

УДК 616.24-036.12:616-092

DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-119-130

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ КАНАЛОВ С ТРАНЗИТОРНЫМ РЕЦЕПТОРНЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

И.Ю.Сугайло, Д.Е.Наумов

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

**РЕЗЮМЕ.** В статье проанализированы результаты исследований последних лет, формирующие современную концепцию патогенеза хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) как заболевания с аутоиммунным компонентом, с акцентом на особую роль бронхиального эпителия и макрофагов в организации первичного иммунного ответа. Большой интерес представляют данные, свидетельствующие о рецепторной функции некоторых каналов с транзитным рецепторным потенциалом (TRP) по отношению к сигаретному дыму и пылевым частицам – основным этиологическим факторам ХОБЛ. Установлено, что эти каналы могут быть экспрессированы на эпителии и клетках врожденного иммунитета, а также могут оказывать модулирующее влияние на течение воспалительной реакции. В настоящее время изучению возможной роли каналов TRP при ХОБЛ уделяется относительно мало внимания, несмотря на то, что имеющиеся факты указывают на их ключевую роль при данном заболевании, в особенности на его начальных этапах. Настоящий обзор направлен на систематизацию результатов исследований, выполненных в данной области.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, макрофаги, воспаление, каналы с транзитным рецепторным потенциалом, TRP.

## MODERN CONCEPTS OF THE ROLE OF TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CHANNELS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE PATHOGENESIS (REVIEW)

I.Yu.Sugaylo, D.E.Naumov

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

**SUMMARY.** The article analyzes the results of recent studies, forming the modern concept of the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as a disease with an autoimmune component, with an emphasis on the special role of bronchial epithelium and macrophages in the organization of the primary immune response. Of great interest is the evidence of the receptor function of some transient receptor potential (TRP) channels in relation to cigarette smoke and particulate matter – the main etiological factors of COPD. It was found that these channels can be expressed on epithelium and cells of innate immunity, and can also exert a modulating effect on the course of the inflammatory reaction. At present, relatively little attention is paid to the study of the possible role of TRP channels in COPD, despite the available facts indicate their key role in this disease, especially at its initial stages. This review is aimed at systematizing the results of the studies conducted in this field.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, macrophages, inflammation, transient receptor potential channels, TRP.

К настоящему времени хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается распространенным за-

болеванием и занимает одно из ведущих мест по показателю «потерянные годы потенциальной жизни». Не-

### Контактная информация

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

### Correspondence should be addressed to

Denis E. Naumov, MD, PhD (Med.), Head of the 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:

Сугайло И.Ю., Наумов Д.Е. Современные представления о роли каналов с транзитным рецепторным потенциалом в патогенезе хронической обструктивной болезни легких (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып. 74. С. 119–130. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-119-130

### For citation:

Sugaylo I. Yu., Naumov D. E. Modern concepts of the role of transient receptor potential channels in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis (review). *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; 74:119–130 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-119-130

маловажно и то, что по данному показателю ХОБЛ переместилась с 11 на 7 место за период с 2007 по 2017 годы [24]. Распространенность заболевания варьирует в достаточно широких пределах по данным разных источников, что может быть обусловлено использованием различных диагностических критериев. Тем не менее, наиболее авторитетные популяционные исследования сообщают о распространенности на уровне 19,6% в Соединенных Штатах Америки (США), 17,4% в Канаде и 19,2% в Австралии [15]. В европейских странах распространенность ХОБЛ также высока и находится в диапазоне от 3% в Нидерландах до 26,1% в Австрии [6,52]. Сопоставимые данные были получены в Китае: там наиболее низкая распространенность (10,2%) зафиксирована в центральных районах, а наиболее высокая (20,2%) – в юго-западных, в среднем по стране составляя 13,6% [21]. Российская Федерация (РФ) также входит в число стран с высокой распространенностью ХОБЛ (15,3% в общей популяции). В нашей стране важной особенностью больных ХОБЛ является преобладание среднетяжелого и тяжелого течения заболевания с высокой частотой госпитализации, связанной с обострением [1]. В структуре болезней органов дыхания в РФ ХОБЛ занимает первое место (55%), существенно опережая бронхиальную астму (19%) и пневмонию (14%) [2]. На 2007 год прямые затраты государства, связанные с ХОБЛ (без учета затрат на медикаментозную терапию) составили 54,6 млрд рублей [4], что сопоставимо с годовыми бюджетами некоторых субъектов РФ.

### Особенности формирования хронического воспаления при ХОБЛ

ХОБЛ – патогенетически гетерогенное заболевание, механизмы формирования которого остаются до конца не изученными. Отчасти, данная гетерогенность прослеживается на уровне фенотипов – клинических характеристик заболевания, влияющих на прогноз. Наиболее известны два традиционных фенотипа: «синие отечники» и «розовые пыхельщики», выделенные еще в 1968 году по признаку преобладания у больных явлений бронхита либо эмфиземы. К настоящему времени перечень идентифицированных фенотипов увеличился и претерпел уточнения, связанные с учетом дополнительных характеристик, прежде всего частоты обострений. В качестве примера можно привести следующую классификацию: фенотип ХОБЛ без частых обострений (вне зависимости от наличия бронхита или эмфиземы), синдром перекреста бронхиальной астмы и ХОБЛ, фенотип с частыми обострениями и эмфиземой, и фенотип с частыми обострениями и хроническим бронхитом. При этом, по данным одного из исследований, наиболее благоприятный долгосрочный прогноз имеют больные с синдромом перекреста бронхиальной астмы и ХОБЛ, а наибольшая смертность отмечается среди больных с фенотипом, характеризующимся частыми обострениями и эмфизе-

мой [26]. Таким образом, выделение отдельных фенотипов важно и позволяет индивидуализировать подход к диагностике и лечению пациентов с ХОБЛ. Исходя из этого, также важно понимать различия на уровне патогенетических процессов при том или ином фенотипе, поскольку это необходимо для разработки новых подходов к терапии и более эффективному использованию уже имеющихся лекарственных препаратов.

Среди основных факторов риска ХОБЛ отмечаются курение табака, а также контакт с продуктами от сжигания биотоплива и другими аэрополлютантами [19,50]. Кроме активного курения, пассивное вдыхание сигаретного дыма также вносит вклад в развитие респираторных симптомов и ХОБЛ [60]. Интересно, что, несмотря на то, что курение в настоящее время признается основной причиной ХОБЛ, заболевание формируется лишь у половины курильщиков [47]. С другой стороны, по результатам анализа нескольких эпидемиологических исследований было установлено, что 25–45% больных ХОБЛ никогда не курили [50]. Вдыхание атмосферных аэрополлютантов, включая органические и неорганические пыли и химические аэрозоли также является важным фактором развития ХОБЛ, но, несмотря на это, часто его роль остается недооцененной [44]. В США по приблизительным оценкам контакт с производственными аэрополлютантами вызывает появление симптомов ХОБЛ или нарушений функции внешнего дыхания в 10–20% случаев [10], однако в менее развитых странах этот эффект может быть гораздо выше.

Наряду с экзогенными, существуют и эндогенные факторы ХОБЛ, важнейшие из которых – генетическая предрасположенность, нарушения нормального формирования дыхательной системы и старение [19]. Нарушения нормальной вентиляционной функции при ХОБЛ происходят как за счет патологического процесса на уровне мелких бронхов (например, обструктивный бронхит), так и деструкции паренхимы (эмфизема), причем соотношение этих двух компонентов индивидуально в каждом конкретном случае. Оба процесса сопровождаются хроническим воспалением. Еще одним характерным признаком ХОБЛ является наличие мукоцилиарной дисфункции [22].

