

УДК 616.248(577.322.2+616.8-092)]575

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-134-149

АНКИРИНОВЫЙ ИОННЫЙ КАНАЛ И НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ ФАКТОР МОЗГА В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ: ПУТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

О.Ю.Кыткова, Т.П.Новгородцева, М.В.Антонюк, Т.А.Гвозденко

*Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт
медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73г*

РЕЗЮМЕ. Сложность патогенеза бронхиальной астмы (БА) обусловлена влиянием факторов окружающей среды, генетических и эпигенетических факторов, взаимодействующих между собой и способствующих развитию и обострениям данной патологии. БА имеет нейрогенный компонент, к которому в последние годы приковано внимание исследователей. При действии холода, сигаретного дыма, аллергенов и ряда химических веществ, являющихся триггерами БА, активируется экспрессируемый в сенсорных С-волокнах легких анкириновый рецептор *TRPA1* (от англ. transient receptor potential cation channel subfamily A member 1). Он запускает приток Ca^{2+} в сенсорные нейроны и активирует каскады, ответственные за экспрессию гена нейротрофического фактора мозга (от англ. brain-derived neurotrophic factor, *BDNF*). *BDNF* вовлечен в развитие ремоделирования дыхательных путей, усиливает иннервацию бронхов и усугубляет их гиперреактивность, в также поддерживает гиперчувствительность нейронов по механизму обратной связи. Полиморфизмы гена *BDNF* определяют восприимчивость к развитию БА, при этом носители полиморфизмов гена *TRPA1* более чувствительны к эпигенетическим модификациям и могут иметь более сильную экспрессию *BDNF* в ответ на действие раздражителей. Несмотря на то, что эпигенетика *TRPA1* и *BDNF* при БА находится в стадии изучения, эпигенетические изменения *TRPA1* и *BDNF* достаточно хорошо описаны в неврологии, что может быть интересно в контексте их взаимовлияния при БА, учитывая роль нейроиммунного воспаления в патогенезе данного заболевания. В настоящем обзоре обсуждаются роль и взаимосвязь генетических и эпигенетических изменений, вызванных факторами окружающей среды, инициирующих развитие БА, а также место *TRPA1* и *BDNF* в данном процессе.

Ключевые слова: бронхиальная астма, генетика, эпигенетика, *BDNF*, *TRP* каналы, *TRPA1*, нейрогенное воспаление.

TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL ANKYRIN 1 CHANNEL AND BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR IN THE PATHOGENESIS OF ASTHMA: WAYS OF INTERACTION

O.Yu.Kytikova, T.P.Novgorodtseva, M.V.Antonyuk, T.A.Gvozdenko

*Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of
Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation*

SUMMARY. The complexity of the pathogenesis of bronchial asthma (BA) has been caused by the influence of the environmental, genetic and epigenetic factors that interact with each other and contribute to the development and exacerbation of this pathology. In recent years researchers have focused on the neurogenic component of the BA pathogenesis. The ankyrin receptor *TRPA1* (the transient receptor potential cation channel subfamily A member 1) is expressed in the sensory C-fibers of the lungs and activated by the cold, cigarette smoke, allergens and number of chemicals that are the

Контактная информация

Оксана Юрьевна Кыткова, д-р мед. наук, научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73г. E-mail: kytikova@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Оксана Юрьевна Кыткова, д-р мед. наук, научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73г. E-mail: kytikova@yandex.ru

Для цитирования:

Кыткова О.Ю., Новгородцева Т.П., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А. Анкириновый ионный канал и нейротрофический фактор мозга в патогенезе бронхиальной астмы: пути взаимодействия // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.99. С.134–149. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-134-149

For citation:

Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A. Transient receptor potential ankyrin channel and brain-derived neurotrophic factor in the pathogenesis of asthma: ways of interaction. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (99):134–149 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-134-149

triggers of BA. It triggers the influx of Ca^{2+} into sensory neurons and activates the cascades responsible for the expression of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. BDNF is involved in airway remodeling, enhances airway innervation and exacerbates airway hyperactivity, and also maintains sensory hypersensitivity through a feedback loop. *BDNF* gene polymorphisms confer susceptibility to BA, with carriers of *TRPA1* gene polymorphisms more sensitive to epigenetic modifications and may have strong BDNF expression in response to the stimuli. Despite the fact that the epigenetics of *TRPA1* and *BDNF* in BA is under study, the epigenetic changes of *TRPA1* and *BDNF* are well described in neurology, which may be interesting in the context of their interaction in BA, given the role of neuroimmune inflammation in the pathogenesis of this disease. The present review discusses the role and relationship of genetic and epigenetic changes induced by environmental factors initiating BA development, as well as role of *TRPA1* and *BDNF* in this process.

Key words: asthma, genetic, epigenetic, BDNF, TRP channels, TRPA1, neurogenic inflammation.

Бронхиальная астма (БА) – этиологически сложное, гетерогенное воспалительное заболевание дыхательных путей, возникающее в результате взаимодействия различных патогенетических механизмов, активированных влиянием факторов окружающей среды, эпигенетических изменений и генетической предрасположенности к развитию данного заболевания [1].

Исследования генетических факторов БА предполагают значительный вклад наследственного компонента в заболеваемость данной патологией [2]. В то же время, по результатам полногеномного анализа GWAS (от англ. whole-genome associated study) все выявленные на сегодняшний день гены, ассоциированные с развитием БА, объясняют только малую часть наблюдаемой наследуемости [3]. Подобное несоответствие обозначается в литературе как «проблема недостающей наследуемости» [4].

Растущая заболеваемость БА также не может быть объяснена только вкладом генетического компонента, а более вероятно связана с влиянием природно-климатических и антропогенных факторов окружающей среды, в частности, с воздействием на респираторный тракт экстремальных температур [5–9], аллергенов и загрязняющих веществ, содержащихся в воздухе [10–13]. Кроме того, под влиянием факторов окружающей среды возникают обратимые изменения областей генома без изменения последовательности ДНК (метилирование ДНК, модификации гистонов (ацетилирование, метилирование, фосфорилирование и убиквитинирование) и изменения, опосредованные некодирующими РНК (микроРНК)) [14–16]. Именно эпигенетические механизмы связывают генетические факторы предрасположенности к БА с развитием данной патологии [14, 17, 18].

Воспаление при БА имеет нейрогенный компонент, при котором иммунные клетки, нервные волокна, нейромедиаторы и нейропептиды взаимодействуют между собой в ответ на действие различных стимулов внешней среды, в том числе холода, сигаретного дыма, аллергенов и ряда химических веществ, являющихся триггерами БА [19]. Данные триггеры влияют на сенсорные С-волокна легких и активируют активно экспрессирующийся в них анкириновый рецептор *TRPA1* (от англ. transient receptor potential cation channel subfamily A member 1), относящийся к ионным каналам с транзиторным рецепторным потенциалом (transient re-

ceptor potential channels, TRPs) [20, 21]. Этот полиомодальный клеточный сенсор функционирует как мембранный неселективный катионный канал, преимущественно проницаемый для кальция (Ca^{2+}), а также для магния и натрия [8]. *TRPA1* может оставаться активированным не только из-за хронического воздействия эндогенных триггеров, но и провоспалительных медиаторов [22].

Активированный *TRPA1* инициирует приток Ca^{2+} в сенсорных нейронах, что запускает каскад CREB (от англ. cAMP-response element binding protein) [23] и активирует ядерный фактор каппа-В – NF- κ B (от англ. nuclear factor kappa-B) [22], которые ответственны за транскрипцию гена нейротрофического фактора мозга – BDNF (от англ. brain-derived neurotrophic factor) [24, 25]. Кроме того, активированные сенсорные нейроны выделяют нейропептиды (субстанция P, SP) [26], стимулирующие гладкомышечные клетки дыхательных путей, экспрессирующие BDNF [27]. BDNF вовлечен в иммунную и нейроиммунную регуляцию при БА, обуславливая развитие нейрогенного воспаления и гиперреактивности бронхов за счет стимуляции иннервации бронхиальной стенки и повышения чувствительности сенсорных нейронов к влиянию факторов окружающей среды [28–30]. BDNF также поддерживает гиперчувствительность *TRPA1* нейронов, что усиливает воспаление и гиперреактивность бронхов при БА по механизму обратной связи [31].

Очевидность функциональной связи *TRPA1* и BDNF наводит на мысль, что они также связаны генетически и эпигенетически. Изучение данного направления представляется крайне важным при БА, так как *TRPA1* [13, 21] и BDNF вовлечены в развитие нейрогенного воспаления [25] – эпигенетические изменения *TRPA1* приводят к гиперэкспрессии *TRPA1* на нейронах [18, 32], способной усиливать выработку BDNF. С другой стороны, эпигенетические изменения промоторов *BDNF* (ацетилирование/метилирование гистонов и гипометилирование ДНК) [30], способны еще больше усилить экспрессию BDNF под действием *TRPA1*, создавая порочный круг персистирующего воспаления.

Исследования последних лет свидетельствуют о неоднозначной связи полиморфизмов *BDNF* с высоким уровнем данного нейротрофина при БА. Высказано предположение, что уровень BDNF повышен в плазме больных БА независимо от имеющегося полиморфизма *BDNF* [33], однако его полиморфизмы с высокой

долей вероятности определяют восприимчивость детей и некоторых этнических групп к развитию БА [30, 34, 35].

Полиморфизмы в гене *TRPA1* ассоциированы с повышенной чувствительностью дыхательных путей к дыму, холодному воздуху и загрязнителям. У детей описана связь ряда однонуклеотидных полиморфизмов – SNP (от англ. single nucleotide polymorphism) *TRPA1* (rs959974, rs1384001, rs7010969, rs3735945, rs920829 и rs4738202) с развитием БА, но данная связь не подтверждена у взрослых [3, 36, 37]. Полиморфизмы *TRPA1* также связаны со снижением контроля БА [38]. Таким образом, носители полиморфизмов гена *TRPA1* могут иметь более сильную экспрессию BDNF в ответ на действие раздражителей.

Многофакторность патогенеза БА указывает на то, что в механизм хронического воспаления дыхательных путей, сопровождающий данную патологию, вовлечены многие составляющие и их изучение может существенно повысить результативность лечения данного заболевания [1]. До настоящего времени нет ясного понимания патогенеза и эффективных методов лечения некоторых фенотипов БА, поэтому необходимость проведения дополнительных исследований в области взаимоотношений генетики и эпигенетики БА особенно актуальна. *TRPA1* и BDNF могут рассматриваться как мишени при терапии БА.

В настоящем обзоре обобщена имеющаяся в литературе информация за последние десять лет (2015–2025), отражающая прогресс в понимании роли и взаимосвязи генетических и эпигенетических изменений, вызванных факторами окружающей среды, инициирующих развитие БА, а также роль *TRPA1* и BDNF в данном процессе. В качестве источника данных в этом исследовании была выбрана база PubMed. Мы использовали ключевые слова «бронхиальная астма, генетика, эпигенетика, BDNF, TRP каналы, *TRPA1*, нейрогенное воспаление» в качестве стратегии поиска.

