

УДК [577.352.4:612.112.94/95]:615.015

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-84-93

ВЛИЯНИЕ АГОНИСТОВ КАТИОННЫХ КАНАЛОВ TRPV1 И TRPV4 НА ЭКСПРЕССИЮ МАРКЕРОВ АКТИВАЦИИ МОНОНУКЛЕАРАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

Д.Е.Наумов, И.Ю.Сугайло, О.О.Некрасова, Д.А.Гассан, Т.А.Мальцева

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Каналы с транзиторным рецепторным потенциалом TRPV1 и TRPV4 экспрессируются на лейкоцитах и могут участвовать в патогенезе хронической обструктивной болезни лёгких, однако данные об их функциональной роли в иммунных клетках немногочисленны и противоречивы. **Цель.** Определить изменения экспрессии поверхностных маркеров клеточной активации на лимфоцитах и моноцитах периферической крови человека в ответ на фармакологическую стимуляцию TRPV1 и TRPV4. **Материалы и методы.** Мононуклеары периферической крови были получены центрифугированием на градиенте плотности фиколла от 8 условно здоровых добровольцев ($39,9 \pm 2,00$ лет, 50% мужчин). Влияние агониста TRPV1 капсаицина и агониста TRPV4 RN1747 на метаболическую активность клеток определяли методом ССК-8. Экспрессию маркеров активации CD63, CD25, CD69, CD11b и HLA-DR оценивали на лимфоцитах и моноцитах методом проточной цитометрии после 24 часов инкубации клеток с капсаицином (10 мкМ) или RN1747 (10 мкМ). Уровень экспрессии выражали в виде процента позитивных клеток или как нормализованную медианную интенсивность флуоресценции (nMFI). При оценке различий использовали уровни значимости, скорректированные методом Бенджамини–Хохберга (p_{adj}). **Результаты.** Капсаицин и RN1747 в концентрации 10 мкМ не снижали метаболическую активность мононуклеаров. Капсаицин значимо снижал долю моноцитов, позитивных по маркерам CD63 (79,19 (66,89; 86,55)% vs. 65,94 (56,45; 79,52)%, $p_{adj} = 0,03$), CD25 (12,81 (5,83; 18,47)% vs. 9,33 (5,51; 16,47)%, $p_{adj} = 0,04$), CD11b (95,06 (94,20; 96,92)% vs. 93,78 (91,89; 94,74)%, $p_{adj} = 0,03$) и CD69 (36,54 (34,42; 40,63)% vs. 29,65 (23,07; 33,94)%, $p_{adj} = 0,03$). При сравнении показателя nMFI значимые различия были найдены для CD63 (3,39 (3,04; 3,86) vs. 2,86 (2,44; 3,17), $p_{adj} = 0,01$), CD25 (1,39 (1,30; 1,49) vs. 1,29 (1,18; 1,43), $p_{adj} = 0,01$), HLA-DR (36,87 (20,30; 47,17) vs. 29,63 (16,80; 33,43), $p_{adj} = 0,01$), CD69 (2,11 (1,95; 2,25) vs. 1,91 (1,74; 2,07), $p_{adj} = 0,01$). Эффект капсаицина на лимфоциты прослеживался в виде снижения доли позитивных клеток по CD63 (4,66 (4,00; 6,90)% vs. 3,84 (3,27; 5,87)%, $p_{adj} = 0,04$) и CD69 (5,01 (3,27; 9,42)% vs. 4,81 (2,67; 8,04)%, $p_{adj} = 0,04$). Действие RN1747 на моноциты проявлялось исключительно снижением nMFI для CD63 (3,39 (3,04; 3,86) vs. 2,78 (2,64; 3,01), $p_{adj} = 0,04$) и CD69 (2,11 (1,95; 2,25) vs. 1,88 (1,75; 2,00), $p_{adj} = 0,04$), тогда как на лимфоциты значимого влияния не отмечалось. **Заключение.** Моноциты продемонстрировали более широкую фенотипическую чувствительность к фармакологической активации TRPV, в особенности TRPV1, по сравнению с лимфоцитами. Совокупное снижение исследованных маркеров может свидетельствовать о формировании гипореактивного моноцитарного фенотипа с потенциальным снижением секреторной, адгезивной, миграционной, фагоцитарной и антигенпрезентирующей функций.

Ключевые слова: TRPV1, TRPV4, капсаицин, RN1747, лимфоциты, моноциты, проточная цитометрия, активация.

INFLUENCE OF TRPV1 AND TRPV4 CATION CHANNEL AGONISTS ON THE EXPRESSION OF ACTIVATION MARKERS BY PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS

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, MD, PhD (Med.), Head of Laboratory, 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., Сугайло И.Ю., Некрасова О.О., Гассан Д.А., Мальцева Т.А. Влияние агонистов катионных каналов TRPV1 и TRPV4 на экспрессию маркеров активации мононуклеарами периферической крови // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.101. С.84–93. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-84-93

For citation:

Naumov D.E., Sugaylo I.Yu., Nekrasova O.O., Gassan D.A., Maltseva T.A. Influence of TRPV1 and TRPV4 cation channel agonists on the expression of activation markers by peripheral blood mononuclear cells. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (101):84–93 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-84-93