Наиболее удачно схема патогенеза ХОБЛ представлена в работе M.G. Cosio et al. [17], где авторы рассматривают ХОБЛ как аутоиммунное заболевание, развивающееся под действием сигаретного дыма и аэрополлютантов. Весь патологический процесс при этом подразделяют на три этапа. Первый этап заключается в первичной реакции клеток на раздражитель. В норме за счет мукоцилиарного клиренса из дыхательных путей удаляется большая часть попавших частиц, хотя с возрастом эта способность к очищению снижается [53]. Установлено, что у больных ХОБЛ при воздействии сигаретного дыма происходит нарушение мукоцилиарной функции эпителия, повышается его проницаемость, происходят нарушения работы цили-

арного аппарата [23], что обуславливает более продолжительную экспозицию клеток с пылевыми частицами. Достоверно неизвестно, каким образом дым или пылевые частицы активируют клетки врожденного иммунитета. Популярная гипотеза, получившая определенные экспериментальные подтверждения, свидетельствует о возможности как прямой активации клеток липополисахаридами, содержащимися в сигаретном дыме [30], так и опосредованной активации продуктами клеточного повреждения. Последние образуются при гибели клеток респираторного эпителия вследствие активации процессов оксидативного стресса и перекисного окисления, с одновременным повышением проницаемости эпителиального барьера [9]. Продукты клеточного распада, также называемые DAMP (damage associated molecular pattern – ассоциированные с повреждением молекулярные паттерны) – HMGB1, АТФ, гиалуроновая и мочевая кислота, ДНК, РНК, белки теплового шока – активируют паттерн-распознающие рецепторы (преимущественно Toll-подобные рецепторы) на эпителиальных клетках и макрофагах, чем провоцируют воспалительный ответ с активацией NFκB и секрецией медиаторов воспаления, факторов хемотаксиса, адгезии и клеточной дифференцировки (классические представители – IL-1b, IL-6, IL-8, TNFα, MCP-1, TGFβ, ICAM-1) [48]. Это активирует и привлекает клетки, прежде всего, макрофаги и нейтрофилы, которые продуцируют протеолитические ферменты и активные формы кислорода, чем способствуют еще большему повреждению эпителия и соединительной ткани. Наиболее важным моментом данного этапа является то, что у предрасположенных к ХОБЛ лиц воспаление не самоограничивается – по неизвестным причинам происходит его дальнейшее нарастание, приводящее к презентации аутоантигенов Т-клеткам, и, таким образом, вовлечению в процесс системы адаптивного иммунитета. Возможно, это связано с функциональной неполноценностью макрофагов – имеются многочисленные данные о снижении их фагоцитарной активности при ХОБЛ [31]. Таким образом, можно сказать, что в патогенезе ХОБЛ начинает проследиваться аутоиммунный компонент. В случае же, если воспаление «угаснет», презентации аутоантигенов и Т-клеточной активации не произойдет, заболевание не разовьется, либо будет протекать субклинически, возможно в форме необструктивного хронического бронхита.

Второй этап начинается с презентации антигенов дендритными клетками и макрофагами CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитам. Одновременно с этим, антигенпрезентирующие клетки секретируют IL-12, которые, активируя STAT1, STAT4 и транскрипционный фактор T-bet, способствуют дифференцировке Th0 в Th1-лимфоциты. Активированные Th1-клетки начинают продуцировать IFNγ и спектр хемокинов, поддерживая дальнейшую дифференцировку и обновление пула как макрофагов, так и лимфоцитов. По всей вероятности, дебрис, обра-

зующийся при гибели клеток в результате некроза или апоптоза, фагоцитируется дендритными клетками и также презентруется в виде антигенов в составе молекул МНС класса I цитотоксическим CD8<sup>+</sup> лимфоцитам (так называемая кросс-презентация) [20]. Активированные лимфоциты, в отличие от покоящихся, способны проникать в легкие за счет экспрессии тканеспецифических хемокиновых рецепторов CXCR3, CCR5 и CXCR6 [28]. Все это согласуется с наблюдениями, свидетельствующими о преобладании в дыхательных путях больных ХОБЛ CD4<sup>+</sup> Th1- и CD8<sup>+</sup> Тс-лимфоцитов, при этом количество последних коррелирует со степенью апоптоза альвеолярного эпителия и выраженностью эмфиземы [12]. Эффективность презентации антигенов Т-клеткам и их активация на данном этапе детерминирует дальнейшее прогрессирование болезни и обуславливает тяжесть формирующейся бронхиальной обструкции. Возможное патологическое значение при этом может играть либо избыточная презентация антигенов макрофагами и дендритными клетками, либо неспособность Т-регуляторных клеток затормозить активацию адаптивного иммунитета, что подтверждается данными о сниженном количестве Т-регуляторных клеток и экспрессии ими FOXP3 у больных ХОБЛ. Кроме этого, как число Т-регуляторных лимфоцитов, так и экспрессия FOXP3 были достоверно взаимосвязаны с функцией легких [25].

Наконец, последний, третий этап заключается в дальнейшем нарастании воспалительной клеточной инфильтрации, усугубляющемся повреждении эпителия и внеклеточного матрикса, прогрессированию процессов бронхиальной обструкции и ремоделирования дыхательных путей. В частности, увеличивается число CD8<sup>+</sup> Тс-лимфоцитов, индуцирующих апоптоз респираторного эпителия с помощью перфорина и гранзимов. Происходит рекрутинг и активация макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов, Т-лимфоцитов, в стенке дыхательных путей также появляются лимфоидные фолликулы, где обнаруживаются пролиферирующие олигоклональные В-клетки. Отсутствие бактериальных и вирусных антигенов в данных фолликулах свидетельствует, что пролиферация В-клеток происходит в ответ на собственные антигены легочной ткани. Аутоантитела, продуцируемые этими В-клетками, могут вносить вклад в повреждение паренхимы легких за счет формирования иммунных комплексов и последующей активации компонентов системы комплемента. В подтверждение этому интересно отметить, что высокие количества В-клеток в лаважной жидкости в наибольшей степени ассоциированы с эмфизематозными изменениями легких и соответствующим фенотипом заболевания [45].

Таким образом, воспаление в респираторном тракте больных ХОБЛ протекает с участием большого числа разнообразных типов клеток, и характеризуется аутоиммунным компонентом, за счет чего достигается его



персистенция на протяжении длительного времени, даже после прекращения курения или контакта с профессиональными либо бытовыми аэрополлютантами. Комплекс причин, включая нарушенную эвакуацию пылевых частиц из дыхательных путей, повышенную чувствительность к ним эпителиальной выстилки, несовершенство системы фагоцитоза и функциональную несостоятельность Т-регуляторных клеток, делает возможным включение в патологический процесс системы адаптивного иммунитета. Гиперсекреция, нарушение мукоцилиарного транспорта, общая дисрегуляция иммунной защиты на фоне хронического воспаления делают больных особенно восприимчивыми к бактериальным и вирусным патогенам, что сопровождается частыми обострениями заболевания, требующими антибактериальной терапии, и необратимо истощающими функциональные резервы дыхательной системы.