Роль *TRPA1* в рецепции физико-химических стимулов внешней среды

Каналы TRP относятся к потенциал-управляемому суперсемейству ионных каналов, состоящему из 28 каналов, сгруппированных в шесть подсемейств [39]. Данные каналы преимущественно экспрессируются в нейронах [40], а также достаточно активно в клетках респираторного тракта (в бронхиальном эпителии и эндотелии, гладкомышечных клетках, немиелинизированных, ноцицептивных С-волокнах легких) [8, 20, 26, 41–43]. Активация TRP в нервных окончаниях дыхательных путей стимулирует развитие защитных рефлексов, таких как кашель и гиперпродукция слизи, которые при определенных условиях становятся патогенетическим звеном БА [8, 44]. Особое внимание исследователей приковано к *TRPA1*, который вовлечен не только в развитие кашлевого рефлекса как защитного механизма [5, 26], но и в развитие хронического воспаления дыхательных путей [21, 44], гиперреактивно-

сти бронхов и бронхообструкции [45, 46].

TRPA1 активируется экзогенными факторами (температура, твердые частицы с аэродинамическим диаметром < 2,5 мкм – PM_{2,5} (от англ. particulate matter), сигаретный дым, содержащий полициклические ароматические углеводороды и акролеин, ментол, диизоцианаты, сероводород, хлор, каннабиноиды, горчичное масло, чеснок (аллицин), домашний пылевой клещ) [11, 44, 45, 47–49]. Большинство перечисленных стимулов, активирующих *TRPA1*, являются триггерами БА [11, 12, 41, 43].

Экстремальная температура является фактором риска преждевременной смерти от БА, независимым предиктором ее обострений и причиной 26,3% смертельных исходов от БА [6, 9]. Кроме того, воздействие экстремальных температур может спровоцировать обострения БА из-за воспаления дыхательных путей [7].

Литературные данные о температурной чувствительности *TRPA1* противоречивы, что может быть обусловлено структурно-функциональными особенностями рецептора у различных видов животных, а также экспериментальными условиями [48]. Несмотря на общие принципы функционирования, *TRPA1* является гораздо более чувствительным к температуре у грызунов, по сравнению с человеком. Это обусловлено различиями в последовательности S5 домена и S5-S6 линкера (область поры) [50]. *TRPA1* у мышей открывается в 5 раз чаще, чем у человека (11,4% против 2,3% от максимума проводимости) при мембранном потенциале -150 мВ и при 25°C. Предполагается, что при потенциале -70 мВ реакция *TRPA1* как на высокую (60°C), так и на низкую (5°C) температуру у мышей будет выражена в 3–4 раза больше. Помимо этого, человеческие рецепторы, по сравнению с мышинными, более склонны к десенситизации [49]. L. Moparthi и соавт. выявили U-образный температурный профиль активации *TRPA1* – канал реагировал как на снижение, так и на увеличение температуры, находясь в неактивном состоянии при 22°C. Примечательно, что измерения проводили при положительном мембранном потенциале. В то же время, *TRPA1*, гетерологично экспрессированные в клетках HEK293, были чувствительны к теплу, но не чувствительны к холоду. Активирующим эффектом в отношении *TRPA1* обладала перекись водорода, которая также сенсibilizировала канал к холоду, одновременно снижая вероятность активации повышенной температурой. Аналогичный эффект отмечался и для других известных агонистов *TRPA1* (карвакрол, акролеин, аллил изотиоцианат) [51]. В экспериментах V. Sinica и соавт. установлено, что в физиологическом состоянии холодная чувствительность данных каналов проявляется только после одновременной активации при 60°C и деполяризации мембраны [49]. Таким образом, по совокупности наблюдений наиболее вероятно, что человеческие *TRPA1*, находясь в физиологических условиях, не являются терморецепторами.

В последние годы появляется все больше данных,

подтверждающих, что факторы окружающей среды (например, острое воздействие озона) могут непосредственно активировать TRPA1, а затем и С-волокна легких, инициируя развитие воспаления дыхательных путей и гиперреактивность бронхов [45, 47]. С. Li и соавт. получены данные о том, что TRPA1 вовлечен в развитие острого воспаления дыхательных путей и гиперреактивности бронхов, вызванной острым воздействием озона в эксперименте [45]. По данным J. Weng и соавт., воздействие озона приводит к активации TRPA1, развитию митохондриальной дисфункции в эпителиальных клетках бронхов человека и мышей, а также к ферроптозу [47]. Внутривентриальное введение 8–10 недельным мышам ингибитора TRPA1 (A967079) до или после воздействия озона подавляло гиперреактивность бронхов, снижало в крови уровень провоспалительных цитокинов, малонового диальдегида, повышая количество восстановленного глутатиона [47].

Загрязнители воздуха, включая частицы выхлопных газов дизельных двигателей, продукты горения древесины и сигаретный дым, способствуют экспрессии гена муцина 5AC (MUC5AC) на моделях клеток человека и животных. Т.А. Метоп и соавт. продемонстрировали, что под воздействием микрочастиц атмосферного воздуха размерностью PM_{2,5} происходит активация TRPA1 и активная выработка MUC5AC эпителиальными клетками бронхов, что может приводить к обострению БА [52]. Еще несколько исследований подтвердили, что под воздействием микрочастиц PM_{2,5} происходит активация TRPA1 и развитие воспаления в бронхолегочной системе *in vivo* [11, 20].

А.И. Сасерес и соавт. показали, что TRPA1 также активируется после воздействия аллергенов [13]. Активация TRPA1 приводит к активной выработке провоспалительного интерлейкина (IL)-8, который связан с обострением воспаления дыхательных путей [53]. Блокада TRPA1 снижает выработку IL-8 [41]. В исследованиях S. Luostarinen и соавт. показано, что фактор некроза опухоли- α (TNF- α), IL-1 β и интерферон- γ (IFN- γ) повышали экспрессию TRPA1 [41].

В экспериментах *in vitro* установлено, что хроническое воздействие сигаретного дыма на гладкомышечные клетки бронхов усиливает выработку активных форм кислорода, секрецию хемокинов, отложение коллагена, пролиферацию, миграцию и апоптоз клеток, что приводит к воспалению и ремоделированию дыхательных путей при БА [54]. Многочисленные работы подтвердили активацию TRPA1 в ответ на воздействие сигаретного дыма *in vitro* и *in vivo* [42, 55, 56]. Курение электронных сигарет также вызывает гиперэкспрессию TRPA1 [57].

Таким образом, по совокупности наблюдений наиболее вероятно, что TRPA1 человека в физиологических условиях не являются терморецепторами. Тем не менее, не исключено, что их температурная чувствительность и способность активироваться низкой температурой, может проявляться при воспалении, на

фоне оксидативного стресса и/или деполяризации клеточных мембран. Однако вопрос – происходит ли это в действительности, и с какой вероятностью – остается открытым. В то же время загрязнители воздуха, аллергены и сигаретный дым являются признанными экзогенными активаторами TRPA1.

Функциональная связь TRPA1 и BDNF при бронхиальной астме

TRPA1 экспрессируется в спинальных ганглиях, ганглиях тройничных нервов, Т- и В-клетках, нейтрофилах, тучных и дендритных клетках [58]. Кроме того, TRPA1 также обнаруживается в фибробластах легких [53], эпителиальных [43, 59] и гладкомышечных клетках бронхов [41, 42], альвеолярных макрофагах человека и мышей [56] и сенсорных нейронах дыхательных путей [26, 46], которые контролируют воспаление при БА [38]. В данной статье мы сосредоточимся на активации TRPA1 в сенсорных нейронах дыхательных путей и его роли в развитии гиперреактивности бронхов.

Так, TRPA1 находится в сенсорных нейронах дыхательных путей и активируется при действии холода, сигаретного дыма, аллергенов и ряда химических веществ [11, 21, 40, 44, 45, 47–49]. Это запускает приток Ca²⁺ в сенсорные нейроны [39] и активирует транскрипционные факторы CREB и NF- κ B [22, 23], которые ответственны за экспрессию BDNF [24, 25, 60]. Ген BDNF запускает синтез пре-pro-BDNF, который превращается в pro-BDNF и далее – в зрелый BDNF [61]. Внутриклеточный BDNF образуется из pro-BDNF при помощи фурина или проконвертаз, внеклеточный – при участии тканевого активатора плазминогена или матриксных металлопротеиназ [55, 60].

BDNF связывается со своим высокоаффинным протеин-тирозинкиназным рецептором TrkB (от англ. tropomyosin-related kinase B receptor) на нервных и иммунных клетках дыхательных путей, усиливая иннервацию бронхов и усугубляя их гиперреактивность [28–30]. Pro-BDNF связывается с трансмембранным с нетиозинкиназным низкоаффинным рецептором p75NTR (от англ. pan 75 neurotrophin receptor), а также сортилином и FSTL4 (от англ. follistatin like 4) [61, 62], приводя к усилению воспаления и ремоделированию дыхательных путей при БА [29, 61].

BDNF активно экспрессируется в эпителии бронхов, гладкомышечных клетках, сенсорных нейронах и иммунных клетках [28, 29, 63]. Его уровень повышается в крови и мокроте больных БА, а также при обострении и тяжелом течении данной патологии [28–30, 33, 63]. Таким образом, при БА TRPA1 гиперактивен и способен постоянно стимулировать экспрессию BDNF, который, в свою очередь, поддерживает гиперчувствительность TRPA1 нейронов, усиливая воспаление и гиперреактивность бронхов [31].

Очевидно, что разработка терапевтических стратегий предотвращения бронхоспазма, инициированного влиянием экзогенных стимулов, должна включать спо-

собы регуляции активности данного канала. В то же время, стимулы могут быть связаны с индукцией гена *TRPA1*, что приводит к увеличению ноцицепции. Стоит отметить, что данные об особенностях экспрессии канала *TRPA1* при БА, а также влиянии генов *TRPA1* на развитие и течение данного заболевания немногочисленны.

Полиморфизмы генов *TRPA1* и *BDNF* при бронхиальной астме

БА активно изучается в GWAS, позволяющих выявить связь между SNPs в промоторах и кодирующих участках кандидатных генов и фенотипическими проявлениями заболеваний [2, 14]. Метаанализ GWAS, проведенный TAGC (от англ. the Trans-National Asthma Genetic Consortium), позволил идентифицировать 878 SNPs в 18 локусах, связанных с БА [64]. Большинство исследований GWAS отражают результаты изучения сцепления генов БА с атопией (IL-4, IL-5, IL-13, IL4RA, хитиназа 3-подобный белок 1 – CH13L1 (от англ. chitinase 3-like protein 1), белок репарации ДНК – RAD50 (от англ. DNA repair protein RAD50) и др.), бронхиальной гиперреактивностью (IL-5, IL-9, TNF- α , β 2-адренорецептор – ADRB2 (от англ. beta-2 adrenergic receptor), ген синтазы оксида азота – NOS1 (от англ. nitric oxide synthase 1), ген, отвечающий за производство рецептора нейропептида S – NPSR1 (от англ. neuropeptide S receptor 1) и др.) и воспалением (IL-4, IL-5, IL-13, TNF- α , регулятор биосинтеза сфинголипидов 3 – ORM DL3 (от англ. sphingolipid biosynthesis regulator 3), рекомбинантный белок SCGB3A2 (от англ. secretoglobin, family 3A, member2), лиганд хемокина CCL11, (от англ. C-C motif chemokine ligand 11) и др.) [65, 66]. Также было идентифицировано 30 общих генетических локусов для атопических заболеваний, встречающихся в одной семье или у одного и того же пациента [67]. Исследования ассоциаций SNPs гена *TRPA1* с БА немногочисленны. Полиморфизмы rs920829 и rs11988795 в гене *TRPA1* ассоциированы с повышенной чувствительностью дыхательных путей к дыму, холодному воздуху и загрязнителям. Представлены доказательства взаимосвязи между полиморфизмами rs959974, rs1384001, rs7010969, rs3735945, rs920829 и rs4738202 и развитием БА у детей в возрасте 7-8 лет [36]. Тем не менее, не была подтверждена роль данных SNPs в формировании предрасположенности к БА среди взрослых. Установлено, что только SNP rs6996723 (наличие аллеля С в генотипе SNP) сопряжен с высоким риском развития БА среди лиц старше 18 лет [37]. Ассоциации SNPs, обнаруженные в детской популяции больных БА, следует с большой осторожностью распространять на заболевание, выявленное во взрослом возрасте, поскольку со временем все больший вклад в развитие БА начинают вносить факторы окружающей среды [3].

