{-4}$)
Клеточная пролиферация	Формирование плаценты (GO:0001890, $p = 8,33 \times 10^{-4}$), формирование преганглионарных парасимпатических волокон (GO:0021783, $p = 3,19 \times 10^{-3}$), одонтогенез (GO:0042476, $p = 3,19 \times 10^{-3}$), регуляция пролиферации клеточной популяции (GO:0042127, $p = 1,13 \times 10^{-6}$), регуляция многоклеточных организменных процессов (GO:0051239, $p = 1,04 \times 10^{-11}$), регуляция процесса развития (GO:0050793, $p = 3,87 \times 10^{-5}$)
Организация цитоскелета и подвижность	Организация актинового цитоскелета (GO:0030036, $p = 1,59 \times 10^{-3}$), организация кортикального цитоскелета (GO:0030865, $p = 1,72 \times 10^{-3}$), организация пресинаптического актинового цитоскелета (GO:0099140, $p = 9,14 \times 10^{-5}$), кэпирование плюс-конца актиновых филаментов (GO:0051016, $p = 1,92 \times 10^{-3}$), организация мембранных складок (GO:0031529, $p = 4,28 \times 10^{-4}$), клеточная миграция (GO:0016477, $p = 8,70 \times 10^{-12}$)
Метаболизм, транспорт, ионный гомеостаз	Метаболизм фосфат-содержащих компонентов (GO:0006796, $p = 1,15 \times 10^{-3}$), биосинтез спиртов (GO:0046165, $p = 1,15 \times 10^{-3}$), катаболизм коллагена (GO:0030574, $p = 3,15 \times 10^{-4}$), клеточный импорт (GO:0098657, $p = 2,07 \times 10^{-3}$), активность трансмембранного транспорта, связанного с АТФазой (GO:0042626, $p = 2,99 \times 10^{-4}$), гомеостаз одноатомных катионов (GO:0055080, $p = 1,21 \times 10^{-5}$)
Прочее	Негативная регуляция сигналинга инсулиновых рецепторов (GO:0046627, $p = 2,83 \times 10^{-3}$), внутриклеточный сигнальный модуль (GO:0141124, $p = 1,16 \times 10^{-9}$), ответ на повышенные уровни кислорода (GO:0036296, $p = 3,19 \times 10^{-3}$), клеточный ответ на абиотический стимул (GO:0071214, $p = 2,81 \times 10^{-3}$)

Среди узловых даунрегулируемых генов мы выделили *CCL2*, *IL10*, *MMP9*, *CXCL9*, *CCL5*, *CXCL10*, *NFKB1*, *CCL19*, *PDCD1* и *CCR7*; функциональная характеристика большинства перечисленных генов была приведена выше. Примечательно, что экспрессия указанных узловых генов контролируется транскрипционным фактором NF-κB, по этой причине данный фактор, по-видимому, можно считать центральным регулятором. Ген *NFKB1* кодирует белок p105, который после процессинга образует p50 субъединицу NF-κB. Экспериментальные исследования показывают, что выключение гена *NFKB1* в макрофагах способствует росту провоспалительного потенциала клеток за счет усиления продукции TNF-α, IL-1β и IL-6, но снижает экспрессию костимулирующих факторов, важных для активации лимфоцитов.

Интересно, что выключение *NFKB1* также сопровождается снижением экспрессии *IL10* [41] – еще одного узлового гена, даунрегуляция которого отмечалась в нашем эксперименте. Известно, что наиболее низкая продукция IL-10 характерна для M2a макрофагов [42], а нокаут гена рецептора *IL10RB* приводит к неспособности клеток эффективно уничтожать бактериальные патогены [43]. При этом у больных ХОБЛ и курящих лиц наблюдается снижение концентрации данного цитокина, а также числа IL-10⁺ макрофагов в индуцированной мокроте [44], что подтверждает его патогенетическую значимость.

Как уже отмечалось, в альвеолярных макрофагах при ХОБЛ экспрессия *MMP9* обычно повышена, тогда как под действием капсаицина в нашей модели она, напротив, снижалась. Таким образом, по профилю *MMP9* капсаицин-индуцированный фенотип макрофагов расходится с характерными для ХОБЛ изменениями. Хотя патогенное значение высокого уровня *MMP9* было доказано экспериментально – трансгенная экспрессия *MMP9* у мышей со временем приводила к развитию эмфиземы легких [45], макрофаги могут быть не единственными продуцентами металлопротеаз. Кроме того, их функциональное состояние может отличаться в зависимости от фазы течения или тяжести ХОБЛ. Так, Fujii W. et al. находили снижение экспрессии *MMP7* и *MMP9* в альвеолярных макрофагах больных ХОБЛ с 3-4 стадией согласно GOLD [46].

Многие даунрегулируемые узловые гены были представлены хемокинами (*CCL2*, *CCL5*, *CXCL9*, *CXCL10*, *CCL19*) и их рецепторами (*CCR7*). Снижение экспрессии хемокинов также, в целом, нетипично для больных ХОБЛ [47]. Тем не менее, транскриптомный анализ альвеолярных макрофагов, полученных от здоровых курящих лиц, выявил снижение уровня транскриптов *CCL5* и *CXCL9/10/11* по сравнению с клетками здоровых не куривших добровольцев [8]. Кроме того, ранее мы находили даунрегуляцию *CXCL9* и *CXCL10* в моноцитах периферической крови больных ХОБЛ [48], а Liao S.X. et al. продемонстрировали снижение общей экспрессии *CCR7* и числа CCR7⁺ дендритных

клеток в легких больных ХОБЛ [49].