### Возможное место TRP-каналов в патогенезе ХОБЛ

Очевидно, что истоки патогенеза ХОБЛ следует искать, прежде всего, в начальных этапах взаимодействия патогенных факторов (сигаретный дым, аэрополлютанты) с клетками, обеспечивающими первичную защиту респираторного тракта. Традиционно это взаимодействие рассматривается как неспецифическое, с активацией процессов свободнорадикального перекисного окисления и фагоцитоза. Однако данные последних лет показали, что существует возможность прямой специфической модуляции функции клеток частицами дыма и пыли, опосредуемой каналами TRP (transient receptor potential – транзитный рецепторный потенциал). Данный класс белков представляет собой рецепторы, расположенные на плазматической мембране клеток либо внутриклеточно, на эндоплазматическом ретикулуле, чувствительные к широкому спектру физических (фото-, осмо-, термо-, механорецепция) и химических стимулов экзогенной и эндогенной природы. Семейство TRP подразделяется на 7 подсемейств: TRPC, TRPV, TRPM, TRPML, TRPA, TRPP и TRPN (не встречается у млекопитающих) [42]. Учитывая мультимодальность TRP-рецепторов как в отношении воспринимаемых стимулов, так и опосредуемых эффектов, неудивительно, что в последние годы существенно возрос интерес к их роли в респираторной патологии. В отношении некоторых представителей были получены обнадеживающие данные, как о потенциальных диагностических биомаркерах, либо новых мишенях для фармакотерапии [5, 11, 27]. В ответ на раздражение внешними триггерами TRP рецепторы реализуют ряд защитных функций респираторного тракта, включая кашель, изменение частоты дыхания, иммунный ответ, а некоторые представители способны инициировать нейрогенное воспаление и отек через высвобождение субстанции Р и нейрокина А [27].

С позиций рецепторной чувствительности к поллютантам можно выделить четыре представителя TRP,

которые могут иметь важное значение при ХОБЛ – это TRPA1, TRPV1, TRPV4 и TRPM8.

TRPA1 экспрессирован преимущественно в чувствительных ноцицептивных нейронах, иннервирующих респираторный тракт [40], а также в фибробластах и альвеолярном эпителии [38], CD4+, CD8+ лимфоцитах, В-клетках [11], тучных клетках [46], макрофагах [61]. Канал способен активироваться под действием ирритантов (акролеин), сигаретного дыма, дыма от сжигания биотоплива, активных форм кислорода и азота, липополисахаридов, выхлопных газов дизельных двигателей, а также пылевыми частицами класса PM2.5 [14, 59]. Несмотря на это, исследований полиморфизмов, особенности экспрессии и функциональной активности TRPA1 при ХОБЛ не проводилось. Тем не менее, установлено, что полиморфизмы *TRPA1* могут быть ассоциированы с бронхиальной астмой [3]. Кроме этого, сигаретный дым – типичный триггер ХОБЛ, способен увеличивать экспрессию TRPA1 *in vitro* клетками альвеолярного эпителия A549 [41]. По-видимому, функциональная роль TRPA1, экспрессированных в нервных окончаниях, заключается в стимуляции нейрогенного воспаления, в то время как TRPA1, локализованные вне нервных окончаний, при активации способны опосредовать продукцию клетками IL-8 – известного фактора хемотаксиса нейтрофилов [39]. Вместе с тем, эффекты активации TRPA1 на моноцитах и макрофагах скорее противовоспалительные. Так, транс-циннамальдегид – агонист TRPA1 – способен ингибировать индуцибельную синтазу оксида азота и саму продукцию оксида азота (основные маркеры M1 клеток) путем подавления активации ERK, JNK и p38 MAPK в макрофагах. Более того, циннамальдегид снижал индуцированную липополисахаридами секрецию IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF $\alpha$  [33], а также угнетал фагоцитоз [16]. Таким образом, в отношении функции TRPA1 можно сделать предварительные выводы, что, в целом, его активация способствует инфильтрации лейкоцитами, однако снижает функциональную активность макрофагов, что, в целом, характерно для ХОБЛ.

TRPV1, наряду с TRPA1, также можно обнаружить на чувствительных нервных окончаниях блуждающего нерва, а также на бронхиальном эпителии, гладкой мускулатуре, фибробластах, макрофагах, Т-клетках [18]. Для данного канала также была установлена важная роль в повреждении бронхиального и альвеолярного эпителия под действием сигаретного дыма [56]. Блокирование TRPV1 селективным антагонистом в эксперименте с воздействием частиц PM2.5 на дыхательные пути достоверно снижало гиперреактивность бронхов, воспалительную клеточную инфильтрацию, секрецию цитокинов и фосфорилирование NF $\kappa$ B [59]. Аналогичный результат был получен на макрофагах в условиях стимуляции липополисахаридами – антагонист TRPV1 AMG9810 эффективно снижал продукцию IL1 $\beta$ , IL-6, IL-18 и экспрессию циклооксигеназы-2 [43]. Экспрессия TRPV1 оказалась увеличена у больных тя-

желой бронхиальной астмой и у пациентов с ХОБЛ [13,37]. TRPV1, экспрессированные на CD4+ лимфоцитах, способствовали их активации и провоспалительному ответу [18]. При этом эффект активации TRPV1 на дендритных клетках, полученных из моноцитов, проявлялся в подавлении их созревания, нарушении способности к фагоцитозу, секреции цитокинов IL-6 и IL-12, экспрессии HLA-DR, CD40, CD80 и CD86 [54]. Можно заметить, что, как и TRPA1, TRPV1 опосредует воспалительный ответ с клеточной инфильтрацией, при этом снижая функциональную активность антигенпрезентирующих клеток.

Профиль экспрессии TRPV4 схож с уже описанными выше TRP-каналами. Данный катионный канал также был найден в афферентных окончаниях блуждающего нерва, бронхиальном и альвеолярном эпителии, сосудистом эндотелии, гладкомышечных клетках, фибробластах, макрофагах, нейтрофилах, тучных клетках, Т-лимфоцитах [27]. Было показано, что TRPV4 чувствителен к сигаретному дыму и компонентам выхлопа дизельных двигателей [13, 35]. В отличие от других TRP-каналов, чувствительных к сигаретному дыму, TRPV4 необходим для фагоцитоза опсонизированных и не опсонизированных частиц макрофагами в условиях дополнительной стимуляции липополисахаридами *in vitro* и *in vivo* у мышей [51], а его активация также увеличивает продукцию активных форм кислорода и азота [29]. Кроме этого, TRPV4 участвует в поддержании активности цилиарного аппарата клеток бронхиального эпителия, при этом избыточная активация, по-видимому, приводит к серьезным нарушениям двигательной функции ресничек и гибели клеток [7]. Среди возможных негативных эффектов также можно отметить увеличение проницаемости эндотелия и альвеолярного эпителия при активации TRPV4 [8], что может способствовать развитию отека и инфильтрации паренхимы легких клеточными элементами. Для некоторых полиморфизмов TRPV4 была установлена взаимосвязь с ХОБЛ [62], а экспрессия самого катионного канала была найдена увеличенной при данном заболевании [13].

