

УДК (577.352.4+543.2)612.112.94/.95:(615.23:615.015.12)616-08-07

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-77-87

**ЭФФЕКТ БУДЕСониДА, ФОРМОТЕРОЛА И ТИОТРОПИЯ НА ЭКСПРЕССИЮ  
КАТИОННЫХ КАНАЛОВ TRPV1 И TRPV4 В МОНОНУКЛЕАРАХ  
ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ *IN VITRO***

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

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

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Экспериментально доказано, что катионные каналы TRPV1 и TRPV4 вовлечены в развитие различных патологических процессов, характерных для бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и, таким образом, могут рассматриваться как потенциальные мишени для терапии данных заболеваний. **Цель.** Проанализировать влияние фармакологически активных соединений (ФАС) базисной терапии БА и ХОБЛ – будесонида, формотерола и тиотропия – на экспрессию белков TRPV1 и TRPV4 в мононуклеарах периферической крови *in vitro*. **Материалы и методы.** Мононуклеарные клетки для эксперимента были выделены из крови 9 практически здоровых добровольцев. Клетки инкубировали в контрольных условиях, либо в среде с будесонидом, формотеролом или тиотропием бромидом в серии концентраций: 1, 10 или 100 нМ, в течение 24 часов, а затем отмывали и анализировали общую экспрессию TRPV1 и TRPV4 методом непрямой проточной цитометрии. Значения экспрессии выражали в виде нормализованной медианной интенсивности флуоресценции (nMFI). **Результаты.** Будесонид, формотерол и тиотропий статистически значимо снижали экспрессию TRPV1 в лимфоцитах и моноцитах во всех проанализированных концентрациях. К примеру, исходная экспрессия в лимфоцитах (5,3 (4,9; 5,6)) при действии 10 нМ будесонида снижалась до 3,0 (2,6; 3,9) ( $p = 0,008$ ), формотерола – до 2,8 (2,7; 3,6) ( $p = 0,01$ ), тиотропия – до 2,8 (2,4; 3,0) ( $p = 0,008$ ). Соответствующие показатели для моноцитов составляли 4,9 (4,6; 6,8) ( $p = 0,02$ ), 4,4 (4,1; 6,4) ( $p = 0,02$ ) и 4,3 (3,6; 4,7) ( $p = 0,01$ ), при исходной экспрессии 10,2 (8,0; 10,3). В то же время, ингибирующий эффект ФАС на экспрессию TRPV4 отмечался преимущественно в лимфоцитах: 10 нМ будесонида, формотерола и тиотропия снижали экспрессию канала с 1,4 (1,3; 1,6) до 1,1 (1,0; 1,5) ( $p = 0,04$ ), 1,0 (0,9; 1,4) ( $p = 0,04$ ) и 1,0 (0,9; 1,3) ( $p = 0,03$ ) соответственно. **Заключение.** Впервые установлено, что будесонид, формотерол и тиотропий могут снижать экспрессию катионных каналов TRPV1 и TRPV4 в мононуклеарах периферической крови *in vitro*. Полученные результаты расширяют представления о фармакологических эффектах препаратов базисной терапии БА и ХОБЛ и позволяют предположить существование дополнительного общего звена их фармакологического действия, связанного с регуляцией TRPV1/TRPV4 каналов.

**Ключевые слова:** TRPV1, TRPV4, экспрессия, ингаляционная фармакотерапия, ХОБЛ, астма, проточная цитометрия, лимфоциты, моноциты.

**EFFECT OF BUDESONIDE, FORMOTEROL AND TIOTROPIUM ON THE  
EXPRESSION OF TRPV1 AND TRPV4 CATION CHANNELS IN PERIPHERAL BLOOD  
MONONUCLEAR CELLS *IN VITRO***

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

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 of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration. 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: denn1985@bk.ru

**Для цитирования:**

Наумов Д.Е., Некрасова О.О., Сугайло И.Ю., Гассан Д.А., Шелудько Е.Г., Синюк А.А. Эффект будесонида, формотерола и тиотропия на экспрессию катионных каналов TRPV1 и TRPV4 в мононуклеарах периферической крови *in vitro* // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.100. С.77–87. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-77-87

**For citation:**

Naumov D.E., Nekrasova O.O., Sugaylo I.Yu., Gassan D.A., Sheludko E.G., Sinyuk A.A. Effect of budesonide, formoterol and tiotropium on the expression of TRPV1 and TRPV4 cation channels in peripheral blood mononuclear cells *in vitro*. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (100):77–87 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-100-77-87

**SUMMARY. Introduction.** Experimental evidence has demonstrated that the cation channels TRPV1 and TRPV4 are involved in the development of various pathological processes characteristic of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and, therefore, may be considered potential therapeutic targets for these diseases. **Aim.** To analyze the effects of the maintenance therapy drugs used for asthma and COPD – budesonide, formoterol, and tiotropium – on the expression of TRPV1 and TRPV4 proteins in peripheral blood mononuclear cells *in vitro*. **Materials and methods.** Mononuclear cells for the experiment were isolated from the blood of 9 apparently healthy volunteers. The cells were incubated under control conditions or in medium containing budesonide, formoterol fumarate, or tiotropium bromide at concentrations of 1, 10, or 100 nM for 24 hours. After incubation, the cells were washed, and total TRPV1 and TRPV4 expression was analyzed by indirect flow cytometry. Expression values were presented as normalized median fluorescence intensity (nMFI). **Results.** Budesonide, formoterol, and tiotropium significantly reduced TRPV1 expression in lymphocytes and monocytes at all analyzed concentrations. For example, baseline TRPV1 expression in lymphocytes was 5.3 (4.9; 5.6), whereas exposure to 10 nM budesonide reduced it to 3.0 (2.6; 3.9) ( $p = 0.008$ ), formoterol – to 2.8 (2.7; 3.6) ( $p = 0.01$ ), and tiotropium – to 2.8 (2.4; 3.0) ( $p = 0.008$ ). The corresponding values for monocytes were 4.9 (4.6; 6.8) ( $p = 0.02$ ), 4.4 (4.1; 6.4) ( $p = 0.02$ ), and 4.3 (3.6; 4.7) ( $p = 0.01$ ), respectively, compared with baseline expression of 10.2 (8.0; 10.3). At the same time, the inhibitory effect of the drugs on TRPV4 expression was observed predominantly in lymphocytes: 10 nM budesonide, formoterol, and tiotropium reduced channel expression from 1.4 (1.3; 1.6) to 1.1 (1.0; 1.5) ( $p = 0.04$ ), 1.0 (0.9; 1.4) ( $p = 0.04$ ), and 1.0 (0.9; 1.3) ( $p = 0.03$ ), respectively. **Conclusion.** It was established for the first time that budesonide, formoterol, and tiotropium can reduce the expression of TRPV1 and TRPV4 cation channels in peripheral blood mononuclear cells *in vitro*. The obtained results expand current understanding of the pharmacological effects of asthma and COPD maintenance therapy and suggest the existence of an additional common component of their pharmacological action associated with the regulation of TRPV1/TRPV4 channels.