Ген *PDCD1* кодирует рецептор программируемой клеточной смерти PD-1, относящийся к рецепторам иммунных контрольных точек, поскольку при взаимодействии с лигандами PD-L1 или PD-L2 он ингибирует функциональную активность иммунных клеток [50]. Экспериментальное блокирование активности PD-1 на опухоль-ассоциированных макрофагах приводило к M1 поляризации клеток [51]. Таким образом, снижение экспрессии *PDCD1*, в отличие от прочих генов, напротив, говорит о потенциальном увеличении реактивности клеток и может носить компенсаторный характер.

Среди недостатков проведенного исследования можно отметить небольшой размер выборки, учитывая, что использовали макрофаги, дифференцированные из первичных моноцитов, а не клеточных линий (например, THP-1). Кроме того, мы применяли для активации TRPV1 капсаицин, который, как известно, может быть недостаточно селективен [52], но при этом не валидировали полученные эффекты с помощью блокады TRPV1. Известные ограничения связаны с *in vitro* условиями эксперимента, не позволяющими в полной мере воспроизвести все особенности микроокружения клеток *in vivo*. В частности, мы оценивали клетки в состоянии покоя и не рассматривали возможное влияние дополнительной провоспалительной стимуляции LPS. Наконец, необходимо помнить, что в ходе секвенирования РНК оценивается лишь число транскриптов различных генов, что не позволяет делать однозначных выводов об уровнях экспрессии соответствующих белков, их посттрансляционных модификациях и клеточной локализации.

Заключение

Целью проведенной работы было оценить возможный вклад TRPV1 в формирование ХОБЛ-подобного фенотипа макрофагов, дифференцированных из моноцитов крови *in vitro*. При этом для более комплексной характеристики происходящих изменений был использован транскриптомный анализ, а полученные результаты сопоставляли преимущественно с результатами транскриптомных исследований альвеолярных макрофагов больных ХОБЛ и здоровых курильщиков. Мы установили, что агонист TRPV1 капсаицин вызывает выраженную транскриптомную перестройку, прежде всего, проявляющуюся подавлением экспрессии широкого спектра генов, участвующих в регуляции иммунного и воспалительного ответа. Макрофаги, дифференцированные в присутствии капсаицина, характеризовались снижением экспрессии генов, ассоциированных с реакцией на биотические и абиотические стимулы, цитокиновым сигналингом, ремоделированием цитоскелета и клеточной миграцией, что указывает на формирование гипореактивного фенотипа. При этом клетки оставались метаболически активными и демонстрировали апрегуляцию генов, связанных с метаболизмом липидов и биогенезом ри-

босом, что согласуется с усилением потенциала белкового синтеза. Узловые гены, экспрессия которых увеличивалась на фоне капсаицина, также были связаны с биогенезом рибосом, регуляцией транскрипции и процессинга мРНК и Wnt-сигналингом, тогда как среди даунрегулированных узловых генов доминировали компоненты цитокинового сигналинга. Дополнительный анализ данных с помощью платформы MacSpectrum показал, что пролонгированное воздействие капсаицина сопровождается снижением степени дифференцировки и провоспалительного потенциала макрофагов.

Сопоставив полученные результаты с ранее опубликованными данными о фенотипических особенностях макрофагов, в том числе на уровне транскриптома, у больных ХОБЛ и курящих лиц, мы выявили ряд соответствий. В частности, для альвеолярных макрофагов больных ХОБЛ действительно характерна активация биогенеза рибосом и накопление липидов, тогда как различные процессы, связанные с воспалительным ответом и иммунной защитой, подавлены. Кроме того, транскриптомные исследования последних лет свидетельствуют о преобладании неполяризованных макрофагов в дыхательных путях при ХОБЛ, либо о склонности к поляризации клеток в

M2 фенотип, что также находит отражение в проведенном нами эксперименте. В совокупности полученные результаты позволяют предположить, что персистирующая активация TRPV1 сигаретным дымом, аэрополлютантами или активными формами кислорода может быть одним из факторов, влияющих на формирование патологического транскриптомного профиля и функционального состояния альвеолярных макрофагов *in vivo* при ХОБЛ, потенциально способствуя развитию и прогрессированию заболевания.