Экспрессия TRPM8 была зафиксирована в нервных окончаниях блуждающего нерва, бронхиальном эпителии и макрофагах [32, 36, 57]. Сигаретный дым, угольная зола и наноразмерные частицы, богатые кальцием, могут выступать в качестве активаторов катионного канала [34, 55]. Было установлено, что экспрессия TRPM8 увеличена в дыхательных путях больных ХОБЛ, а его активация на эпителиальных клетках сопровождается гиперсекрецией муцинов [36], продукцией многих цитокинов, включая IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-4, IL-6, IL-8, IL-13, и фосфорилированием ERK, p38 MAPK и NFkB [49, 55]. У мышей, нокаутных по гену *TRPM8*, отмечался нарушенный фагоцитоз и повышенная подвижность макрофагов, в то время как у мышей «дикого» типа данные явления отсутствовали. Кроме этого, нокаут *TRPM8* сопровождался угнетением инду-

цированного липополисахаридами синтеза противовоспалительного цитокина IL-10, но нарастанием секреции TNF $\alpha$ . В тоже время ментол (агонист TRPM8) снижал фосфорилирование p38 MAPK, чем подавлял выброс TNF $\alpha$  в присутствии липополисахаридов, но стимулировал образование IL-10 [32]. В ассоциативном исследовании, выполненном на китайской популяции, была обнаружена взаимосвязь полиморфизмов *TRPM8* с ХОБЛ и риском формирования легочной гипертензии, что также подтверждает вовлеченность TRPM8 в патогенез заболевания [58]. Приведенные данные позволяют заключить, что функциональная роль TRPM8, экспрессированных на эпителии дыхательных путей, во многом сходна с другими TRP-каналами, и заключается в стимуляции воспалительной реакции клеток с привлечением лейкоцитов в место, где произошел контакт с раздражителем. При этом, эффект активации TRPM8, локализованных на макрофагах, в определенной степени уникален, поскольку, вероятно, способствует M2 поляризации клеток, ингибируя воспалительный ответ, но поддерживая фагоцитарную функцию.

Результаты проведенных исследований не оставляют сомнений, что TRP-каналы являются ключевыми рецепторными белками, опосредующими многие патогенетические феномены ХОБЛ, в том числе – нарушение мукоцилиарного клиренса, усиленный апоптоз респиаторного эпителия, инфильтрацию дыхательных путей и паренхимы легких лейкоцитами, а также нарушение фагоцитоза. TRPA1 и TRPV1 являются наиболее близкими по своим функциональным характеристикам, в особенности, в аспекте ингибирующего эффекта, оказываемого на фагоцитоз. Характерной особенностью TRPV4 можно считать влияние на цилиарную активность и проницаемость эпителиального барьера, при этом канал способствует поддержанию фагоцитирующей способности макрофагов и продукции оксида азота, который, как известно, является маркером провоспалительного типа макрофагов M1. Напротив, активация TRPM8 способствует дифференцировки макрофагов в противовоспалительный фенотип M2, основными функциями которого являются эффероцитоз и репарация повреждений, за счет секреции TGF- $\beta$ 1, EGF и IL-10.

К сожалению, текущий уровень знаний остается недостаточным для целостного представления о физиологической и патологической роли TRP-каналов в организме человека, и в респиаторном тракте, в частности. К примеру, не вполне понятен смысл экспрессии на клетках нескольких TRP-каналов, чувствительных к дыму и пылевым частицам, учитывая антагонистические эффекты их активации, отмечаемые в ряде случаев. Многие результаты получены на клеточных линиях либо *in vivo* на лабораторных животных, что ограничивает возможность экстраполировать их на случаи реальной клинической патологии. По этой причине представляется целесообразным прове-

дение комплексных исследований на стыке молекулярной биологии и фундаментальной медицины. Работа в этом направлении откроет возможность создания новых лекарственных препаратов для терапии и профилактики ХОБЛ, что может обеспечить существенный прогресс в борьбе с данным заболеванием.

#### **Конфликт интересов**

Авторы декларируют отсутствие явных и потен-

циальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### **Conflict of interest**

The authors declare no conflict of interest.

#### **Исследование проводилось без участия спонсоров**

This study was not sponsored

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Архипов В.В., Архипова Д.Е., Стукалина Е.Ю., Лазарев А.А. Частота встречаемости отдельных фенотипов хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации, их характеристики и подходы к лечению // Практическая пульмонология. 2016. №3. С.20–25.
2. Ефименко Е.В., Ефремова О.А., Ходош Э.М. Диагностические признаки для оценки риска обострений хронической обструктивной болезни легких // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2016. Т. 5(226). С.15–20.
3. Котова О.О., Гассан Д.А., Наумов Д.Е., Шелудько Е.Г. Влияние полиморфизмов гена TRPA1 на предрасположенность к формированию бронхиальной астмы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып.73. С.27–33. doi: 10.36604/1998-5029-2019-73-27-33
4. Крысанов К.С. Анализ стоимости хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации // Качественная клиническая практика. 2014. №2. С.51–57.
5. Abbott-Banner K., Poll C., Verkuyt J.M. Targeting TRP channels in airway disorders // Curr. Top. Med. Chem. 2013. Vol.13, №3. P.310–321. doi: 10.2174/1568026611313030008
6. Afonso A.S., Verhamme K.M., Sturkenboom M.C., Brusselle G.G. COPD in the general population: prevalence, incidence and survival // Respir. Med. 2011. Vol.105, №12. P.1872–1884. doi: 10.1016/j.rmed.2011.06.012.
7. Alenmyr L., Uller L., Greiff L., Högestätt E.D., Zygmunt P.M. TRPV4-mediated calcium influx and ciliary activity in human native airway epithelial cells // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 2014. Vol.114, №2. P.210–216. doi: 10.1111/bcpt.12135
8. Alvarez D.F., King J.A., Weber D., Addison E., Liedtke W., Townsley M.I. Transient receptor potential vanilloid 4-mediated disruption of the alveolar septal barrier: a novel mechanism of acute lung injury // Circ. Res. 2006. Vol.99, №9. P.988–995. doi: 10.1161/01.RES.0000247065.11756.19
9. Aoshiba K., Nagai A. Oxidative stress, cell death, and other damage to alveolar epithelial cells induced by cigarette smoke // Tob. Induc. Dis. 2003. Vol.1, №3. P.219–226. doi: 10.1186/1617-9625-1-3-219
10. Balmes J., Becklake M., Blanc P., Henneberger P., Kreiss K., Mapp C., Milton D., Schwartz D., Toren K., Viegi G., Environmental and Occupational Health Assembly, American Thoracic Society. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003. Vol.167, №5. P.787–797. doi: 10.1164/rccm.167.5.787
11. Banner K.H., Igney F., Poll C. TRP channels: emerging targets for respiratory disease // Pharmacol. Ther. 2011. Vol.130, №3. P.371–384. doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.03.005
12. Barnes P.J., Cosio M.G. Characterization of T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease // PLoS Med. 2004. Vol.1, №1. P.e20. doi: 10.1371/journal.pmed.0010020
13. Baxter M., Eltom S., Dekkak B., Yew-Booth L., Dubuis E.D., Maher S.A., Belvisi M.G., Birrell M.A. Role of transient receptor potential and pannexin channels in cigarette smoke-triggered ATP release in the lung // Thorax. 2014. Vol.9, №12. P.1080–1089. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205467
14. Belvisi M.G., Birrell M.A. The emerging role of transient receptor potential channels in chronic lung disease // Eur. Respir. J. 2017. Vol.50, №2. P.1601357. doi: 10.1183/13993003.01357-2016
15. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M., Gillespie S., Burney P., Mannino D.M., Menezes A.M., Sullivan S.D., Lee T.A., Weiss K.B., Jensen R.L., Marks G.B., Gulsvik A., Nizankowska-Mogilnicka E., BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study // Lancet. 2007. Vol.370, №9589. P.741–750. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61377-4
16. Clapp P.W., Pawlak E.A., Lackey J.T., Keating J.E., Reeber S.L., Glish G.L., Jaspers I. Flavored e-cigarette liquids and cinnamaldehyde impair respiratory innate immune cell function // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2017. Vol.313, №2. P.L278–L292. doi: 10.1152/ajplung.00452.2016
17. Cosio M.G., Sassetta M., Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. 2009. Vol.360, №23. P.2445–2454. doi: 10.1056/NEJMra0804752
18. Du Q., Liao Q., Chen C., Yang X., Xie R., Xu J. The role of transient receptor potential vanilloid 1 in common diseases of the digestive tract and the cardiovascular and respiratory system // Front. Physiol. 2019. Vol.10. P.1064. doi:



10.3389/fphys.2019.01064

19. Eisner M.D., Anthonisen N., Coultas D., Kuenzli N., Perez-Padilla R., Postma D., Romieu I., Silverman E.K., Balmes J.R., Committee on Nonsmoking COPD, Environmental and Occupational Health Assembly. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010. Vol.182, №5. P.693–718. doi: 10.1164/rccm.200811-1757ST

20. Embgenbroich M., Burgdorf S. Current concepts of antigen cross-presentation // *Front. Immunol.* 2018. Vol.9. P.1643. doi: 10.3389/fimmu.2018.01643

21. Fang L., Gao P., Bao H., Tang X., Wang B., Feng Y., Cong S., Juan J., Fan J., Lu K., Wang N., Hu Y., Wang L. Chronic obstructive pulmonary disease in China: a nationwide prevalence study // *Lancet. Respir. Med.* 2018. Vol. 6, №6. P.421–430. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30103-6

22. Fleming J.S., Conway J., Bennett M.J., Tossici-Bolt L., Guy M., Blé F.X., McCrae C., Carlsson M., Bondesson E. Quantitative assessment of mucociliary clearance in smokers with mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis from planar radionuclide imaging using the change in penetration index // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2019. Vol.32, №4. P.175–188. doi: 10.1089/jamp.2017.1441

23. Foster W.M. Mucociliary transport and cough in humans // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2002. Vol.15, №3. P.277–282. doi: 10.1006/pupt.2002.0351

24. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *Lancet.* 2018. Vol.392, №10159. P.1736–1788. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7

25. Ghany M.F., Makhlof H.A., Gaber N. Downregulation of regulatory T cells in patients with chronic obstructive pulmonary disease: relation to disease severity // *Egypt. J. Chest Dis. Tuberc.* 2018. Vol.67, Is.4. P.351–355. doi: 10.4103/ejcdt.ejcdt\_63\_18

26. Golpe R., Suárez-Valor M., Martín-Robles I., Sanjuán-López P., Cano-Jiménez E., Castro-Añón O., Pérez de Llano L.A. Mortality in COPD patients according to clinical phenotypes // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018. №13. P.1433–1439. doi: 10.2147/COPD.S159834

27. 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. doi: 10.1111/bph.12538

28. Grumelli S., Corry D.B., Song L.Z., Song L., Green L., Huh J., Hacken J., Espada R., Bag R., Lewis D.E., Kheradmand F. An immune basis for lung parenchymal destruction in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema // *PLoS Med.* 2004. Vol.1, №1. P.e8. doi: 10.1371/journal.pmed.0010008

29. Hamanaka K., Jian M.Y., Townsley M.I., King J.A., Liedtke W., Weber D.S., Eyal F.G., Clapp M.M., Parker J.C. TRPV4 channels augment macrophage activation and ventilator-induced lung injury // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2010. Vol.299, №3. P.L353–362. doi: 10.1152/ajplung.00315.2009

30. Hasday J.D., Bascom R., Costa J.J., Fitzgerald T., Dubin W. Bacterial endotoxin is an active component of cigarette smoke // *Chest.* 1999. Vol.115, №3. P.829–835. doi: 10.1378/chest.115.3.829

31. Jubrail J., Kurian N., Niedergang F. Macrophage phagocytosis cracking the defect code in COPD // *Biomed. J.* 2017. Vol.40, №6. P.305–312. doi: 10.1016/j.bj.2017.09.004

32. Khalil M., Babes A., Lakra R., Försch S., Reeh P.W., Wirtz S., Becker C., Neurath M.F., Engel M.A. Transient receptor potential melastatin 8 ion channel in macrophages modulates colitis through a balance-shift in TNF-alpha and interleukin-10 production // *Mucosal Immunol.* 2016. Vol.9, №6. P.1500–1513. doi: 10.1038/mi.2016.16

33. Kim M.E., Na J.Y., Lee J.S. Anti-inflammatory effects of trans-cinnamaldehyde on lipopolysaccharide-stimulated macrophage activation via MAPKs pathway regulation // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2018. Vol.40, №3. P.219–224. doi: 10.1080/08923973.2018.1424902

34. Lamb J.G., Romero E.G., Lu Z., Marcus S.K., Peterson H.C., Veranth J.M., Deering-Rice C.E., Reilly C.A. Activation of human transient receptor potential melastatin-8 (TRPM8) by calcium-rich particulate materials and effects on human lung cells // *Mol. Pharmacol.* 2017. Vol.92, №6. P.653–664. doi: 10.1124/mol.117.109959

35. Li J., Kanju P., Patterson M., Chew W.L., Cho S.H., Gilmour I., Oliver T., Yasuda R., Ghio A., Simon S.A., Liedtke W. TRPV4-mediated calcium influx into human bronchial epithelia upon exposure to diesel exhaust particles // *Environ. Health Perspect.* 2011. Vol.119, №6. P.784–793. doi: 10.1289/ehp.1002807

36. Li M., Li Q., Yang G., Kolosov V.P., Perelman J.M., Zhou X.D. Cold temperature induces mucin hypersecretion from normal human bronchial epithelial cells in vitro through a transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8)-mediated mechanism // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2011. Vol.128, №3. P.626–634. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.032

37. 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, №3. P.704–712. P. e4. doi: 10.1016/j.jaci.2013.09.016