D.E.Naumov, I.Yu.Sugaylo, O.O.Nekrasova, D.A.Gassan, T.A.Maltseva

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

SUMMARY. Introduction. Transient receptor potential channels TRPV1 and TRPV4 are expressed in leukocytes and may contribute to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease; however, data on their functional roles in immune cells remain limited and contradictory. **Aim.** To determine changes in the expression of surface activation markers on human peripheral blood lymphocytes and monocytes in response to pharmacological stimulation of TRPV1 and TRPV4. **Materials and methods.** Peripheral blood mononuclear cells were isolated from eight apparently healthy volunteers (39.9 ± 2.00 years; 50% male) by Ficoll density-gradient centrifugation. The effects of the TRPV1 agonist capsaicin and the TRPV4 agonist RN1747 on cell metabolic activity were assessed using the CCK-8 assay. The expression of the activation markers CD63, CD25, CD69, CD11b, and HLA-DR on lymphocytes and monocytes was evaluated by flow cytometry after 24 h of incubation with $10 \mu\text{M}$ capsaicin or $10 \mu\text{M}$ RN1747. Expression levels were reported as the percentage of positive cells or as normalized median fluorescence intensity (nMFI). Statistical significance was assessed using p values adjusted by the Benjamini–Hochberg method (p_{adj}). **Results.** Capsaicin and RN1747, each at $10 \mu\text{M}$, did not reduce the metabolic activity of mononuclear cells. Capsaicin significantly decreased the proportions of monocytes positive for CD63 ($79.19 [66.89; 86.55]\%$ vs. $65.94 [56.45; 79.52]\%$, $p_{\text{adj}} = 0.03$), CD25 ($12.81 [5.83; 18.47]\%$ vs. $9.33 [5.51; 16.47]\%$, $p_{\text{adj}} = 0.04$), CD11b ($95.06 [94.20; 96.92]\%$ vs. $93.78 [91.89; 94.74]\%$, $p_{\text{adj}} = 0.03$), and CD69 ($36.54 [34.42; 40.63]\%$ vs. $29.65 [23.07; 33.94]\%$, $p_{\text{adj}} = 0.03$). Significant reductions in nMFI were observed for CD63 ($3.39 [3.04; 3.86]$ vs. $2.86 [2.44; 3.17]$, $p_{\text{adj}} = 0.01$), CD25 ($1.39 [1.30; 1.49]$ vs. $1.29 [1.18; 1.43]$, $p_{\text{adj}} = 0.01$), HLA-DR ($36.87 [20.30; 47.17]$ vs. $29.63 [16.80; 33.43]$, $p_{\text{adj}} = 0.01$), and CD69 ($2.11 [1.95; 2.25]$ vs. $1.91 [1.74; 2.07]$, $p_{\text{adj}} = 0.01$). In lymphocytes, capsaicin reduced the proportions of CD63-positive cells ($4.66 [4.00; 6.90]\%$ vs. $3.84 [3.27; 5.87]\%$, $p_{\text{adj}} = 0.04$) and CD69-positive cells ($5.01 [3.27; 9.42]\%$ vs. $4.81 [2.67; 8.04]\%$, $p_{\text{adj}} = 0.04$). In monocytes, RN1747 reduced the nMFI of CD63 ($3.39 [3.04; 3.86]$ vs. $2.78 [2.64; 3.01]$, $p_{\text{adj}} = 0.04$) and CD69 ($2.11 [1.95; 2.25]$ vs. $1.88 [1.75; 2.00]$, $p_{\text{adj}} = 0.04$), but had no significant effect on lymphocytes. **Conclusion.** Monocytes demonstrated broader phenotypic sensitivity to pharmacological activation of TRPV channels, particularly TRPV1, in comparison with lymphocytes. The combined decrease in the studied markers may indicate the development of a hyporeactive monocyte phenotype with potentially reduced secretory, adhesive, migratory, phagocytic, and antigen-presenting functions.

Key words: TRPV1, TRPV4, capsaicin, RN1747, lymphocytes, monocytes, flow cytometry, activation.

Каналы с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP) – обширное семейство мембранных рецепторных белков, чувствительных к широкому спектру физических и химических факторов и играющих важную роль во многих физиологических процессах в организме человека. Исследования последних десятилетий показали, что TRP экспрессируются не только в нервной системе, но также на эпителиальных клетках и клетках иммунной системы, где они способны регулировать внутриклеточный поток Ca^{2+} , активацию сигнальных каскадов, продукцию цитокинов и другие биологические процессы [1]. Это существенно расширило представления о роли TRP-каналов и позволило рассматривать их как потенциальное связующее звено между восприятием факторов внешней среды и формированием воспалительного ответа.

Среди представителей семейства TRP особый интерес в контексте хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) представляют каналы TRPV1 и TRPV4. Оба канала являются полимодальными сенсорами и могут активироваться факторами, характерными для микроокружения воспаленных дыхательных путей. TRPV1 активируется химическими ирритантами, повышенной температурой и снижением pH, тогда как TRPV4 чувствителен к умеренному повышению температуры, изменениям осмолярности и механическим воздействиям; оба канала также вовлечены в клеточные реакции на компоненты сигаретного дыма [2–4].

Кроме того, TRPV1 и TRPV4 экспрессируются как структурными клетками легких, так и лейкоцитами, что создает предпосылки для их участия не только в нейросенсорных и эпителиальных реакциях, но и в регуляции врожденного и адаптивного иммунного ответа. Ранее, изучая особенности экспрессии ряда каналов TRP в лейкоцитах пациентов с ХОБЛ, мы обнаружили увеличенную экспрессию TRPV1 в моноцитах и альвеолярных макрофагах больных лиц [5, 6]. В то же время, уровень экспрессии каналов TRPV4 на моноцитах и макрофагах коррелировал с продукцией некоторых цитокинов, а на альвеолярных макрофагах также был связан со скоростью прогрессирования бронхиальной обструкции при ХОБЛ [5, 7]. Эти результаты указывают на потенциальную патогенетическую значимость TRPV1 и TRPV4 при ХОБЛ и обосновывают их приоритетное изучение среди других представителей семейства TRP. Вместе с тем ассоциативные данные сами по себе не позволяют определить функциональное значение выявленных изменений. Повышенная экспрессия канала может отражать как его участие в поддержании патологического воспаления, так и компенсаторную реакцию, направленную на ограничение клеточной активации. Аналогично, корреляции с продукцией цитокинов или клиническими характеристиками заболевания не позволяют установить направление причинных связей и не показывают, какие именно свойства иммунных клеток изменяются

при активации соответствующего канала.