*Key words:* TRPV1, TRPV4, expression, inhalation pharmacotherapy, COPD, asthma, flow cytometry, lymphocytes, monocytes.

Несмотря на существенный прогресс в лечении бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), у значительной части пациентов сохраняется недостаточный контроль заболевания, высокий риск обострений, а также признаки продолжающегося воспаления и ремоделирования бронхов. Современные обзоры подчеркивают, что дальнейшее улучшение исходов связано с поиском новых молекулярных мишеней, уточнением эндотипов и биомаркеров ответа на таргетную терапию [1, 2]. Исследования, проведенные за последние годы, указывают на перспективность подходов с модуляцией активности катионных каналов с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP) для лечения БА и ХОБЛ. Данные каналы широко экспрессируются в респираторном тракте и рассматриваются в качестве важных регуляторов барьерной функции, иммунного ответа и тканевого ремоделирования в дыхательных путях [3]. Среди прочих, в контексте БА и ХОБЛ интерес для изучения представляют каналы ванилоидного подтипа TRPV1 и TRPV4, подробные данные о взаимосвязи которых с этими заболеваниями приведены далее.

Ранее нами была выявлена увеличенная экспрессия TRPV1 на альвеолярных макрофагах больных ХОБЛ, а также на макрофагах, дифференцированных *in vitro* из моноцитов больных лиц [4]. TRPV1, наряду с TRP-каналами анкиринового подтипа – TRPA1, может опосредовать повреждение эпителиальных клеток сигаретным дымом, провоцируя воспаление, оксидативный стресс и митохондриальную дисфункцию [5]. Сигаретный дым способен увеличивать экспрессию TRPV1 в тканях легких у крыс. При этом нокдаун экспрессии данного гена на фоне экспозиции с сигарет-

ным дымом приводил к снижению числа клеток в бронхоальвеолярном лаваже, уменьшению воспалительной инфильтрации бронхов, а также ингибированию продукции интерлейкина (IL)-6, IL-13 и хемокина CXCL1 (GRO- $\alpha$ ). Одновременно отмечалось снижение признаков ремоделирования дыхательных путей, в том числе – экспрессии  $\alpha$ -гладкомышечного актина, депозиции коллагена и уменьшение толщины бронхиальной стенки. Подавление экспрессии TRPV1 также сопровождалось снижением активности сигнальной оси, включающей ядерный фактор NF- $\kappa$ B и каскад трансформирующего ростового фактора бета-1 (TGF- $\beta$ 1/Smad2), вероятно, ответственной за развитие ранее перечисленных патологических изменений [6]. Кроме этого, в работе Zhou L. et al. был обнаружен терапевтический эффект лютеолина в модели ХОБЛ у мышей, по крайней мере, частично опосредованный снижением экспрессии белка TRPV1 [7]. Увеличение экспрессии TRPV1 также отмечается в бронхиальном эпителии лиц с тяжелой, резистентной к терапии БА [8], а ингибирование данного канала ослабляло бронхиальную гиперреактивность, воспаление, метаплазию бокаловидных клеток и субэпителиальный фиброз на фоне действия IL-13 в модели БА у мышей [9].

Rao Y. et al. находили повышенную экспрессию TRPV4 в альвеолярном эпителии больных ХОБЛ, а также установили, что в модели заболевания у мышей, нокдаун TRPV4 ослаблял пироптоз (провоспалительная форма клеточной смерти), индуцированный сигаретным дымом, и снижал экспрессию провоспалительных цитокинов при одновременном увеличении активности противовоспалительных генов (*NQO1*, *MNSOD*, *CAT*) [10]. Повышенный уровень

TRPV4 отмечался на альвеолярных макрофагах больных ХОБЛ с прогрессирующей бронхиальной обструкцией. Кроме того, среди обследованных пациентов уровень экспрессии имел прямую корреляцию со скоростью прогрессирования [11]. Гиперэкспрессия TRPV4 также характерна для дыхательных путей больных БА. Полученные данные указывают на вероятную роль TRPV4 в развитии аллергического воспаления, ассоциированного с БА. Снижение экспрессии TRPV4 в крупных секреторных клетках дыхательных путей приводило к снижению продукции хемокина CCL2 (MCP-1) после ингаляции аллергена *Alp1*, обладающего протеазной активностью, что далее сопровождалось сниженным числом овалбумин-специфических Т-клеток,  $GATA3^+$  Th-клеток, дендритных клеток и эозинофилов. Напротив, гиперэкспрессия TRPV4 приводила к усиленному накоплению перечисленных клеток в легких мышей [12]. Al-Azzam N. et al. продемонстрировали, что TRPV4 опосредует дифференцировку легочных фибробластов в миофибробласты и ремоделирование дыхательных путей при хронической аллергической БА [13], а Bonvini S.J. et al. было установлено, что активация TRPV4 на гладкой мускулатуре бронхов может сопровождаться бронхоконстрикцией за счет стимуляции выброса аденозинтрифосфата, его связывания с пуриnergическими P2X4-рецепторами на тучных клетках и высвобождения последними цистеиниловых лейкотриенов [14].

Несмотря на то, что накоплено достаточно данных, подтверждающих существенный вклад TRPV1 и TRPV4 в формирование БА и ХОБЛ, к настоящему моменту в научной литературе отсутствуют данные о влиянии фармакологических препаратов, часто используемых в ингаляционной форме в качестве основной терапии при данных заболеваниях, на экспрессию каналов TRPV1 и TRPV4.

Таким образом, целью настоящего исследования было проанализировать влияние фармакологически активных соединений (ФАС) каждого основного класса ингаляционных препаратов базисной терапии БА и ХОБЛ (ингаляционные глюкокортикоиды, длительно действующие  $\beta_2$ -адреномиметики и м-холинолитики) на экспрессию белка TRPV1 и TRPV4 в мононуклеарах периферической крови в условиях *in vitro*.

