

УДК (616.248+616.24-008.811.6-036.12)616-001.19:611-018.61).7(001.5)

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-104-114

МЕХАНИЧЕСКИЙ СТРЕСС КАК ФАКТОР РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ СИНДРОМОМ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Е.Ю.Афанасьева, Д.Е.Наумов

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

РЕЗЮМЕ. В настоящем обзоре обобщены и проанализированы результаты современных экспериментальных исследований, указывающих на участие механического стресса, как независимого ключевого фактора, в формировании ремоделирования дыхательных путей у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких, в частности бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Механизмы, модулирующие структурную перестройку респираторного тракта, рассмотрены на уровне эпителия, фибробластов и гладкомышечных клеток дыхательных путей. Уделено внимание возможным молекулярным механизмам, опосредующим воздействие механического стресса на дыхательные пути в условиях повышенного бронхиального сопротивления. Рассмотрено возможное участие в процессе ремоделирования каналов с транзитным рецепторным потенциалом (TRP), обладающих механорецепторными свойствами. Эти каналы широко экспрессированы в респираторном тракте и могут оказывать влияние на формирование структурных изменений бронхиальной стенки при БА и ХОБЛ под воздействием механических сил, приводящих к деформации тканей. На сегодняшний день отсутствуют эффективные средства фармакотерапии, предотвращающие ремоделирование дыхательных путей у больных БА и ХОБЛ, что делает изучение роли механорецепторов в этом патологическом процессе чрезвычайно актуальным.

Ключевые слова: резистивное дыхание, ремоделирование, механический стресс, бронхиальный эпителий, бронхиальная астма, ХОБЛ, каналы с транзитным рецепторным потенциалом, TRP.

MECHANICAL STRESS AS A FACTOR OF AIRWAY REMODELING IN CHRONIC RESPIRATORY DISEASES WITH BRONCHIAL OBSTRUCTION SYNDROME (REVIEW)

E.Yu.Afanas'eva, D.E.Naumov

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

SUMMARY. This review summarizes and analyzes the results of modern experimental studies indicating the involvement of mechanical stress as an independent key factor in the formation of airway remodeling in patients with chronic obstructive lung diseases, in particular asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The mechanisms modulating the structural changes of the respiratory tract are described at the level of the respiratory epithelium, fibroblasts, and smooth muscle cells. Attention is paid to possible molecular mechanisms mediating the effect of mechanical stress on the respiratory tract under conditions of increased bronchial resistance. Possible participation of transient receptor potential (TRP) channels with mechanoreceptor properties in the process of remodeling is reviewed. These channels are widely expressed in the respiratory tract and can affect the formation of structural changes in the bronchial wall in asthma and COPD under the influence of mechanical forces leading to tissue deformation. To date, there are no effective pharmacotherapy

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 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:

Афанасьева Е.Ю., Наумов Д.Е. Механический стресс как фактор ремоделирования дыхательных путей при хронических респираторных заболеваниях, сопровождающихся синдромом бронхиальной обструкции (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып. 75. С. 104-114. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-104-114

For citation:

Afanaseva E.Yu., Naumov D.E. Mechanical stress as a factor of airway remodeling in chronic respiratory diseases with bronchial obstruction syndrome (review). *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (75):104-114 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-104-114

agents that may prevent airway remodeling in patients with asthma and COPD, what makes the study of the role of the mechanoreceptors in this pathological process extremely relevant.

Key words: resistive breathing, remodeling, mechanical stress, bronchial epithelium, asthma, COPD, transient receptor potential channels, TRP.

Высокая распространенность бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) представляет серьезную клиническую и социальную проблему. Кроме того, распространенность этих заболеваний увеличивается со временем, возможно, из-за улучшения диагностических возможностей и фенотипирования БА и ХОБЛ [1]. Приблизительно 14% детей и 8,6% взрослых в возрасте от 18 до 45 лет во всем мире страдают БА. Оценки, полученные в ходе глобальных аналитических исследований, свидетельствуют о том, что БА затрагивает 235-334 млн человек [2]. Мировая распространенность ХОБЛ варьирует от 8,4 до 15% (около 384 млн человек) и продолжается увеличиваться [3]. Несмотря на доступность фармакологических подходов к терапии, которые изложены в национальных и международных рекомендациях, наблюдается рост инвалидизации и смертности от БА и ХОБЛ [1]. Отчасти это связано с возникающим процессом ремоделирования в дыхательных путях, которое является отличительной чертой патофизиологии данных заболеваний, и приводит к прогрессирующему снижению вентиляционной функции легких [4, 5].

В настоящее время в большинстве работ термин «ремоделирование дыхательных путей» имеет довольно широкое определение. Так, под ремоделированием подразумевают любое изменение состава, распределения, толщины, массы, объема и/или количества структурных компонентов в стенке дыхательных путей при респираторной патологии, не характерное для дыхательных путей здоровых людей [6, 7]. В литературе хорошо задокументированы возникающие структурные изменения в процессе ремоделирования для различных тканей бронхиальной стенки у пациентов с БА. К примеру, в эпителиальном слое – это гиперплазия бокаловидных клеток, утолщение базальной мембраны, в перибронхиальной интерстициальной ткани – субэпителиальный фиброз, в гладкой мускулатуре – гиперплазия и/или гипертрофия, в нервной ткани – рост нейритов, в бронхиальной сосудистой сети – дисфункция барьерной функции эндотелия, ангиогенез [6]. При ХОБЛ структурная реорганизация дыхательных путей заметно отличаются по сравнению с БА. При этом ремоделирование является общепризнанной особенностью ХОБЛ, а его величина напрямую зависит от степени тяжести заболевания. Патологические изменения, наблюдающиеся в легких у пациентов с ХОБЛ, характеризуются возрастанием плотности кровеносных сосудов, увеличением подслизистых и слизистых желез, гиперсекрецией слизи, метаплазией эпителиальных клеток, деструкцией терминальных и респираторных бронхиол, разрушением стенок альвеол, а также нейтрофильным воспале-

нием и инфильтрацией CD8+ Т-лимфоцитами. В свою очередь, толщина стенки дыхательных путей у пациентов с ХОБЛ связана с тяжестью течения заболевания, и утолщение прогрессирует за счет гиперплазии либо гипертрофии каждого из её структурных элементов (эпителий, собственная пластинка, гладкие мышцы и адвентиция) [8, 9]. Несмотря на накопленные данные, указывающие на то, что ремоделирование дыхательных путей является причиной прогрессирующего снижения функции легких при обструктивных заболеваниях, эффективные методы лечения, направленные на коррекцию данного патофизиологического процесса, по-прежнему отсутствуют [6].