Доступные данные о функциональной роли TRPV1 и TRPV4 в мононуклеарах крови человека остаются немногочисленными и неоднозначными. Наиболее подробно изучена роль *TRPV1* в Т-лимфоцитах. S.Ber-
tin et al. обнаружили, что *Trpv1* является наиболее экс-
прессированным геном подсемейства TRPV на CD4⁺
лимфоцитах селезенки мышей C57BL/6; нокаут дан-
ного гена приводил к ослаблению кальциевого ответа
после активации Т-клеточных рецепторов (TCR). Более
того, было показано, что TRPV1 локализуется рядом с
компонентами TCR-комплекса, а при активации TCR
происходит фосфорилирование остатка Tyr200 TRPV1,
что увеличивает чувствительность рецептора и замед-
ляет его деградацию. CD4⁺ клетки нокаутных по *Trpv1*
мышей также отличались сниженной продукцией ци-
токинов: интерферона-гамма (IFN- γ), интерлейкинов
(IL-17A, IL-2, IL-10, IL-4) и фактора некроза опухоли
(TNF) при стимуляции TCR. Активация TCR в присут-
ствии антагониста TRPV1 сопровождалась более низ-
кой экспрессией на клетках CD25 и HLA-DR при
оценке через 48 часов [8]. R.K. Majhi et al. подтвердили
экспрессию функциональных TRPV1 и TRPV4 в клет-
ках линии Jurkat и в первичных Т-лимфоцитах чело-
века. Было установлено, что активация TCR может
сопровождаться увеличением экспрессии этих каналов,
тогда как их фармакологическое ингибирование сни-
жало экспрессию CD25 и CD69. Вместе с тем приме-
нение агонистов TRPV1 и TRPV4 не приводило к
дополнительному увеличению уровня указанных мар-
керов [9]. Эти результаты позволяют предположить,
что наличие функционального канала может быть не-
обходимым для полноценной TCR-зависимой актива-
ции, однако его изолированная фармакологическая
стимуляция не обязательно воспроизводит весь ком-
плекс сигналов, формируемых при активации лимфо-
цита.

Направленность биологических эффектов TRPV1 и
TRPV4, по-видимому, может существенно зависеть от
типа клетки и характера сопутствующего стимула. Так,
в моноцитах линии THP-1 капсаицин усиливал инду-
цированное липополисахаридом высвобождение IL-6
и TNF- α . Однако при стимуляции клеток фитогемаг-
глютинином капсаицин, напротив, снижал продукцию
этих же цитокинов (IL-6 и TNF- α), а также IL-1 β и мо-
ноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1)
[10]. В единственном доступном функциональном ис-
следовании роли TRPV4 в первичных моноцитах че-
ловека активация канала сопровождалась подавлением
NF- κ B-сигналинга и продукции IL-1 β [11]. Таким об-
разом, существующие данные не позволяют одно-
значно отнести TRPV1 и TRPV4 к провоспалительным
или противовоспалительным регуляторам лейкоцитов
и указывают на выраженную зависимость их эффектов
от клеточного контекста.

В связи с этим, целью настоящего исследования
было определение изменения экспрессии поверхност-
ных маркеров клеточной активации на лимфоцитах и

моноцитах периферической крови человека в ответ на
фармакологическую стимуляцию TRPV1 и TRPV4.

Материалы и методы исследования

Исследование проводили в соответствии с принци-
пами Хельсинкской декларации Всемирной медицин-
ской ассоциации в редакции 2024 г. Все лица
подписывали информированное согласие на участие в
исследовании в соответствии с протоколом, одобрен-
ным локальным комитетом по биомедицинской этике
федерального государственного бюджетного научного
учреждения «Дальневосточный научный центр физио-
логии и патологии дыхания».

В качестве доноров мононуклеарных клеток крови
для эксперимента послужили восемь некуривших
условно здоровых добровольцев в возрасте $39,9 \pm 2,00$
лет (50% мужчин). Мононуклеары периферической
крови выделяли методом центрифугирования в гради-
енте плотности фиколла. Венозную кровь собирали в
пробирки с ЭДТА и центрифугировали при 1000 g в
течение 15 минут. Лейкоцитарный слой отбирали па-
стеровской пипеткой, переносили в отдельную про-
бирку и доводили объем суспензии фосфатно-солевым
буфером (ФСБ) до 9 мл. После перемешивания клеточ-
ную суспензию осторожно наслаивали на 3 мл фиколла
плотностью 1,077 г/мл (Биолот, Россия) в пробирке
объемом 15 мл и центрифугировали при 400 g в те-
чение 40 минут при температуре 23 °C. Образовавшийся
слой мононуклеаров отбирали в стерильную кониче-
скую пробирку объемом 15 мл. Для удаления тромбо-
цитов клетки трижды отмывали стерильным ФСБ,
каждый раз доводя объем до полного объема пробирки
и центрифугируя при 150 g в течение 10 мин. После
третьей отмывки супернатант декантировали, а клеточ-
ный осадок ресуспендировали в 1 мл среды RPMI-1640
(Corning, США), содержащей 10% фетальной телячьей
сыворотки и 1% пенициллина/стрептомицина.

Перед проведением основного эксперимента оце-
нивали влияние агониста TRPV1 капсаицина и селек-
тивного агониста рецепторов TRPV4 RN1747 на ме-
таболическую активность клеток. Мононуклеары
помещали в 96-луночные планшеты, стандартизируя
количество клеток в каждой лунке для всех доноров, и
инкубировали с капсаицином (Sigma-Aldrich, Герма-
ния) или RN1747 (Sigma-Aldrich, Германия) в концен-
трациях 0,1/1/10/25/50 мкМ в течение 24 часов. В
качестве контроля использовали клетки, культивируе-
мые без добавления исследуемых соединений, но в
присутствии соответствующего растворителя (диме-
тилсульфоксид) в концентрации, эквивалентной его со-
держанию в опытных образцах. После завершения
экспозиции в каждую лунку вносили реагент для
оценки метаболической активности клеток ССК-8
(Vazyme, КНР) в соответствии с инструкцией произво-
дителя и инкубировали в течение 2 часов при 37 °C.
Оптическую плотность измеряли при длине волны 450
нм на планшетном ридере Clariostar Plus (BMG Lab-
tech, Германия). Метаболическую активность клеток

рассчитывали в процентах относительно контроля после вычитания фонового поглощения культуральной среды.

Основной эксперимент проводили в 12-луночных планшетах при 37 °С в атмосфере, содержащей 5% CO₂. В опытные лунки вносили агонист TRPV1 капсаицин или агонист TRPV4 RN1747 до конечной концентрации 10 мкМ. В контрольные лунки добавляли растворитель (диметилсульфоксид) в концентрации, эквивалентной его содержанию в опытных образцах. Продолжительность экспозиции составляла 24 часа. По окончании инкубации клетки отмывали от культуральной среды и подготавливали к анализу методом проточной цитофлуориметрии.