38. Mukhopadhyay I., Gomes P., Aranake S., Shetty M., Karnik P., Damle M., Kuruganti S., Thorat S., Khairatkar-

- Joshi N. Expression of functional TRPA1 receptor on human lung fibroblast and epithelial cells // *J. Recept. Signal. Transduct. Res.* 2011. Vol.31, №5. P.350–358. doi: 10.3109/10799893.2011.602413
39. Mukhopadhyay I., Kulkarni A., Khairatkar-Joshi N. Blocking TRPA1 in respiratory disorders: does it hold a promise? // *Pharmaceuticals (Basel)*. 2016. Vol.9, №4. P.E70. doi: 10.3390/ph9040070
40. Nassenstein C., Kwong K., Taylor-Clark T., Kollarik M., Macglashan D.M., Braun A., Undem B.J. Expression and function of the ion channel TRPA1 in vagal afferent nerves innervating mouse lungs // *J. Physiol.* 2008. Vol.586, №6. P.1595–1604. doi: 10.1113/jphysiol.2007.148379
41. Nie Y., Huang C., Zhong S., Wortley M.A., Luo Y., Luo W., Xie Y., Lai K., Zhong N. Cigarette smoke extract (CSE) induces transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) expression via activation of HIF1 $\alpha$  in A549 cells // *Free Radic. Biol. Med.* 2016. Vol.99. P.498–507. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.07.028
42. Nilius B., Owsianik G. The transient receptor potential family of ion channels // *Genome Biol.* 2011. Vol.12, №3. P.218. doi: 10.1186/gb-2011-12-3-218.
43. Ninomiya Y., Tanuma S.I., Tsukimoto M. Differences in the effects of four TRPV1 channel antagonists on lipopolysaccharide-induced cytokine production and COX-2 expression in murine macrophages // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017. Vol.484, №3. P.668–674. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.01.173
44. Paulin L.M., Diette G.B., Blanc P.D., Putcha N., Eisner M.D., Kanner R.E., Belli A.J., Christenson S., Tashkin D.P., Han M., Barr R.G., Hansel N.N., SPIROMICS Research Group. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015. Vol.191, №5. P.557–565. doi: 10.1164/rccm.201408-1407OC
45. Polverino F., Seys L.J., Bracke K.R., Owen C.A. B cells in chronic obstructive pulmonary disease: moving to center stage // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2016. Vol.311, №4. P.L687–L695. doi: 10.1152/ajplung.00304.2016
46. Prasad P., Yanagihara A.A., Small-Howard A.L., Turner H., Stokes A.J. Secretogranin III directs secretory vesicle biogenesis in mast cells in a manner dependent upon interaction with chromogranin A // *J. Immunol.* 2008. Vol.181, №7. P.5024–5034. doi: 10.4049/jimmunol.181.7.5024
47. Rennard S.I., Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15% // *Lancet.* 2006. Vol.367, №9518. P.1216–1219. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68516-4
48. Roh J.S., Sohn D.H. Damage-associated molecular patterns in inflammatory diseases // *Immune Netw.* 2018. Vol.18, №4. P.e27. doi: 10.4110/in.2018.18.e27
49. Sabnis A.S., Reilly C.A., Veranth J.M., Yost G.S. Increased transcription of cytokine genes in human lung epithelial cells through activation of a TRPM8 variant by cold temperatures // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2008. Vol.295, №1. P.L194–200. doi: 10.1152/ajplung.00072.2008
50. Salvi S.S., Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers // *Lancet.* 2009. Vol.374, №9691. P.733–743. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61303-9
51. Scheraga R.G., Abraham S., Niese K.A., Southern B.D., Grove L.M., Hite R.D., McDonald C., Hamilton T.A., Olman M.A. TRPV4 mechanosensitive ion channel regulates lipopolysaccharide-stimulated macrophage phagocytosis // *J. Immunol.* 2016. Vol.196, №1. P.428–436. doi: 10.4049/jimmunol.1501688
52. Schirmer L., Lamprecht B., Vollmer W.M., Allison M.J., Studnicka M., Jensen R.L., Buist A.S. COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the burden of obstructive lung disease (BOLD) study // *Chest.* 2007. Vol.131, №1. P.29–36. doi: 10.1378/chest.06-0365
53. Svartengren M., Falk R., Philipson K. Long-term clearance from small airways decreases with age // *Eur. Respir. J.* 2005. Vol.26, №4. P.609–615. doi: 10.1183/09031936.05.00002105
54. Tóth B.I., Benko S., Szöllosi A.G., Kovács L., Rajnavölgyi E., Bíró T. Transient receptor potential vanilloid-1 signaling inhibits differentiation and activation of human dendritic cells // *FEBS Lett.* 2009. Vol.583, №10. P.1619–1624. doi: 10.1016/j.febslet.2009.04.031
55. Wang J., Yang G., Li M., Zhou X. Transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8)-based mechanisms underlie both the cold temperature-induced inflammatory reactions and the synergistic effect of cigarette smoke in human bronchial epithelial (16HBE) cells // *Front. Physiol.* 2019. Vol.10. P.285. doi: 10.3389/fphys.2019.00285
56. 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. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.004
57. Xing H., Ling J.X., Chen M., Johnson R.D., Tominaga M., Wang C.Y., Gu J. TRPM8 mechanism of autonomic nerve response to cold in respiratory airway // *Mol. Pain.* 2008. Vol.4. P.22. doi: 10.1186/1744-8069-4-22
58. Xiong M., Wang J., Guo M., Zhou Q., Lu W. TRPM8 genetic variations associated with COPD risk in the Chinese Han population // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016. Vol.11. P.2563–2571. doi: 10.2147/COPD.S109026
59. Xu M., Zhang Y., Wang M., Zhang H., Chen Y., Adcock I.M., Chung K.F., Mo J., Zhang Y., Li F. TRPV1 and TRPA1 in lung inflammation and airway hyperresponsiveness induced by fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019. Vol.2019. P.7450151. doi: 10.1155/2019/7450151



60. Yin P., Jiang C.Q., Cheng K.K., Lam T.H., Lam K.H., Miller M.R., Zhang W.S., Thomas G.N., Adab P. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study // *Lancet*. 2007. Vol.370, №9589. P.751–757. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61378-6
61. Zhao J.F., Shyue S.K., Kou Y.R., Lu T.M., Lee T.S. Transient receptor potential ankyrin 1 channel involved in atherosclerosis and macrophage-foam cell formation // *Int. J. Biol. Sci.* 2016. Vol.12, №7. P.812–823. doi: 10.7150/ijbs.15229
62. Zhu G., ICGN Investigators, Gulsvik A., Bakke P., Ghatta S., Anderson W., Lomas D.A., Silverman E.K., Pillai S.G. Association of TRPV4 gene polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease // *Hum. Mol. Genet.* 2009. Vol.18, №11. P.2053–2062. doi: 10.1093/hmg/ddp111