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-2025-0009)

Funding Sources

This study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation under the Program for Basic Research (FGWF-2025-0009)

ЛИТЕРАТУРА

1. Devulder J.V. Unveiling mechanisms of lung aging in COPD: a promising target for therapeutics development // Chin. Med. J. Pulm. Crit. Care Med. 2024. Vol.2, Iss.3. P.133–141. <https://doi.org/10.1016/j.pccm.2024.08.007>
2. Kim G.D., Lim E.Y., Shin H.S. Macrophage polarization and functions in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease // Int. J. Mol. Sci. 2024. Vol.25, Iss.11. Article number:5631. <https://doi.org/10.3390/ijms25115631>
3. Wang S., Chen Y., Hong W., Li B., Zhou Y., Ran P. Chronic exposure to biomass ambient particulate matter triggers alveolar macrophage polarization and activation in the rat lung // J. Cell. Mol. Med. 2022. Vol.26, Iss.4. P.1156–1168. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17169>
4. Guo X., Yang S., Zhu H., Liu F., Li K., Li G., Lin Y., Yu H., Qiu W., Xu H., Liu Q., Xie X., Sun Y., Zheng P., Chen B., Liu Z., Yuan X., Peng S., Bi X., Yang J., Shao N.Y., Dai J. Involvement of M2 macrophages polarization in PM2.5-induced COPD by upregulating MMP12 via IL4/STAT6 pathway // Ecotoxicol. Environ. Saf. 2024. Vol.283. Article number:116793. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2024.116793>
5. Feng H., Zheng R. Cigarette smoke prevents M1 polarization of alveolar macrophages by suppressing NLRP3 // Life Sci. 2023. Vol.327. Article number:121854. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.121854>
6. Hu Y., Shao X., Xing L., Li X., Nonis G.M., Koelwyn G.J., Zhang X., Sin D.D. Single-cell sequencing of lung macrophages and monocytes reveals novel therapeutic targets in COPD // Cells. 2023. Vol.12, Iss.24. Article number:2771. <https://doi.org/10.3390/cells12242771>
7. Baßler K., Fujii W., Kapellos T.S., Dudkin E., Reusch N., Horne A., Reiz B., Luecken M.D., Osei-Sarpong C., Warntat-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>
8. Shaykhiev R., Krause A., Salit J., Strulovici-Barel Y., Harvey B.G., O'Connor T.P., Crystal R.G. Smoking-dependent reprogramming of alveolar macrophage polarization: implication for pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease // J. Immunol. 2009. Vol.183, Iss.4. P.2867–2883. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900473>
9. 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>
10. Agopyan N., Bhatti T., Yu S., Simon S.A. Vanilloid receptor activation by 2- and 10-microm particles induces re-

sponses leading to apoptosis in human airway epithelial cells // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2003. Vol.192, Iss.1. P.21–35. [https://doi.org/10.1016/S0041-008X\(03\)00259-X](https://doi.org/10.1016/S0041-008X(03)00259-X)

11. Chu Y., Zhang H., Yang M., Yu R. Molecular dynamic simulations reveal the activation mechanisms of oxidation-induced TRPV1 // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol.24, Iss.11. Article number:9553. <https://doi.org/10.3390/ijms24119553>

12. 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>

13. 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>

14. 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. Vol.47, Iss.6. P.2041–2056. <https://doi.org/10.1007/s10753-024-02024-3>

15. Vašek D., Fikarová N., Marková V.N., Honc O., Pacáková L., Porubská B., Somova V., Novotný J., Melkes B., Krulová 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>

16. 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>

17. Tang J., Luo K., Li Y., Chen Q., Tang D., Wang D., Xiao J. Capsaicin attenuates LPS-induced inflammatory cytokine production by upregulation of LXR α // *Int. Immunopharmacol.* 2015. Vol.28, Iss.1. P.264–269. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.06.007>

18. Наумов Д.Е., Гассан Д.А., Котова О.О., Шелудько Е.Г., Горчакова Я.Г., Сугайло И.Ю., 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. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-93-25-37>

19. Li C., Menoret A., Farragher C., Ouyang Z., Bonin C., Holvoet P., Vella A.T., Zhou B. Single cell transcriptomics based-MacSpectrum reveals novel macrophage activation signatures in diseases // *JCI Insight*. 2019. Vol.5, Iss.10. Article number:e126453. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.126453>

20. Liang T., Chen J., Xu G., Zhang Z., Xue J., Zeng H., Jiang J., Chen T., Qin Z., Li H., Ye Z., Nie Y., Liu C., Zhan X. STAT1 and CXCL10 involve in M1 macrophage polarization that may affect osteolysis and bone remodeling in extrapulmonary tuberculosis // *Gene*. 2022. Vol.809. Article number:146040. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.146040>

21. Wu X., Wang Z., Shi J., Yu X., Li C., Liu J., Zhang F., Chen H., Zheng W. Macrophage polarization toward M1 phenotype through NF- κ B signaling in patients with Behçet's disease // *Arthritis Res. Ther.* 2022. Vol.24, Iss.1. Article number:249. <https://doi.org/10.1186/s13075-022-02938-z>

22. Liao X., Sharma N., Kapadia F., Zhou G., Lu Y., Hong H., Paruchuri K., Mahabeleshwar G.H., Dalmas E., Venteclef N., Flask C.A., Kim J., Doreian B.W., Lu K.Q., Kaestner K.H., Hamik A., Clément K., Jain M.K. Krüppel-like factor 4 regulates macrophage polarization // *J. Clin. Invest.* 2011. Vol.121, Iss.7. P.2736–2749. <https://doi.org/10.1172/JCI145444>