Экспрессию маркеров активации оценивали методом проточной цитофлуориметрии на аппарате Sino-Cyte-B5R3V7 (Biosino, КНР). Для блокирования неспецифического связывания антител к клеточной суспензии добавляли человеческий IgG до конечной концентрации 100 мкг/мл и инкубировали в течение 15 минут при 4 °С. Затем без промежуточной отмывки клетки окрашивали в течение 30 минут при 4 °С антителами к CD63-FITC (Cloud-Clone, КНР), CD25-Elab Fluor 554 (Elabscience, КНР), CD69-Elab Fluor Violet 610 (Elabscience, КНР), HLA-DR-Elab Fluor Violet 500 (Elabscience, КНР) и CD11b-PE-Cy7 (BioLegend, США) в объёмах, рекомендованных производителями. После окрашивания клетки отмывали ФСБ и анализировали на цитометре. Лимфоциты и моноциты гейтировали по параметрам FSC-H/BSC-H. Экспрессию маркеров определяли на соответствующих флуоресцентных каналах по доле позитивно окрашенных клеток и нормализованной медианной интенсивности флуоресценции (nMFI) с помощью программного обеспечения Sino-

Cyte Cluster (Biosino Medical Technology, КНР).

Статистические расчеты выполняли в программном пакете IBM SPSS Statistics 26 (IBM, США). Данные возраста доноров и метаболической активности клеток выражали в виде $M \pm m$ – среднего арифметического и стандартной ошибки среднего. Данные экспрессии маркеров активации представлены в виде Me (Q1; Q3) – медианы, нижнего и верхнего квартилей. Оценку статистической значимости различий параметров в мононуклеарах крови проводили с помощью критерия знаковых рангов 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

Капсаицин в диапазоне концентраций 0,1–25 мкМ не приводил к снижению метаболической активности мононуклеаров; напротив, её значения стабильно превышали контрольный уровень, достигая максимума при 10 мкМ. При концентрации 50 мкМ метаболическая активность снижалась до $91,0 \pm 3,56\%$ от контроля. Соединение RN1747 демонстрировало выраженный стимулирующий эффект ($120,5 \pm 3,92\%$) в минимальной концентрации 0,1 мкМ, однако при 10 мкМ его влияние нивелировалось, а в диапазоне 25–50 мкМ отмечалось дозозависимое угнетение метаболической активности клеток (менее 90% от контроля). Таким образом, концентрация 10 мкМ не оказывала выраженного цитотоксического действия в случае как капсаицина, так и RN1747, в связи с чем она была выбрана для последующих экспериментов (табл. 1).

Таблица 1

Влияние капсаицина и RN1747 в различных концентрациях на метаболическую активность мононуклеаров крови

Концентрация, мкМ	Метаболическая активность (% от контрольных условий)	
	Капсаицин	RN1747
0,1	$102,5 \pm 3,41$	$120,5 \pm 3,92$
1	$112,3 \pm 3,90$	$104,6 \pm 4,32$
10	$118,9 \pm 3,23$	$98,1 \pm 2,92$
25	$113,6 \pm 4,07$	$86,5 \pm 3,46$
50	$91,0 \pm 3,56$	$81,3 \pm 2,75$

Воздействие капсаицина на лимфоциты сопровождалось незначительным, но статистически значимым снижением доли CD63⁺- и CD69⁺-клеток, которое сохраняло свою силу после коррекции на множественные сравнения (FDR). В то же время RN1747 не оказывал статистически значимого влияния на долю позитивных лимфоцитов ни по одному из исследованных маркеров активации (табл. 2-3).

Эффект капсаицина на моноциты заключался в снижении доли CD63⁺-, CD25⁺-, CD11b⁺- и CD69⁺-клеток, а также уменьшении интенсивности экспрессии CD63, CD25, HLA-DR и CD69. Значимого изменения nMFI CD11b и доли HLA-DR⁺-клеток не отмечалось. RN1747 не оказывал значимого влияния на долю моноцитов, экспрессирующих исследованные маркеры, однако снижал nMFI CD63 и CD69 (табл. 4-5).

Таблица 2

Сравнительная характеристика экспрессии маркеров активации (%) на лимфоцитах периферической крови в контрольных условиях и на фоне действия агонистов TRPV1 и TRPV4

Маркер, %	Контроль	Капсаицин 10 мкМ	RN1747 10 мкМ
CD63	4,66 (4,00; 6,90)	3,84 (3,27; 5,87) $p = 0,02$; $p_{adj} = 0,04$	3,70 (3,19; 7,21) $p = 0,48$; $p_{adj} = 0,74$
CD25	9,61 (8,49; 10,96)	9,49 (5,33; 10,50) $p = 0,21$; $p_{adj} = 0,21$	9,44 (3,98; 17,68) $p = 0,56$; $p_{adj} = 0,74$
CD11b	29,4 (27,8; 42,7)	28,9 (25,1; 33,0) $p = 0,05$; $p_{adj} = 0,06$	35,2 (25,0; 40,6) $p = 0,67$; $p_{adj} = 0,74$
HLA-DR	11,73 (8,56; 15,55)	10,97 (7,27; 13,77) $p = 0,05$; $p_{adj} = 0,06$	10,17 (7,61; 14,54) $p = 0,48$; $p_{adj} = 0,74$
CD69	5,01 (3,27; 9,42)	4,81 (2,67; 8,04) $p = 0,02$; $p_{adj} = 0,04$	5,57 (3,06; 9,21) $p = 0,74$; $p_{adj} = 0,74$

Примечание: здесь и в таблицах 3–5: p – статистическая значимость различий по сравнению с контролем; p_{adj} – уровень значимости, скорректированный методом Бенджамини-Хохберга для множественных сравнений.