## REFERENCES

1. Arkhipov V.V., Arkhipova D.E., Stukalina E.Yu., Lazarev A.A. COPD phenotypes in Russia: characteristics and treatment. *Prakticheskaya pul'monologiya* 2016; 3:20–25 (in Russian).
2. Efimenko E.V., Efremova O.A., Khodosh E.M. Diagnostic symptoms for a probabilistic risk assessment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya* 2016; 5(226):15–20 (in Russian).
3. Kotova O.O., Gassan D.A., Naumov D.E., Sheludko E.G. Effect of TRPA1 gene polymorphisms on predisposition to the formation of bronchial asthma. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2019; 73:27–33(in Russian). doi: 10.36604/1998-5029-2019-73-27-33
4. Krysanov K.S. Analysis the cost of chronic obstructive pulmonary disease in Russian Federation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* 2014; 2:51–57 (in Russian).
5. Abbott-Banner K., Poll C., Verkuyt J.M. Targeting TRP channels in airway disorders. *Curr. Top. Med. Chem.* 2013; 13(3):310–321. doi: 10.2174/1568026611313030008
6. Afonso A.S., Verhamme K.M., Sturkenboom M.C., Brusselle G.G. COPD in the general population: prevalence, incidence and survival. *Respir. Med.* 2011; 105(12):1872–1884. doi: 10.1016/j.rmed.2011.06.012
7. Alenmyr L., Uller L., Greiff L., Högestätt E.D., Zygmunt P.M. TRPV4-mediated calcium influx and ciliary activity in human native airway epithelial cells. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2014; 114(2):210–216. doi: 10.1111/bcpt.12135
8. Alvarez D.F., King J.A., Weber D., Addison E., Liedtke W., Townsley M.I. Transient receptor potential vanilloid 4-mediated disruption of the alveolar septal barrier: a novel mechanism of acute lung injury. *Circ. Res.* 2006; 99(9):988–995. doi: 10.1161/01.RES.0000247065.11756.19
9. Aoshiba K., Nagai A. Oxidative stress, cell death, and other damage to alveolar epithelial cells induced by cigarette smoke. *Tob. Induc. Dis.* 2003; 1(3):219–226. doi: 10.1186/1617-9625-1-3-219
10. Balmes J., Becklake M., Blanc P., Henneberger P., Kreiss K., Mapp C., Milton D., Schwartz D., Toren K., Viegi G., Environmental and Occupational Health Assembly, American Thoracic Society. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167(5):787–797. doi: 10.1164/rccm.167.5.787
11. Banner K.H., Igney F., Poll C. TRP channels: emerging targets for respiratory disease. *Pharmacol. Ther.* 2011; 130(3):371–384. doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.03.005
12. Barnes P.J., Cosio M.G. Characterization of T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS Med.* 2004; 1(1):e20. doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.03.005
13. Baxter M., Eltom S., Dekkak B., Yew-Booth L., Dubuis E.D., Maher S.A., Belvisi M.G., Birrell M.A. Role of transient receptor potential and pannexin channels in cigarette smoke-triggered ATP release in the lung. *Thorax* 2014; 69(12):1080–1089. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205467
14. Belvisi M.G., Birrell M.A. The emerging role of transient receptor potential channels in chronic lung disease. *Eur. Respir. J.* 2017; 50(2):1601357. doi: 10.1183/13993003.01357-2016
15. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M., Gillespie S., Burney P., Mannino D.M., Menezes A.M., Sullivan S.D., Lee T.A., Weiss K.B., Jensen R.L., Marks G.B., Gulsvik A., Nizankowska-Mogilnicka E., BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370(9589):741–750. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61377-4
16. Clapp P.W., Pawlak E.A., Lackey J.T., Keating J.E., Reeber S.L., Glish G.L., Jaspers I. Flavored e-cigarette liquids and cinnamaldehyde impair respiratory innate immune cell function. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2017; 313(2):L278–L292. doi: 10.1152/ajplung.00452.2016
17. Cosio M.G., Saetta M., Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360(23):2445–2454. doi: 10.1056/NEJMra0804752.
18. Du Q., Liao Q., Chen C., Yang X., Xie R., Xu J. The role of transient receptor potential vanilloid 1 in common diseases of the digestive tract and the cardiovascular and respiratory system. *Front. Physiol.* 2019; 10:1064. doi: 10.3389/fphys.2019.01064
19. Eisner M.D., Anthonisen N., Coultas D., Kuenzli N., Perez-Padilla R., Postma D., Romieu I., Silverman E.K.,

Balmes J.R., Committee on Nonsmoking COPD, Environmental and Occupational Health Assembly. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182(5):693–718. doi: 10.1164/rccm.200811-1757ST

20. Embgenbroich M., Burgdorf S. Current concepts of antigen cross-presentation. *Front. Immunol.* 2018; 9:1643. doi: 10.3389/fimmu.2018.01643

21. Fang L., Gao P., Bao H., Tang X., Wang B., Feng Y., Cong S., Juan J., Fan J., Lu K., Wang N., Hu Y., Wang L. Chronic obstructive pulmonary disease in China: a nationwide prevalence study. *Lancet. Respir. Med.* 2018; 6(6):421–430. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30103-6

22. Fleming J.S., Conway J., Bennett M.J., Tossici-Bolt L., Guy M., Blé F.X., McCrae C., Carlsson M., Bondesson E. Quantitative assessment of mucociliary clearance in smokers with mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis from planar radionuclide imaging using the change in penetration index. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2019; 32(4):175–188. doi: 10.1089/jamp.2017.1441

23. Foster W.M. Mucociliary transport and cough in humans. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2002; 15(3):277–282. doi: 10.1006/pupt.2002.0351

24. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392(10159):1736–1788. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7

25. Ghany M.F., Makhoul H.A., Gaber N. Downregulation of regulatory T cells in patients with chronic obstructive pulmonary disease: relation to disease severity. *Egypt. J. Chest Dis. Tuberc.* 2018; 67(4):351–355. doi: 10.4103/ejcdt.ejcdt\_63\_18

26. Golpe R., Suárez-Valor M., Martín-Robles I., Sanjuán-López P., Cano-Jiménez E., Castro-Añón O., Pérez de Llano L.A. Mortality in COPD patients according to clinical phenotypes. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13:1433–1439. doi: 10.2147/COPD.S159834

27. 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. doi: 10.1111/bph.12538

28. Grumelli S., Corry D.B., Song L.Z., Song L., Green L., Huh J., Hacken J., Espada R., Bag R., Lewis D.E., Kheradmand F. An immune basis for lung parenchymal destruction in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema. *PLoS Med.* 2004; 1(1):e8. doi: 10.1371/journal.pmed.0010008

29. Hamanaka K., Jian M.Y., Townsley M.I., King J.A., Liedtke W., Weber D.S., Eyal F.G., Clapp M.M., Parker J.C. TRPV4 channels augment macrophage activation and ventilator-induced lung injury. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2010; 299(3):L353–362. doi: 10.1152/ajplung.00315.2009

30. Hasday J.D., Bascom R., Costa J.J., Fitzgerald T., Dubin W. Bacterial endotoxin is an active component of cigarette smoke. *Chest* 1999; 115(3):829–835. doi: 10.1378/chest.115.3.829

31. Jubrail J., Kurian N., Niedergang F. Macrophage phagocytosis cracking the defect code in COPD. *Biomed. J.* 2017; 40(6):305–312. doi: 10.1016/j.bj.2017.09.004

32. Khalil M., Babes A., Lakra R., Försch S., Reeh P.W., Wirtz S., Becker C., Neurath M.F., Engel M.A. Transient receptor potential melastatin 8 ion channel in macrophages modulates colitis through a balance-shift in TNF- $\alpha$  and interleukin-10 production. *Mucosal Immunol.* 2016; 9(6):1500–1513. doi: 10.1038/mi.2016.16

33. Kim M.E., Na J.Y., Lee J.S. Anti-inflammatory effects of trans-cinnamaldehyde on lipopolysaccharide-stimulated macrophage activation via MAPKs pathway regulation. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2018; 40(3):219–224. doi: 10.1080/08923973.2018.1424902

34. Lamb J.G., Romero E.G., Lu Z., Marcus S.K., Peterson H.C., Veranth J.M., Deering-Rice C.E., Reilly C.A. Activation of human transient receptor potential melastatin-8 (TRPM8) by calcium-rich particulate materials and effects on human lung cells. *Mol. Pharmacol.* 2017; 92(6):653–664. doi: 10.1124/mol.117.109959

35. Li J., Kanju P., Patterson M., Chew W.L., Cho S.H., Gilmour I., Oliver T., Yasuda R., Ghio A., Simon S.A., Liedtke W. TRPV4-mediated calcium influx into human bronchial epithelia upon exposure to diesel exhaust particles. *Environ. Health Perspect.* 2011; 119(6):784–793. doi: 10.1289/ehp.1002807

36. Li M., Li Q., Yang G., Kolosov V.P., Perelman J.M., Zhou X.D. Cold temperature induces mucin hypersecretion from normal human bronchial epithelial cells in vitro through a transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8)-mediated mechanism. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2011; 128(3):626–634. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.032

37. 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. doi: 10.1016/j.jaci.2013.09.016