На протяжении более 15 лет в экспериментальных и клинических исследованиях, проведенных на людях и животных, изучается эффект механического стресса, возникающего на фоне постоянной или проходящей обструкции бронхов, как основного причинного фактора в развитии ремоделирования дыхательных путей [10–17]. Если ранее считалось, что ремоделирование является следствием наличия персистирующего воспаления в респираторном тракте, то в настоящее время в научной литературе имеются убедительные данные, позволяющие полагать, что процесс ремоделирования дыхательных путей у больных хроническими заболеваниями дыхательной системы, сопровождающимися увеличением инспираторного и/или экспираторного бронхиального сопротивления, может быть инициирован механическим стимулом [12, 13]. Вопреки сложившемуся представлению, исследователями было показано, что механический стресс, создаваемый во время дыхания в условиях сопротивления воздушному потоку, напрямую воздействует на эпителиальные и гладкомышечные клетки респираторного тракта, вызывая их деформацию и запуская каскад биохимических реакций с высвобождением цитокинов. Такой механический стимул может обособленно формировать профибротическую среду и являться важным звеном в формировании ремоделирования у больных БА и ХОБЛ [6, 13, 18]. Сила сокращения гладкомышечных клеток во время бронхоспазма является достаточной, чтобы провоцировать структурную реорганизацию респираторного тракта с помощью процессов, не зависящих от воспалительного звена. Таким образом, клетки дыхательных путей могут быть не просто вторичными эффекторными клетками, реагирующими на уже имеющийся воспалительный процесс, а, напротив, являться независимым патогенетическим звеном в формировании хронического бронхообструктивного заболевания. Этот факт демонстрирует высокую актуальность дальнейшего изучения данной проблемы [6, 12, 19].

Роль бронхиального эпителия в процессе ремоделирования

При изучении потенциальных патологических механизмов, лежащих в основе ремоделирования, особую роль отводят респираторному эпителию. На сегодняшний день, очевидно, что эпителий, который находится в прямом контакте с вдыхаемым воздухом, представляет собой нечто большее, чем просто пассивный физический барьер. Эпителий, выстилающий дыхательные пути, выполняет роль поддержания гомеостаза легких и модулирует воспаление дыхательных путей, продуцируя как про-, так и противовоспалительные цитокины, влияя на миграцию лейкоцитов в подслизистой дыхательных путей и их просвете, пролиферацию миофиibroбластов и активность гладкомышечных клеток [6]. Эпителиальные клетки дыхательных путей способны растягиваться и расслабляться во время нормального дыхательного цикла, но они так же чрезвычайно чувствительны к воздействию механических стимулов [13, 19]. В условиях обструктивной патологии легких механическое воздействие на респираторный эпителий чаще вызвано бронхоспазмом. Как известно, при этом происходит деформация стенки дыхательных путей в виде «розетки», создающая поля напряжений. В экспериментах *in vitro* было показано, что респираторный эпителий, подвергающийся такому механическому воздействию, увеличивает экспрессию генов, ассоциированных с ремоделированием дыхательных путей у больных БА и ХОБЛ, в частности эндотелина-1, эндотелина-2, TGF β 1, TGF β 2, FGF2 [11, 13, 19, 20].

Роль фибробластов, гладкомышечной и поперечно-полосатой мускулатуры в формировании ремоделирования

Потенциальная роль гладкомышечных клеток дыхательных путей в патогенезе ремоделирования была неоднократно рассмотрена многими исследователями. Известно, что при БА и ХОБЛ происходит увеличение массы гладкой мускулатуры дыхательных путей, за счет либо увеличения числа клеток (гиперплазия), либо увеличения объема клеток (гипертрофия) или комбинации того и другого, а так же дополнительной миграции миофиibroбластов в бронхиальную стенку [6]. В настоящее время относительно мало известно о поведении фибробластов легких и гладкомышечных клеток при сжимающей нагрузке. В экспериментальных моделях культивируемые фибробласты и клетки гладкой мускулатуры подвергались растягивающему напряжению, что приводило к увеличению пролиферации и фибробластов и миоцитов, возрастанию продукции белка за счет увеличения доли сократительных белков, таких как миозин, киназа легкой цепи миозина и десмин, по сравнению с контрольными клетками, которые не подвергались механическому воздействию. Хотя эти результаты и демонстрируют чувствительность гладкомышечных клеток и фибробластов к деформации,

влияние бронхоспазма на физиологию данных клеток гораздо сложнее моделировать и интерпретировать [11, 13]. Тем не менее, исследователи делают попытки изучения каскада механомолекулярных связей, который запускается при воздействии сжимающей нагрузки на эпителиальные и гладкомышечные клетки [19]. O.Kilic et al. [21] в своих исследованиях показали, что механический стимул, имитирующий бронхоспастическую стимуляцию на микрофизиологической модели дыхательных путей, вызывает заметное сокращение и замедленное расслабление гладких мышц, что опосредовано дискордантной экспрессией генов циклооксигеназы в эпителиальных клетках и регулируется механосенсором и ко-активатором транскрипции YAP1.

Известно, что дыхание с добавочным инспираторным сопротивлением требует усиленных мышечных сокращений. Поэтому, поперечно-полосатая мускулатура, принимающая участие в дыхании, как и гладкая, подвергается высокому механическому напряжению. Во время резистивного дыхания увеличивается нагрузка на дыхательные мышцы, в это время они усиленно сокращаются, что приводит к большому отрицательному внутригрудному давлению во время вдоха. В совокупности это вызывает механическую деформацию диафрагмы [15, 22, 23]. Есть данные, что при таком воздействии происходит механохимическая реакция, результатом которой является внутриклеточная активация окислительного стресса и экспрессия IL4, IL6, IL10, IL1 β , IFN γ , TNF α . При этом продукция IL6 и IL1 β увеличивалась в наибольшей степени [17, 24].

Биохимические маркеры ремоделирования

Основываясь на ранее проведенных исследованиях можно предположить, что некоторые матриксные металлопротеиназы (ММР), особенно ММР9, также могут участвовать в ремоделировании дыхательных путей [25, 26]. ММР составляют большое семейство Zn²⁺-зависимых эндопротеиназ. До настоящего времени было идентифицировано, по меньшей мере, 25 различных членов семейства ММР. Продуцируется ММР9 в основном макрофагами и нейтрофилами, а также эпителиальными клетками, тучными клетками, фибробластами и гладкими миоцитами. Из-за своей широкой субстратной специфичности, помимо расщепления компонентов внеклеточного матрикса, ММР9 может также модулировать активность различных биологических факторов, включая другие протеиназы (например, ММР13), их ингибиторы (α 1-антитрипсин) или цитокины [25]. Кроме того, есть данные, что уровень активности ММР9, полученной из образцов бронхоальвеолярного лаважа пациентов с ХОБЛ, зависел от степени бронхиальной обструкции, увеличивался с нарастанием степени тяжести заболевания. Активность ММР9 также имела отрицательную корреляцию с ОФВ₁ [27].

