

УДК 616.248:612.25:577.25:577.25:577.218

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-78-40-46

## АНАЛИЗ УРОВНЕЙ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ *TRPV* В РЕСПИРАТОРНОМ ЭПИТЕЛИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С ОСМОТИЧЕСКОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬЮ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

О.О.Котова, Д.Е.Наумов, Е.Ю.Афанасьева, А.Н.Одиреев, Ю.М.Перельман

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

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Среди больных бронхиальной астмой (БА) широко распространено явление гиперреактивности дыхательных путей в ответ на изменение влажности воздуха. Каналы с транзитным рецепторным потенциалом ваниллоидного подсемейства (TRPV) представляют интерес в области изучения специфических механизмов осмотической гиперреактивности бронхов. **Цель.** Оценить экспрессию генов *TRPV1*, *TRPV2*, *TRPV4* на уровне мРНК в эпителии верхних и нижних дыхательных путей у больных БА с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей. **Материалы и методы.** Обследовано 35 больных БА легкой и средней степени тяжести. Всем пациентам были выполнены бронхопровокационные пробы с гипо- и гиперосмотическими растворами. Экспрессия TRPV рецепторов исследовалась в браш-биоптатах назального и бронхиального эпителия методом количественной ПЦР с обратной транскрипцией. **Результаты.** Гиперреактивность дыхательных путей на гипоосмотический и гиперосмотический стимулы наблюдалась в 25 и 50% случаев, соответственно. Установлено, что пациенты с более низким исходным ОФВ<sub>1</sub> имели сверхэкспрессию *TRPV1* (в 3,2 раза,  $p=0,05$ ) и *TRPV2* (в 6,2 раза,  $p=0,013$ ) в бронхиальном эпителии. Гипоосмотическая гиперреактивность дыхательных путей была связана с повышенной экспрессией генов *TRPV1* (7,4 раза,  $p=0,004$ ) и *TRPV2* (18,5 раза,  $p=0,014$ ) в эпителии бронхов. Гиперреактивность дыхательных путей на гипертонический стимул также характеризовалась более высокой экспрессией *TRPV1* (в 4,7 раза,  $p=0,013$ ) и *TRPV2* (в 7,6 раза,  $p=0,024$ ). Разницы в уровнях экспрессии *TRPV4* не было обнаружено. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют об ир-регуляции *TRPV1* и *TRPV2* в бронхиальном эпителии больных астмой с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей, что может указывать на роль этих рецепторов в развитии осмотических реакций дыхательных путей и патогенезе БА.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, гиперреактивность дыхательных путей, осморецепция, *TRPV1*, *TRPV2*, *TRPV4*, экспрессия, эпителий.

## ANALYSIS OF *TRPV* GENE EXPRESSION IN THE RESPIRATORY EPITHELIUM OF ASTHMA PATIENTS WITH OSMOTIC AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS

O.O.Kotova, D.E.Naumov, E.Yu.Afanas'eva, A.N.Odireev, J.M.Perelman

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

**SUMMARY. Introduction.** The phenomenon of airway hyperresponsiveness in response to changes in air humidity is widespread among patients with asthma. Transient receptor potential channels of the vanilloid subfamily (TRPV) are of interest in terms of study of specific mechanisms of bronchial osmotic hyperresponsiveness. **Aim.** The aim of the study was to evaluate the expression *TRPV1*, *TRPV2* and *TRPV4* genes at mRNA level in the epithelium of the upper and lower respiratory tract in asthma patients with osmotic airway hyperresponsiveness. **Materials and methods.** We examined 35

### Контактная информация

Олеся Олеговна Котова, младший научный сотрудник, лаборатория 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: e-mail: foxy\_voxy\_on@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Olesya O. Kotova, MD, Junior Staff Scientist, 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: e-mail: foxy\_voxy\_on@mail.ru

### Для цитирования:

Котова О.О., Наумов Д.Е., Афанасьева Е.Ю., Одиреев А.Н., Перельман Ю.М. Анализ уровней экспрессии генов *TRPV* в респираторном эпителии больных бронхиальной астмой с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.78. С. 40–46. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-78-40-46