#### 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 2024 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».

В качестве доноров мононуклеарных клеток крови

для эксперимента послужили девять некуривших практически здоровых добровольцев в возрасте  $39,6 \pm 1,88$  лет (44% мужчин). Выделение мононуклеаров производили следующим образом. Венозную кровь собирали в пробирки с антикоагулянтом (ЭДТА) и центрифугировали в течение 15 минут при 1000g для получения лейкоцитов. Лейкоциты отбирали пастеровской пипеткой и переносили в новую пробирку. К отобраным клеткам добавляли фосфатно-солевой буфер (ФСБ) до конечного объема 9 мл и перемешивали. В новой пробирке объемом 15 мл полученную суспензию медленно наслаивали на 3 мл фиколла с плотностью 1,077 г/мл (Биолот, Россия) и затем центрифугировали при 400g в течение 40 минут при температуре 23°C. В стерильную коническую пробирку объемом 15 мл отбирали мононуклеары периферической крови. Для удаления тромбоцитов полученные клетки трижды отмывали, добавляя стерильный ФСБ до полного объема пробирки, и осаждавая центрифугированием при 150g 10 минут. После третьей отмывки супернатант декантировали и ресуспендировали осадок в 1 мл среды RPMI-1640 (Corning, США), содержащей 10% фетальной телячьей сыворотки, 1% пенициллина/стрептомицина.

Перед проведением основного эксперимента тестировали влияние будесонида, формотерола и тиотропия на жизнеспособность клеток. Для этого клетки помещали в 96-луночный планшет, приводя их число на 1 лунку к одинаковому значению для разных доноров, инкубировали с ФАС в различных концентрациях, а также в контрольных условиях в течение суток. По окончании экспозиции в каждую лунку добавляли реагент ССК-8 (Vazyme, КНР) в соответствии с инструкцией производителя и инкубировали 2 часа при 37°C, после чего измеряли оптическую плотность на планшетном ридере Clariostar Plus (BMG Labtech, Германия) на 450 нм. Жизнеспособность рассчитывали как процент от контроля, предварительно вычитая фоновое поглощение среды.

Эксперимент проводили в 12-луночных планшетах при 37°C в атмосфере с 5%  $CO_2$ . В лунки вносили будесонид (Aladdin Scientific, КНР), формотерола фумарат (Sigma-Aldrich, США) или тиотропия бромид (Sigma-Aldrich, США) в серии концентраций 1-10-100 нМ; в контрольные лунки добавляли растворитель – диметилсульфоксид до конечной концентрации 0,001%, что соответствовало концентрации данного растворителя в лунках, содержащих 100 нМ каждого из ФАС. Спустя сутки инкубации клетки отмывали от среды и проводили подготовку для анализа на проточном цитофлуориметре.

Экспрессию белка TRPV1 и TRPV4 измеряли с помощью непрямой проточной цитофлуориметрии на аппарате SinoCyte-B5R3V7 (Biosino, КНР). Клетки фиксировали 3% параформальдегидом и пермеабелизировали 0,5% сапонином в течение 15 минут при 4°C, а затем дважды отмывали в ФСБ. После предваритель-

ной обработки к мононуклеарам добавляли блокирующие антитела класса G, а через 15 минут – первичные антитела к TRPV1 или TRPV4 (Alomone Labs, Израиль) и инкубировали 30 минут при 4°C. После инкубации с первичными антителами клетки отмывали ФСБ и добавляли вторичные антитела к IgG кролика, конъюгированные с флуорохромом Alexa Fluor 488 (Abcam, Великобритания) еще на 30 мин. при 4°C. Клетки, окрашенные вторичными антителами, отмывали ФСБ и анализировали на проточном цитофлуориметре. Лимфоциты и моноциты гейтировали на графике FSC-H/BSC-H, а величину экспрессии определяли на канале FITC-H в виде нормализованной медианной интенсивности флуоресценции (nMFI). Для этого флуоресцентный сигнал клеток, инкубированных как с первичными, так и с вторичными антителами, нормировали на флуоресценцию клеток, инкубированных только с вторичными антителами.

Статистические расчеты выполняли в программном пакете SPSS Statistics 26 (IBM, США). В зависимости от типа распределения данные представлены в виде Me (Q1; Q3) – медианы, нижнего и верхнего квартилей, либо как  $M \pm m$  – среднего арифметического и стандартной ошибки среднего арифметического. Соответствие распределения данных нормальному закону проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Оценку статистической значимости различий параметров в мононуклеарах крови проводили с помощью критерия знаковых рангов Уилкоксона. Анализ дозозависимого влияния ФАС на уровень экспрессии белка проводили с использованием линейных смешанных моделей. Поскольку измерения при концентрациях 1, 10 и 100 нМ были получены повторно у одних и тех же доноров, идентификатор донора включали в модель в качестве случайного эффекта, что позволяло учитывать внутрисубъектную зависимость наблюдений. В ка-

честве фиксированных факторов в модель включали вид ФАС, концентрацию и их взаимодействие. Поскольку исследованные концентрации представляли собой последовательные десятикратные разведения, для оценки линейного дозозависимого тренда использовали десятичный логарифм концентрации. Различия в характере дозового ответа между ФАС оценивали по значимости взаимодействия «вид ФАС × концентрация». Направление эффекта определяли по знаку коэффициента при концентрации: отрицательное значение свидетельствовало о снижении уровня экспрессии с увеличением дозы, положительное – о повышении. Для сравнительной интегральной оценки эффекта ФАС в диапазоне 1–100 нМ трапециевидным методом рассчитывали площадь под кривой (AUC) «log10 концентрации – эффект» для каждого случая. В качестве функции эффекта использовали величину  $\Delta$ , отражающую относительное изменение уровня экспрессии от исходного контроля. Сравнение AUC между ФАС проводили с использованием критерия Фридмана для связанных выборок; при выявлении статистически значимых различий выполняли апостериорные попарные сравнения с использованием критерия Вилкоксона. Поправку на множественные сравнения и контроль частоты ложноположительных результатов (FDR) выполняли методом Бенджамини-Хохберга. Статистически значимыми признавались результаты, для которых скорректированное р-значение было  $< 0,05$ .