В экспериментальной модели *in vitro* на культуре эпителиальных клеток бронхов человека механический стресс индуцировал экспрессию MMP9. Циклическое механическое напряжение клеток гладких мышц дыхательных путей также приводило к увеличению экспрессии MMP-1, -2 и -3 [14, 28]. В исследованиях D.Toumpanakis et al. [22], проведенных на трахеостомизированных крысах, которые дышали с добавочным инспираторным сопротивлением 3 и 6 часов, проводили забор и анализ бронхоальвеолярного лаважа после теста с резистивным дыханием. Через 6 часов в образцах отмечалось достоверное увеличение киназы MAPK p38, TNF α и MIP2 α , количества макрофагов и нейтрофилов, а введение SB203580 (ингибитор MAPK p38) блокировало эффекты инспираторного резистивного дыхания [22, 28]. Однако основные выводы данных исследований заключаются в том, что в здоровом легком крысы добавочное сопротивление на вдохе увеличивает проницаемость альвеолярно-капиллярной мембраны, нарушает механику дыхательной системы, сдвигая кривую давление-объем вправо и вниз (то есть делает легкое менее растяжимым). Это приводит к активации матриксных металлопротеиназ (MMP9 и MMP12) в ткани легких и их острому повреждению (разрушению альвеол, потере функциональной способности, снижению эластичности и эмфиземе), и, как следствие, дыхательной недостаточности [14, 15]. С учетом этого можно предположить, что при тяжелых обострениях ХОБЛ на фоне бронхоспазма и прогрессирующего нарушения бронхиальной проходимости может наблюдаться схожая тенденция повреждения ткани легких, способствующего развитию гипоксической дыхательной недостаточности в результате воздействия большого отрицательного внутригрудного давления после сильных сокращений инспираторных мышц [15]. К тому же, параллельно с возникающим бронхоспазмом, обострение ХОБЛ или БА уже само по себе вызывает переменное сужение дыхательных путей, увеличивая механическое сдавление клеток дыхательных путей в разы за счет воспаления, отека слизистой бронхов, гиперсекреции слизи, гиперплазии бокаловидных клеток, запуская продукцию провоспалительных цитокинов [29, 30].

Возможная роль TRP-каналов в эффектах механического стресса

Как уже было сказано, в организме человека имеется множество эффекторных клеток, в том числе и в дыхательных путях, которые подвергаются эндо- или экзогенному механическому воздействию, что сопровождается активацией ряда сигнальных путей. Эти пути трансформируют механическое воздействие в биологические сигналы. Члены семейства каналов с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP) широко распространены в мембранах клеток и органелл и являются важным звеном в этом процессе. По этой причине изучение роли TRP каналов с точки зрения их

механочувствительности в контексте патогенеза БА и ХОБЛ весьма актуально.

На сегодняшний день механорецепторные свойства были обнаружены у многих TRP каналов, среди которых: TRPC1, TRPC3, TRPC5, TRPC6, TRPM3, TRPM4, TRPV1, TRPV2, TRPV4 и TRPA1 [40–46]. Несмотря на это, работы, рассматривающие роль механочувствительных TRP в формировании различных эффектов механического стресса, немногочисленны.

Канал TRPC1 – единственный, для которого к настоящему времени проведены эксперименты, оценивающие потенциальное участие в ремоделировании дыхательных путей при действии механической стимуляции. Установлено, что циклическая деформация растяжения приводит к увеличению экспрессии TRPC1, IL13 и MMP9 в эпителиоидных клетках 16HBE. Нокдаун TRPC1 либо его блокада специфическим антагонистом заметно ослабляли наблюдаемые эффекты. При этом экспрессия IL13 и MMP9 была индуцирована вторично, за счет увеличения концентрации внутриклеточного Ca²⁺, которая, в свою очередь, была следствием активации TRPC1 [31]. В другом исследовании подавление экспрессии TRPC1 у сенсibilизированных альбумином лабораторных животных уменьшало развитие признаков ремоделирования, включая снижение толщины бронхиальной стенки, гипертрофию и гиперплазию гладкой мускулатуры бронхов, а также снижение депозиции внеклеточного матрикса и степени воспалительной инфильтрации. Как и в эксперименте *in vitro* угнеталась экспрессия IL13, MMP9 и TGF β 1 [47].

Другой канал – TRPC3, экспрессированный в гладкомышечных клетках, опосредовал увеличение их пролиферативной активности под действием липополисахаридов, при этом блокада или нокдаун TRPC3 подавляли пролиферацию клеток [48]. Позже, аналогичный эффект наблюдали на модели БА у лабораторных животных [37].

TRPC5 является полимодальным каналом и был идентифицирован как Ca²⁺-проницаемый механочувствительный ионный канал, экспрессируемый сенсорными нейронами. Проведенные исследования показали, что TRPC5, стабильно экспрессируемый на клеточной линии HEK293, способен активироваться в гипотонических условиях при снижении осмотического давления до 240 мОсм, что сопровождалось увеличением концентрации внутриклеточных ионов кальция. Подобная реакция зависела от целостности кортикальной сети актиновых филаментов и не отмечалась в условиях отсутствия экспрессии TRPC5 [35]. Известно, что TRPC5, расположенные на эндотелиальных клетках, по-видимому, могут принимать участие в стимуляции ангиогенеза [49].

Эффекты активации TRPC6 могут сопровождаться развитием интерстициального фиброза с участием фактора транскрипции NFAT [50], а также способствовать пролиферации гладкомышечных клеток при действии

никотина, что имеет большое значение в патогенезе ХОБЛ [51].

Каналы ваниллоидного подсемейства также могут являться посредниками в процессах ремоделирования. Так, в модели БА у мышей блокада TRPV1 приводила к снижению гиперплазии бокаловидных клеток, уменьшению экспрессии альфа-гладкомышечного актина и депозиции коллагена [52]. Кроме того, активность TRPV1, экспрессированных на гладкомышечных клетках, способна угнетать их апоптоз и стимулировать пролиферацию [53].

Канал TRPV2 необходим для продукции такого важно фактора ремоделирования, как TGFβ1, а также образования альфа-гладкомышечного актина миофибробластами. Специфическая блокада TRPV2 ингибировала секрецию TGFβ1 кератиноцитами и дифференцировку фибробластов [54].

Наконец, для канала TRPV4 был накоплен наибольший массив данных, указывающий на его важную роль в формировании фибротических процессов в различных органах и тканях [55]. В частности, экспрессия TRPV4 увеличивается при идиопатическом легочном фиброзе, а мыши, нокаутные по гену *TRPV4*, были защищены от фиброза легких, индуцированного блеомицином. У данных мышей в меньшей степени отмечались отложение коллагена и дифференцировка миофибробластов, что было обусловлено снижением активности TGFβ1 [56].

Информация об участии в процессах ремоделирования каналов TRPM3 и TRPM4 в настоящее время отсутствует, а для TRPA1 достаточно скудная. Существующие работы свидетельствуют о преимущественной роли данного катионного канала в дифференцировке и пролиферации фибробластов и сопряженности его активности с TGFβ1-сигналингом. Было установлено, что нокаут TRPA1 в фибробластах роговицы сопровождается снижением экспрессии TGFβ1, IL6 и альфа-гладкомышечного актина – маркера миофибробластов [57]. Поэтому, вероятно, что TRPA1 может опосредовать индуцированный механическим раздражением фиброз стенок дыхательных

путей.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что эффекты механического стресса на дыхательные пути реализуются на различных уровнях, и всегда сопровождаются структурной трансформацией тканей респираторного тракта, с вовлечением в патологический процесс целого ряда транскрипционных факторов и цитокинов. При этом важную роль в сигнальной трансдукции механического стимула внутрь клетки, вероятно, играют механочувствительные TRP каналы, экспрессированные на респираторном эпителии, гладкомышечных клетках и фибробластах. Также важно, что для большинства механорецепторов TRP была продемонстрирована та или иная роль в различных аспектах ремоделирования тканей. Учитывая сказанное, предметом будущих исследований должны стать уточнение и верификация сигнальных событий, ассоциированных с ремоделированием дыхательных путей, и возникающих при активации TRP каналов механическим стимулом *in vitro* и *in vivo*. Особенно актуальными остаются исследования, выполненные в условиях реальной клинической патологии, поскольку модельная патология на основе клеточных культур и у лабораторных животных, несмотря на контролируемость условий, часто не учитывает особенностей течения соответствующих патологических процессов у людей.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Источники финансирования

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект №18-75-10028).