### For citation:

Kotova O.O., Naumov D.E., Afanas'eva E.Yu., Odireev A.N., Perelman J.M. Analysis of *TRPV* gene expression in the respiratory epithelium of asthma patients with osmotic airway hyperresponsiveness. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (78):40–46 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-78-40-46

patients with mild and moderate asthma. All patients underwent bronchoprovocation tests with hypo- and hyperosmotic solutions. Expression of TRPV receptors was studied in brush biopsies of the nasal and bronchial epithelium by quantitative PCR with reverse transcription. **Results.** Airway hyperresponsiveness to hypoosmotic and hyperosmotic stimuli was observed in 25% and 50% of cases, respectively. It was found that patients with lower baseline FEV<sub>1</sub> had overexpression of *TRPV1* (3.2 times,  $p=0.05$ ) and *TRPV2* (6.2 times,  $p=0.013$ ) in the bronchial epithelium. Hypoosmotic airway hyperresponsiveness was associated with increased expression of the *TRPV1* (7.4 times,  $p=0.004$ ) and *TRPV2* (18.5 times,  $p=0.014$ ) genes in the bronchial epithelium. Airway hyperresponsiveness to hypertonic stimulus was also characterized by higher expression of *TRPV1* (4.7 times,  $p=0.013$ ) and *TRPV2* (7.6 times,  $p=0.024$ ). No difference in *TRPV4* expression levels was found. **Conclusion.** The obtained data indicate the up-regulation of *TRPV1* and *TRPV2* in the bronchial epithelium of asthma patients with osmotic airway hyperresponsiveness, what, in turn, may indicate the role of these receptors in the development of airway osmotic-induced responses and in the pathogenesis of asthma.

*Keywords: asthma, airway hyperresponsiveness, osmoreception, TRPV1, TRPV2, TRPV4, expression, epithelium.*

Несмотря на гетерогенную природу развития бронхиальной астмы (БА), данное заболевание всегда ассоциируется с гиперреактивностью дыхательных путей (ДП) [1]. В развитии бронхоспазма и, соответственно, появлении клинических симптомов у больных БА большую роль отводят воздействию климатических факторов. В мировой литературе встречаются данные о том, что изменение таких параметров окружающей среды, как температура и влажность могут приводить к различным патологическим реакциям со стороны респираторного тракта, в том числе к потере контроля над БА и увеличению частоты обострений заболевания [2–5].

Вдыхание сухого или влажного воздуха приводит к изменению осмоларности на поверхности ДП, тем самым, вызывая высвобождение воспалительными клетками различных медиаторов, воздействующих на специфические рецепторы гладкой мускулатуры бронхов и провоцирующих бронхоконстрикцию [6]. Считается, что важную роль в данной реакции играют тучные клетки, являющиеся источником подобных медиаторов [7].

В последние годы большое внимание уделяется каналам с транзиторным рецепторным потенциалом ванilloидного подсемейства (TRPV), способным реагировать не только на температурные стимулы, но и на изменение осмотического давления. Известно, что снижение осмотического давления способно активировать TRPV2 и TRPV4 рецепторы [8, 9], в то время как каналы TRPV1 чувствительны к гиперосмотическим изменениям [10].

Исследования, проведенные в области изучения экспрессии данных каналов в человеческом организме, демонстрируют присутствие этих рецепторов в различных структурах респираторного тракта, в частности, на клетках эпителия [11, 12], интраэпителиальных нервных окончаниях [13], гладкой мускулатуре [14], лимфоцитах [15] и макрофагах [16]. Существуют данные о вовлеченности TRPV каналов в патогенез различных респираторных заболеваний, в том числе БА. Наряду с этим, рядом исследователей обнаружено увеличение экспрессии TRPV рецепторов на клетках ДП в условиях патологии, например, у больных с хроническим кашлем [13] или БА, особенно при тяжелом

течении [11].

Цель данного исследования заключалась в определении уровней экспрессии генов *TRPV1*, *TRPV2*, *TRPV4* в эпителии верхних и нижних дыхательных путей у больных БА с различной реактивностью бронхов на гипо- и гиперосмотические стимулы.

#### Материалы и методы исследования

В исследование были включены 35 пациентов с установленным диагнозом БА легкой и средней степени тяжести. Среди обследованного контингента преобладали женщины (65%). Средний возраст обследованных составил  $40,0 \pm 1,96$  лет. При проведении исследования руководствовались принципами Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2013 г. и нормативными документами «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом №200н от 01.04.2016 МЗ РФ. Больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным локальным Комитетом по биомедицинской этике.