23. Wang J., Wu Z., Huang Y., Jin L., Xu J., Yao Z., Ouyang X., Zhou Z., Mao S., Cao J., Lai B., Shen W. IRF4 induces M1 macrophage polarization and aggravates ulcerative colitis progression by the Bcl6-dependent STAT3 pathway // *Environ. Toxicol.* 2024. Vol.39, Iss.4. P.2390–2404. <https://doi.org/10.1002/tox.24106>

24. Zhu S., Feng X., Yuan J., Sun C., Ding H., Wang Y., Chen K., Cui E., Zhang L., Bao N. AP-1-dependent c-Fos activation by TREG1 drives M2 macrophage polarization and mitigates osteoarthritis progression // *Cell. Mol. Life Sci.* 2025. Vol.82, Iss.1. Article number:253. <https://doi.org/10.1007/s00018-025-05771-0>

25. Zhang W., Wang X., Xia X., Liu X., Suo S., Guo J., Li M., Cao W., Cai Z., Hui Z., Subramaniam M., Spelsberg T.C., Wang J., Wang L. Klf10 inhibits IL-12p40 production in macrophage colony-stimulating factor-induced mouse bone marrow-derived macrophages // *Eur. J. Immunol.* 2013. Vol.43, Iss.1. P.258–269. <https://doi.org/10.1002/eji.201242697>

26. Christopoulou M.E., Papakonstantinou E., Stolz D. Matrix metalloproteinases in chronic obstructive pulmonary disease // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol.24, Iss.4. Article number:3786. <https://doi.org/10.3390/ijms24043786>

27. Akata K., Yamasaki K., Leitao Filho F.S., Yang C.X., Takiguchi H., Sahin B., Whalen B.A., Yang C.W.T., Leung J.M., Sin D.D., van Eeden S.F. Abundance of non-polarized lung macrophages with poor phagocytic function in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // *Biomedicines*. 2020. Vol.8, Iss.10. Article number:398. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8100398>

28. Zhang Z., Yu H., Wang Q., Ding Y., Wang Z., Zhao S., Bian T. A macrophage-related gene signature for identifying COPD based on bioinformatics and ex vivo experiments // *J. Inflamm. Res.* 2023. Vol.16. P.5647–5665. <https://doi.org/10.2147/JIR.S438308>