Funding Sources

The study was supported by Russian Science Foundation (project No.18-75-10028).

ЛИТЕРАТУРА

1. Carr T.F., Bleecker E. Asthma heterogeneity and severity // World Allergy Organ. J. 2016. Vol.9, №1. P.41. doi: 10.1186/s40413-016-0131-2
2. Rehman A., Amin F., Sadeeqa S. Prevalence of asthma and its management: A review // J. Pak. Med. Assoc. 2018. Vol.68, №12. P.1823–1827
3. Adeloye D., Chua S., Lee C., Basquill C., Papana A., Theodoratou E., Nair H., Gasevic D., Sridhar D., Campbell H., Chan K.Y., Sheikh A., Rudan I. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis // J. Glob. Health. 2015. Vol.5, №2. P.020415. doi: 10.7189/jogh.05-020415
4. Papi A., Brightling C., Pedersen S.E., Reddel H.K. Asthma // Lancet. 2018. Vol.391. P.783–800. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33311-1
5. Russell R.J., Brightling C. Pathogenesis of asthma: implications for precision medicine // Clin. Sci. (Lond). 2017. Vol.131, №14. P.1723–1735. doi: 10.1042/CS20160253
6. Fehrenbach H., Wagner C., Wegmann M. Airway remodeling in asthma: what really matters // Cell Tissue Res. 2017. Vol.367, №3. P.551–569. doi: 10.1007/s00441-016-2566-8
7. Boulet L.P. Airway remodeling in asthma: update on mechanisms and therapeutic approaches // Curr. Opin. Pulm.

Med. 2018. Vol.24, №1. P.56–62. doi: 10.1097/MCP.0000000000000441

8. Hartley R.A., Barker B.L., Newby C., Pakkal M., Baldi S., Kajekar R., Kay R., Laurencin M., Marshall R., Sousa A.R., Parmar H., Siddiqui S., Gupta S., Brightling C.E. Relationship between lung function and quantitative computed tomographic parameters of airway remodeling, air trapping, and emphysema in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: A single-center study // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016. Vol.137, №5. P.1413–1422. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.001

9. Jones R.L., Noble P.B., Elliot J.G., James A.L. Airway remodelling in COPD: It's not asthma! // *Respirology.* 2016. Vol.21, №8. P.1347–1356. doi: 10.1111/resp.12841

10. O'Halloran K.D. Blood flow to limb muscles during submaximal dynamic exercise with resistive breathing: Use it or lose it? // *Exp. Physiol.* 2019. Vol.104, №2. P.165–167. doi: 10.1113/EP087483

11. Tschumperlin D.J., Drazen J.M. Mechanical stimuli to airway remodeling // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol.164, Suppl.2. P.90–94. doi: 10.1164/ajrccm.164.supplement_2.2106060

12. Gosens R., Grainge C.. Bronchoconstriction and airway biology: potential impact and therapeutic opportunities // *Chest.* 2015. Vol.147, №3. P.798–803. doi: 10.1378/chest.14-1142.

13. Santus P., Pecchiari M., Tursi F., Valenti V., Saad M., Radovanovic D. The Airways' Mechanical Stress in Lung Disease: Implications for COPD Pathophysiology and Treatment Evaluation // *Can. Respir. J.* 2019. 2019:P.1–8. doi: 10.1155/2019/3546056

14. Toumpanakis D., Noussia O., Sigala I., Litsiou E., Loverdos K., Zacharatos P., Karavana V., Michailidou T., Magkou C., Zhou Z., Theocharis S., Vassilakopoulos T. Inspiratory resistive breathing induces MMP-9 and MMP-12 expression in the lung // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2015. Vol.308, №7. P.683–692. doi: 10.1152/ajplung.00133.2014

15. Vassilakopoulos T., Toumpanakis D. Can resistive breathing injure the lung? Implications for COPD exacerbations // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016. Vol.11, P.2377–2384. doi: 10.2147/COPD.S113877

16. Toumpanakis D., Kastis G.A., Zacharatos P., Sigala I., Michailidou T., Kouvela M., Glynos C., Divangahi M., Roussos C., Theocharis S.E., Vassilakopoulos T. Inspiratory resistive breathing induces acute lung injury // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010. Vol.182. P.1129–1136. doi: 10.1164/rccm.201001-0116OC

17. Vassilakopoulos T., Divangahi M., Rallis G., Kishta O., Petrof B., Comtois A., Hussain S.N. Differential cytokine gene expression in the diaphragm in response to strenuous resistive breathing // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004. Vol.170. P.154–161. doi: 10.1164/rccm.200308-1071OC

18. Grainge C.L., Lau L.C., Ward J.A., Dulay V., Lahiff G., Wilson S., Holgate S., Davies D.E., Howarth P.H. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol.364, №21. P.2006–2015. doi: 10.1056/NEJMoa1014350

19. Lan B., Mitchel J.A., O'Sullivan M.J., Park C.Y., Kim J.H., Cole W.C., Butler J.P., Park J.A. Airway epithelial compression promotes airway smooth muscle proliferation and contraction // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2018. Vol.315, №5. P.645–652. doi: 10.1152/ajplung.00261.2018

20. Yu Q., Li M. Effects of Mechanical Stretch on Expression of Airway Remodeling Associated Factors in Human Bronchial Epithelioid Cells // *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi.* 2016. Vol.33, №5. P.923–930. doi: 10.13287/j.1001-9332.201805.005

21. Kilic O., Yoon A., Shah S.R., Yong H.M., Ruiz-Valls A., Chang H., Panettieri R.A.Jr., Liggett S.B., Quiñones-Hinojosa A., An S.S., Levchenko A. A microphysiological model of the bronchial airways reveals the interplay of mechanical and biochemical signals in bronchospasm // *Nat. Biomed. Eng.* 2019. Vol.7. P.532–544. doi: 10.1038/s41551-019-0366-7

22. Toumpanakis D., Vassilakopoulou V., Mizi E., Chatzianastasiou A., Loverdos K., Vraila I., Perlikos F., Tsoukalas D., Giannakopoulou C.E., Sotiriou A., Dettoraki M., Karavana V., Vassilakopoulos T. p38 Inhibition Ameliorates Inspiratory Resistive Breathing-Induced Pulmonary Inflammation // *Inflammation.* 2018. Vol.41, №5. P.1873–1887. doi: 10.1007/s10753-018-0831-6

23. Zuo L., Hallman A.H., Yousif M.K., Chien M.T. Oxidative stress, respiratory muscle dysfunction, and potential therapeutics in chronic obstructive pulmonary disease // *Front Biol. (Beijing).* 2012. Vol.7. P.506–513. doi:10.1007/s11515-012-1251-x