38. Mukhopadhyay I., Gomes P., Aranake S., Shetty M., Karnik P., Damle M., Kuruganti S., Thorat S., Khairatkar-Joshi N. Expression of functional TRPA1 receptor on human lung fibroblast and epithelial cells. *J. Recept. Signal. Transduct. Res.* 2011; 31(5):350–358. doi: 10.3109/10799893.2011.602413

39. Mukhopadhyay I., Kulkarni A., Khairatkar-Joshi N. Blocking TRPA1 in respiratory disorders: does it hold a promise? *Pharmaceuticals (Basel)* 2016; 9(4):E70. doi: 10.3390/ph9040070
40. Nassenstein C., Kwong K., Taylor-Clark T., Kollarik M., Macglashan D.M., Braun A., Undem B.J. Expression and function of the ion channel TRPA1 in vagal afferent nerves innervating mouse lungs. *J. Physiol.* 2008; 586(6):1595–1604. doi: 10.1113/jphysiol.2007.148379
41. Nie Y., Huang C., Zhong S., Wortley M.A., Luo Y., Luo W., Xie Y., Lai K., Zhong N. Cigarette smoke extract (CSE) induces transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) expression via activation of HIF1 $\alpha$  in A549 cells. *Free Radic. Biol. Med.* 2016; 99:498–507. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.07.028
42. Nilius B., Owsianik G. The transient receptor potential family of ion channels. *Genome Biol.* 2011; 12(3):218. doi: 10.1186/gb-2011-12-3-218
43. Ninomiya Y., Tanuma S.I., Tsukimoto M. Differences in the effects of four TRPV1 channel antagonists on lipopolysaccharide-induced cytokine production and COX-2 expression in murine macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017; 484(3):668–674. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.01.173
44. Paulin L.M., Diette G.B., Blanc P.D., Putcha N., Eisner M.D., Kanner R.E., Belli A.J., Christenson S., Tashkin D.P., Han M., Barr R.G., Hansel N.N., SPIROMICS Research Group. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191(5):557–565. doi: 10.1164/rccm.201408-1407OC
45. Polverino F., Seys L.J., Bracke K.R., Owen C.A. B cells in chronic obstructive pulmonary disease: moving to center stage. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2016; 311(4):L687–L695. doi: 10.1152/ajplung.00304.2016
46. Prasad P., Yanagihara A.A., Small-Howard A.L., Turner H., Stokes A.J. Secretogranin III directs secretory vesicle biogenesis in mast cells in a manner dependent upon interaction with chromogranin A. *J. Immunol.* 2008; 181(7):5024–5034. doi: 10.4049/jimmunol.181.7.5024
47. Rennard S.I., Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15%. *Lancet* 2006; 367(9518):1216–1219. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68516-4
48. Roh J.S., Sohn D.H. Damage-associated molecular patterns in inflammatory diseases. *Immune Netw.* 2018; 18(4):e27. doi: 10.4110/in.2018.18.e27.
49. Sabnis A.S., Reilly C.A., Veranth J.M., Yost G.S. Increased transcription of cytokine genes in human lung epithelial cells through activation of a TRPM8 variant by cold temperatures. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2008; 295(1):L194–200. doi: 10.1152/ajplung.00072.2008
50. Salvi S.S., Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374(9691):733–743. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61303-9
51. Scheraga R.G., Abraham S., Niese K.A., Southern B.D., Grove L.M., Hite R.D., McDonald C., Hamilton T.A., Olman M.A. TRPV4 mechanosensitive ion channel regulates lipopolysaccharide-stimulated macrophage phagocytosis. *J. Immunol.* 2016; 196(1):428–436. doi: 10.4049/jimmunol.1501688
52. Schirmer L., Lamprecht B., Vollmer W.M., Allison M.J., Studnicka M., Jensen R.L., Buist A.S. COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the burden of obstructive lung disease (BOLD) study. *Chest* 2007; 131(1):29–36. doi: 10.1378/chest.06-0365
53. Svartengren M., Falk R., Philipson K. Long-term clearance from small airways decreases with age. *Eur. Respir. J.* 2005; 26(4):609–615. doi: 10.1183/09031936.05.00002105
54. Tóth B.I., Benko S., Szöllosi A.G., Kovács L., Rajnavölgyi E., Biró T. Transient receptor potential vanilloid-1 signaling inhibits differentiation and activation of human dendritic cells. *FEBS Lett.* 2009; 583(10):1619–1624. doi: 10.1016/j.febslet.2009.04.031
55. Wang J., Yang G., Li M., Zhou X. Transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8)-based mechanisms underlie both the cold temperature-induced inflammatory reactions and the synergistic effect of cigarette smoke in human bronchial epithelial (16HBE) cells. *Front. Physiol.* 2019; 10:285. doi: 10.3389/fphys.2019.00285
56. 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. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.004
57. Xing H., Ling J.X., Chen M., Johnson R.D., Tominaga M., Wang C.Y., Gu J. TRPM8 mechanism of autonomic nerve response to cold in respiratory airway. *Mol. Pain* 2008; 4:22. doi: 10.1186/1744-8069-4-22
58. Xiong M., Wang J., Guo M., Zhou Q., Lu W. TRPM8 genetic variations associated with COPD risk in the Chinese Han population. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11:2563–2571. doi: 10.2147/COPD.S109026
59. Xu M., Zhang Y., Wang M., Zhang H., Chen Y., Adcock I.M., Chung K.F., Mo J., Zhang Y., Li F. TRPV1 and TRPA1 in lung inflammation and airway hyperresponsiveness induced by fine particulate matter (PM2.5). *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019; 2019:7450151. doi: 10.1155/2019/7450151
60. Yin P., Jiang C.Q., Cheng K.K., Lam T.H., Lam K.H., Miller M.R., Zhang W.S., Thomas G.N., Adab P. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet* 2007;



370(9589):751–757. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61378-6

61. Zhao J.F., Shyue S.K., Kou Y.R., Lu T.M., Lee T.S. Transient Receptor Potential Ankyrin 1 Channel Involved in Atherosclerosis and Macrophage-Foam Cell Formation. *Int. J. Biol. Sci.* 2016; 12(7):812–823. doi: 10.7150/ijbs.15229

62. Zhu G., ICGN Investigators, Gulsvik A., Bakke P., Ghatta S., Anderson W., Lomas D.A., Silverman E.K., Pillai S.G. Association of TRPV4 gene polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease. *Hum. Mol. Genet.* 2009; 18(11):2053–2062. doi: 10.1093/hmg/ddp111

---

**Информация об авторах:**

**Ивана Юрьевна Сугайло**, аспирант, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: ivanka\_888@mail.ru

**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

---

**Author information:**

**Ivana Yu. Sugaylo**, PhD Postgraduate student, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: ivanka\_888@mail.ru

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

---

Поступила 11.11.2019  
Принята к печати 9.12.2019

---

Received November 11, 2019  
Accepted December 9, 2019

---

Подписано к печати 16.12.2019. Дата выхода из печати 30.12.2019. Дата выхода в свет: 30.12.2019. Сверстано в ДНЦ ФПД, отпечатано в типографии ООО "Издательско-полиграфический комплекс ОДЕОН", г. Благовещенск, ул. Вокзальная, 75. Формат 60x84 1/8. Усл. печ. л. 15,1. Тираж 500 экз. Учредитель и издатель журнала Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания". Адрес издателя: 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. Телефон (факс) 77-28-00. Главный редактор академик РАН В.П. Колосов. Ответственный за выпуск д.м.н. А.Н. Одириев. Свободная цена.