29. Shen W., Wang S., Wang R., Zhang Y., Tian H., Yang X., Wei W. Analysis of the polarization states of the alveolar macrophages in chronic obstructive pulmonary disease samples based on miRNA-mRNA network signatures // *Ann. Transl. Med.* 2021. Vol.9, Iss.16. Article number:1333. <https://doi.org/10.21037/atm-21-3815>
30. Wang S., Zhong M., Deng X., Liu C., Tan Y., Qian B., Zhong M. Based exploration of the diagnostic value of oxidative stress-related key genes in chronic obstructive pulmonary disease // *Cell. Biol. Toxicol.* 2025. Vol.41, Iss.1. Article number:69. <https://doi.org/10.1007/s10565-025-10019-5>
31. Hsieh M.H., Chen P.C., Hsu H.Y., Liu J.C., Ho Y.S., Lin Y.J., Kuo C.W., Kuo W.S., Kao H.F., Wang S.D., Liu Z.G., Wu L.S., Wang J.Y. Surfactant protein D inhibits lipid-laden foamy macrophages and lung inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // *Cell. Mol. Immunol.* 2023. Vol.20, Iss.1. P.38–50. <https://doi.org/10.1038/s41423-022-00946-2>
32. Han L., Wang J., Ji X.B., Wang Z.Y., Wang Y., Zhang L.Y., Li H.P., Zhang Z.M., Li Q.Y. Transcriptomics analysis identifies the presence of upregulated ribosomal housekeeping genes in the alveolar macrophages of patients with smoking-induced chronic obstructive pulmonary disease // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021. Vol.16. P.2653–2664. <https://doi.org/10.2147/COPD.S313252>
33. Tomita K., Caramori G., Ito K., Lim S., Sano H., Tohda Y., Adcock I.M., Barnes P.J. Telomere shortening in alveolar macrophages of smokers and COPD patients // *Open Pathol. J.* 2010. Vol.4. P.23–29. <https://doi.org/10.2174/1874375701004010023>
34. Ito S., Horikawa S., Suzuki T., Kawauchi H., Tanaka Y., Suzuki T., Suzuki T. Human NAT10 is an ATP-dependent RNA acetyltransferase responsible for N4-acetylcytidine formation in 18 S ribosomal RNA (rRNA) // *J. Biol. Chem.* 2014. Vol.289, Iss.52. P.35724–35730. <https://doi.org/10.1074/jbc.C114.602698>
35. McMahon M., Ayllón V., Panov K.I., O'Connor R. Ribosomal 18 S RNA processing by the IGF-I-responsive WDR3 protein is integrated with p53 function in cancer cell proliferation // *J. Biol. Chem.* 2010. Vol.285, Iss.24. P.18309–18318. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.108555>
36. Song J., Peng C., Wang R., Hua Y., Wu Q., Deng L., Cao Y., Zhang L., Hou L. Ribosome biogenesis regulator 1 homolog (RRS1) promotes cisplatin resistance by regulating AEG-1 abundance in breast cancer cells // *Molecules.* 2023. Vol.28, Iss.7. Article number:2939. <https://doi.org/10.3390/molecules28072939>
37. Zhang H., Wu Z., Lu J.Y., Huang B., Zhou H., Xie W., Wang J., Shen X. DEAD-box helicase 18 counteracts PRC2 to safeguard ribosomal DNA in pluripotency regulation // *Cell. Rep.* 2020. Vol.30, Iss.1. P.81–97.e7. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.12.021>
38. Mayeda A., Krainer A.R. Regulation of alternative pre-mRNA splicing by hnRNP A1 and splicing factor SF2 // *Cell.* 1992. Vol.68, Iss.2. P.365–375. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(92\)90477-T](https://doi.org/10.1016/0092-8674(92)90477-T)
39. Basta J., Rauchman M. The nucleosome remodeling and deacetylase complex in development and disease // *Transl. Res.* 2015. Vol.165, Iss.1. P.36–47. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2014.05.003>
40. Yang J., Wang Y., Yang D., Ma J., Wu S., Cai Q., Xue J., Yuan C., Wang J., Liu X. Wnt/ β -catenin signaling regulates lipopolysaccharide-altered polarizations of RAW264.7 cells and alveolar macrophages in mouse lungs // *Eur. J. Inflamm.* 2021. Vol.19. Article number:205873922110593. <https://doi.org/10.1177/20587392211059362>
41. Somma D., Kok F.O., Kerrigan D., Wells C.A., Carmody R.J. Defining the role of nuclear factor (NF)- κ B p105 subunit in human macrophage by transcriptomic analysis of NFKB1 knockout THP1 cells // *Front. Immunol.* 2021. Vol.12. Article number:669906. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.669906>
42. Selig M., Poehlman L., Lang N.C., Völker M., Rolauffs B., Hart M.L. Prediction of six macrophage phenotypes and their IL-10 content based on single-cell morphology using artificial intelligence // *Front. Immunol.* 2024. Vol.14. Article number:1336393. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1336393>
43. Mukhopadhyay S., Heinz E., Porreca I., Alasoo K., Yeung A., Yang H.T., Schwerdt T., Forbester J.L., Hale C., Agu C.A., Choi Y.H., Rodrigues J., Capitani M., Jostins-Dean L., Thomas D.C., Travis S., Gaffney D., Skarnes W.C., Thomson N., Uhlig H.H., Dougan G., Powrie F. Loss of IL-10 signaling in macrophages limits bacterial killing driven by prostaglandin E2 // *J. Exp. Med.* 2020. Vol.217, Iss.2. Article number:e20180649. <https://doi.org/10.1084/jem.20180649>
44. Takanashi S., Hasegawa Y., Kanehira Y., Yamamoto K., Fujimoto K., Satoh K., Okamypa K. Interleukin-10 level in sputum is reduced in bronchial asthma, COPD and in smokers // *Eur. Respir. J.* 1999. Vol.14, Iss.2. P.309–314. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14b12.x>
45. Foronjy R., Nkyimbeng T., Wallace A., Thankachen J., Okada Y., Lemaitre V., D'Armiento J. Transgenic expression of matrix metalloproteinase-9 causes adult-onset emphysema in mice associated with the loss of alveolar elastin // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2008. Vol.294, Iss.6. P.L1149–L1157. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00481.2007>
46. Fujii W., Kapellos T.S., Baßler K., Händler K., Holsten L., Knoll R., Warnat-Herresthal S., Oestreich M., Hinkley E.R., Hasenauer J., Pizarro C., Thiele C., Aschenbrenner A.C., Ulas T., Skowasch D., Schultze J.L. Alveolar macrophage transcriptomic profiling in COPD shows major lipid metabolism changes // *ERJ Open Res.* 2021. Vol.7, Iss.3. Article number:00915-2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00915-2020>
47. Henrot P., Prevel R., Berger P., Dupin I. Chemokines in COPD: from implication to therapeutic use // *Int. J. Mol.*

Sci. 2019. Vol.20, Iss.11. Article number:2785. <https://doi.org/10.3390/ijms20112785>

48. Наумов Д.Е., Котова О.О., Гассан Д.А., Сугайло И.Ю., Шелудько Е.Г., Горчакова Я.Г. Анализ транскриптома моноцитов периферической крови больных хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.90. С.47–58. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-90-47-58>

49. Liao S.X., Ding T., Rao X.M., Sun D.S., Sun P.P., Wang Y.J., Fu D.D., Liu X.L., Ou-Yang Y. Cigarette smoke affects dendritic cell maturation in the small airways of patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Mol. Med. Rep.* 2015. Vol.11, Iss.1. P.219–225. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2759>

50. Gao M., Shi J., Xiao X., Yao Y., Chen X., Wang B., Zhang J. PD-1 regulation in immune homeostasis and immunotherapy // *Cancer Lett.* 2024. Vol.588. Article number:216726. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2024.216726>

51. Fan T.W., Higashi R.M., Song H., Daneshmandi S., Mahan A.L., Purdom M.S., Bocklage T.J., Pittman T.A., He D., Wang C., Lane A.N. Innate immune activation by checkpoint inhibition in human patient-derived lung cancer tissues // *eLife.* 2021. Vol.10. Article number:e69578. <https://doi.org/10.7554/eLife.69578>