Полиморфизмы *TRPA1* связаны со снижением контроля БА [38]. При блокировании активности гена *TRPA1* у крыс рекрутируется меньшее количество им-

мунных клеток в дыхательные пути в ответ на триггер бронхоспазма [68]. А.И. Saceres и соавт. выявили, что подавление экспрессии гена *TRPA1* ингибировало индуцированную овальбумином инфильтрацию лейкоцитов в дыхательных путях, снижало уровни цитокинов и уменьшало гиперреактивность дыхательных путей у мышей [13].

Пациенты с БА имеют более высокие концентрации BDNF в плазме, чем здоровые субъекты [30]. Повышенные уровни BDNF в плазме характерны для больных аспиринной [33] и тяжелой БА [29]. В литературе описаны ассоциации полиморфизмов генов *BDNF* с БА. Интересно, что полиморфизм Val66Met (rs6265) в *BDNF* влияет на повышенную секрецию белка у здоровых. В исследовании, проведенном К.В. Sreter и соавт., частоты генотипов и аллелей полиморфизмов *BDNF* Val66Met и гена, кодирующего белок TrkB – *NTRK2* rs1439050, не различались у здоровых людей и пациентов с астмой, а также у пациентов, сгруппированных по тяжести течения или различным фенотипам БА [33]. Однако ряд исследований выявил связь функционального варианта *BDNF* Val66Met (rs6265) с риском развития БА [34, 35]. Стратификация по этнической принадлежности показала связь между аллелем G полиморфизма *BDNF* Val66Met и риском БА у европеоидов [35]. Кроме того, SNPs в *BDNF* (rs2030323, rs6265 и rs16917204) связаны с риском развития БА у детей [34]. При этом частота аллеля G была значительно выше у пациентов с БА, чем у здоровых. В другом исследовании в образцах тканей легких пациентов с БА была обнаружена повышенная экспрессия *NTRK2* и выявлены пять SNPs в *BDNF* и SNP в *NTRK2*, коррелирующих с восприимчивостью к развитию БА [30]. Эти исследования свидетельствуют о том, что уровень BDNF может быть повышен в плазме больных БА независимо от имеющегося полиморфизма *BDNF* [33], однако полиморфизмы гена *BDNF* могут определять восприимчивость детей и некоторых этнических групп к развитию БА [34, 35].

Таким образом, носители полиморфизмов гена *TRPA1* могут иметь более сильную экспрессию BDNF в ответ на действие раздражителей. Оба гена связаны через сенсорные С-волокна и формируют порочный круг персистирующего воспаления в бронхолегочной системе. На сегодняшний день нет исследований, изучающих совместное действие генов *TRPA1* и *BDNF* при БА, однако их роль по отдельности описана в литературе последних лет. Совместный вклад полиморфизмов гена *TRPA1* и *BDNF* в патогенез БА может объяснить устойчивость ряда пациентов БА к терапии, а также преобладание нейрогенной составляющей (гиперреактивность бронхов и кашлевой рефлекс) в некоторых группах больных.

Стоит отметить, что по-прежнему существует необходимость изучения генетики БА во всех популяциях, возрастных группах, а также как с учетом аллергического компонента, так и без него, для обнаружения общих генетических особенностей заболева-

ний [3, 9, 14].

Эпигенетические модификации *TPRA1* и *BDNF* при бронхиальной астме

Генетические и эпигенетические факторы синергически взаимодействуют, влияя на экспрессию генов [14, 18, 66]. Согласно высказыванию J.A. Bellani, «генетика заряжает пистолет, а эпигенетика нажимает на курок» [69]. Эпигенетика объясняет, как генетическая предрасположенность в условиях влияния окружающей среды приводит к развитию бронхолегочных заболеваний [14, 15, 70]. Эпигенетические модификации затрагивают гены, связанные с цитокинами и факторами транскрипции, определяющими различные фенотипы БА [15, 17, 66, 69].

Показано, что полноэпигеномные исследования ассоциаций EWAS (от англ. epigenome-wide association studies) лучше объясняют фенотипы БА, чем GWAS [71]. Благодаря EWAS в клетках крови и эпителии носа были идентифицированы связанные с БА CpG-островки (участки ДНК, характеризующиеся высокой концентрацией динуклеотидов CpG (цитозин-фосфат-гуанин)) [72]. В геноме имеются два типа распределения CpG-динуклеотидов: около 80% составляют рассеянные CpG в виде одиночных динуклеотидов и районы, называемые CpG-островками. Последовательность CpG является мишенью метилирования в ДНК. Метилирование осуществляет практически необратимое регулирование экспрессии генов. EWAS также идентифицировало 7 метилированных CpG, связанных с клинической ремиссией БА, и 129 сайтов метилированных CpGs при полной ремиссии БА [73]. При этом GWAS выявило только один SNP, связанный с клинической ремиссией БА, и три SNPs – с полной ремиссией БА [74]. Обратимость метилирования и ацетилирования в настоящее время признана мишенью для воздействия на механизмы, участвующие в воспалении при БА [14]. Стоит упомянуть, что некоторые авторы не обнаружили связи между БА и эпигенетической регуляцией ряда генов [75, 76]. В недавней работе T. Hudon и соавт. показано, что клетки иммунной системы и дыхательных путей имеют разные закономерности метилирования ДНК при БА [16]. Это указывает на необходимость проведения сравнительных исследований метилирования ДНК разных типов клеток у одного больного [16]. Важно отметить, что метилирование и нарушение экспрессии некоторых генов, связанных с БА, не всегда коррелируют с данным заболеванием [75, 76], поэтому в эпигенетических исследованиях необходимо также оценивать экспрессию мРНК.

Результаты A.J. van Asselt и соавт. показали взаимосвязь между генетическими и эпигенетическими изменениями, влияющими на риск развития БА. Метаанализ EWAS выявил 63 CpGs, связанных с полигенным риском БА и с этническим происхождением индивидуумов, курением и загрязнением воздуха. Базируясь на полученных результатах, авторы исследова-

ния подчеркивают важность учета взаимодействий генетических и эпигенетических факторов при БА [77]. B. Wasti и соавт., обобщив представленные в литературе данные об эпигенетике БА, пришли к выводу, что эпигенетические модификации связывают генетические факторы и факторы окружающей среды с нейрогуморальными и иммунными путями развития БА, а также вовлекаются в трансформацию БА у детей в БА во взрослом возрасте [17].

В доступной литературе практически нет данных, отражающих результаты исследований эпигенетической регуляции *TPRA1* при БА, однако, такие данные представлены при других состояниях. Так, в исследовании, проведенном M. Fila и коллегами, было установлено, что функциональная активность ионного канала TRPA1, ассоциированная с механизмами передачи воспалительной боли, может подвергаться эпигенетической регуляции [78]. В работе J. Achenbach и соавт. было продемонстрировано, что метилирование в участках островков CpG гена *TPRA1* коррелирует с передачей болевых ощущений, как при термическом воздействии, так и при механическом давлении [79]. Увеличение экспрессии мРНК TRPA1 в альвеолярных макрофагах человека и мышей наблюдалось в экспериментальных исследованиях под влиянием сигаретного дыма [56]. Есть данные, что внеклеточная микроРНК-711 активирует TRPA1 на нейронах, что может иметь значение при БА [32]. Кроме того, ацетилирование или деацетилирование гистонов может соответственно усиливать или ослаблять экспрессию TRPA1 на нейронах [78].

Стоит отметить, что V. Kogan и соавт. было выявлено, что для *TPRA1*, ассоциированного с риском развития БА, были обнаружены статистически значимые связи между SNPs и CpG-островками [18]. Это указывает на то, что SNPs рядом с CpG-сайтами могут влиять на развитие данной патологии через эпигенетическую регуляцию. Изучение взаимодействий полиморфизма генов *TRPs* с физико-химическими факторами окружающей среды является перспективным направлением в идентификации механизмов патогенеза и мишеней для лечения БА [13, 36, 37, 41, 68, 78, 79].

По данным EWAS, BDNF не рассматривается как эпигенетический маркер БА [72]. В то же время, на модели БА было продемонстрировано гипометилирование промотора *BDNF* и повышение экспрессии его зрелой формы, наряду с усилением гиперреактивности дыхательных путей у мышей [80]. Важно, что метилирование промотора BDNF достаточно полно описано в неврологии, психиатрии и при нейродегенеративной патологии [81–83]. Систематический обзор A. Treble-Barna достаточно полно обобщает современные данные, исследующие связь эпигеномных модификаций *BDNF* (метилирование ДНК, некодирующие РНК, модификации гистонов) с нейродегенеративной патологией [82]. Например, нейродегенеративные заболевания, как и стресс, приводят к гиперметилиро-

ванию BDNF и снижению образования его зрелой формы [82, 83].

Таким образом, анализ эпигенетических модификаций при БА активно изучается в настоящее время, поскольку они с высокой долей вероятности опосредуют влияние окружающей среды на развитие заболеваний бронхолегочной системы. В доступной литературе практически нет данных, отражающих результаты исследований эпигенетической регуляции *TRPA1* и *BDNF* при БА, однако они достаточно полно описаны в неврологии и психиатрии. На сегодняшний день также есть некоторые доказательства того, что генетические и эпигенетические взаимодействия влияют на риск развития БА. Существование связи эпигенетических изменений *TRPA1* с повышенным уровнем BDNF при БА поддерживается описанным в литературе механизмом эпигенетических изменений *TRPA1*, запускающим гиперпродукцию TRPA1 на нейронах [32], который усиливает выработку BDNF. Эпигенетические изменения промоторов *BDNF* [30] способны еще больше усилить экспрессию BDNF под действием TRPA1.