Таблица 3

Сравнительная характеристика экспрессии маркеров активации (nMFI) на лимфоцитах периферической крови в контрольных условиях и на фоне действия агонистов TRPV1 и TRPV4

Маркер, nMFI	Контроль	Капсаицин 10 мкМ	RN1747 10 мкМ
CD63	1,75 (1,67; 2,01)	1,76 (1,65; 1,92) $p = 0,24$; $p_{adj} = 0,29$	1,72 (1,59; 2,01) $p = 0,21$; $p_{adj} = 0,35$
CD25	1,21 (1,21; 1,29)	1,23 (1,18; 1,27) $p = 0,33$; $p_{adj} = 0,33$	1,25 (1,18; 1,34) $p = 0,94$; $p_{adj} = 0,94$
CD11b	1,33 (1,23; 1,54)	1,25 (1,21; 1,32) $p = 0,02$; $p_{adj} = 0,07$	1,33 (1,22; 1,43) $p = 0,33$; $p_{adj} = 0,41$
HLA-DR	1,30 (1,14; 1,42)	1,28 (1,12; 1,34) $p = 0,08$; $p_{adj} = 0,13$	1,33 (1,30; 1,36) $p = 0,06$; $p_{adj} = 0,31$
CD69	1,31 (1,19; 1,43)	1,28 (1,13; 1,42) $p = 0,03$; $p_{adj} = 0,07$	1,30 (1,12; 1,44) $p = 0,13$; $p_{adj} = 0,32$

Таблица 4

Сравнительная характеристика экспрессии маркеров активации (%) на моноцитах периферической крови в контрольных условиях и на фоне действия агонистов TRPV1 и TRPV4

Маркер, %	Контроль	Капсаицин 10 мкМ	RN1747 10 мкМ
CD63	79,19 (66,89; 86,55)	65,94 (56,45; 79,52) $p = 0,01$; $p_{adj} = 0,03$	65,42 (57,41; 71,35) $p = 0,03$; $p_{adj} = 0,06$
CD25	12,81 (5,83; 18,47)	9,33 (5,51; 16,47) $p = 0,04$; $p_{adj} = 0,04$	10,70 (4,73; 16,76) $p = 0,12$; $p_{adj} = 0,15$
CD11b	95,06 (94,20; 96,92)	93,78 (91,89; 94,74) $p = 0,02$; $p_{adj} = 0,03$	94,31 (92,12; 95,79) $p = 0,33$; $p_{adj} = 0,33$
HLA-DR	97,25 (92,34; 98,30)	96,00 (93,47; 96,82) $p = 0,12$; $p_{adj} = 0,12$	93,58 (91,53; 96,03) $p = 0,07$; $p_{adj} = 0,11$
CD69	36,54 (34,42; 40,63)	29,65 (23,07; 33,94) $p = 0,01$; $p_{adj} = 0,03$	26,16 (24,09; 31,84) $p = 0,02$; $p_{adj} = 0,06$

Таблица 5

Сравнительная характеристика экспрессии маркеров активации (nMFI) на моноцитах периферической крови в контрольных условиях и на фоне действия агонистов TRPV1 и TRPV4

Маркер, nMFI	Контроль	Капсаицин 10 мкМ	RN1747 10 мкМ
CD63	3,39 (3,04; 3,86)	2,86 (2,44; 3,17) $p = 0,01$; $p_{adj} = 0,01$	2,78 (2,64; 3,01) $p = 0,02$; $p_{adj} = 0,04$
CD25	1,39 (1,30; 1,49)	1,29 (1,18; 1,43) $p = 0,01$; $p_{adj} = 0,01$	1,30 (1,15; 1,44) $p = 0,05$; $p_{adj} = 0,06$
CD11b	39,78 (34,61; 77,02)	50,22 (28,80; 77,65) $p = 0,78$; $p_{adj} = 0,78$	53,25 (30,06; 88,23) $p = 0,48$; $p_{adj} = 0,48$
HLA-DR	36,87 (20,30; 47,17)	29,63 (16,80; 33,43) $p = 0,01$; $p_{adj} = 0,01$	27,79 (20,04; 34,12) $p = 0,05$; $p_{adj} = 0,06$
CD69	2,11 (1,95; 2,25)	1,91 (1,74; 2,07) $p = 0,01$; $p_{adj} = 0,01$	1,88 (1,75; 2,00) $p = 0,02$; $p_{adj} = 0,04$

Таким образом, мы установили, что действие агониста TRPV1 капсаицина наиболее ярко проявляется на моноцитах, где он снижает экспрессию всех изученных маркеров на уровне доли позитивных клеток или nMFI, тогда как в лимфоцитах капсаицин значимо снижал только долю CD63⁺- и CD69⁺-клеток. Агонист TRPV4 RN1747 в сравнении с капсаицином имел относительно слабый эффект на клетки, снижая интенсивность экспрессии (nMFI) CD63 и CD69 на моноцитах и не влияя на лимфоциты. Поскольку использованная концентрация агонистов не снижала метаболическую активность моноклеаров, наблюдаемые изменения не были связаны с общим цитотоксическим действием.

CD63 преимущественно локализуется в поздних эндосомах, мультивезикулярных тельцах и лизосомах, а его появление на поверхности связано с перемещением внутриклеточных везикул к плазматической мембране. Поэтому снижение поверхностного CD63 может отражать изменение секреторной активности, внутриклеточного транспорта или интернализации молекулы. В Т-лимфоцитах CD63 также регулирует транспорт отдельных рецепторов, включая CXCR4 [12]. Функциональная роль CD63 на моноцитах изучена недостаточно, однако повышение его экспрессии описано при сепсисе и гранулематозе с полиангиитом (ранее – гранулематозе Вегенера) и ассоциировано с тяжестью заболевания [13, 14]. CD69 обычно рассматривается как ранний маркер активации, однако его функции зависят от типа клеток. В лимфоцитах CD69 взаимодействует с рецептором сфингозин-1-фосфата (S1P1) и способствует его интернализации и деградации, ограничивая выход клеток из тканей, а также может ограничивать Th1-, Th2- и Th17-воспалительные ответы [15]. В моноцитах передача сигнала через CD69, напротив, стимулирует продукцию воспалительных медиаторов и цитотоксическую активность [16].

Более широкий эффект капсаицина на моноциты включал также снижение экспрессии CD25, CD11b и

HLA-DR. CD25 – α -цепь рецептора интерлейкина-2, которая связывает IL-2, но практически не передает внутриклеточный сигнал из-за короткого цитоплазматического домена. В этом заключается её отличие от субъединиц CD122/CD132 или полного комплекса CD25/CD122/CD132, формирующего высокоаффинный рецептор IL-2 [17]. Таким образом, уменьшение уровня CD25 может снижать чувствительность клеток к IL-2, но не означает полного прекращения IL-2-зависимой сигнализации. К известным функциям IL-2 относятся поддержание клеточного цикла и пролиферативной активности CD4⁺ Т-клеток [18], стимуляция экспрессии перфорина и гранзимов CD8⁺ Т-клетками [19], дифференцировка плазматических клеток [20] и продукция провоспалительных цитокинов моноцитами [21]. CD11b (α M-субъединица β 2-интегрина) в составе комплекса с CD18 участвует в адгезии, миграции и комплементзависимом фагоцитозе моноцитов [22, 23]. В отличие от моноцитов, для лимфоцитов экспрессия CD11b менее характерна и встречается лишь на отдельных субпопуляциях данных клеток. В свою очередь, HLA-DR относится к молекулам главного комплекса гистосовместимости МНС II, экспрессируемым антигенпрезентирующими клетками, и обеспечивает представление антигенных пептидов CD4⁺ Т-лимфоцитам, запуская ответ адаптивного иммунитета [24].