52. Juárez-Contreras R., Mota-Carrillo E., Piedra-Ramírez A., Farías-Sánchez D., González-Ramírez R., Morales-Lázaro S.L. Capsaicin: beyond TRPV1 // *Front. Nutr.* 2025. Vol.12. Article number:1594742. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1594742>

REFERENCES

1. Devulder J.V. Unveiling mechanisms of lung aging in COPD: a promising target for therapeutics development. *Chin. Med. J. Pulm. Crit. Care Med.* 2024; 2(3):133–141. <https://doi.org/10.1016/j.pccm.2024.08.007>

2. Kim G.D., Lim E.Y., Shin H.S. Macrophage polarization and functions in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25(11):5631. <https://doi.org/10.3390/ijms25115631>

3. Wang S., Chen Y., Hong W., Li B., Zhou Y., Ran P. Chronic exposure to biomass ambient particulate matter triggers alveolar macrophage polarization and activation in the rat lung. *J. Cell. Mol. Med.* 2022; 26(4):1156–1168. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17169>

4. Guo X., Yang S., Zhu H., Liu F., Li K., Li G., Lin Y., Yu H., Qiu W., Xu H., Liu Q., Xie X., Sun Y., Zheng P., Chen B., Liu Z., Yuan X., Peng S., Bi X., Yang J., Shao N.Y., Dai J. Involvement of M2 macrophages polarization in PM2.5-induced COPD by upregulating MMP12 via IL4/STAT6 pathway. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2024; 283:116793. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2024.116793>

5. Feng H., Zheng R. Cigarette smoke prevents M1 polarization of alveolar macrophages by suppressing NLRP3. *Life Sci.* 2023; 327:121854. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.121854>

6. Hu Y., Shao X., Xing L., Li X., Nonis G.M., Koelwyn G.J., Zhang X., Sin D.D. Single-cell sequencing of lung macrophages and monocytes reveals novel therapeutic targets in COPD. *Cells* 2023; 12(24):2771. <https://doi.org/10.3390/cells12242771>

7. 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; 13:917232. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.917232>

8. Shaykhiev R., Krause A., Salit J., Strulovici-Barel Y., Harvey B.G., O'Connor T.P., Crystal R.G. Smoking-dependent reprogramming of alveolar macrophage polarization: implication for pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *J. Immunol.* 2009; 183(4):2867–2883. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900473>

9. 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>

10. Agopyan N., Bhatti T., Yu S., Simon S.A. Vanilloid receptor activation by 2- and 10-microm particles induces responses leading to apoptosis in human airway epithelial cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2003; 192(1):21–35. [https://doi.org/10.1016/S0041-008X\(03\)00259-X](https://doi.org/10.1016/S0041-008X(03)00259-X)

11. Chu Y., Zhang H., Yang M., Yu R. Molecular dynamic simulations reveal the activation mechanisms of oxidation-induced TRPV1. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(11):9553. <https://doi.org/10.3390/ijms24119553>

12. 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>

13. 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]. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; 85:37–46 (in Russian).

<https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-85-37-46>

14. 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; 47(6):2041–2056. <https://doi.org/10.1007/s10753-024-02024-3>

15. Vašek D., Fikarová N., Marková V.N., Honc O., Pacáková L., Porubská B., Somova V., Novotný J., Melkes B., Krulová 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>

16. 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>

17. Tang J., Luo K., Li Y., Chen Q., Tang D., Wang D., Xiao J. Capsaicin attenuates LPS-induced inflammatory cytokine production by upregulation of LXR α . *Int. Immunopharmacol.* 2015; 28(1):264–269. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.06.007>

18. Naumov D.E., Gassan D.A., Kotova O.O., Sheludko E.G., Gorchakova Y.G., Sugaylo I.Yu., Maltseva T.A. [Effect of capsaicin on monocyte differentiation in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; 93:25–37 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-93-25-37>

19. Li C., Menoret A., Farragher C., Ouyang Z., Bonin C., Holvoet P., Vella A.T., Zhou B. Single cell transcriptomics based-MacSpectrum reveals novel macrophage activation signatures in diseases. *JCI Insight* 2019; 5(10):e126453. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.126453>

20. Liang T., Chen J., Xu G., Zhang Z., Xue J., Zeng H., Jiang J., Chen T., Qin Z., Li H., Ye Z., Nie Y., Liu C., Zhan X. STAT1 and CXCL10 involve in M1 macrophage polarization that may affect osteolysis and bone remodeling in extrapulmonary tuberculosis. *Gene* 2022; 809:146040. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.146040>

21. Wu X., Wang Z., Shi J., Yu X., Li C., Liu J., Zhang F., Chen H., Zheng W. Macrophage polarization toward M1 phenotype through NF- κ B signaling in patients with Behçet's disease. *Arthritis Res. Ther.* 2022; 24(1):249. <https://doi.org/10.1186/s13075-022-02938-z>

22. Liao X., Sharma N., Kapadia F., Zhou G., Lu Y., Hong H., Paruchuri K., Mahabeleshwar G.H., Dalmas E., Venceclef N., Flask C.A., Kim J., Doreian B.W., Lu K.Q., Kaestner K.H., Hamik A., Clément K., Jain M.K. Krüppel-like factor 4 regulates macrophage polarization. *J. Clin. Invest.* 2011; 121(7):2736–2749. <https://doi.org/10.1172/JCI45444>