24. Loverdos K., Toumpanakis D., Litsiou E., Karavana V., Glynos C., Magkou C., Theocharis S., Vassilakopoulos T. The differential effects of inspiratory, expiratory, and combined resistive breathing on healthy lung // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016. Vol.11, P.1623–1638. doi: 10.2147/COPD.S106337

25. Grzela K., Litwiniuk M., Zagorska W., Grzela T. Airway Remodeling in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma: the Role of Matrix Metalloproteinase-9 // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz).* 2016. Vol.64, №1. P.47–55. doi: 10.1007/s00005-015-0345-y

26. Liu X.J., Bao H.R., Zeng X.L., Wei J.M.. Effects of resveratrol and genistein on nuclear factor κ B, tumor necrosis factor α and matrix metalloproteinase 9 in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Mol. Med. Rep.* 2016. Vol.13, №5. P.4266–4272. doi: 10.3892/mmr.2016.5057

27. Górka K., Soja J., Jakiela B., Plutecka H., Gross-Sondej I., Ćmiel A., Mikrut S., Łoboda P., Andrychiewicz A., Jurek P., Śladek K. Relationship between the thickness of bronchial wall layers, emphysema score, and markers of remodeling in bronchoalveolar lavage fluid in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2016. Vol.126, №6. P.402–410. doi: 10.20452/pamw.3461
28. Kuwabara Y., Kobayashi T., D'Alessandro-Gabazza C.N., Toda M., Yasuma T., Nishihama K., Takeshita A., Fujimoto H., Nagao M., Fujisawa T., Gabazza E.C. Role of Matrix Metalloproteinase-2 in Eosinophil-Mediated Airway Remodeling // *Front. Immunol.* 2018. Vol.9. P.2163. doi: 10.3389/fimmu.2018.02163
29. Hogg J.C., Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease // *Annu. Rev. Pathol.* 2009. Vol.4. P.435–459. doi: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092145
30. Barnes P.J., Burney P.G., Silverman E.K., Celli B.R., Vestbo J., Wedzicha J.A., Wouters E.F. Chronic obstructive pulmonary disease // *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2015. Vol.1. P.15076. doi: 10.1038/nrdp.2015.76
31. Yu Q., Li M. Effects of transient receptor potential canonical 1 (TRPC1) on the mechanical stretch-induced expression of airway remodeling-associated factors in human bronchial epithelioid cells // *J. Biomech.* 2017. Vol.51. P.89–96. doi: 10.1016/j.jbiomech.2016.12.002
32. Garrison S.R., Dietrich A., Stucky C.L. TRPC1 contributes to light-touch sensation and mechanical responses in low-threshold cutaneous sensory neurons // *J. Neurophysiol.* 2012. Vol.107, №3. P.913–922. doi: 10.1152/jn.00658.2011
33. Huang Y.W., Chang S.J., Harn H.I., Huang H.T., Lin H.H., Shen M.R., Tang M.J., Chiu W.T. Mechanosensitive store-operated calcium entry regulates the formation of cell polarity // *J. Cell. Physiol.* 2015. Vol.230, №9. P.2086–2097. doi: 10.1002/jcp.24936
34. Pu Q., Zhao Y., Sun Y., Huang T., Lin P., Zhou C., Qin S., Singh B.B., Wu M. TRPC1 intensifies house dust mite-induced airway remodeling by facilitating epithelial-to-mesenchymal transition and STAT3/NF-κB signaling // *FASEB J.* 2019. Vol.33, №1. P.1074–1085. doi: 10.1096/fj.201801085R
35. Shen B., Wong C.O., Lau O.C., Woo T., Bai S., Huang Y., Yao X. Plasma membrane mechanical stress activates TRPC5 channels // *PLoS One.* 2015. Vol.10, №4. P.e0122227. doi: 10.1371/journal.pone.0122227
36. Welsh D.G., Morielli A.D., Nelson M.T., Brayden J.E. Transient receptor potential channels regulate myogenic tone of resistance arteries // *Circ. Res.* 2002. Vol.90, №3. P.248–250. doi: 10.1161/hh0302.105662
37. Xu B.M., Zhang J.H., Wang J.L., Xiao J.H. TRPC3 overexpression and intervention in airway smooth muscle of ovalbumin-induced hyperresponsiveness and remodeling // *Cell. Biol. Int.* 2018. Vol.42, №8. P.1021–1029. doi: 10.1002/cbin.10970
38. Meng Q., Fang P., Hu Z., Ling Y., Liu H. Mechanotransduction of trigeminal ganglion neurons innervating inner walls of rat anterior eye chambers // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2015. Vol.309, №1. P.1–10. doi: 10.1152/ajpcell.00028.2015.
39. Alonso-Carbajo L., Alpizar Y.A., Startek J.B., López-López J.R., Pérez-García M.T., Talavera K. Activation of the cation channel TRPM3 in perivascular nerves induces vasodilation of resistance arteries // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2019. Vol.129. P.219–230. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.03.003
40. Sexton J.E., Desmonds T., Quick K., Taylor R., Abramowitz J., Forge A., Kros C.J., Birnbaumer L., Wood J.N. The contribution of TRPC1, TRPC3, TRPC5 and TRPC6 to touch and hearing // *Neurosci. Lett.* 2016. №610. P.36–42. doi: 10.1016/j.neulet.2015.10.052
41. Son A.R., Yang Y.M., Hong J.H., Lee S.I., Shibukawa Y., Shin D.M. Odontoblast TRP channels and thermo/mechanical transmission // *J. Dent. Res.* 2009. Vol.88, №11. P.1014–1019. doi: 10.1177/0022034509343413.
42. Earley S., Waldron B.J., Brayden J.E. Critical role for transient receptor potential channel TRPM4 in myogenic constriction of cerebral arteries // *Circ. Res.* 2004. Vol.95, №9. P.922–929.
43. Feng N.H., Lee H.H., Shiang J.C., Ma M.C. Transient receptor potential vanilloid type 1 channels act as mechanoreceptors and cause substance P release and sensory activation in rat kidneys // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2008. Vol.294, №2. P.F316–325.
44. Mihara H., Suzuki N., Yamawaki H., Tominaga M., Sugiyama T. TRPV2 ion channels expressed in inhibitory motor neurons of gastric myenteric plexus contribute to gastric adaptive relaxation and gastric emptying in mice // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2013. Vol.304, №3. P.G235–240. doi: 10.1152/ajpgi.00256.2012
45. Liedtke W., Tobin D.M., Bargmann C.I., Friedman J.M. Mammalian TRPV4 (VR-OAC) directs behavioral responses to osmotic and mechanical stimuli in *Caenorhabditis elegans* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. Vol.100, Suppl.2. P.14531–14536
46. Kwan K.Y., Allchorne A.J., Vollrath M.A., Christensen A.P., Zhang D.S., Woolf C.J., Corey D.P. TRPA1 contributes to cold, mechanical, and chemical nociception but is not essential for hair-cell transduction // *Neuron.* 2006. Vol.50, №2. P.277–289.
47. Li N., He Y., Yang G., Yu Q., Li M. Role of TRPC1 channels in pressure-mediated activation of airway remodeling // *Respir. Res.* 2019. Vol.20, №1. P.91. doi: 10.1186/s12931-019-1050-x
48. Chen X.X., Zhang J.H., Pan B.H., Ren H.L., Feng X.L., Wang J.L., Xiao J.H. TRPC3-mediated Ca(2+) entry con-

tributes to mouse airway smooth muscle cell proliferation induced by lipopolysaccharide // *Cell. Calcium*. 2016. Vol.60, №4. P.273–281. doi: 10.1016/j.ceca.2016.06.005