#### Результаты исследования и их обсуждение

ФАС в протестированных концентрациях не оказывали существенного токсического воздействия на мононуклеары крови; во всех случаях средняя жизнеспособность клеток составляла не менее 90% (табл. 1).

Таблица 1

#### Влияние будесонида, формотерола и тиотропия в различных концентрациях на жизнеспособность мононуклеаров крови

Концентрация ФАС	Жизнеспособность (% от контрольных условий)		
	Будесонид	Формотерол	Тиотропий
1 нМ	139,1 ± 11,04	110,6 ± 3,24	110,8 ± 2,21
10 нМ	102,5 ± 1,57	103,8 ± 1,24	102,9 ± 2,11
100 нМ	94,1 ± 1,88	104,7 ± 4,23	92,3 ± 3,28

Будесонид, формотерол и тиотропий статистически значимо и в существенной степени снижали экспрессию TRPV1 в лимфоцитах и моноцитах во всех проанализированных концентрациях (табл. 2-3).

Ингибирующий эффект ФАС на экспрессию TRPV4 отмечался в лимфоцитах, но не моноцитах, где значимое снижение экспрессии канала наблюдалось лишь в единичном случае (табл. 4-5).

Мы не выявили значимых дозозависимых трендов изменения экспрессии TRPV1 и TRPV4 под действием будесонида, формотерола и тиотропия после выполнения коррекции уровней значимости на множественные сравнения (табл. 6-7). При этом до коррекции тренд изменения экспрессии TRPV1 в лимфоцитах был значим для будесонида (с нарастанием концентрации экспрессия снижалась) и формотерола (с нарастанием концентрации экспрессия увеличивалась) (табл. 6).

Таблица 2

**Сравнительная характеристика экспрессии TRPV1 в лимфоцитах периферической крови исходно и на фоне действия ФАС в различных концентрациях**

Условия эксперимента	Экспрессия, nMFI (Будесонид)	Экспрессия, nMFI (Формотерол)	Экспрессия, nMFI (Тиотропий)
Контроль	5,3 (4,9; 5,6)	5,3 (4,9; 5,6)	5,3 (4,9; 5,6)
1 нМ	3,2 (2,9; 3,3) ( $p = 0,008$ , $p_{adj} = 0,008$ )	2,7 (2,5; 3,0) ( $p = 0,01$ , $p_{adj} = 0,01$ )	3,0 (2,5; 3,1) ( $p = 0,008$ , $p_{adj} = 0,008$ )
10 нМ	3,0 (2,6; 3,9) ( $p = 0,008$ , $p_{adj} = 0,008$ )	2,8 (2,7; 3,6) ( $p = 0,008$ , $p_{adj} = 0,01$ )	2,8 (2,4; 3,0) ( $p = 0,008$ , $p_{adj} = 0,008$ )
100 нМ	2,7 (2,4; 3,2) ( $p = 0,008$ , $p_{adj} = 0,008$ )	3,5 (3,3; 3,6) ( $p = 0,008$ , $p_{adj} = 0,01$ )	2,8 (2,4; 3,9) ( $p = 0,008$ , $p_{adj} = 0,008$ )

*Примечание:* здесь и далее:  $p$  – статистическая значимость различий при сравнении с контролем;  $p_{adj}$  – статистическая значимость различий, скорректированная по методу Бенджамини-Хохберга.

Таблица 3

**Сравнительная характеристика экспрессии TRPV1 в моноцитах периферической крови исходно и на фоне действия ФАС в различных концентрациях**

Условия эксперимента	Экспрессия, nMFI (Будесонид)	Экспрессия, nMFI (Формотерол)	Экспрессия, nMFI (Тиотропий)
Контроль	10,2 (8,0; 10,3)	10,2 (8,0; 10,3)	10,2 (8,0; 10,3)
1 нМ	5,6 (4,6; 5,9) ( $p = 0,02$ , $p_{adj} = 0,02$ )	4,2 (3,6; 4,9) ( $p = 0,01$ , $p_{adj} = 0,02$ )	4,7 (4,2; 5,1) ( $p = 0,01$ , $p_{adj} = 0,01$ )
10 нМ	4,9 (4,6; 6,8) ( $p = 0,02$ , $p_{adj} = 0,02$ )	4,4 (4,1; 6,4) ( $p = 0,02$ , $p_{adj} = 0,02$ )	4,3 (3,6; 4,7) ( $p = 0,01$ , $p_{adj} = 0,01$ )
100 нМ	4,8 (4,2; 5,5) ( $p = 0,008$ , $p_{adj} = 0,02$ )	5,3 (4,8; 6,6) ( $p = 0,01$ , $p_{adj} = 0,02$ )	4,3 (3,4; 6,3) ( $p = 0,01$ , $p_{adj} = 0,01$ )

Таблица 4

**Сравнительная характеристика экспрессии TRPV4 в лимфоцитах периферической крови исходно и на фоне действия ФАС в различных концентрациях**

Условия эксперимента	Экспрессия, nMFI (Будесонид)	Экспрессия, nMFI (Формотерол)	Экспрессия, nMFI (Тиотропий)
Контроль	1,4 (1,3; 1,6)	1,4 (1,3; 1,6)	1,4 (1,3; 1,6)
1 нМ	1,1 (1,0; 1,3) ( $p = 0,04$ , $p_{adj} = 0,04$ )	1,1 (0,9; 1,3) ( $p = 0,008$ , $p_{adj} = 0,02$ )	1,1 (0,9; 1,2) ( $p = 0,01$ , $p_{adj} = 0,03$ )
10 нМ	1,1 (1,0; 1,5) ( $p = 0,04$ , $p_{adj} = 0,04$ )	1,0 (0,9; 1,4) ( $p = 0,04$ , $p_{adj} = 0,04$ )	1,0 (0,9; 1,3) ( $p = 0,02$ , $p_{adj} = 0,03$ )
100 нМ	1,1 (1,0; 1,4) ( $p = 0,03$ , $p_{adj} = 0,04$ )	1,0 (1,0; 1,3) ( $p = 0,02$ , $p_{adj} = 0,03$ )	1,0 (0,9; 1,3) ( $p = 0,03$ , $p_{adj} = 0,03$ )

Таблица 5

Сравнительная характеристика экспрессии TRPV4 в моноцитах периферической крови исходно и на фоне действия ФАС в различных концентрациях