Совокупность выявленных изменений позволяет предположить, что капсаицин угнетает функциональную активность моноцитов, ослабляя секрецию медиаторов воспаления, адгезию, миграцию, фагоцитоз и презентацию антигенов. Данное предположение согласуется с результатами прошлых наблюдений. В частности, ранее нами было показано, что капсаицин снижает фагоцитоз *Escherichia coli* моноцитами *in vitro* как у здоровых лиц, так и у больных ХОБЛ [25]. Кроме того, при длительном воздействии капсаицина в процессе дифференцировки моноцитов в макрофаги подавлялись транскрипционные программы

цитокинового сигналинга, ответа на патогены, активации и пролиферации лейкоцитов, организации цитоскелета и клеточной подвижности, а формирующиеся макрофаги приобретали признаки незрелого гипореактивного M0-подобного состояния [26]. В лимфоцитах эффект капсаицина был существенно менее выраженным, что может свидетельствовать о снижении активационной и миграционной готовности отдельных лимфоцитарных субпопуляций, но не о системном подавлении лимфоцитарного ответа. Изменение экспрессии маркеров активации на моноцитах под действием RN1747 также может указывать на снижение везикулярно-секреторных и ранних активационных процессов.

Прямое сопоставление полученных нами результатов с ранее выполненными исследованиями затруднено различиями экспериментального дизайна. В большинстве работ эффекты TRPV1 и TRPV4 изучали на изолированных лимфоцитах, моноцитах, макрофагах или клеточных линиях, часто на фоне дополнительной стимуляции, тогда как в настоящем исследовании лимфоциты и моноциты инкубировали совместно и не использовали специальные активирующие стимулы.

Можно выделить несколько ограничений проведенного исследования. Необходимо учитывать, что эксперимент был выполнен на небольшой выборке здоровых доноров с использованием одной концентрации агонистов и с фиксацией результата в единственной временной точке, что не позволяет оценить зависимый от дозы и времени характер выявленных изменений. Кроме того, исследование ограничивалось определением поверхностной экспрессии маркеров, вследствие чего нельзя установить, были ли изменения связаны со снижением синтеза белка или его интернализацией. Также в эксперименте не использовали антагонисты TRPV1 и TRPV4 и не применяли методики нокада или нокаута соответствующих генов, в связи с чем невозможно полностью исключить TRPV-независимые эффекты капсаицина и RN1747. Наконец, совместная инкубация лимфоцитов и моноцитов позволяет моделировать межклеточные взаимодействия, но затрудняет разделение прямых и опосредованных эффектов агонистов TRPV.

Заключение

TRPV1 и TRPV4 рассматриваются как потенциальные регуляторы воспалительного ответа, однако их

функциональное значение в мононуклеарах крови человека остается недостаточно изученным и, по имеющимся данным, существенно зависит от типа клеток и условий микроокружения. В настоящем исследовании было впервые определено влияние агонистов TRPV1 и TRPV4 на поверхностную экспрессию маркеров активации лимфоцитами и моноцитами при совместной инкубации в отсутствие дополнительных стимулирующих факторов.

Наиболее выраженный эффект выявлен при воздействии капсаицина на моноциты, при этом отмечалось снижение доли позитивных клеток и/или интенсивности экспрессии для всех исследованных маркеров. В лимфоцитах действие капсаицина ограничивалось снижением доли CD63⁺- и CD69⁺-клеток, а эффект агониста TRPV4 RN1747 проявлялся уменьшением интенсивности экспрессии CD63 и CD69 только на моноцитах. Широкий спектр изменений экспрессии поверхностных маркеров на моноцитах позволяет предположить их более высокую зависимость от TRPV-сигналинга по сравнению с лимфоцитами, для которых влияние активации TRPV-каналов было ограниченным и затрагивало преимущественно отдельные параметры раннего активационного и секреторного ответа.

Дальнейшие исследования должны включать определение дозо- и времязависимых эффектов агонистов TRPV, оценку влияния специфических антагонистов на экспрессию маркеров активации с уточнением их внутриклеточной локализации, а также непосредственное определение фагоцитарной, миграционной, секреторной и антигенпрезентирующей активности клеток, в том числе у пациентов с ХОБЛ.

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

Работа выполнена в рамках государственного задания (№ 125031904161-5)

Funding Sources

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Khalil M., Alliger K., Weidinger C., Yerinde C., Wirtz S., Becker C., Engel M.A. Functional role of transient receptor potential channels in immune cells and epithelia // *Front. Immunol.* 2018. Vol.9. Article number: 174. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00174>
2. Grace M.S., Baxter M., Dubuis E., Birrell M.A., Belvisi M.G. Transient receptor potential (TRP) channels in the airway: role in airway disease // *Br. J. Pharmacol.* 2014. Vol.171, №10. P.2593–2607. <https://doi.org/10.1111/bph.12538>
3. 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>
4. 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>

5. Наумов Д.Е., Сугайло И.Ю., Котова О.О., Гассан Д.А., Горчакова Я.Г., Шелудько Е.Г. Экспрессия каналов с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP) на лейкоцитах периферической крови больных хронической обструктивной болезнью легких // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2023. Т.38, №4. С.125–132. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-659>

6. 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>

7. 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>

8. Bertin S., Aoki-Nonaka Y., de Jong P.R., Nohara L.L., Xu H., Stanwood S.R., Srikanth S., Lee J., To K., Abramson L., Yu T., Han T., Touma R., Li X., González-Navajas J.M., Herdman S., Corr M., Fu G., Dong H., Gwack Y., Franco A., Jefferies W.A., Raz E. The ion channel TRPV1 regulates the activation and proinflammatory properties of CD4⁺ T cells // Nat. Immunol. 2014. Vol.15, №11. P.1055–1063. <https://doi.org/10.1038/ni.3009>