49. Zhu Y., Gao M., Zhou T., Xie M., Mao A., Feng L., Yao X., Wong W.T., Ma X. The TRPC5 channel regulates angiogenesis and promotes recovery from ischemic injury in mice // *J. Biol. Chem.* 2019. Vol.294, №1. P.28–37. doi: 10.1074/jbc.RA118.005392

50. Lin B.L., Matera D., Doerner J.F., Zheng N., Del Camino D., Mishra S., Bian H., Zeveleva S., Zhen X., Blair N.T., Chong J.A., Hessler D.P., Bedja D., Zhu G., Muller G.K., Ranek M.J., Pantages L., McFarland M., Netherton M.R., Berry A., Wong D., Rast G., Qian H.S., Weldon S.M., Kuo J.J., Sauer A., Sarko C., Moran M.M., Kass D.A., Pullen S.S. In vivo selective inhibition of TRPC6 by antagonist BI 749327 ameliorates fibrosis and dysfunction in cardiac and renal disease // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2019. Vol.116, №20. P.10156–10161. doi: 10.1073/pnas.1815354116

51. Hong W., Peng G., Hao B., Liao B., Zhao Z., Zhou Y., Peng F., Ye X., Huang L., Zheng M., Pu J., Liang C., Yi E., Peng H., Li B., Ran P. Nicotine-Induced Airway Smooth Muscle Cell Proliferation Involves TRPC6-Dependent Calcium Influx Via $\alpha 7$ nAChR // *Cell. Physiol. Biochem*. 2017. Vol.43, №3. P.986–1002. doi: 10.1159/000481651

52. Choi J.Y., Lee H.Y., Hur J., Kim K.H., Kang J.Y., Rhee C.K., Lee S.Y. TRPV1 Blocking Alleviates Airway Inflammation and Remodeling in a Chronic Asthma Murine Model // *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2018. Vol.10, №3. P.216–224. doi: 10.4168/aair.2018.10.3.216

53. Zhao L., Zhang X., Kuang H., Wu J., Guo Y., Ma L. Effect of TRPV1 channel on the proliferation and apoptosis in asthmatic rat airway smooth muscle cells // *Exp. Lung Res.* 2013. Vol.39, №7. P.283–294. doi: 10.3109/01902148.2013.813610

54. Ishii T., Uchida K., Hata S., Hatta M., Kita T., Miyake Y., Okamura K., Tamaoki S., Ishikawa H., Yamazaki J. TRPV2 channel inhibitors attenuate fibroblast differentiation and contraction mediated by keratinocyte-derived TGF- $\beta 1$ in an in vitro wound healing model of rats // *J. Dermatol. Sci.* 2018. Vol.90, №3. P.332–342. doi: 10.1016/j.jdermsci.2018.03.003

55. Zhan L., Li J. The role of TRPV4 in fibrosis // *Gene*. 2018. Vol.642. P.1–8. doi: 10.1016/j.gene.2017.10.067

56. Rahaman S.O., Grove L.M., Paruchuri S., Southern B.D., Abraham S., Niese K.A., Scheraga R.G., Ghosh S., Thodeti C.K., Zhang D.X., Moran M.M., Schilling W.P., Tschumperlin D.J., Oltman M.A. TRPV4 mediates myofibroblast differentiation and pulmonary fibrosis in mice // *J. Clin. Invest.* 2014. Vol.124, №12. P.5225–5238. doi: 10.1172/JCI75331

57. Okada Y., Shirai K., Reinach P.S., Kitano-Izutani A., Miyajima M., Flanders K.C., Jester J.V., Tominaga M., Saika S. TRPA1 is required for TGF- β signaling and its loss blocks inflammatory fibrosis in mouse corneal stroma // *Lab. Invest.* 2014. Vol.94, №9. P.1030–1041. doi: 10.1038/labinvest.2014.85

REFERENCES

1. Carr T.F., Bleecker E. Asthma heterogeneity and severity. *World Allergy Organ. J.* 2016; 9(1):41. doi: 10.1186/s40413-016-0131-2

2. Rehman A., Amin F., Sadeeqa S. Prevalence of asthma and its management: A review. *J. Pak. Med. Assoc.* 2018; 68(12):1823–1827.

3. Adeloye D., Chua S., Lee C., Basquill C., Papana A., Theodoratou E., Nair H., Gasevic D., Sridhar D., Campbell H., Chan K.Y., Sheikh A., Rudan I. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J. Glob. Health.* 2015; 5(2):020415. doi: 10.7189/jogh.05-020415

4. Papi A., Brightling C., Pedersen S.E., Reddel H.K. Asthma. *Lancet*. 2018; 391:783–800. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33311-1

5. Russell R.J., Brightling C. Pathogenesis of asthma: implications for precision medicine. *Clin. Sci. (Lond)*. 2017; 131(14):1723–1735. doi: 10.1042/CS20160253

6. Fehrenbach H., Wagner C., Wegmann M. Airway remodeling in asthma: what really matters. *Cell Tissue Res.* 2017; 367(3):551–569. doi: 10.1007/s00441-016-2566-8

7. Boulet L.P. Airway remodeling in asthma: update on mechanisms and therapeutic approaches. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018; 24(1):56–62. doi: 10.1097/MCP.0000000000000441

8. Hartley R.A., Barker B.L., Newby C., Pakkal M., Baldi S., Kajekar R., Kay R., Laurencin M., Marshall R., Sousa A.R., Parmar H., Siddiqui S., Gupta S., Brightling C.E. Relationship between lung function and quantitative computed tomographic parameters of airway remodeling, air trapping, and emphysema in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: A single-center study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137(5):1413–1422. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.001

9. Jones R.L., Noble P.B., Elliot J.G., James A.L. Airway remodelling in COPD: It's not asthma! *Respirology* 2016; 21(8):1347–1356. doi: 10.1111/resp.12841

10. O'Halloran K.D. Blood flow to limb muscles during submaximal dynamic exercise with resistive breathing: Use it or lose it? *Exp. Physiol.* 2019; 104(2):165–167. doi: 10.1113/EP087483

11. Tschumperlin D.J., Drazen J.M. Mechanical stimuli to airway remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001;

164(S2):90–94. doi: 10.1164/ajrccm.164.supplement_2.2106060

12. Gosens R., Grainge C.. Bronchoconstriction and airway biology: potential impact and therapeutic opportunities. *Chest*. 2015; 147(3):798–803. doi: 10.1378/chest.14-1142

13. Santus P., Pecchiari M., Tursi F., Valenti V., Saad M., Radovanovic D. The Airways' Mechanical Stress in Lung Disease: Implications for COPD Pathophysiology and Treatment Evaluation. *Can. Respir. J.* 2019; 2019:1–8. doi: 10.1155/2019/3546056