Условия эксперимента	Экспрессия, nMFI (Будесонид)	Экспрессия, nMFI (Формотерол)	Экспрессия, nMFI (Тиотропий)
Контроль	1,7 (1,6; 2,6)	1,7 (1,6; 2,6)	1,7 (1,6; 2,6)
1 нМ	1,3 (1,3; 1,8) ( $p = 0,03$ , $p_{adj} = 0,09$ )	1,4 (1,1; 1,8) ( $p = 0,02$ , $p_{adj} = 0,06$ )	1,2 (1,1; 1,7) ( $p = 0,03$ , $p_{adj} = 0,03$ )
10 нМ	1,4 (1,2; 2,2) ( $p = 0,31$ , $p_{adj} = 0,31$ )	1,2 (1,2; 2,0) ( $p = 0,09$ , $p_{adj} = 0,11$ )	1,2 (1,2; 1,9) ( $p = 0,14$ , $p_{adj} = 0,14$ )
100 нМ	1,3 (1,2; 1,8) ( $p = 0,09$ , $p_{adj} = 0,14$ )	1,4 (1,3; 1,9) ( $p = 0,11$ , $p_{adj} = 0,11$ )	1,2 (1,2; 1,8) ( $p = 0,09$ , $p_{adj} = 0,14$ )

Таблица 6

Оценка дозозависимого тренда экспрессии TRPV1 (nMFI) в лимфоцитах и моноцитах на фоне возрастающих концентраций ФАС

ФАС	Коэффициент $\beta$ (95%ДИ), $p$ (лимфоциты)	Коэффициент $\beta$ (95%ДИ), $p$ (моноциты)
Будесонид	-0,24 (-0,45;-0,02) $p = 0,03$ , $p_{adj} = 0,06$	-0,47 (-0,87;-0,07) $p = 0,02$ , $p_{adj} = 0,06$
Формотерол	0,22 (0,01;0,43) $p = 0,04$ , $p_{adj} = 0,06$	0,39 (-0,01;0,79) $p = 0,06$ , $p_{adj} = 0,09$
Тиотропий	0,14 (-0,08;0,35) $p = 0,21$ , $p_{adj} = 0,21$	0,20 (-0,20;0,61) $p = 0,32$ , $p_{adj} = 0,32$

Таблица 7

Оценка дозозависимого тренда экспрессии TRPV4 (nMFI) в лимфоцитах и моноцитах на фоне возрастающих концентраций ФАС

ФАС	Коэффициент $\beta$ (95%ДИ), $p$ (лимфоциты)	Коэффициент $\beta$ (95%ДИ), $p$ (моноциты)
Будесонид	-0,03 (-0,06;0,02) $p = 0,11$ , $p_{adj} = 0,33$	0,02 (-0,09;0,12) $p = 0,72$ , $p_{adj} = 0,72$
Формотерол	0,01 (-0,02;0,04) $p = 0,42$ , $p_{adj} = 0,63$	0,04 (-0,06;0,15) $p = 0,42$ , $p_{adj} = 0,65$
Тиотропий	0,01 (-0,02;0,04) $p = 0,63$ , $p_{adj} = 0,63$	0,04 (-0,06;0,15) $p = 0,43$ , $p_{adj} = 0,65$

При анализе с помощью критерия Фридмана были найдены статистические значимые различия между эффектами ФАС на экспрессию TRPV1 в моноцитах (табл. 8), однако дальнейшие апостериорные сравнения не достигали статистической значимости (будесонид-формотерол  $p = 0,09$ , будесонид-тиотропий  $p = 0,07$ , формотерол-тиотропий  $p = 0,05$ ).

В ходе проведенного исследования было показано, что будесонид, формотерол и тиотропий – ФАС, входящие в состав препаратов, широко применяемых в качестве базисной терапии БА и ХОБЛ – в условиях *in vitro* способны снижать экспрессию катионных каналов TRPV1 (в лимфоцитах и моноцитах) и TRPV4

(преимущественно в лимфоцитах) в диапазоне концентраций 1–100 нМ. При этом мы не выявили значимых линейных дозозависимых эффектов данных ФАС на экспрессию каналов, а также не обнаружили достоверных различий, сравнивая интегральные эффекты ФАС между собой.

В доступной литературе упоминания о возможной модуляции экспрессии TRPV1/TRPV4 глюкокортикоидами, адреномиметиками и холинолитиками немногочисленны и во многом противоречивы. При этом наибольшее число работ посвящено влиянию глюкокортикоидных гормонов. Так, Wang H. et al. показали, что введение дексаметазона беременным крысам не из-

меняло экспрессию *Trpv1* в дорсальных корешковых ганглиях и спинном мозге у потомства [15]. В то же время в клетках HeLa кортизол увеличивал деградацию TRPV1 за счет активации аутофагии [16], тогда как в работе Hong S. et al. кортикостерон, напротив, повышал экспрессию TRPV1 в дорсальных корешковых ганглиях крыс как *in vivo*, так и *ex vivo* [17]. Что касается влияния глюкокортикоидов на TRPV4, нами было найдено лишь одно исследование, в котором показано ингибирующее действие дексаметазона на экспрессию гена *Trpv4* в ткани трахеи мышей [18]. Единичная ра-

бота, посвященная оценке влияния адrenomиметиков на TRPV1, показала, что норадrenalин увеличивал экспрессию белка TRPV1 в дорсальном корешковом ганглии крыс *ex vivo* [19]. Аналогичных исследований в отношении TRPV4, а также данных о влиянии антагонистов холинорецепторов на экспрессию TRPV-каналов обнаружить не удалось. Таким образом, с учетом малого числа доступных исследований и того, что большинство из них выполнено на нервной ткани, сопоставление полученных нами результатов с уже опубликованными данными является затруднительным.