Заключение

БА является заболеванием со сложным типом наследования и большим количеством генов, отвечающих за предрасположенность к нему. Рост заболеваемости и нерешенные вопросы патогенеза и лечения БА позволяют предположить, что генетика – не единственный триггер развития данной патологии. Развитие и прогрессирование БА также зависит от влияния факторов окружающей среды. Открытые вопросы в отношении наследственности БА, наличия связи между детской и взрослой БА, а также рост заболеваемости данной патологией побуждают исследователей изучать взаимоотношения между эпигенетическими изменениями и БА, которые связывают генетические факторы и факторы окружающей среды с траекториями развития БА. Эпигенетические исследования БА могут дать новое осмысление регуляции генов при БА и привести к разработке генной терапии и персонализированной Т-клеточной терапии в тяжелых случаях БА. Значение анализа EWAS растет, погружая исследователей в работу с генами в качестве мишеней для изменения метилирования ДНК в различных клеточных моделях при БА.

В отношении риска развития БА наиболее убедительной гипотезой является то, что каналы TRP реагируют на воздействие экзогенных триггеров данного заболевания и вовлечены в инициирование воспаления

дыхательных путей у лиц с генетической предрасположенностью.

Активация TRPA1 в сенсорных С-волокнах легких запускает экспрессию BDNF, который, в свою очередь, поддерживает гиперчувствительность TRPA1 нейронов, усиливая воспаление и гиперреактивность бронхов при БА по механизму обратной связи. Полиморфизмы *BDNF* определяют восприимчивость к развитию БА, при этом носители полиморфизмов *TRPA1* более чувствительны к эпигенетическим модификациям и могут иметь более сильную экспрессию BDNF в ответ на действие раздражителей. Несмотря на то, что представлены доказательства связи между полиморфизмом гена *TRPA1* и развитием БА у детей и лиц старше 18 лет, количество данных исследований крайне мало. То же самое можно сказать об исследованиях полиморфизмов гена *BDNF*. Несмотря на то, что эпигенетика TRPA1 и BDNF при БА находится в стадии изучения, эпигенетические изменения TRPA1 и BDNF достаточно хорошо описаны в неврологии, что может быть интересно в контексте их взаимовлияния при БА, учитывая роль нейроиммунного воспаления в ее патогенезе.

Несмотря на доказанный факт связи между генетическими и эпигенетическими изменениями, вызванными факторами окружающей среды в патогенезе БА, вопросы взаимоотношений TRPs и BDNF с генетическими и эпигенетическими модификациями у больных БА нуждаются в изучении. Особенно интересным представляется интеграция мультиомиксного подхода, сочетающего EWAS и GWAS в группах больных БА, для изучения вклада генетических и эпигенетических факторов в регуляцию экспрессии TRPA1 и BDNF, а также риска развития данной патологии. В практическом отношении это позволит сфокусироваться на персонализации профилактики БА в российской популяции.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2023). URL: www.ginasthma.com
2. Sollis E., Mosaku A., Abid A., Buniello A., Cerezo M., Gil L., Groza T., Güneş O., Hall P., Hayhurst J., Ibrahim A., Ji Y., John S., Lewis E., A L MacArthur J., McMahon A., Osumi-Sutherland D., Panoutsopoulou K., Pendlington Z., Ramachandran S., Stefancsik R., Stewart J., Whetzel P., Wilson R., Hindorff L., Cunningham F., Lambert S.A., Inouye M., Parkinson H., Harris L.W. The NHGRI-EBI GWAS Catalog: knowledgebase and deposition resource // Nucleic Acids Res. 2023. Vol.51(D1). P.D.977–D.985. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1010>

3. Ferreira M.A.R., Mathur R., Vonk J.M. Genetic architectures of childhood- and adult-onset asthma are partly distinct // *Am. J. Hum. Genet.* 2019. Vol.104, №4. P.665–684. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.02.022>
4. Augustine T., Al-Aghbar M.A., Al-Kowari M., Espino-Guarch M., van Panhuys N. Asthma and the missing heritability problem: necessity for multiomics approaches in determining accurate risk profiles // *Front. Immunol.* 2022. Vol.13. Article number: 822324. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.822324>
5. Lam H.C.Y., Hajat S., Chan E.Y.Y., Goggins W.B. 3rd. Different sensitivities to ambient temperature between first- and re-admission childhood asthma cases in Hong Kong – a time series study // *Environ. Res.* 2019. Vol.170. P.487–492. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.12.002>
6. Luedders J., Poole J.A., Rorie A.C. Extreme weather events and asthma // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2024. Vol.44, №1. P.35–44. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2023.07.001>
7. Deng L., Ma P., Wu Y., Ma Y., Yang X., Li Y., Deng Q. High and low temperatures aggravate airway inflammation of asthma: evidence in a mouse model // *Environ. Pollut.* 2020. Vol.256. Article number:113433. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.113433>
8. Kim J.H., Jang Y.S., Kim H.I., Park J.Y., Park S.H., Hwang Y.I., Jang S.H., Jung K.S., Park H.S., Park C.S. Activation of transient receptor potential melastatin family member 8 (TRPM8) receptors induces proinflammatory cytokine expressions in bronchial epithelial cells // *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2020. Vol.12, №4. P.684–700. <https://doi.org/10.4168/aair.2020.12.4.684>
9. Zhou Y. Asthma mortality attributable to ambient temperatures: a case-crossover study in China // *Environ. Res.* 2022. Vol. 214. Article number:114116. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.114116>
10. Tuazon J.A., Kilburg-Basnyat B., Oldfield L.M., Wiscovitch-Russo R., Dunigan-Russell K., Fedulov A.V. Emerging insights into the impact of air pollution on immune-mediated asthma pathogenesis // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2022. Vol.22, №7. P.77–92. <https://doi.org/10.1007/s11882-022-01034-1>
11. Xu M., Zhang Y., Wang M. TRPV1 and TRPA1 in lung inflammation and airway hyperresponsiveness induced by fine particulate matter (PM_{2.5}) // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019. Vol. 2019. Article number:7450151. <https://doi.org/10.1155/2019/7450151>
12. Grant T.L., Wood R.A. The influence of urban exposures and residence on childhood asthma // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2022. Vol.33, №5. Article number:e13784. <https://doi.org/10.1111/pai.13784>
13. Caceres A.I., Brackmann M., Elia M.D., Bessac B.F., del Camino D., D'Amours M., Witek J.S., Fanger C.M., Chong J.A., Hayward N.J., Homer R.J., Cohn L., Huang X., Moran M.M., Jordt S.E. A sensory neuronal ion channel essential for airway inflammation and hyperreactivity in asthma // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2009. Vol.106, №22. P.9099–9104. <https://doi.org/10.1073/pnas.0900591106>
14. Kabesch M., Tost J. Recent findings in the genetics and epigenetics of asthma and allergy // *Semin. Immunopathol.* 2020. Vol.42, №1. P.43–60. <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00777-w>
15. Sheikhpour M., Maleki M., Ebrahimi Vargoorani M., Amiri V. A review of epigenetic changes in asthma: methylation and acetylation // *Clin. Epigenetics.* 2021. Vol.13, №1. Article number:65. <https://doi.org/10.1186/s13148-021-01049-x>
16. Hudon Thibeault A.A., Laprise C. Cell-specific DNA methylation signatures in asthma // *Genes (Basel).* 2019. Vol.10, №11. Article number:932. <https://doi.org/10.3390/genes10110932>
17. Wasti B., Liu S.K., Xiang X.D. Role of epigenetics in the pathogenesis, treatment, prediction, and cellular transformation of asthma // *Mediators Inflamm.* 2021. Vol. 2021. Article number:9412929. <https://doi.org/10.1155/2021/9412929>
18. Kogan V., Millstein J., London S.J., Ober C., White S.R., Naureckas E.T., Gauderman W.J., Jackson D.J., Barraza-Villarreal A., Romieu I., Raby B.A., Breton C.V. Genetic-epigenetic interactions in asthma revealed by a genome-wide gene-centric search // *Hum. Hered.* 2020. Vol.83, №3. P.130–152. <https://doi.org/10.1159/000489765>
19. Brabenec L., Gupta S., Eichwald T., Rafei M., Talbot S. Decoding the neuroimmune axis in the atopic march: mechanisms and implications // *Curr. Opin. Immunol.* 2024. Vol.91. Article number:102507. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2024.102507>
20. Wang J.C., Kulle A., Crosson T., Nikpoor A.R., Gupta S., Roger A., Rafei M., Thanabalasuriar A., Talbot S. Nociceptor neurons control pollution-mediated neutrophilic asthma // *bioRxiv [Preprint]*. 2025. Article number:2024.08.22.609202. <https://doi.org/10.1101/2024.08.22.609202>
21. Jordt S.E. TRPA1: an asthma target with a zing // *J. Exp. Med.* 2021. Vol.218, №4. Article number:e1093925. <https://doi.org/10.1084/jem.20202507>
22. Yao K., Dou B., Zhang Y., Chen Z., Li Y., Fan Z., Ma Y., Du S., Wang J., Xu Z., Liu Y., Lin X., Wang S., Guo Y. Inflammation – the role of TRPA1 channel // *Front. Physiol.* 2023. Vol.14. Article number:1093925. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1093925>
23. Lu W., Wang Y., Hu W., Lin X., Tong X., Tian Y., Chen Y., Wang Y., Xiao Y., Yang H., Feng Y., Sun X. TRPA1 exacerbates selective retinal ganglion cell vulnerability under acute ocular hypertension // *Acta Neuropathol. Commun.* 2025.

Vol.13, №1. Article number:70. <https://doi.org/10.1186/s40478-025-01974-5>

24. Zarneshan S.N., Fakhri S., Khan H. Targeting Akt/CREB/BDNF signaling pathway by ginsenosides in neurodegenerative diseases: A mechanistic approach // *Pharmacol. Res.* 2022. Vol.177. Article number:106099. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106099>

25. Aravamudan B., Thompson M.A., Pabelick C.M., Prakash Y.S. Mechanisms of BDNF regulation in asthmatic airway smooth muscle // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2016. Vol.311, №2. P.L.270–L.279. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00101/2016>

26. Gu Q., Lee L.Y. TRP channels in airway sensory nerves // *Neurosci. Lett.* 2021. Vol.748. Article number:135719. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.135719>

27. Meuchel L.W., Stewart A., Smelter D.F., Abcejo A.J., Thompson M.A., Zaidi S.I., Martin R.J., Prakash Y.S. Neurokinin-neurotrophin interactions in airway smooth muscle // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2011. Vol.301, №1. P.91–98. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00320.2010>

28. Britt R.D., Thompson M.A., Wicher S.A. Smooth muscle brain-derived neurotrophic factor contributes to airway hyperreactivity in a mouse model of allergic asthma // *FASEB J.* 2019. Vol.33, №2. P.3024–3034. <https://doi.org/10.1096/fj.201801002R>

29. Watanabe T., Fajt M.L., Trudeau J.B. Brain-derived neurotrophic factor expression in asthma. Association with severity and type 2 inflammatory processes // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2015. Vol.53, №6. P.844–852. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2015-0015OC>

30. Dragunas G., Woest M.E., Nijboer S., Bos S.T., van Asselt J., de Groot A.P., Vohlídalová E., Vermeulen C.J., Ditz B., Vonk J.M., Koppelman G.H., van den Berge M., Ten Hacken N.H.T., Timens W., Munhoz C.D., Prakash Y.S., Gosens R., Kistemaker L.E.M. Cholinergic neuroplasticity in asthma driven by TrkB signaling // *FASEB J.* 2020. Vol.34, №6. P.7703–7717. <https://doi.org/10.1096/fj.202000170R>