14. Toumpanakis D., Noussia O., Sigala I., Litsiou E., Loverdos K., Zacharatos P., Karavana V., Michailidou T., Magkou C., Zhou Z., Theocharis S., Vassilakopoulos T. Inspiratory resistive breathing induces MMP-9 and MMP-12 expression in the lung. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2015; 308(7):683–692. doi: 10.1152/ajplung.00133.2014

15. Vassilakopoulos T., Toumpanakis D. Can resistive breathing injure the lung? Implications for COPD exacerbations. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11:2377–2384. doi: 10.2147/COPD.S113877

16. Toumpanakis D., Kastis G.A., Zacharatos P., Sigala I., Michailidou T., Kouvela M., Glynos C., Divangahi M., Roussos C., Theocharis S.E., Vassilakopoulos T. Inspiratory resistive breathing induces acute lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182:1129–1136. doi: 10.1164/rccm.201001-0116OC

17. Vassilakopoulos T., Divangahi M., Rallis G., Kishta O., Petrof B., Comtois A., Hussain S.N. Differential cytokine gene expression in the diaphragm in response to strenuous resistive breathing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170:154–161. doi: 10.1164/rccm.200308-1071OC

18. Grainge C.L., Lau L.C., Ward J.A., Dulay V., Lahiff G., Wilson S., Holgate S., Davies D.E., Howarth P.H. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(21):2006–2015. doi: 10.1056/NEJMoa1014350

19. Lan B., Mitchel J.A., O'Sullivan M.J., Park C.Y., Kim J.H., Cole W.C., Butler J.P., Park J.A. Airway epithelial compression promotes airway smooth muscle proliferation and contraction. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2018; 315(5):645–652. doi: 10.1152/ajplung.00261.2018

20. Yu Q., Li M. Effects of Mechanical Stretch on Expression of Airway Remodeling Associated Factors in Human Bronchial Epithelioid Cells. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi.* 2016; 33(5):923–930. doi: 10.13287/j.1001-9332.201805.005

21. Kilic O., Yoon A., Shah S.R., Yong H.M., Ruiz-Valls A., Chang H., Panettieri R.A.Jr., Liggett S.B., Quiñones-Hinojosa A., An S.S., Levchenko A. A microphysiological model of the bronchial airways reveals the interplay of mechanical and biochemical signals in bronchospasm. *Nat. Biomed. Eng.* 2019; 7:532–544. doi: 10.1038/s41551-019-0366-7

22. Toumpanakis D., Vassilakopoulou V., Mizi E., Chatzianastasiou A., Loverdos K., Vrila I., Perlikos F., Tsoukalas D., Giannakopoulou C.E., Sotiriou A., Dettoraki M., Karavana V., Vassilakopoulos T. p38 Inhibition Ameliorates Inspiratory Resistive Breathing-Induced Pulmonary Inflammation. *Inflammation* 2018; 41(5):1873–1887. doi: 10.1007/s10753-018-0831-6

23. Zuo L., Hallman A.H., Yousif M.K., Chien M.T. Oxidative stress, respiratory muscle dysfunction, and potential therapeutics in chronic obstructive pulmonary disease. *Front Biol. (Beijing)* 2012; 7:506–513. doi:10.1007/s11515-012-1251-x

24. Loverdos K., Toumpanakis D., Litsiou E., Karavana V., Glynos C., Magkou C., Theocharis S., Vassilakopoulos T. The differential effects of inspiratory, expiratory, and combined resistive breathing on healthy lung. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11:1623–1638. doi: 10.2147/COPD.S106337

25. Grzela K., Litwiniuk M., Zagorska W., Grzela T. Airway Remodeling in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma: the Role of Matrix Metalloproteinase-9. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)* 2016; 64(1):47–55. doi: 10.1007/s00005-015-0345-y

26. Liu X.J., Bao H.R., Zeng X.L., Wei J.M.. Effects of resveratrol and genistein on nuclear factor κ B, tumor necrosis factor α and matrix metalloproteinase 9 in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Mol. Med. Rep.* 2016; 13(5):4266–4272. doi: 10.3892/mmr.2016.5057

27. Górka K., Soja J., Jakiela B., Plutecka H., Gross-Sondej I., Ćmiel A., Mikrut S., Łoboda P., Andrychiewicz A., Jurek P., Śladek K. Relationship between the thickness of bronchial wall layers, emphysema score, and markers of remodeling in bronchoalveolar lavage fluid in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2016; 126(6):402–410. doi: 10.20452/pamw.3461

28. Kuwabara Y., Kobayashi T., D'Alessandro-Gabazza C.N., Toda M., Yasuma T., Nishihama K., Takeshita A., Fujimoto H., Nagao M., Fujisawa T., Gabazza E.C. Role of Matrix Metalloproteinase-2 in Eosinophil-Mediated Airway Remodeling. *Front. Immunol.* 2018; 9:2163. doi: 10.3389/fimmu.2018.02163

29. Hogg J.C., Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu. Rev. Pathol.* 2009; 4:435–459. doi: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092145

30. Barnes P.J., Burney P.G., Silverman E.K., Celli B.R., Vestbo J., Wedzicha J.A., Wouters E.F. Chronic obstructive pulmonary disease. *Nat. Rev. Dis. Primers* 2015; 1:15076. doi: 10.1038/nrdp.2015.76