9. Majhi R.K., Sahoo S.S., Yadav M., Pratheek B.M., Chattopadhyay S., Goswami C. Functional expression of TRPV channels in T cells and their implications in immune regulation // FEBS J. 2015. Vol.282, №14. P.2661–2681. <https://doi.org/10.1111/febs.13306>

10. Kunde D.A., Yingchoncharoen J., Jurković S., Geraghty D.P. TRPV1 mediates capsaicin-stimulated metabolic activity but not cell death or inhibition of interleukin-1 β release in human THP-1 monocytes // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2018. Vol.360. P.9–17. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.09.025>

11. Atsumi Y., Toriyama M., Kato H., Nakamura M., Morita A., Takaishi M., Saito K., Tanaka M., Okada F., Tominaga M., Ishii K.J., Fujita F. Anti-inflammatory role of TRPV4 in human macrophages // ImmunoHorizons. 2023. Vol.7, Iss.1. P.81–96. <https://doi.org/10.4049/immunohorizons.2200100>

12. Pols M.S., Klumperman J. Trafficking and function of the tetraspanin CD63 // Exp. Cell Res. 2009. Vol.315, №9. P.1584–1592. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2008.09.020>

13. Muller Kobold A.C., Kallenberg C.G., Tervaert J.W. Monocyte activation in patients with Wegener's granulomatosis // Ann. Rheum. Dis. 1999. Vol.58, №4. P.237–245. <https://doi.org/10.1136/ard.58.4.237>

14. Muller Kobold A.C., Tulleken J.E., Zijlstra J.G., Sluiter W., Hermans J., Kallenberg C.G., Tervaert J.W. Leukocyte activation in sepsis: correlations with disease state and mortality // Intensive Care Med. 2000. Vol.26, №7. P.883–892. <https://doi.org/10.1007/s001340051277>

15. Cibrián D., Sánchez-Madrid F. CD69: from activation marker to metabolic gatekeeper // Eur. J. Immunol. 2017. Vol.47, №6. P.946–953. <https://doi.org/10.1002/eji.201646837>

16. De Maria R., Cifone M.G., Trotta R., Rippo M.R., Festuccia C., Santoni A., Testi R. Triggering of human monocyte activation through CD69, a member of the natural killer cell gene complex family of signal transducing receptors // J. Exp. Med. 1994. Vol.180, №5. P.1999–2004. <https://doi.org/10.1084/jem.180.5.1999>

17. Smith K.A. The structure of IL2 bound to the three chains of the IL2 receptor and how signaling occurs // Med. Immunol. 2006. Vol.5. Article number:3. <https://doi.org/10.1186/1476-9433-5-3>

18. Sundrud M.S., Torres V.J., Unutmaz D., Cover T.L. Inhibition of primary human T cell proliferation by Helicobacter pylori vacuolating toxin (VacA) is independent of VacA effects on IL-2 secretion // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004. Vol.101, №20. P.7727–7732. <https://doi.org/10.1073/pnas.0401528101>

19. Janas M.L., Groves P., Kienzle N., Kelso A. IL-2 regulates perforin and granzyme gene expression in CD8⁺ T cells independently of its effects on survival and proliferation // J. Immunol. 2005. Vol.175, №12. P.8003–8010. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.12.8003>

20. Le Gallou S., Caron G., Delaloy C., Rossille D., Tarte K., Fest T. IL-2 requirement for human plasma cell generation: coupling differentiation and proliferation by enhancing MAPK-ERK signaling // J. Immunol. 2012. Vol.189, №1. P.161–173. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1200301>

21. Bosco M.C., Curiel R.E., Zea A.H., Malabarba M.G., Ortaldo J.R., Espinoza-Delgado I. IL-2 signaling in human monocytes involves the phosphorylation and activation of p59hck // J. Immunol. 2000. Vol.164, №9. P.4575–4585. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.9.4575>

22. Fossati-Jimack L., Ling G.S., Cortini A., Szajna M., Malik T.H., McDonald J.U., Pickering M.C., Cook H.T., Taylor P.R., Botto M. Phagocytosis is the main CR3-mediated function affected by the lupus-associated variant of CD11b in human myeloid cells // PLoS One. 2013. Vol.8, №2. Article number:e57082. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057082>

23. Harokopakis E., Albzreh M.H., Martin M.H., Hajishengallis G. TLR2 transmodulates monocyte adhesion and transmigration via Rac1- and PI3K-mediated inside-out signaling in response to Porphyromonas gingivalis fimbriae // J. Immunol. 2006. Vol.176, №12. P.7645–7656. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.12.7645>

24. Lee J., Tam H., Adler L., Ilstad-Minnihan A., Macaubas C., Mellins E.D. The MHC class II antigen presentation pathway in human monocytes differs by subset and is regulated by cytokines // PLoS One. 2017. Vol.12, №8. Article number:e0183594. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183594>

25. Гассан Д.А., Наумов Д.Е., Сугайло И.Ю., Котова О.О., Конев А.В., Афанасьева Е.Ю. Влияние капсаицина на фагоцитарную активность моноцитов периферической крови больных хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.96. С.45–51. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2025-96-45-51>

26. Наумов Д.Е., Некрасова О.О., Гассан Д.А., Сугайло И.Ю., Шелудько Е.Г. Капсаицин-индуцированная транскриптомная перестройка макрофагов моноцитарного происхождения в процессе дифференцировки in vitro // Бюллетень физиологии и па-

тологии дыхания. 2025. Вып.98. С.94–108. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2025-98-94-108>