31. Ciobanu C., Reid G., Babes A. Acute and chronic effects of neurotrophic factors BDNF and GDNF on responses mediated by thermo-sensitive TRP channels in cultured rat dorsal root ganglion neurons // *Brain Res.* 2009. Vol.1284. P.54–67. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.06.014>

32. Han Q., Liu D., Convertino M., Wang Z., Jiang C., Kim Y.H., Luo X., Zhang X., Nackley A., Dokholyan N.V., Ji R.R. miRNA-711 binds and activates TRPA1 extracellularly to evoke acute and chronic pruritus // *Neuron.* 2018. Vol.99, №3. P.449–463.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.06.039>

33. Sreter K.B., Popovic-Grle S., Lampalo M., Konjevod M., Tudor L., Nikolac Perkovic M., Jukic I., Bingulac-Popovic J., Safic Stanic H., Markeljevic J., Pivac N., Svob Strac D. Plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) concentration and BDNF/TrkB gene polymorphisms in Croatian adults with asthma // *J. Pers. Med.* 2020. Vol.10, №4. Article number:189. <https://doi.org/10.3390/jpm10040189>

34. Wang J.Y., Wang A.L., Han W., Mu Z.L. Association between a functional single nucleotide polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene and risk of child asthma // *Genet. Mol. Res.* 2015. Vol.14, №4. P.16233–16240. <https://doi.org/10.4238/2015.December.8.13>

35. Xie X., Zhu Y., Zhang J., Zhai C., Feng W., Pan Y., Liu L., Su X., Yang L., Li M. Association between Val66Met polymorphisms in brain-derived neurotrophic factor gene and asthma risk: a meta-analysis // *Inflamm. Res.* 2015. Vol.64, №11. P.875–883. <https://doi.org/10.1007/s00011-015-0869-y>

36. Gallo V., Dijk F.N., Holloway J.W., Ring S.M., Koppelman G.H., Postma D.S., Strachan D.P., Granell R., de Jongste J.C. TRPA1 gene polymorphisms and childhood asthma // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2017. Vol. 28, №2. P.191–198. <https://doi.org/10.1111/pai.12673>

37. Котова О.О., Гассан Д.А., Наумов Д.Е., Шелудько Е.Г. Влияние полиморфизмов гена TRPA1 на предрасположенность к формированию бронхиальной астмы // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2019. Вып.73. С.27–33. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2019-73-27-33>

38. Balestrini A., Joseph V., Dourado M., Reese R.M., Shields S.D., Rougé L., Bravo D.D., Chernov-Rogan T., Austin C.D., Chen H., Wang L., Villemure E., Shore D.G.M., Verma V.A., Hu B., Chen Y., Leong L., Bjornson C., Hötzel K., Gogineni A., Lee W.P., Suto E., Wu X., Liu J., Zhang J., Gandham V., Wang J., Payandeh J., Ciferri C., Estevez A., Arthur C.P., Kortmann J., Wong R.L., Heredia J.E., Doerr J., Jung M., Vander Heiden J.A., Roose-Girma M., Tam L., Barck K.H., Carano R.A.D., Ding H.T., Brillantes B., Tam C., Yang X., Gao S.S., Ly J.Q., Liu L., Chen L., Liederer B.M., Lin J.H., Magnuson S., Chen J., Hackos D.H., Elstrott J., Rohou A., Safina B.S., Volgraf M., Bauer R.N., Rioli-Blanco L. A TRPA1 inhibitor suppresses neurogenic inflammation and airway contraction for asthma treatment // *J. Exp. Med.* 2021. Vol.218, №4. Article number:e20201637. <https://doi.org/10.1084/jem.20201637>

39. Zhang M., Ma Y., Ye X., Zhang N., Pan L., Wang B. TRP (transient receptor potential) ion channel family: structures, biological functions and therapeutic interventions for diseases // *Signal Transduct. Target. Ther.* 2023. Vol.8, №1. Article number:261. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01464-x>

40. Li J., Zhang H., Du Q., Gu J., Wu J., Liu Q., Li Z., Zhang T., Xu J., Xie R. Research Progress on TRPA1 in diseases // *J. Membr. Biol.* 2023. Vol.256, №4-6. P.301–316. <https://doi.org/10.1007/s00232-023-00277-x>

41. Luostarinen S., Hämäläinen M., Hatano N., Muraki K., Moilanen E. The inflammatory regulation of TRPA1 expression in human A549 lung epithelial cells // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2021. №70. Article number:102059. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2021.102059>
42. Lin J., Taggart M., Borthwick L., Fisher A., Brodrie M., Sassano M.F., Tarran R., Gray M.A. Acute cigarette smoke or extract exposure rapidly activates TRPA1-mediated calcium influx in primary human airway smooth muscle cells // *Sci. Rep.* 2021. Vol.11, №1. Article number:9643. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89051-4>
43. Luostarinen S., Hämäläinen M., Pemmari A., Moilanen E. The regulation of TRPA1 expression and function by Th1 and Th2-type inflammation in human A549 lung epithelial cells // *Inflamm. Res.* 2023. Vol.72, №7. P.1327–1339. <https://doi.org/10.1007/s00011-023-01750-y>
44. Kuwaki T., Takahashi N. TRPA1 channel in the airway underlies protection against airborne threats by modulating respiration and behaviour // *J. Physiol.* 2024. Vol.602, №19. P.4755–4762. <https://doi.org/10.1113/JP284076>
45. Li C., Zhang H., Wei L., Liu Q., Xie M., Weng J., Wang X., Chung K.F., Adcock I.M., Chen Y., Li F. Role of TRPA1/TRPV1 in acute ozone exposure induced murine model of airway inflammation and bronchial hyperresponsiveness // *J. Thorac. Dis.* 2022. Vol.14, №7. P.2698–2711. <https://doi.org/10.21037/jtd-22-315>
46. Feng X., Xue Y., Bao R., Chen S., Yang H., Xie F., Sun J., Su X. Disruption of the Vagal TRPA1-Pulmonary Neuroendocrine Cell Axis Reduces Asthma Severity // *Allergy.* 2025. Vol.80, №6. P.1715–1736. <https://doi.org/10.1111/all.16599>
47. Weng J., Liu Q., Li C., Feng Y., Chang Q., Xie M., Wang X., Li M., Zhang H., Mao R., Zhang N., Yang X., Chung K.F., Adcock I.M., Huang Y., Li F. TRPA1-PI3K/Akt-OPA1-ferroptosis axis in ozone-induced bronchial epithelial cell and lung injury // *Sci. Total. Environ.* 2024. Vol.918. Article number:170668. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.170668>
48. Tominaga M., Iwata M. TRPA1 and thermosensitivity // *J. Physiol. Sci.* 2025. Vol.75, №1. Article number:100010. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2025.100010>
49. Sinica V., Zimova L., Barvikova K., Macikova L., Barvik I., Vlachova V. Human and mouse TRPA1 are heat and cold sensors differentially tuned by voltage // *Cells.* 2019. Vol.9, №1. Article number:57. <https://doi.org/10.3390/cells9010057>
50. Chen J., Kang D., Xu J., Lake M., Hogan J.O., Sun C., Walter K., Yao B., Kim D. Species differences and molecular determinant of TRPA1 cold sensitivity // *Nat. Commun.* 2013. Vol.4. Article number:2501. <https://doi.org/10.1038/ncomms3501>
51. Moparthy L., Kichko T.I., Eberhardt M., Högestätt E.D., Kjellbom P., Johanson U., Reeh P.W., Leffler A., Filipovic M.R., Zygmunt P.M. Human TRPA1 is a heat sensor displaying intrinsic U-shaped thermosensitivity // *Sci. Rep.* 2016. Vol.6. Article number:28763. <https://doi.org/10.1038/srep28763>
52. Memon T.A., Nguyen N.D., Burrell K.L., Scott A.F., Almetica-Roberts M., Rapp E. Wood smoke particles stimulate MUC5AC overproduction by human bronchial epithelial cells through TRPA1 and EGFR signaling // *Toxicol. Sci.* 2020. Vol.174, №2. P.278–290. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa006>
53. Yap J., Ueda T., Takeda N., Fukumitsu K., Fukuda S., Uemura T., Tajiri T., Ohkubo H., Maeno K., Ito Y., Kanemitsu Y., Niimi A. An inflammatory stimulus sensitizes TRPA1 channel to increase cytokine release in human lung fibroblasts // *Cytokine.* 2020. Vol.129. Article number:155027. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155027>
54. Distefano A., Orlando L., Partsinevelos K., Longhitano L., Emma R., Caruso M., Vicario N., Denaro S., Sun A., Giordano A., Tomasello B., Alanazi A.M., Li Volti G., Amorini A.M. Comparative evaluation of cigarette smoke and a heated tobacco product on microglial toxicity, oxidative stress and inflammatory response // *J. Transl. Med.* 2024. Vol.22, №1. Article number:876. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05688-5>
55. Wang M., Zhang Y., Xu M. 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>
56. Steib A., Rozmer K., Szőke É., Kun J., Farkas N., Feller D., Pongrácz J., Pohóczy K., Helyes Z. The TRPA1 cation channel is upregulated by cigarette smoke in mouse and human macrophages modulating lung inflammation // *Sci. Rep.* 2025. Vol.15, №1. Article number:10661. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-95662-y>
57. Jin L., Richardson A., Lynch J., Miller A., Sithu I., Lorkiewicz P., Srivastava S., Gao H., Riggs D.W., Srivastava S., Conklin D.J. Role of the transient receptor potential ankyrin-1 in the pulmonary, vascular, and systemic effects of short-term acrolein inhalation in mice: implications for the toxicity of electronic nicotine delivery systems // *Cardiovasc. Toxicol.* 2025. Vol.25, №4. P.523–540. <https://doi.org/10.1007/s12012-025-09978-2>
58. Li M. The neuro-immune interaction in airway inflammation through TRPA1 expression in CD4+ T cells of asthmatic mice // *Int. Immunopharmacol.* 2020. Vol.86. Article number:106696. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106696>
59. Rapp E., Lu Z., Sun L., Serna S.N., Almetica-Roberts M., Burrell K.L., Nguyen N.D., Deering-Rice C.E., Reilly C.A. Mechanisms and consequences of variable TRPA1 expression by airway epithelial cells: effects of TRPV1 genotype and environmental agonists on cellular responses to pollutants in vitro and asthma // *Environ. Health Perspect.* 2023. Vol.131, №2. Article number:27009. <https://doi.org/10.1289/EHP11076>