В качестве модели гипо- и гиперосмотического воздействия на ДП использовали 3-минутные бронхопровокационные пробы с ингаляцией дистиллированной воды или 4,5% NaCl, соответственно, при помощи ультразвуковых ингаляторов Thomex L-2 (Польша). Оценка вентиляционной функции лёгких до и после (1 и 5 мин) проведения проб производилось методом спирометрии на аппарате Easy on-PC (nidd Medizintechnik AG, Швейцария). При снижении ОФВ<sub>1</sub> на 10% и более по отношению к исходному бронхопровокационная проба считалась положительной.

Забор образцов респираторного эпителия производили перед проведением бронхопровокационных проб методом браш-биопсии с использованием цитологических щеток. Назальный эпителий получали из нижней носовой раковины под риноскопическим контролем, клетки бронхиального эпителия – во время проведения диагностической видеобронхоскопии (Karl Storz, Германия). Собранный материал немедленно обрабатывали RNeasy Protect Cell Reagent (Qiagen, Германия) и замораживали при  $-80^{\circ}\text{C}$  до момента выделения РНК.

Экстракцию РНК производили с помощью наборов RNeasy Plus Mini Kit (Qiagen, Германия) и включала в себя этапы гомогенизации с помощью колонок QIAshredder (Qiagen, Германия), удаления геномной ДНК на колонках gDNA Eliminator Mini Spin Columns и непосредственное осаждение тотальной РНК на колонках RNeasy Mini Spin Column. На завершающем этапе проводили элюирование РНК водой, не содержащей РНКаз. Оценку качества РНК производили методом электрофореза свежесобранного образца в 1% агарозном геле с дальнейшим окрашиванием бромистым этидием и визуализацией на трансиллюминаторе. Качественные образцы демонстрировали хорошую визуализацию 28S и 18S рРНК с соотношением интенсивности полос 2:1. Выделенную тотальную РНК аликвотировали и замораживали при -80°C.

Образцы РНК, не имеющие признаков существенной деградации, подвергались обратной транскрипции в соответствии с инструкцией к коммерческому набору ОТ-1 (Синтол, Россия). Смесь 5 мкл РНК (1-2 мкг тотальной РНК), воды, свободной от нуклеаз, и комбина-

ции Олиго(dT)15 и Random-6 праймеров, инкубировалась в течение 5 минут при температуре 65°C, охлаждалась на льду 1 минуту, после чего производилась 10-минутная инкубация при температуре 25°C. Затем добавлялась 2,5X реакционная смесь и ревертаза MMLV-RT до общего объема 25 мкл. Обратную транскрипцию проводили в амплификаторе ДТ-96 (ДНК-технология, Россия) при температуре 42°C в течение 1 часа, после чего инактивировали фермент при 92°C в течение 3 минут. Полученная кДНК хранилась при -20°C до момента анализа.

В качестве референсных генов были выбраны гены *PPIA* (пептидилпролил изомераза А или циклофилин А), *B2M* (бета-2-микроглобулин), *RPLP0* (60 S кислый рибосомальный белок Р0), которые достаточно стабильно экспрессируются в клетках. Исследование экспрессии референсных и таргетных генов *TRPV1*, *TRPV2*, *TRPV4* производилось с помощью ПЦР в реальном времени в присутствии интеркалирующего красителя EvaGreen (Синтол, Россия). Используемые праймеры приведены в таблице.

Таблица

**Праймеры и концентрация магния, используемые в ПЦР для анализа экспрессии генов**

Ген	Олигонуклеотидные последовательности	MgCl <sub>2</sub> , mM
<i>PPIA</i>	FWD 5'-ACGTGGTATAAAAGGGGCGG-3'	2,0
	REV 5'-CTTGTCTGCAAACAGCTCAAAGG-3'	
<i>B2M</i>	FWD 5'-CCGTGTGAACCATGTGACTTTGT-3'	2,0
	REV 5'-TGCGGCATCTTCAAACCTCC-3'	
<i>RPLP0</i>	FWD 5'-TTAAACCCTGCGTGGCAATCCCT-3'	2,0
	REV 5'-CCACATTCCCCCGGATATGAGGC-3'	
<i>TRPV1</i>	FWD 5'-TCAACAAGATCGCACAGGAGAGC-3'	1,0
	REV 5'-CTGCCTGAAACTCTGCTTGACCG-3'	
<i>TRPV2</i>	FWD 5'-GCTGGTGCTTCAGGGTGGAGGA-3'	1,0
	REV 5'-TTGGACTGGAGGAGCTGGACCG-3'	
<i>TRPV4</i>	FWD 5'-TGGTGCTTCAGGGTGGATGA-3'	1,0
	REV 5'-GAAGGCACTGCTGAAATGCG-3'	