Таблица 8

Сравнительная интегральная оценка фармакологического эффекта протестированных ФАС на экспрессию TRPV1 и TRPV4 в мононуклеарах крови

	Будесонид	Формотерол	Тиотропий	Значимость (критерий Фридмана)
AUC ΔTRPV1 (лимфоциты)	-0,87 (-1,10; -0,43)	-0,83 (-1,09; -0,53)	-0,85 (-1,15; -0,53)	p = 0,24, p <sub>adj</sub> = 0,26
AUC ΔTRPV1 (моноциты)	-0,75 (-1,01; -0,24)	-0,85 (-1,17; -0,65)	-0,94 (-1,34; -0,69)	p = 0,004, p <sub>adj</sub> = 0,02
AUC ΔTRPV4 (лимфоциты)	-0,47 (-0,72; 0,01)	-0,60 (-0,77; -0,04)	-0,59 (-0,75; -0,13)	p = 0,26, p <sub>adj</sub> = 0,26
AUC ΔTRPV4 (моноциты)	-0,44 (-0,54; -0,01)	-0,35 (-0,67; 0,07)	-0,37 (-0,65; -0,03)	p = 0,10, p <sub>adj</sub> = 0,20

Основываясь на литературных данных, можно предположить, что условия, использованные в настоящем *in vitro* эксперименте, были релевантны клинической практике, так как концентрации ФАС были сопоставимы с их локальными концентрациями в респираторном тракте при ингаляционном введении. Для ориентировочной оценки была рассчитана средняя концентрация препаратов в жидкости, покрывающей дыхательные пути (airway surface liquid, ASL), при условии равномерного распределения легочно-депонированной фракции препарата в суммарном объеме ASL. Согласно опубликованным данным, объем ASL у здорового человека составляет около 1 мл в трахее и бронхах и 2,6 мл в бронхиолах. В патологических условиях, сопровождающихся гиперсекрецией, эти объемы могут многократно увеличиваться, достигая 85 мл и 90 мл соответственно [20].

Принимая среднюю легочную депозицию компонентов комбинации будесонид/формотерол за 30% от номинальной дозы [21], можно рассчитать, что после ингаляции 200 мкг будесонида его средняя концентрация в ASL будет варьировать от сотен нМ при выраженной гиперсекреции до десятков мкМ при нормальном объеме жидкости. Для формотерола (номинальная доза 6 мкг) при аналогичных условиях расчетные значения окажутся в диапазоне от десятков нМ до единиц мкМ. В случае тиотропия, вводимого через порошковый ингалятор (доза 18 мкг, депозиция около 20% [22]), среднее содержание вещества в ASL

после ингаляции также будет находиться в пределах от десятков нМ при гиперсекреции до единиц мкМ в физиологических условиях. Таким образом, даже при консервативной оценке, учитывающей выраженное разведение препарата в увеличенном объеме ASL при гиперсекреции, расчетные локальные концентрации формотерола и тиотропия попадают в наномолярный диапазон, а будесонида – в диапазон сотен наномолей и выше.

Можно выделить следующие ограничения проведенного исследования. Во-первых, выбранный диапазон концентраций ФАС, хотя и был оправдан с биологической точки зрения, оказался, по-видимому, недостаточно широким и не позволил полноценно охарактеризовать дозозависимый эффект, а также определить полумаксимальную ингибирующую концентрацию (IC50). В связи с этим, в дальнейшем для оценки влияния на экспрессию TRPV имеет смысл использовать субнаномолярный диапазон концентраций каждого ФАС и/или отслеживать изменение экспрессии на более ранних временных точках (6–12 часов). Во-вторых, в настоящем исследовании не были определены механизмы ингибирующего воздействия ФАС на уровень белка, в том числе не установлено, является ли наблюдаемый эффект следствием непосредственной модуляции активности соответствующих генов, или же он является вторичным и опосредован другими механизмами. В данном аспекте, в качестве первичной точки контроля может быть рекомендовано

определение экспрессии *TRPV1/TRPV4* на уровне мРНК. В-третьих, мы проводили эксперимент только на мононуклеарах, тогда как для патологических процессов БА и ХОБЛ наибольшую релевантность имеет эпителий дыхательных путей и альвеол. Кроме того, сам характер исследования (*in vitro*), а также привлечение здоровых доноров не позволяют полноценно экстраполировать полученные результаты на пациентов с БА или ХОБЛ.

### Заключение

Накопленные к настоящему времени экспериментальные данные свидетельствуют о существенной роли катионных каналов *TRPV1* и *TRPV4*, экспрессируемых различными клетками респираторного тракта, в реализации серии патологических феноменов, характерных для БА и ХОБЛ (воспаление, бронхоконстрикция, ремоделирование дыхательных путей). Таким образом, фармакологическая модуляция активности и экспрессии данных рецепторных белков может рассматриваться как перспективное дополнительное направление при оптимизации подходов к профилактике и лечению хронических респираторных заболеваний с синдромом бронхиальной обструкции. В настоящей работе нам удалось впервые продемонстрировать, что будесонид, формотерол и тиотропий, в ингаляционных формах рутинно используемые для терапии БА и ХОБЛ, способны снижать экспрессию *TRPV1* и *TRPV4* в мононуклеарах крови *in vitro* в наномолярном диапазоне концентраций. В связи с этим, нельзя исключить,

что клинический эффект приведенных препаратов в определенной мере может быть связан с модуляцией экспрессии *TRPV* каналов.

Дальнейшие исследования могут быть направлены на анализ временной динамики изменений экспрессии *TRPV1* и *TRPV4* на уровне мРНК и белка под влиянием будесонида, формотерола и тиотропия, а также на оценку фармакологически индуцированных изменений функциональной активности каналов, включая кальциевый ответ на специфические агонисты. Важным также представляется оценка воспроизводимости выявленных фармакологических эффектов в различных клеточных популяциях – лейкоцитах, эпителиальных клетках дыхательных путей и клетках гладкой мускулатуры бронхов, в том числе, *in vivo* в условиях воспалительной стимуляции, близкой к патогенетическому контексту БА и ХОБЛ.

### 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 государственного задания (№ 125031904161-5)

### Funding Sources

The study was carried out under the State Assignment (No. 125031904161-5)

## ЛИТЕРАТУРА

- Seluk L., Davis A.E., Rhoads S., Wechsler M.E. Novel asthma treatments: advancing beyond approved novel step-up therapies for asthma // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2025. Vol.134, Iss.1. P.9–18. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2024.09.016>
- Singh D., Menéndez Lobo A., Higham A., Alcázar Navarrete B. Biological therapy in COPD management: current evidence, challenges and opportunities // *Arch. Bronconeumol.* 2025. Vol.61, Iss.11. P.690–696. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2025.07.017>
- Müller I., Alt P., Rajan S., Schaller L., Geiger F., Dietrich A. Transient receptor potential (TRP) channels in airway toxicity and disease: an update // *Cells.* 2022. Vol.11, Iss.18. Article number:2907. <https://doi.org/10.3390/cells11182907>
- 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>
- 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>
- Mao W., Lan F., Liu Z., Yang T., Tan H., Yang Z. Effect of down-regulating TRPV1 on airway remodeling in COPD rats based on NF-κB/TGF-β1/Smads pathway analysis // *Minerva Med.* 2024. Vol.115. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.24.09314-5>
- Zhou L., Jian T., Wan Y., Huang R., Fang H., Wang Y., Liang C., Ding X., Chen J. Luteolin alleviates oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease induced by cigarette smoke via modulation of the TRPV1 and CYP2A13/NRF2 signaling pathways // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol.25, Iss.1. Article number:369. <https://doi.org/10.3390/ijms25010369>
- McGarvey L.P., Butler C.A., Stokesberry S., Polley L., McQuaid S., Abdullah H., Ashraf S., McGahon M.K., Curtis T.M., Arron J., Choy D., Warke T.J., Bradding P., Ennis M., Zholos A., Costello R.W., Heaney L.G. Increased expression of bronchial epithelial transient receptor potential vanilloid 1 channels in patients with severe asthma // *J. Allergy Clin.*