60. Greenberg M.E., Xu B., Lu B., Hempstead B.L. New insights in the biology of BDNF synthesis and release: implications in CNS function // *J. Neurosci.* 2009. Vol.29, № 41. P.12764–12767. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3566-09.2009>
61. Li Q., Hu Y.Z., Gao S., Wang P.F., Hu Z.L., Dai R.P. ProBDNF and its receptors in immune-mediated inflammatory diseases: novel insights into the regulation of metabolism and mitochondria // *Front Immunol.* 2023. Vol. 14. Article number:1155333. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1155333>
62. Eggert S., Kins S., Endres K., Brigadski T. Brothers in arms: proBDNF/BDNF and sAPP α /A β -signaling and their common interplay with ADAM10, TrkB, p75NTR, sortilin, and sorLA in the progression of Alzheimer's disease // *Biol. Chem.* 2022. Vol.403. P.43–71. <https://doi.org/10.1515/hsz-2021-0330>
63. Jing S., Li X., Liu W., Li X. Brain-derived neurotrophic factor inhibits the wound-healing and cell proliferative ability of human airway epithelial cells in asthmatic children // *Med. Sci. Monit.* 2020. Vol.26. Article number:e923680. <https://doi.org/10.12659/MSM.923680>
64. Demenais F., Margaritte-Jeannin P., Barnes K.C. Multiancestry association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks // *Nat. Genet.* 2018. Vol.50. P.42–53. <https://doi.org/10.1038/s41588-017-0014-7>
65. March M.E., Sleiman P.M., Hakonarson H. Genetic polymorphisms and associated susceptibility to asthma // *Int. J. Gen. Med.* 2013. Vol.6. P.253–265. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S28156>
66. Stikker B.S., Hendriks R.W., Stadhouders R. Decoding the genetic and epigenetic basis of asthma // *Allergy.* 2023. Vol. 78. № 4. P. 940-956. <https://doi.org/10.1111/all.15666>
67. Zhu Z., Hasegawa K., Camargo C.A. Jr, Liang L. Investigating asthma heterogeneity through shared and distinct genetics: insights from genome-wide cross-trait analysis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021. Vol.147. №3. P.796–807. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.07.004>
68. Reese R.M., Dourado M., Anderson K., Warming S., Stark K.L., Balestrini A. Behavioural characterization of a CRISPR-generated TRPA1 knockout rat in models of pain, itch, and asthma // *Sci. Rep.* 2020. Vol.10, №1. Article number: 979. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57936-5>
69. Bellani J.A. Genetics/epigenetics/allergy: The gun is loaded... But what pulls the trigger? // *Allergy Asthma Proc.* 2019. Vol.40, №2. P.76–83. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4205>
70. Cardenas A., Fadadu R., Bunyavanich S. Climate change and epigenetic biomarkers in allergic and airway diseases // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2023. Vol.152. №5. P.1060–1072. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.09.011>
71. Liang L., Willis-Owen S.A., Laprise C., Wong K.C., Davies G.A., Hudson T.J., Binia A., Hopkin J.M., Yang I.V., Grundberg E., Busche S., Hudson M., Ronnblom L., Pastinen T.M., Schwartz D.A., Lathrop G.M., Moffatt M.F., Cookson W.O. An epigenome-wide association study of total serum immunoglobulin E concentration // *Nature.* 2015. Vol.520, №7549. P.670–674. <https://doi.org/10.1038/nature14125>
72. Forno E., Wang T., Qi C. DNA methylation in nasal epithelium, atopy, and atopic asthma in children: a genome-wide study // *Lancet Respir. Med.* 2019. Vol.7, №4. P.336–346. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30466-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30466-1)
73. Qi C., Vonk J.M., van der Plaat D.A., Nieuwenhuis M.A.E., Dijk F.N., Aïssi D. Epigenome-wide association study identifies DNA methylation markers for asthma remission in whole blood and nasal epithelium // *Clin. Transl. Allergy.* 2020. Vol.10. Article number:60. <https://doi.org/10.1186/s13601-020-00365-4>
74. Vonk J.M., Nieuwenhuis M.A.E., Dijk F.N. Novel genes and insights in complete asthma remission: a genome-wide association study on clinical and complete asthma remission // *Clin. Exp. Allergy.* 2018. Vol.48, №10. P.1286–1296. <https://doi.org/10.1111/cea.13181>
75. Dijk F.N., Xu C., Melen E., Carsin A.E., Kumar A., Nolte I.M. Genetic regulation of IL1RL1 methylation and IL1RL1-a protein levels in asthma // *Eur. Respir. J.* 2018. Vol.51, №3. Article number:1701377. <https://doi.org/10.1183/13993003.01377-2017>
76. Larouche M., Gagne-Ouellet V., Boucher-Lafleur A.M., Larose M.C., Plante S., Madore A.M. Methylation profiles of IL33 and CCL26 in bronchial epithelial cells are associated with asthma // *Epigenomics.* 2018. Vol.10, №12. P.1555–1568. <https://doi.org/10.2217/epi-2018-0044>
77. Van Asselt A.J., Pool R., Hottenga J.J., Beck J.J., Finnicum C.T., Johnson B.N., Kallsen N., Viet S., Huizenga P., de Geus E., Boomsma D.I., Ehli E.A., van Dongen J. Blood-based EWAS of asthma polygenic burden in the Netherlands twin register // *Biomolecules.* 2025. Vol.15, №2. Article number:251. <https://doi.org/10.3390/biom15020251>
78. Fila M., Pawlowska E., Szczepanska J., Blasiak J. Epigenetic connections of the TRPA1 ion channel in pain transmission and neurogenic inflammation – a therapeutic perspective in migraine? // *Mol. Neurobiol.* 2023. Vol.60, №9. P.5578–5591. <https://doi.org/10.1007/s12035-023-03428-2>
79. Achenbach J., Rhein M., Gombert S., Meyer-Bockenamp F., Buhck M., Eberhardt M., Leffler A., Frieling H., Karst M. Childhood traumatization is associated with differences in TRPA1 promoter methylation in female patients with multisomatoform disorder with pain as the leading bodily symptom // *Clin. Epigenetics.* 2019. Vol.11, №1. Article number:26. <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0731-0>

80. Kuruvilla R.J. Epigenetic effects of polybrominated diphenyl ether exposure on airway hyperresponsiveness in offspring. 2020. URL: <http://jhir.library.jhu.edu/handle/1774.2/62683>
81. Ancelin M.L., Jaussent I., Ritchie K., Besset A., Ryan J., Dauvilliers Y. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) variants and promoter I methylation are associated with prolonged nocturnal awakenings in older adults // *J. Sleep Res.* 2023. Vol.32, №4. Article number:e13838. <https://doi.org/10.1111/jsr.13838>
82. Treble-Barna A., Heinsberg L.W., Stec Z., Breazeale S., Davis T.S., Kesbhat A.A., Chattopadhyay A., VonVille H.M., Ketchum A.M., Yeates K.O., Kochanek P.M., Weeks D.E., Conley Y.P. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) epigenomic modifications and brain-related phenotypes in humans: a systematic review // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2023. Vol.147. Article number:105078. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105078>
83. Fungaro Rissatti L., Wilson D., Palace-Berl F., de Mello Ponteciano B., Sardela de Miranda F., Alece Arantes Moreno I., Dos Santos Vieira T., Pereira Sorroche B., Rebolho Batista Arantes L.M., Madeira Alvares da Silva A., D'Almeida V., Demarzo M., Rodrigues de Oliveira D. BDNF methylation associated with stress in women: novel insights in epigenetics and inflammation // *Brain Behav. Immun. Health.* 2024. Vol.42. Article number:100900. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2024.100900>

REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2023). Available at: www.ginasthma.com
2. Sollis E., Mosaku A., Abid A., Buniello A., Cerezo M., Gil L., Groza T., Güneş O., Hall P., Hayhurst J., Ibrahim A., Ji Y., John S., Lewis E., A L MacArthur J., McMahon A., Osumi-Sutherland D., Panoutsopoulou K., Pendlington Z., Ramachandran S., Stefancsik R., Stewart J., Whetzel P., Wilson R., Hindorff L., Cunningham F., Lambert S.A., Inouye M., Parkinson H., Harris L.W. The NHGRI-EBI GWAS Catalog: knowledgebase and deposition resource. *Nucleic Acids Res.* 2023; 51(D1):D977–D985. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1010>
3. Ferreira M.A.R., Mathur R., Vonk J.M. Genetic architectures of childhood- and adult-onset asthma are partly distinct. *Am. J. Hum. Genet.* 2019; 104(4):665–684. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.02.022>
4. Augustine T., Al-Aghbar M.A., Al-Kowari M., Espino-Guarch M., van Panhuys N. Asthma and the missing heritability problem: necessity for multiomics approaches in determining accurate risk profiles. *Front. Immunol.* 2022; 13:822324. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.822324>
5. Lam H.C.Y., Hajat S., Chan E.Y.Y., Goggins W.B. 3rd. Different sensitivities to ambient temperature between first- and re-admission childhood asthma cases in Hong Kong – a time series study. *Environ. Res.* 2019; 170:487–492. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.12.002>
6. Luedders J., Poole J.A., Rorie A.C. Extreme weather events and asthma. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2024; 44(1):35–44. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2023.07.001>
7. Deng L., Ma P., Wu Y., Ma Y., Yang X., Li Y., Deng Q. High and low temperatures aggravate airway inflammation of asthma: evidence in a mouse model. *Environ Pollut.* 2020; 256:113433. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.113433>
8. Kim J.H., Jang Y.S., Kim H.I., Park J.Y., Park S.H., Hwang Y.I., Jang S.H., Jung K.S., Park H.S., Park C.S. Activation of transient receptor potential melastatin family member 8 (TRPM8) receptors induces proinflammatory cytokine expressions in bronchial epithelial cells. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2020; 12(4):684–700. <https://doi.org/10.4168/aair.2020.12.4.684>
9. Zhou Y. Asthma mortality attributable to ambient temperatures: a case-crossover study in China. *Environ. Res.* 2022; 214:114116. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.114116>
10. Tuazon J.A., Kilburg-Basnyat B., Oldfield L.M., Wiscovitch-Russo R., Dunigan-Russell K., Fedulov A.V. Emerging insights into the impact of air pollution on immune-mediated asthma pathogenesis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2022; 22(7):77–92. <https://doi.org/10.1007/s11882-022-01034-1>
11. Xu M., Zhang Y., Wang M. TRPV1 and TRPA1 in lung inflammation and airway hyperresponsiveness induced by fine particulate matter (PM_{2.5}). *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019; 2019:7450151. <https://doi.org/10.1155/2019/7450151>
12. Grant T.L., Wood R.A. The influence of urban exposures and residence on childhood asthma. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2022; 33(5):e13784. <https://doi.org/10.1111/pai.13784>
13. Caceres A.I., Brackmann M., Elia M.D., Bessac B.F., del Camino D., D'Amours M., Witek J.S., Fanger C.M., Chong J.A., Hayward N.J., Homer R.J., Cohn L., Huang X., Moran M.M., Jordt S.E. A sensory neuronal ion channel essential for airway inflammation and hyperreactivity in asthma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2009; 106(22):9099–9104. <https://doi.org/10.1073/pnas.0900591106>
14. Kabesch M., Tost J. Recent findings in the genetics and epigenetics of asthma and allergy. *Semin. Immunopathol.* 2020; 42(1):43–60. <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00777-w>
15. Sheikhpour M., Maleki M., Ebrahimi Vargoorani M., Amiri V. A review of epigenetic changes in asthma: methylation and acetylation. *Clin. Epigenetics.* 2021; 13(1):65. <https://doi.org/10.1186/s13148-021-01049-x>
16. Hudon Thibeault A.A., Laprise C. Cell-specific DNA methylation signatures in asthma. *Genes (Basel)* 2019;