23. Wang J., Wu Z., Huang Y., Jin L., Xu J., Yao Z., Ouyang X., Zhou Z., Mao S., Cao J., Lai B., Shen W. IRF4 induces M1 macrophage polarization and aggravates ulcerative colitis progression by the Bcl6-dependent STAT3 pathway. *Environ. Toxicol.* 2024; 39(4):2390–2404. <https://doi.org/10.1002/tox.24106>

24. Zhu S., Feng X., Yuan J., Sun C., Ding H., Wang Y., Chen K., Cui E., Zhang L., Bao N. AP-1-dependent c-Fos activation by TREX1 drives M2 macrophage polarization and mitigates osteoarthritis progression. *Cell. Mol. Life Sci.* 2025; 82(1):253. <https://doi.org/10.1007/s00018-025-05771-0>

25. Zhang W., Wang X., Xia X., Liu X., Suo S., Guo J., Li M., Cao W., Cai Z., Hui Z., Subramaniam M., Spelsberg T.C., Wang J., Wang L. Klf10 inhibits IL-12p40 production in macrophage colony-stimulating factor-induced mouse bone marrow-derived macrophages. *Eur. J. Immunol.* 2013; 43(1):258–269. <https://doi.org/10.1002/eji.201242697>

26. Christopoulou M.E., Papakonstantinou E., Stolz D. Matrix metalloproteinases in chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(4):3786. <https://doi.org/10.3390/ijms24043786>

27. Akata K., Yamasaki K., Leitao Filho F.S., Yang C.X., Takiguchi H., Sahin B., Whalen B.A., Yang C.W.T., Leung J.M., Sin D.D., van Eeden S.F. Abundance of non-polarized lung macrophages with poor phagocytic function in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Biomedicines* 2020; 8(10):398. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8100398>

28. Zhang Z., Yu H., Wang Q., Ding Y., Wang Z., Zhao S., Bian T. A macrophage-related gene signature for identifying COPD based on bioinformatics and ex vivo experiments. *J. Inflamm. Res.* 2023; 16:5647–5665. <https://doi.org/10.2147/JIR.S438308>

29. Shen W., Wang S., Wang R., Zhang Y., Tian H., Yang X., Wei W. Analysis of the polarization states of the alveolar macrophages in chronic obstructive pulmonary disease samples based on miRNA-mRNA network signatures. *Ann. Transl. Med.* 2021; 9(16):1333. <https://doi.org/10.21037/atm-21-3815>

30. Wang S., Zhong M., Deng X., Liu C., Tan Y., Qian B., Zhong M. Based exploration of the diagnostic value of oxidative stress-related key genes in chronic obstructive pulmonary disease. *Cell Biol. Toxicol.* 2025; 41(1):69. <https://doi.org/10.1007/s10565-025-10019-5>

31. Hsieh M.H., Chen P.C., Hsu H.Y., Liu J.C., Ho Y.S., Lin Y.J., Kuo C.W., Kuo W.S., Kao H.F., Wang S.D., Liu Z.G., Wu L.S., Wang J.Y. Surfactant protein D inhibits lipid-laden foamy macrophages and lung inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Cell. Mol. Immunol.* 2023; 20(1):38–50. <https://doi.org/10.1038/s41423-022-00946-2>

32. Han L., Wang J., Ji X.B., Wang Z.Y., Wang Y., Zhang L.Y., Li H.P., Zhang Z.M., Li Q.Y. Transcriptomics analysis

identifies the presence of upregulated ribosomal housekeeping genes in the alveolar macrophages of patients with smoking-induced chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021; 16:2653–2664. <https://doi.org/10.2147/COPD.S313252>

33. Tomita K., Caramori G., Ito K., Lim S., Sano H., Tohda Y., Adcock I.M., Barnes P.J. Telomere shortening in alveolar macrophages of smokers and COPD patients. *Open Pathol. J.* 2010; 4:23–29. <https://doi.org/10.2174/1874375701004010023>

34. Ito S., Horikawa S., Suzuki T., Kawauchi H., Tanaka Y., Suzuki T., Suzuki T. Human NAT10 is an ATP-dependent RNA acetyltransferase responsible for N4-acetylcytidine formation in 18 S ribosomal RNA (rRNA). *J. Biol. Chem.* 2014; 289(52):35724–30. <https://doi.org/10.1074/jbc.C114.602698>

35. McMahon M., Ayllón V., Panov K.I., O'Connor R. Ribosomal 18 S RNA processing by the IGF-I-responsive WDR3 protein is integrated with p53 function in cancer cell proliferation. *J. Biol. Chem.* 2010; 285(24):18309–18318. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.108555>

36. Song J., Peng C., Wang R., Hua Y., Wu Q., Deng L., Cao Y., Zhang L., Hou L. Ribosome biogenesis regulator 1 homolog (RRS1) promotes cisplatin resistance by regulating AEG-1 abundance in breast cancer cells. *Molecules* 2023; 28(7):2939. <https://doi.org/10.3390/molecules28072939>