31. Yu Q., Li M. Effects of transient receptor potential canonical 1 (TRPC1) on the mechanical stretch-induced ex-

- pression of airway remodeling-associated factors in human bronchial epithelioid cells. *J. Biomech.* 2017; 51:89–96. doi: 10.1016/j.jbiomech.2016.12.002
32. Garrison S.R., Dietrich A., Stucky C.L. TRPC1 contributes to light-touch sensation and mechanical responses in low-threshold cutaneous sensory neurons. *J. Neurophysiol.* 2012; 107(3):913–922. doi: 10.1152/jn.00658.2011
33. Huang Y.W., Chang S.J., Harn H.I., Huang H.T., Lin H.H., Shen M.R., Tang M.J., Chiu W.T. Mechanosensitive store-operated calcium entry regulates the formation of cell polarity. *J. Cell. Physiol.* 2015; 230(9):2086–2097. doi: 10.1002/jcp.24936
34. Pu Q., Zhao Y., Sun Y., Huang T., Lin P., Zhou C., Qin S., Singh B.B., Wu M. TRPC1 intensifies house dust mite-induced airway remodeling by facilitating epithelial-to-mesenchymal transition and STAT3/NF- κ B signaling. *FASEB J.* 2019; 33(1):1074–1085. doi: 10.1096/fj.201801085R
35. Shen B., Wong C.O., Lau O.C., Woo T., Bai S., Huang Y., Yao X. Plasma membrane mechanical stress activates TRPC5 channels. *PLoS One* 2015; 10(4):e0122227. doi: 10.1371/journal.pone.0122227
36. Welsh D.G., Morielli A.D., Nelson M.T., Brayden J.E. Transient receptor potential channels regulate myogenic tone of resistance arteries. *Circ. Res.* 2002; 90(3):248–250. doi: 10.1161/hh0302.105662
37. Xu B.M., Zhang J.H., Wang J.L., Xiao J.H. TRPC3 overexpression and intervention in airway smooth muscle of ovalbumin-induced hyperresponsiveness and remodeling. *Cell. Biol. Int.* 2018; 42(8):1021–1029. doi: 10.1002/cbin.10970
38. Meng Q., Fang P., Hu Z., Ling Y., Liu H. Mechanotransduction of trigeminal ganglion neurons innervating inner walls of rat anterior eye chambers. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2015; 309(1):1–10. doi: 10.1152/ajpcell.00028.2015
39. Alonso-Carbajo L., Alpizar Y.A., Startek J.B., López-López J.R., Pérez-García M.T., Talavera K. Activation of the cation channel TRPM3 in perivascular nerves induces vasodilation of resistance arteries. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2019; 129:219–230. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.03.003
40. Sexton J.E., Desmonds T., Quick K., Taylor R., Abramowitz J., Forge A., Kros C.J., Birnbaumer L., Wood J.N. The contribution of TRPC1, TRPC3, TRPC5 and TRPC6 to touch and hearing. *Neurosci. Lett.* 2016; 610:36–42. doi: 10.1016/j.neulet.2015.10.052
41. Son A.R., Yang Y.M., Hong J.H., Lee S.I., Shibukawa Y., Shin D.M. Odontoblast TRP channels and thermo/mechanical transmission. *J. Dent. Res.* 2009; 88(11):1014–1019. doi: 10.1177/0022034509343413
42. Earley S., Waldron B.J., Brayden J.E. Critical role for transient receptor potential channel TRPM4 in myogenic constriction of cerebral arteries. *Circ. Res.* 2004; 95(9):922–929.
43. Feng N.H., Lee H.H., Shiang J.C., Ma M.C. Transient receptor potential vanilloid type 1 channels act as mechanoreceptors and cause substance P release and sensory activation in rat kidneys. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2008; 294(2):F316–F325.
44. Mihara H., Suzuki N., Yamawaki H., Tominaga M., Sugiyama T. TRPV2 ion channels expressed in inhibitory motor neurons of gastric myenteric plexus contribute to gastric adaptive relaxation and gastric emptying in mice. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2013; 304(3):G235–240. doi: 10.1152/ajpgi.00256.2012
45. Liedtke W., Tobin D.M., Bargmann C.I., Friedman J.M. Mammalian TRPV4 (VR-OAC) directs behavioral responses to osmotic and mechanical stimuli in *Caenorhabditis elegans*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003; 100(Suppl.2):14531–14536.
46. Kwan K.Y., Allchorne A.J., Vollrath M.A., Christensen A.P., Zhang D.S., Woolf C.J., Corey D.P. TRPA1 contributes to cold, mechanical, and chemical nociception but is not essential for hair-cell transduction. *Neuron* 2006; 50(2):277–289.
47. Li N., He Y., Yang G., Yu Q., Li M. Role of TRPC1 channels in pressure-mediated activation of airway remodeling. *Respir. Res.* 2019; 20(1):91. doi: 10.1186/s12931-019-1050-x
48. Chen X.X., Zhang J.H., Pan B.H., Ren H.L., Feng X.L., Wang J.L., Xiao J.H. TRPC3-mediated Ca(2+) entry contributes to mouse airway smooth muscle cell proliferation induced by lipopolysaccharide. *Cell. Calcium* 2016; 60(4):273–281. doi: 10.1016/j.ceca.2016.06.005
49. Zhu Y., Gao M., Zhou T., Xie M., Mao A., Feng L., Yao X., Wong W.T., Ma X. The TRPC5 channel regulates angiogenesis and promotes recovery from ischemic injury in mice. *J. Biol. Chem.* 2019; 294(1):28–37. doi: 10.1074/jbc.RA118.005392
50. Lin B.L., Matera D., Doerner J.F., Zheng N., Del Camino D., Mishra S., Bian H., Zeveleva S., Zhen X., Blair N.T., Chong J.A., Hessler D.P., Bedja D., Zhu G., Muller G.K., Ranek M.J., Pantages L., McFarland M., Netherton M.R., Berry A., Wong D., Rast G., Qian H.S., Weldon S.M., Kuo J.J., Sauer A., Sarko C., Moran M.M., Kass D.A., Pullen S.S. In vivo selective inhibition of TRPC6 by antagonist BI 749327 ameliorates fibrosis and dysfunction in cardiac and renal disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2019; 116(20):10156–10161. doi: 10.1073/pnas.1815354116
51. Hong W., Peng G., Hao B., Liao B., Zhao Z., Zhou Y., Peng F., Ye X., Huang L., Zheng M., Pu J., Liang C., Yi E., Peng H., Li B., Ran P. Nicotine-Induced Airway Smooth Muscle Cell Proliferation Involves TRPC6-Dependent Calcium Influx Via $\alpha 7$ nAChR. *Cell. Physiol. Biochem.* 2017; 43(3):986–1002. doi: 10.1159/000481651
52. Choi J.Y., Lee H.Y., Hur J., Kim K.H., Kang J.Y., Rhee C.K., Lee S.Y. TRPV1 Blocking Alleviates Airway Inflammation and Remodeling in a Chronic Asthma Murine Model. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2018; 10(3):216–224.

doi: 10.4168/air.2018.10.3.216

53. Zhao L., Zhang X., Kuang H., Wu J., Guo Y., Ma L. Effect of TRPV1 channel on the proliferation and apoptosis in asthmatic rat airway smooth muscle cells. *Exp. Lung Res.* 2013; 39(7):283–294. doi: 10.3109/01902148.2013.813610

54. Ishii T., Uchida K., Hata S., Hatta M., Kita T., Miyake Y., Okamura K., Tamaoki S., Ishikawa H., Yamazaki J. TRPV2 channel inhibitors attenuate fibroblast differentiation and contraction mediated by keratinocyte-derived TGF- β 1 in an in vitro wound healing model of rats. *J. Dermatol. Sci.* 2018; 90(3):332–342. doi: 10.1016/j.jdermsci.2018.03.003.

55. Zhan L., Li J. The role of TRPV4 in fibrosis. *Gene* 2018; 642:1–8. doi: 10.1016/j.gene.2017.10.067

56. Rahaman S.O., Grove L.M., Paruchuri S., Southern B.D., Abraham S., Niese K.A., Scheraga R.G., Ghosh S., Thodeti C.K., Zhang D.X., Moran M.M., Schilling W.P., Tschumperlin D.J., Olman M.A. TRPV4 mediates myofibroblast differentiation and pulmonary fibrosis in mice. *J. Clin. Invest.* 2014; 124(12):5225–5238. doi: 10.1172/JCI75331

57. Okada Y., Shirai K., Reinach P.S., Kitano-Izutani A., Miyajima M., Flanders K.C., Jester J.V., Tominaga M., Saika S. TRPA1 is required for TGF- β signaling and its loss blocks inflammatory fibrosis in mouse corneal stroma. *Lab. Invest.* 2014; 94(9):1030–1041. doi: 10.1038/labinvest.2014.85

Информация об авторах:

Евгения Юрьевна Афанасьева, младший научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: evgeniyananev@yandex.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:

Evgeniya Yu. Afanas'eva, MD, Junior Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: evgeniyananev@yandex.ru

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

Поступила 02.03.2020
Принята к печати 12.03.2020

Received March 02, 2020
Accepted March 12, 2020