10(11):932. <https://doi.org/10.3390/genes10110932>

17. Wasti B., Liu S.K., Xiang X.D. Role of epigenetics in the pathogenesis, treatment, prediction, and cellular transformation of asthma. *Mediators Inflamm.* 2021; 2021:9412929. <https://doi.org/10.1155/2021/9412929>

18. Kogan V., Millstein J., London S.J., Ober C., White S.R., Naureckas E.T., Gauderman W.J., Jackson D.J., Barraza-Villarreal A., Romieu I., Raby B.A., Breton C.V. Genetic-epigenetic interactions in asthma revealed by a genome-wide gene-centric search. *Hum. Hered.* 2020; 83(3):130–152. <https://doi.org/10.1159/000489765>

19. Brabenec L., Gupta S., Eichwald T., Rafei M., Talbot S. Decoding the neuroimmune axis in the atopic march: mechanisms and implications. *Curr. Opin. Immunol.* 2024; 91:102507. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2024.102507>

20. Wang J.C., Kulle A., Crosson T., Nikpoor A.R., Gupta S., Roger A., Rafei M., Thanabalasuriar A., Talbot S. Nociceptor neurons control pollution-mediated neutrophilic asthma. *bioRxiv [Preprint]* 2025: 2024.08.22.609202. <https://doi.org/10.1101/2024.08.22.609202>

21. Jordt S.E. TRPA1: an asthma target with a zing. *J. Exp. Med.* 2021; 218(4):e20202507. <https://doi.org/10.1084/jem.20202507>

22. Yao K., Dou B., Zhang Y., Chen Z., Li Y., Fan Z., Ma Y., Du S., Wang J., Xu Z., Liu Y., Lin X., Wang S., Guo Y. Inflammation – the role of TRPA1 channel. *Front. Physiol.* 2023; 14:1093925. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1093925>

23. Lu W., Wang Y., Hu W., Lin X., Tong X., Tian Y., Chen Y., Wang Y., Xiao Y., Yang H., Feng Y., Sun X. TRPA1 exacerbates selective retinal ganglion cell vulnerability under acute ocular hypertension. *Acta Neuropathol. Commun.* 2025; 13(1):70. <https://doi.org/10.1186/s40478-025-01974-5>

24. Zarneshan S.N., Fakhri S., Khan H. Targeting Akt/CREB/BDNF signaling pathway by ginsenosides in neurodegenerative diseases: a mechanistic approach. *Pharmacol. Res.* 2022; 177:106099. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106099>

25. Aravamudan B., Thompson M.A., Pabelick C.M., Prakash Y.S. Mechanisms of BDNF regulation in asthmatic airway smooth muscle. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2016; 311(2):L270–L279. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00101/2016>

26. Gu Q., Lee L.Y. TRP channels in airway sensory nerves. *Neurosci. Lett.* 2021; 748:135719. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.135719>

27. Meuchel L.W., Stewart A., Smelter D.F., Abcejo A.J., Thompson M.A., Zaidi S.I., Martin R.J., Prakash Y.S. Neurokinin-neurotrophin interactions in airway smooth muscle. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2011; 301(1):L91–L98. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00320.2010>

28. Britt R.D., Thompson M.A., Wicher S.A. Smooth muscle brain-derived neurotrophic factor contributes to airway hyperreactivity in a mouse model of allergic asthma. *FASEB J.* 2019; 33(2):3024–3034. <https://doi.org/10.1096/fj.201801002R>

29. Watanabe T., Fajt M.L., Trudeau J.B. Brain-derived neurotrophic factor expression in asthma. Association with severity and type 2 inflammatory processes. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2015; 53(6):844–852. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2015-0015OC>

30. Dragunas G., Woest M.E., Nijboer S., Bos S.T., van Asselt J., de Groot A.P., Vohlídalová E., Vermeulen C.J., Ditz B., Vonk J.M., Koppelman G.H., van den Berge M., Ten Hacken N.H.T., Timens W., Munhoz C.D., Prakash Y.S., Gosens R., Kistemaker L.E.M. Cholinergic neuroplasticity in asthma driven by TrkB signaling. *FASEB J.* 2020; 34(6):7703–7717. <https://doi.org/10.1096/fj.202000170R>

31. Ciobanu C., Reid G., Babes A. Acute and chronic effects of neurotrophic factors BDNF and GDNF on responses mediated by thermo-sensitive TRP channels in cultured rat dorsal root ganglion neurons. *Brain Res.* 2009; 1284:54–67. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.06.014>

32. Han Q., Liu D., Convertino M., Wang Z., Jiang C., Kim Y.H., Luo X., Zhang X., Nackley A., Dokholyan N.V., Ji R.R. miRNA-711 binds and activates TRPA1 extracellularly to evoke acute and chronic pruritus. *Neuron* 2018; 99(3):449–463.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.06.039>

33. Sreter K.B., Popovic-Grle S., Lampalo M., Konjevod M., Tudor L., Nikolac Perkovic M., Jukic I., Bingulac-Popovic J., Safic Stanic H., Markeljevic J., Pivac N., Svob Strac D. Plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) concentration and BDNF/TrkB gene polymorphisms in Croatian adults with asthma. *J. Pers. Med.* 2020; 10(4):189. <https://doi.org/10.3390/jpm10040189>

34. Wang J.Y., Wang A.L., Han W., Mu Z.L. Association between a functional single nucleotide polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene and risk of child asthma. *Genet. Mol. Res.* 2015; 14(4):16233–16240. <https://doi.org/10.4238/2015.December.8.13>

35. Xie X., Zhu Y., Zhang J., Zhai C., Feng W., Pan Y., Liu L., Su X., Yang L., Li M. Association between Val66Met polymorphisms in brain-derived neurotrophic factor gene and asthma risk: a meta-analysis. *Inflamm. Res.* 2015; 64(11):875–883. <https://doi.org/10.1007/s00011-015-0869-y>

36. Gallo V., Dijk F.N., Holloway J.W., Ring S.M., Koppelman G.H., Postma D.S., Strachan D.P., Granell R., de Jongste J.C. TRPA1 gene polymorphisms and childhood asthma. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2017; 28(2):191–198.

<https://doi.org/10.1111/pai.12673>

37. Kotova O.O., Gassan D.A., Naumov D.E., Shelud'ko E.G. [Effect of TRPA1 gene polymorphisms on predisposition to the formation of bronchial asthma]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; 73:27–33 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2019-73-27-33>

38. Balestrini A, Joseph V, Dourado M, Reese R.M., Shields S.D., Rougé L., Bravo D.D., Chernov-Rogan T., Austin C.D., Chen H., Wang L., Villemure E., Shore D.G.M., Verma V.A., Hu B., Chen Y., Leong L., Bjornson C., Hötzel K., Gogineni A., Lee W.P., Suto E., Wu X., Liu J., Zhang J., Gandham V., Wang J., Payandeh J., Ciferri C., Estevez A., Arthur C.P., Kortmann J., Wong R.L., Heredia J.E., Doerr J., Jung M., Vander Heiden J.A., Roose-Girma M., Tam L., Barck K.H., Carano R.A.D., Ding H.T., Brillantes B., Tam C., Yang X., Gao S.S., Ly J.Q., Liu L., Chen L., Liederer B.M., Lin J.H., Magnuson S., Chen J., Hackos D.H., Elstrott J., Rohou A., Safina B.S., Volgraf M., Bauer R.N., Riols-Blanco L. A TRPA1 inhibitor suppresses neurogenic inflammation and airway contraction for asthma treatment. *J. Exp. Med.* 2021; 218(4):e20201637. <https://doi.org/10.1084/jem.20201637>

39. Zhang M., Ma Y., Ye X., Zhang N., Pan L., Wang B. TRP (transient receptor potential) ion channel family: structures, biological functions and therapeutic interventions for diseases. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2023; 8(1):261. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01464-x>

40. Li J., Zhang H., Du Q., Gu J., Wu J., Liu Q., Li Z., Zhang T., Xu J., Xie R. Research progress on TRPA1 in diseases. *J. Membr. Biol.* 2023; 256(4-6):301–316. <https://doi.org/10.1007/s00232-023-00277-x>

41. Luostarinen S., Hämäläinen M., Hatano N., Muraki K., Moilanen E. The inflammatory regulation of TRPA1 expression in human A549 lung epithelial cells. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2021; 70:102059. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2021.102059>

42. Lin J., Taggart M., Borthwick L., Fisher A., Brodrie M., Sassano M.F., Tarran R., Gray M.A. Acute cigarette smoke or extract exposure rapidly activates TRPA1-mediated calcium influx in primary human airway smooth muscle cells. *Sci. Rep.* 2021; 11(1):9643. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89051-4>

43. Luostarinen S., Hämäläinen M., Pemmari A., Moilanen E. The regulation of TRPA1 expression and function by Th1 and Th2-type inflammation in human A549 lung epithelial cells. *Inflamm. Res.* 2023; 72(7):1327–1339. <https://doi.org/10.1007/s00011-023-01750-y>

44. Kuwaki T., Takahashi N. TRPA1 channel in the airway underlies protection against airborne threats by modulating respiration and behaviour. *J. Physiol.* 2024; 602(19):4755–4762. <https://doi.org/10.1113/JP284076>

45. Li C., Zhang H., Wei L., Liu Q., Xie M., Weng J., Wang X., Chung K.F., Adcock I.M., Chen Y., Li F. Role of TRPA1/TRPV1 in acute ozone exposure induced murine model of airway inflammation and bronchial hyperresponsiveness. *J. Thorac. Dis.* 2022; 14(7):2698–2711. <https://doi.org/10.21037/jtd-22-315>

46. Feng X., Xue Y., Bao R., Chen S., Yang H., Xie F., Sun J., Su X. Disruption of the vagal TRPA1-pulmonary neuroendocrine cell axis reduces asthma severity. *Allergy* 2025; 80(6):1715–1736. <https://doi.org/10.1111/all.16599>

47. Weng J., Liu Q., Li C., Feng Y., Chang Q., Xie M., Wang X., Li M., Zhang H., Mao R., Zhang N., Yang X., Chung K.F., Adcock I.M., Huang Y., Li F. TRPA1-PI3K/Akt-OPA1-ferroptosis axis in ozone-induced bronchial epithelial cell and lung injury. *Sci. Total Environ.* 2024; 918:170668. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.170668>

48. Tominaga M., Iwata M. TRPA1 and thermosensitivity. *J. Physiol. Sci.* 2025; 75(1):100010. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2025.100010>

49. Sinica V., Zimova L., Barvikova K., Macikova L., Barvik I., Vlachova V. Human and mouse TRPA1 are heat and cold sensors differentially tuned by voltage. *Cells* 2019; 9(1):57. <https://doi.org/10.3390/cells9010057>

50. Chen J., Kang D., Xu J., Lake M., Hogan J.O., Sun C., Walter K., Yao B., Kim D. Species differences and molecular determinant of TRPA1 cold sensitivity. *Nat. Commun.* 2013; 4:2501. <https://doi.org/10.1038/ncomms3501>