Immunol. 2014. Vol.133, Iss.3. P.704–712.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.09.016>

9. Rehman R., Bhat Y.A., Panda L., Mabalirajan U. TRPV1 inhibition attenuates IL-13 mediated asthma features in mice by reducing airway epithelial injury // *Int. Immunopharmacol.* 2013. Vol.15, Iss.3. P.597–605. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2013.02.010>

10. Rao Y., Gai X., Xiong J., Le Y., Sun Y. Transient receptor potential cation channel subfamily V member 4 mediates pyroptosis in chronic obstructive pulmonary disease // *Front. Physiol.* 2021. Vol.12. Article number:783891. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.783891>

11. Наумов Д.Е., Сугайло И.Ю., Гассан Д.А., Котова О.О., Горчакова Я.Г., Шелудько Е.Г. Особенности экспрессии TRP каналов и цитокиновый профиль мокроты у больных хронической обструктивной болезнью легких с прогрессирующей бронхиальной обструкцией // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2022. Вып.86. С.24–32. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-86-24-32>

12. Wiesner D.L., Merkhofer R.M., Ober C., Kujoth G.C., Niu M., Keller N.P., Gern J.E., Brockman-Schneider R.A., Evans M.D., Jackson D.J., Warner T., Jarjour N.N., Esnault S.J., Feldman M.B., Freeman M., Mou H., Vyas J.M., Klein B.S. Club cell TRPV4 serves as a damage sensor driving lung allergic inflammation // *Cell Host Microbe.* 2020. Vol.27, Iss.4. P.614–628.e6. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.02.006>

13. Al-Azzam N., Teegala L.R., Pokhrel S., Ghebregziabher S., Chachkovskyy T., Thodeti S., Gavilanes I., Covington K., Thodeti C.K., Paruchuri S. Transient receptor potential vanilloid channel regulates fibroblast differentiation and airway remodeling by modulating redox signals through NADPH oxidase 4 // *Sci. Rep.* 2020. Vol.10, Iss.1. Article number:9827. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66617-2>

14. Bonvini S.J., Birrell M.A., Dubuis E., Adcock J.J., Wortley M.A., Flajolet P., Bradding P., Belvisi M.G. Novel airway smooth muscle-mast cell interactions and a role for the TRPV4-ATP axis in non-atopic asthma // *Eur. Respir. J.* 2020. Vol.56, Iss.1. Article number:1901458. <https://doi.org/10.1183/13993003.01458-2019>

15. Wang H., Zhou M., Cong B., He P., Xu M., Ni X., Ma B. Transient changes in P2X3 but not TRPV1 mRNA expression in rat after prenatal exposure to glucocorticoids // *Auton. Neurosci.* 2008. Vol.141, Iss.1-2. P.112–116. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2008.03.010>

16. Ahn S., Park J., An I., Jung S.J., Hwang J. Transient receptor potential cation channel V1 (TRPV1) is degraded by starvation- and glucocorticoid-mediated autophagy // *Mol. Cells.* 2014. Vol.37, Iss.3. P.257–263. <https://doi.org/10.14348/molcells.2014.2384>

17. Hong S., Zheng G., Wu X., Snider N.T., Owyang C., Wiley J.W. Corticosterone mediates reciprocal changes in CB1 and TRPV1 receptors in primary sensory neurons in the chronically stressed rat // *Gastroenterology.* 2011. Vol.140, Iss.2. P.627–637.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.11.003>

18. Lee B., Ahn C., Jeon B.H., Jung E.M., Yoo Y.M., Jeung E.B. Regulatory effect of dexamethasone on tracheal calcium processing proteins and mucosal secretion // *J. Physiol. Pharmacol.* 2019. Vol.70, Iss.1. <https://doi.org/10.26402/jpp.2019.1.12>

19. Zhu L., Zhao L., Qu R., Zhu H.Y., Wang Y., Jiang X., Xu G.Y. Adrenergic stimulation sensitizes TRPV1 through upregulation of cystathionine  $\beta$ -synthetase in a rat model of visceral hypersensitivity // *Sci. Rep.* 2015. Vol.5. Article number:16109. <https://doi.org/10.1038/srep16109>

20. Hirsh A.J. Altering airway surface liquid volume: inhalation therapy with amiloride and hyperosmotic agents // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2002. Vol.54, Iss.11. P.1445–1462. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(02\)00161-8](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(02)00161-8)

21. Farkas Á., Jókay Á., Balásházy I., Fűri P., Müller V., Tomisa G., Horváth A. Numerical simulation of emitted particle characteristics and airway deposition distribution of Symbicort® Turbuhaler® dry powder fixed combination aerosol drug // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2016. Vol.93. P.371–379. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.08.036>

22. Brand P., Meyer T., Weuthen T., Timmer W., Berkel E., Wallenstein G., Scheuch G. Lung deposition of radiolabeled tiotropium in healthy subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease // *J. Clin. Pharmacol.* 2007. Vol.47, Iss.10. P.1335–1341. <https://doi.org/10.1177/0091270006295788>

## REFERENCES

1. Seluk L., Davis A.E., Rhoads S., Wechsler M.E. Novel asthma treatments: Advancing beyond approved novel step-up therapies for asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2025; 134(1):9–18. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2024.09.016>
2. Singh D., Menéndez Lobo A., Higham A., Alcázar Navarrete B. Biological therapy in COPD management: current evidence, challenges and opportunities. *Arch. Bronconeumol.* 2025; 61(11):690–696. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2025.07.017>
3. Müller I., Alt P., Rajan S., Schaller L., Geiger F., Dietrich A. Transient receptor potential (TRP) channels in airway toxicity and disease: an update. *Cells* 2022; 11(18):2907. <https://doi.org/10.3390/cells11182907>
4. Наумов Д.Е., Сугайло И.Ю., Котова О.О., Гассан Д.А., Горчакова Я.Г., Мaltseva 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>