REFERENCES

1. Khalil M., Alliger K., Weidinger C., Yerinde C., Wirtz S., Becker C., Engel M.A. Functional role of transient receptor potential channels in immune cells and epithelia. *Front. Immunol.* 2018; 9:174. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00174>
2. Grace M.S., Baxter M., Dubuis E., Birrell M.A., Belvisi M.G. Transient receptor potential (TRP) channels in the airway: role in airway disease. *Br. J. Pharmacol.* 2014; 171(10):2593–2607. <https://doi.org/10.1111/bph.12538>
3. 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>
4. 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>
5. Naumov D.E., Sugaylo I.Yu., Kotova O.O., Gassan D.A., Gorchakova Y.G., Sheludko E.G. [Expression of transient receptor potential (TRP) channels on peripheral blood leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Sibirskij žurnal kliničeskoj i eksperimental'noj mediciny = The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2023; 38(4):125–132 (in Russian). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-659>
6. Naumov D.E., Sugaylo I.Yu., Kotova O.O., Gassan D.A., Gorchakova Ya.G., Maltseva T.A. [Comparative characteristics of TRP channels expression levels on the macrophages of patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; 85:37–46 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-85-37-46>
7. 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]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; 86:24–32 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-86-24-32>
8. Bertin S., Aoki-Nonaka Y., de Jong P.R., Nohara L.L., Xu H., Stanwood S.R., Srikanth S., Lee J., To K., Abramson L., Yu T., Han T., Touma R., Li X., González-Navajas J.M., Herdman S., Corr M., Fu G., Dong H., Gwack Y., Franco A., Jefferies W.A., Raz E. The ion channel TRPV1 regulates the activation and proinflammatory properties of CD4⁺ T cells. *Nat. Immunol.* 2014; 15(11):1055–1063. <https://doi.org/10.1038/ni.3009>
9. Majhi R.K., Sahoo S.S., Yadav M., Pratheek B.M., Chattopadhyay S., Goswami C. Functional expression of TRPV channels in T cells and their implications in immune regulation. *FEBS J.* 2015; 282(14):2661–2681. <https://doi.org/10.1111/febs.13306>
10. Kunde D.A., Yingchoncharoen J., Jurković S., Geraghty D.P. TRPV1 mediates capsaicin-stimulated metabolic activity but not cell death or inhibition of interleukin-1 β release in human THP-1 monocytes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2018; 360:9–17. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.09.025>
11. Atsumi Y., Toriyama M., Kato H., Nakamura M., Morita A., Takaishi M., Saito K., Tanaka M., Okada F., Tominaga M., Ishii K.J., Fujita F. Anti-inflammatory role of TRPV4 in human macrophages. *ImmunoHorizons* 2023; 7(1):81–96. <https://doi.org/10.4049/immunohorizons.2200100>
12. Pols M.S., Klumperman J. Trafficking and function of the tetraspanin CD63. *Exp. Cell Res.* 2009; 315(9):1584–1592. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2008.09.020>
13. Muller Kobold A.C., Kallenberg C.G., Tervaert J.W. Monocyte activation in patients with Wegener's granulomatosis. *Ann. Rheum. Dis.* 1999; 58(4):237–245. <https://doi.org/10.1136/ard.58.4.237>
14. Muller Kobold A.C., Tulleken J.E., Zijlstra J.G., Sluiter W., Hermans J., Kallenberg C.G., Tervaert J.W. Leukocyte activation in sepsis: correlations with disease state and mortality. *Intensive Care Med.* 2000; 26(7):883–892. <https://doi.org/10.1007/s001340051277>
15. Cibrián D., Sánchez-Madrid F. CD69: from activation marker to metabolic gatekeeper. *Eur. J. Immunol.* 2017; 47(6):946–953. <https://doi.org/10.1002/eji.201646837>
16. De Maria R., Cifone M.G., Trotta R., Rippe M.R., Festuccia C., Santoni A., Testi R. Triggering of human monocyte activation through CD69, a member of the natural killer cell gene complex family of signal transducing receptors. *J. Exp. Med.* 1994; 180(5):1999–2004. <https://doi.org/10.1084/jem.180.5.1999>
17. Smith K.A. The structure of IL2 bound to the three chains of the IL2 receptor and how signaling occurs. *Med. Immunol.* 2006; 5:3. <https://doi.org/10.1186/1476-9433-5-3>
18. Sundrud M.S., Torres V.J., Unutmaz D., Cover T.L. Inhibition of primary human T cell proliferation by *Helicobacter pylori* vacuolating toxin (VacA) is independent of VacA effects on IL-2 secretion. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2004; 101(20):7727–7732. <https://doi.org/10.1073/pnas.0401528101>
19. Janas M.L., Groves P., Kienzle N., Kelso A. IL-2 regulates perforin and granzyme gene expression in CD8⁺ T cells independently of its effects on survival and proliferation. *J. Immunol.* 2005; 175(12):8003–8010. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.12.8003>
20. Le Gallou S., Caron G., Delaloy C., Rossille D., Tarte K., Fest T. IL-2 requirement for human plasma cell generation: coupling differentiation and proliferation by enhancing MAPK-ERK signaling. *J. Immunol.* 2012; 189(1):161–173. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1200301>
21. Bosco M.C., Curiel R.E., Zea A.H., Malabarba M.G., Ortaldo J.R., Espinoza-Delgado I. IL-2 signaling in human monocytes involves the phosphorylation and activation of p59hck. *J. Immunol.* 2000; 164(9):4575–4585. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.9.4575>
22. Fossati-Jimack L., Ling G.S., Cortini A., Szajna M., Malik T.H., McDonald J.U., Pickering M.C., Cook H.T., Taylor P.R., Botto M. Phagocytosis is the main CR3-mediated function affected by the lupus-associated variant of CD11b in human myeloid cells. *PLoS One* 2013; 8(2):e57082. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057082>
23. Harokopakis E., Albzreh M.H., Martin M.H., Hajishengallis G. TLR2 transmodulates monocyte adhesion and transmigration via Rac1- and PI3K-mediated inside-out signaling in response to *Porphyromonas gingivalis* fimbriae. *J. Immunol.* 2006; 176(12):7645–

7656. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.12.7645>

24. Lee J., Tam H., Adler L., Ilstad-Minnihan A., Macaubas C., Mellins E.D. The MHC class II antigen presentation pathway in human monocytes differs by subset and is regulated by cytokines. *PLoS One* 2017; 12(8):e0183594. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183594>

25. Gassan D.A., Naumov D.E., Sugaylo I.Yu., Kotova O.O., Konev A.V., Afanas'eva E.Yu. [Effect of capsaicin on phagocytic activity of peripheral blood monocytes in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; 96:45–51 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2025-96-45-51>

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

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

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

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

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

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

Author information:

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

Ivana Yu. Sugaylo, MD, 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

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

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

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

Поступила 21.07.2026
Принята к печати 24.08.2026

Received July 21, 2026
Accepted August 24, 2026