51. Moparthy L., Kichko T.I., Eberhardt M., Högestätt E.D., Kjellbom P., Johanson U., Reeh P.W., Leffler A., Filipovic M.R., Zygmunt P.M. Human TRPA1 is a heat sensor displaying intrinsic U-shaped thermosensitivity. *Sci. Rep.* 2016; 6:28763. <https://doi.org/10.1038/srep28763>

52. Memon T.A., Nguyen N.D., Burrell K.L., Scott A.F., Almetica-Roberts M., Rapp E. Wood smoke particles stimulate MUC5AC overproduction by human bronchial epithelial cells through TRPA1 and EGFR signaling. *Toxicol. Sci.* 2020; 174(2):278–290. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa006>

53. Yap J., Ueda T., Takeda N., Fukumitsu K., Fukuda S., Uemura T., Tajiri T., Ohkubo H., Maeno K., Ito Y., Kanemitsu Y., Niimi A. An inflammatory stimulus sensitizes TRPA1 channel to increase cytokine release in human lung fibroblasts. *Cytokine* 2020; 129:155027. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155027>

54. Distefano A., Orlando L., Partsinevelos K., Longhitano L., Emma R., Caruso M., Vicario N., Denaro S., Sun A., Giordano A., Tomasello B., Alanazi A.M., Li Volti G., Amorini A.M. Comparative evaluation of cigarette smoke and a heated tobacco product on microglial toxicity, oxidative stress and inflammatory response. *J. Transl. Med.* 2024; 22(1):876. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05688-5>

55. Wang M., Zhang Y., Xu M. 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>

56. Steib A., Rozmer K., Szőke É., Kun J., Farkas N., Feller D., Pongrácz J., Pohóczy K., Helyes Z. The TRPA1 cation channel is upregulated by cigarette smoke in mouse and human macrophages modulating lung inflammation. *Sci. Rep.* 2025; 15(1):10661. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-95662-y>
57. Jin L., Richardson A., Lynch J., Miller A., Sithu I., Lorkiewicz P., Srivastava S., Gao H., Riggs D.W., Srivastava S., Conklin D.J. Role of the transient receptor potential ankyrin-1 in the pulmonary, vascular, and systemic effects of short-term acrolein inhalation in mice: implications for the toxicity of electronic nicotine delivery systems. *Cardiovasc. Toxicol.* 2025; 25(4):523–540. <https://doi.org/10.1007/s12012-025-09978-2>
58. Li M. The neuro-immune interaction in airway inflammation through TRPA1 expression in CD4+ T cells of asthmatic mice. *Int. Immunopharmacol.* 2020; 86:106696. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106696>
59. Rapp E., Lu Z., Sun L., Serna S.N., Almestica-Roberts M., Burrell K.L., Nguyen N.D., Deering-Rice C.E., Reilly C.A. Mechanisms and consequences of variable TRPA1 expression by airway epithelial cells: effects of TRPV1 genotype and environmental agonists on cellular responses to pollutants in vitro and asthma. *Environ. Health Perspect.* 2023; 131(2):27009. <https://doi.org/10.1289/EHP11076>
60. Greenberg M.E., Xu B., Lu B., Hempstead B.L. New insights in the biology of BDNF synthesis and release: implications in CNS function. *J. Neurosci.* 2009; 29(41):12764–12767. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3566-09.2009>
61. Li Q., Hu Y.Z., Gao S., Wang P.F., Hu Z.L., Dai R.P. ProBDNF and its receptors in immune-mediated inflammatory diseases: novel insights into the regulation of metabolism and mitochondria. *Front. Immunol.* 2023; 14:1155333. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1155333>
62. Eggert S., Kins S., Endres K., Brigadski T. Brothers in arms: proBDNF/BDNF and sAPP α /A β -signaling and their common interplay with ADAM10, TrkB, p75NTR, sortilin, and sorLA in the progression of Alzheimer's disease. *Biol. Chem.* 2022; 403(1):43–71. <https://doi.org/10.1515/hsz-2021-0330>
63. Jing S., Li X., Liu W., Li X. Brain-derived neurotrophic factor inhibits the wound-healing and cell proliferative ability of human airway epithelial cells in asthmatic children. *Med. Sci. Monit.* 2020; 26:e923680. <https://doi.org/10.12659/MSM.923680>
64. Demenais F., Margaritte-Jeannin P., Barnes K.C. Multiancestry association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks. *Nat. Genet.* 2018; 50(1):42–53. <https://doi.org/10.1038/s41588-017-0014-7>
65. March M.E., Sleiman P.M., Hakonarson H. Genetic polymorphisms and associated susceptibility to asthma. *Int. J. Gen. Med.* 2013; 6:253–265. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S28156>
66. Stikker B.S., Hendriks R.W., Stadhouders R. Decoding the genetic and epigenetic basis of asthma. *Allergy* 2023; 78(4):940–956. <https://doi.org/10.1111/all.15666>
67. Zhu Z., Hasegawa K., Camargo C.A. Jr, Liang L. Investigating asthma heterogeneity through shared and distinct genetics: insights from genome-wide cross-trait analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021; 147(3):796–807. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.07.004>
68. Reese R.M., Dourado M., Anderson K., Warming S., Stark K.L., Balestrini A. Behavioural characterization of a CRISPR-generated TRPA1 knockout rat in models of pain, itch, and asthma. *Sci. Rep.* 2020; 10:979. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57936-5>
69. Bellani J.A. Genetics/epigenetics/allergy: The gun is loaded... But what pulls the trigger? *Allergy Asthma Proc.* 2019; 40(2):76–83. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4205>
70. Cardenas A., Fadadu R., Bunyavanich S. Climate change and epigenetic biomarkers in allergic and airway diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2023; 152(5):1060–1072. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.09.011>
71. Liang L., Willis-Owen S.A., Laprise C., Wong K.C., Davies G.A., Hudson T.J., Binia A., Hopkin J.M., Yang I.V., Grundberg E., Busche S., Hudson M., Ronnblom L., Pastinen T.M., Schwartz D.A., Lathrop G.M., Moffatt M.F., Cookson W.O. An epigenome-wide association study of total serum immunoglobulin E concentration. *Nature* 2015; 520(7549):670–674. <https://doi.org/10.1038/nature14125>
72. Forno E., Wang T., Qi C. DNA methylation in nasal epithelium, atopy, and atopic asthma in children: a genome-wide study. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7(4):336–346. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30466-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30466-1)
73. Qi C., Vonk J.M., van der Plaats D.A., Nieuwenhuis M.A.E., Dijk F.N., Aissi D. Epigenome-wide association study identifies DNA methylation markers for asthma remission in whole blood and nasal epithelium. *Clin. Transl. Allergy* 2020; 10:60. <https://doi.org/10.1186/s13601-020-00365-4>
74. Vonk J.M., Nieuwenhuis M.A.E., Dijk F.N. Novel genes and insights in complete asthma remission: a genome-wide association study on clinical and complete asthma remission. *Clin. Exp. Allergy* 2018; 48(10):1286–1296. <https://doi.org/10.1111/cea.13181>
75. Dijk F.N., Xu C., Melén E., Carsin A.E., Kumar A., Nolte I.M. Genetic regulation of IL1RL1 methylation and IL1RL1-a protein levels in asthma. *Eur. Respir. J.* 2018; 51(3):1701377. <https://doi.org/10.1183/13993003.01377-2017>
76. Larouche M., Gagne-Ouellet V., Boucher-Lafleur A.M., Larose M.C., Plante S., Madore A.M. Methylation profiles of IL33 and CCL26 in bronchial epithelial cells are associated with asthma. *Epigenomics* 2018; 10(12):1555–1568.

<https://doi.org/10.2217/epi-2018-0044>

77. Van Asselt A.J., Pool R., Hottenga J.J., Beck J.J., Finnicum C.T., Johnson B.N., Kallsen N., Viet S., Huizenga P., de Geus E., Boomsma D.I., Ehli E.A., van Dongen J. Blood-based EWAS of asthma polygenic burden in the Netherlands twin register. *Biomolecules* 2025; 15(2):251. <https://doi.org/10.3390/biom15020251>

78. Fila M., Pawlowska E., Szczepanska J., Blasiak J. Epigenetic connections of the TRPA1 ion channel in pain transmission and neurogenic inflammation – a therapeutic perspective in migraine? *Mol. Neurobiol.* 2023; 60(9):5578–5591. <https://doi.org/10.1007/s12035-023-03428-2>

79. Achenbach J., Rhein M., Gombert S., Meyer-Bockenamp F., Buhck M., Eberhardt M., Leffler A., Frieling H., Karst M. Childhood traumatization is associated with differences in TRPA1 promoter methylation in female patients with multisomatoform disorder with pain as the leading bodily symptom. *Clin. Epigenetics* 2019; 11(1):26. <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0731-0>

80. Kuruvilla R.J. Epigenetic effects of polybrominated diphenyl ether exposure on airway hyperresponsiveness in offspring. 2020. Available at: <http://jhir.library.jhu.edu/handle/1774.2/62683>

81. Ancelin M.L., Jaussent I., Ritchie K., Besset A., Ryan J., Dauvilliers Y. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) variants and promoter I methylation are associated with prolonged nocturnal awakenings in older adults. *J. Sleep Res.* 2023; 32(4):e13838. <https://doi.org/10.1111/jsr.13838>

82. Treble-Barna A., Heinsberg L.W., Stec Z., Breazeale S., Davis T.S., Kesbhat A.A., Chattopadhyay A., VonVille H.M., Ketchum A.M., Yeates K.O., Kochanek P.M., Weeks D.E., Conley Y.P. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) epigenomic modifications and brain-related phenotypes in humans: a systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2023; 147:105078. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105078>

83. Fungaro Rissatti L., Wilson D., Palace-Berl F., de Mello Ponteciano B., Sardela de Miranda F., Alece Arantes Moreno I., Dos Santos Vieira T., Pereira Sorroche B., Rebolho Batista Arantes L.M., Madeira Alvares da Silva A., D'Almeida V., Demarzo M., Rodrigues de Oliveira D. BDNF methylation associated with stress in women: novel insights in epigenetics and inflammation. *Brain Behav. Immun. Health* 2024; 42:100900. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2024.100900>

Информация об авторах:

Оксана Юрьевна Кыткова, д-р мед. наук, научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5018-0271>; e-mail: kytikova@yandex.ru

Татьяна Павловна Новгородцева, д-р биол. наук, профессор, зам. директора по научной работе, главный научный сотрудник лаборатории биомедицинских исследований, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>; e-mail: nauka@niivl.ru

Марина Владимировна Антоныук, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>; e-mail: antonyukm@mail.ru

Татьяна Александровна Гвозденко, д-р мед. наук, профессор РАН, главный научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, директор Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6413-9840>; e-mail: vfdnz@mail.ru

Author information:

Oxana Yu. Kytikova, MD, PhD, DSc (Med.), Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5018-0271>; e-mail: kytikova@yandex.ru

Tatiana P. Novgorodtseva, PhD, DSc (Biol.), Professor, Deputy Director on Scientific Work, Main Staff Scientist of Laboratory of Biomedical Research, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>; e-mail: nauka@niivl.ru

Marina V. Antonyuk, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>; e-mail: antonyukm@mail.ru

Tatiana A. Gvozdenko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor of RAS, Main Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Director of the Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6413-9840>; e-mail: vfdnz@mail.ru