37. Zhang H., Wu Z., Lu J.Y., Huang B., Zhou H., Xie W., Wang J., Shen X. DEAD-Box helicase 18 counteracts PRC2 to safeguard ribosomal DNA in pluripotency regulation. *Cell Rep.* 2020; 30(1):81–97.e7. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.12.021>

38. Mayeda A., Krainer A.R. Regulation of alternative pre-mRNA splicing by hnRNP A1 and splicing factor SF2. *Cell* 1992; 68(2):365–375. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(92\)90477-T](https://doi.org/10.1016/0092-8674(92)90477-T)

39. Basta J., Rauchman M. The nucleosome remodeling and deacetylase complex in development and disease. *Transl. Res.* 2015; 165(1):36–47. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2014.05.003>

40. Yang J., Wang Y., Yang D., Ma J., Wu S., Cai Q., Xue J., Yuan C., Wang J., Liu X. Wnt/ β -catenin signaling regulates lipopolysaccharide-altered polarizations of RAW264.7 cells and alveolar macrophages in mouse lungs. *Eur. J. Inflamm.* 2021; 19:205873922110593. <https://doi.org/10.1177/20587392211059362>

41. Somma D., Kok F.O., Kerrigan D., Wells C.A., Carmody R.J. Defining the role of nuclear factor (NF)- κ B p105 subunit in human macrophage by transcriptomic analysis of NFKB1 knockout THP1 cells. *Front. Immunol.* 2021; 12:669906. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.669906>

42. Selig M., Poehlman L., Lang N.C., Völker M., Rolauffs B., Hart M.L. Prediction of six macrophage phenotypes and their IL-10 content based on single-cell morphology using artificial intelligence. *Front. Immunol.* 2024; 14:1336393. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1336393>

43. Mukhopadhyay S., Heinz E., Porreca I., Alasoo K., Yeung A., Yang H.T., Schwerd T., Forbester J.L., Hale C., Agu C.A., Choi Y.H., Rodrigues J., Capitani M., Jostins-Dean L., Thomas D.C., Travis S., Gaffney D., Skarnes W.C., Thomson N., Uhlig H.H., Dougan G., Powrie F. Loss of IL-10 signaling in macrophages limits bacterial killing driven by prostaglandin E2. *J. Exp. Med.* 2020; 217(2):e20180649. <https://doi.org/10.1084/jem.20180649>

44. Takanashi S., Hasegawa Y., Kanehira Y., Yamamoto K., Fujimoto K., Satoh K., Okamura K. Interleukin-10 level in sputum is reduced in bronchial asthma, COPD and in smokers. *Eur. Respir. J.* 1999; 14(2):309–314. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14b12.x>

45. Foronjy R., Nkyimbeng T., Wallace A., Thankachen J., Okada Y., Lemaitre V., D'Armiento J. Transgenic expression of matrix metalloproteinase-9 causes adult-onset emphysema in mice associated with the loss of alveolar elastin. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2008; 294(6):L1149–L1157. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00481.2007>

46. Fujii W., Kapellos T.S., Baßler K., Händler K., Holsten L., Knoll R., Warnat-Herresthal S., Oestreich M., Hinkley E.R., Hasenauer J., Pizarro C., Thiele C., Aschenbrenner A.C., Ulas T., Skowasch D., Schultze J.L. Alveolar macrophage transcriptomic profiling in COPD shows major lipid metabolism changes. *ERJ Open Res.* 2021; 7(3):00915-2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00915-2020>

47. Henrot P., Prevel R., Berger P., Dupin I. Chemokines in COPD: from implication to therapeutic use. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(11):2785. <https://doi.org/10.3390/ijms20112785>

48. Naumov D.E., Kotova O.O., Gassan D.A., Sugaylo I.Yu., Sheludko E.G., Gorchakova Y.G. [Transcriptome analysis of peripheral blood monocytes in chronic obstructive pulmonary disease patients]. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; 90:47–58 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-90-47-58>

49. Liao S.X., Ding T., Rao X.M., Sun D.S., Sun P.P., Wang Y.J., Fu D.D., Liu X.L., Ou-Yang Y. Cigarette smoke affects dendritic cell maturation in the small airways of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Mol. Med. Rep.* 2015; 11(1):219–225. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2759>

50. Gao M., Shi J., Xiao X., Yao Y., Chen X., Wang B., Zhang J. PD-1 regulation in immune homeostasis and immunotherapy. *Cancer Lett.* 2024; 588:216726. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2024.216726>

51. Fan T.W., Higashi R.M., Song H., Daneshmandi S., Mahan A.L., Purdom M.S., Bocklage T.J., Pittman T.A., He

D., Wang C., Lane A.N. Innate immune activation by checkpoint inhibition in human patient-derived lung cancer tissues. *ELife* 2021; 10:e69578. <https://doi.org/10.7554/eLife.69578>

52. Juárez-Contreras R., Mota-Carrillo E., Piedra-Ramírez A., Farías-Sánchez D., González-Ramírez R., Morales-Lázaro S.L. Capsaicin: beyond TRPV1. *Front. Nutr.* 2025; 12:1594742. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1594742>

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Поступила 28.10.2025
Принята к печати 01.12.2025

Received October 28, 2025
Accepted December 01, 2025