5. 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>

6. Mao W., Lan F., Liu Z., Yang T., Tan H., Yang Z. Effect of down-regulating TRPV1 on airway remodeling in COPD rats based on NF- $\kappa$ B/TGF- $\beta$ 1/Smads pathway analysis. *Minerva Med.* 2024; 115. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.24.09314-5>

7. Zhou L., Jian T., Wan Y., Huang R., Fang H., Wang Y., Liang C., Ding X., Chen J. Luteolin alleviates oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease induced by cigarette smoke via modulation of the TRPV1 and CYP2A13/NRF2 signaling pathways. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 25(1):369. <https://doi.org/10.3390/ijms25010369>

8. McGarvey L.P., Butler C.A., Stokesberry S., Polley L., McQuaid S., Abdullah H., Ashraf S., McGahon M.K., Curtis T.M., Arron J., Choy D., Warke T.J., Bradding P., Ennis M., Zholos A., Costello R.W., Heaney L.G. Increased expression of bronchial epithelial transient receptor potential vanilloid 1 channels in patients with severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133(3):704–712.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.09.016>

9. Rehman R., Bhat Y.A., Panda L., Mabalirajan U. TRPV1 inhibition attenuates IL-13 mediated asthma features in mice by reducing airway epithelial injury. *Int. Immunopharmacol.* 2013; 15(3):597–605. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2013.02.010>

10. Rao Y., Gai X., Xiong J., Le Y., Sun Y. Transient receptor potential cation channel subfamily V member 4 mediates pyroptosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Front. Physiol.* 2021; 12:783891. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.783891>

11. Naumov D.E., Sugaylo I.Yu., Gassan D.A., Kotova O.O., Gorchakova Ya.G., Sheludko E.G. [Peculiarities of TRP channels expression and cytokine profile of sputum in patients with chronic obstructive pulmonary disease and progressive bronchial obstruction]. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; 86:24–32 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-86-24-32>

12. Wiesner D.L., Merkhofer R.M., Ober C., Kujoth G.C., Niu M., Keller N.P., Gern J.E., Brockman-Schneider R.A., Evans M.D., Jackson D.J., Warner T., Jarjour N.N., Esnault S.J., Feldman M.B., Freeman M., Mou H., Vyas J.M., Klein B.S. Club cell TRPV4 serves as a damage sensor driving lung allergic inflammation. *Cell Host Microbe* 2020; 27(4):614–628.e6. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.02.006>

13. Al-Azzam N., Teegala L.R., Pokhrel S., Ghebregziabher S., Chachkovskyy T., Thodeti S., Gavilanes I., Covington K., Thodeti C.K., Paruchuri S. Transient receptor potential vanilloid channel regulates fibroblast differentiation and airway remodeling by modulating redox signals through NADPH oxidase 4. *Sci. Rep.* 2020; 10(1):9827. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66617-2>

14. Bonvini S.J., Birrell M.A., Dubuis E., Adcock J.J., Wortley M.A., Flajolet P., Bradding P., Belvisi M.G. Novel airway smooth muscle-mast cell interactions and a role for the TRPV4-ATP axis in non-atopic asthma. *Eur. Respir. J.* 2020; 56(1):1901458. <https://doi.org/10.1183/13993003.01458-2019>

15. Wang H., Zhou M., Cong B., He P., Xu M., Ni X., Ma B. Transient changes in P2X3 but not TRPV1 mRNA expression in rat after prenatal exposure to glucocorticoids. *Auton. Neurosci.* 2008; 141(1–2):112–116. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2008.03.010>

16. Ahn S., Park J., An I., Jung S.J., Hwang J. Transient receptor potential cation channel V1 (TRPV1) is degraded by starvation- and glucocorticoid-mediated autophagy. *Mol. Cells* 2014; 37(3):257–263. <https://doi.org/10.14348/molcells.2014.2384>

17. Hong S., Zheng G., Wu X., Snider N.T., Owyang C., Wiley J.W. Corticosterone mediates reciprocal changes in CB1 and TRPV1 receptors in primary sensory neurons in the chronically stressed rat. *Gastroenterology* 2011; 140(2):627–637.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.11.003>

18. Lee B., Ahn C., Jeon B.H., Jung E.M., Yoo Y.M., Jeung E.B. Regulatory effect of dexamethasone on tracheal calcium processing proteins and mucosal secretion. *J. Physiol. Pharmacol.* 2019; 70(1). <https://doi.org/10.26402/jpp.2019.1.12>

19. Zhu L., Zhao L., Qu R., Zhu H.Y., Wang Y., Jiang X., Xu G.Y. Adrenergic stimulation sensitizes TRPV1 through upregulation of cystathionine  $\beta$ -synthetase in a rat model of visceral hypersensitivity. *Sci. Rep.* 2015; 5:16109. <https://doi.org/10.1038/srep16109>

20. Hirsh A.J. Altering airway surface liquid volume: inhalation therapy with amiloride and hyperosmotic agents. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2002; 54(11):1445–1462. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(02\)00161-8](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(02)00161-8)

21. Farkas Á., Jókay Á., Balásházy I., Fűri P., Müller V., Tomisa G., Horváth A. Numerical simulation of emitted particle characteristics and airway deposition distribution of Symbicort® Turbuhaler® dry powder fixed combination aerosol drug. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2016; 93:371–379. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.08.036>

22. Brand P., Meyer T., Weuthen T., Timmer W., Berkel E., Wallenstein G., Scheuch G. Lung deposition of radiolabeled tiotropium in healthy subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Pharmacol.* 2007; 47(10):1335–1341. <https://doi.org/10.1177/0091270006295788>

**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

**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

**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

**Елизавета Григорьевна Шелудько**, 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

**Анастасия Андреевна Синюк**, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: amur.asya@gmail.com

**Author information:**

**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

**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

**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

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

**Anastasia A. Sinyuk**, PhD (Med.), Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: amur.asya@gmail.com

Поступила 30.04.2026  
Принята к печати 29.05.2026

Received April 30, 2026  
Accepted May 29, 2026