Смесь для ПЦР включала в себя: кДНК-матрица 100 нг; 1x ПЦР-буфер, содержащий EvaGreen, MgCl<sub>2</sub> (см. таблицу); dNTP 0,25 mM, праймеры – обратный - 0,2 мкМ, прямой - 0,2 мкМ, Hot Start Taq-полимераза, ингибированная антителами – 1 ЕД, вода – до 25 мкл. Амплификация проводилась в режиме: предварительная денатурация – 95°C/3 мин, 45 циклов – денатурация 95°C/20 сек, отжиг при 62°C/30 сек, элонгация – 72°C/30 сек, финальная элонгация – 72°C/5 мин. Для каждого гена амплификацию выполняли в трехкратных повторях. Из трех полученных значений пороговых циклов (Ct) вычисляли среднее арифметическое для каждого случая.

Для определения наиболее стабильно экспрессирующегося референсного гена из списка выбранных был проведен анализ кандидатов с использованием программного инструмента RefFinder [17], позволяющего проводить комплексные расчеты несколькими методами одновременно (алгоритмы BestKeeper, NormFinder, Genorm, comparative delta-Ct), и определяющий финальную оценку по совокупности результатов применения данных методов.

Анализ экспрессии выполнялся в программном обеспечении REST 2009 V2.0.13, (Qiagen GmbH, 2009), реализующем коррекцию на эффективность амплификации каждого гена, а также техники рандомизации и

бутстрэппинга для повышения точности статистических вычислений.

### Результаты исследования и их обсуждение

Среди пациентов, включенных в исследование, положительная бронхопровокационная проба на гипосмотический стимул была обнаружена в 25% случаев, в то время как на ингаляцию гипертонического раствора снижением показателя  $ОФВ_1$  на 10% и более реагировали 50% испытуемых. Содружественная гиперреактивность ДП на оба стимула отмечалась у 26% пациентов.

С учетом результатов, полученных с помощью Ref-Finder, ген *PPIA* был определен, как наиболее стабильно экспрессирующийся в бронхиальном и назальном эпителии. В соответствии с этим, при дальнейшем анализе экспрессии *TRPV1*, *TRPV2*, *TRPV4* нормализация проводилась именно по данному референсному гену.

При анализе уровней экспрессии таргетных генов не было выявлено достоверного отличия между образцами назального и бронхиального эпителия. Однако было обнаружено преобладание экспрессии *TRPV4* как в назальном, так и бронхиальном эпителии по сравнению с другими генами. Таким образом, *TRPV4* экспрессировался в 9,1 и 6,5 раз сильнее ( $p=0,001$ ), чем *TRPV1* и *TRPV2*, соответственно, в клетках назального эпителия, и в 35,5 и 37,4 раз ( $p<0,001$ ), соответственно, в эпителиальных клетках бронхов. Значимых различий между экспрессией *TRPV1* и *TRPV2* установлено не было.

Среди образцов назального эпителия, при ассоциативном анализе экспрессии исследуемых генов с гиперреактивностью ДП на осмотические стимулы, значимых взаимосвязей выявить не удалось. Между пациентами с осмотической гиперреактивностью ДП и без гиперреактивности уровни экспрессии *TRPV1*, *TRPV2* и *TRPV4* статистически не отличались.

При этом, в отличие от образцов назального эпителия, в браш-биоптатах слизистой оболочки бронхов было обнаружено повышение экспрессии *TRPV1* и *TRPV2* у пациентов с положительной реакцией на осмотические стимулы. В частности, у больных, имеющих гипосмотическую гиперреактивность ДП, количество мРНК генов *TRPV1* и *TRPV2* было выше в 7,4 ( $p=0,004$ ) и 18,5 раз ( $p=0,014$ ), соответственно, чем у больных без гиперреактивности в ответ на ингаляцию дистиллированной воды (рис. 1).

Данная ассоциация прослеживалась и в отношении пациентов с гиперосмотической гиперреактивностью ДП. Аналогичным образом, в бронхиальном эпителии лиц с положительной пробой на гипертонический раствор гены *TRPV1* и *TRPV2* были экспрессированы, соответственно, в 4,7 ( $p=0,013$ ) и 7,6 раз ( $p=0,024$ ) больше, чем у больных без гиперреактивности (рис. 2).

Кроме всего вышесказанного, также прослеживалась взаимосвязь экспрессии данных генов с исходным

уровнем  $ОФВ_1$ . Учитывая данные спирограмм до проведения бронхопровокационных проб, пациенты были разделены на две подгруппы – с показателями  $ОФВ_1$  ниже и выше 82% от должного. При этом, у пациентов с более низкими показателями  $ОФВ_1$  отмечалась иррегуляция генов *TRPV1* (в 3,2 раза,  $p=0,05$ ) и *TRPV2* (в 6,2 раза,  $p=0,013$ ).

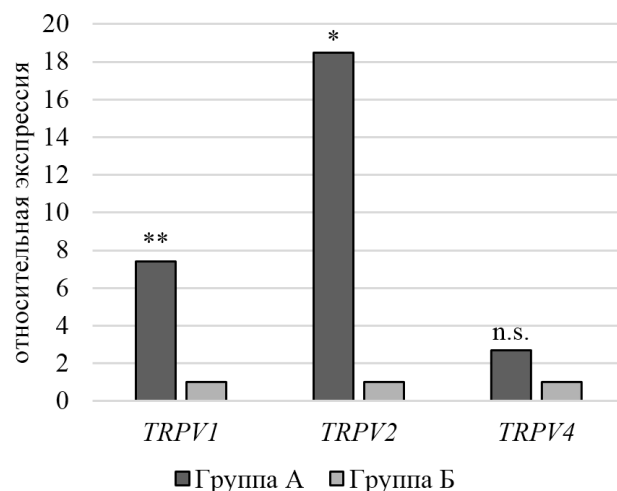


Рис. 1. Уровни относительной экспрессии генов *TRPV1*, *TRPV2* и *TRPV4* в бронхиальном эпителии у больных БА с гиперреактивностью ДП (группа А) в ответ на ингаляцию дистиллированной воды и без гиперреактивности (группа Б).

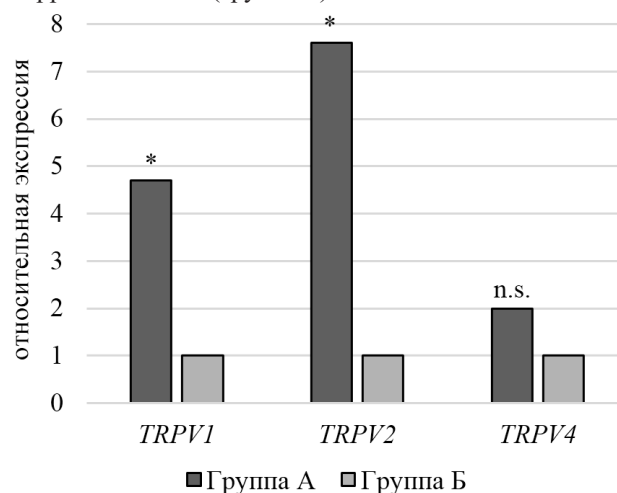


Рис. 2. Уровни относительной экспрессии генов *TRPV1*, *TRPV2* и *TRPV4* в бронхиальном эпителии у больных БА с гиперреактивностью ДП (группа А) в ответ на ингаляцию гипертонического раствора и без гиперреактивности (группа Б).

Примечание: \* –  $p<0,05$ ; \*\* –  $p<0,01$ ; n.s. – статистически не значимо.

Полученные результаты позволяют предполагать вклад некоторых TRPV каналов в развитие осмотической гиперреактивности ДП у больных БА. Несмотря на то, что в респираторном эпителии преобладают рецепторы *TRPV4*, именно особенности экспрессии



TRPV1 и TRPV2 позволяют выделять их в качестве возможных рецепторов, играющих важную роль в патогенезе осмотически-индуцированного бронхоспазма.

Исследования, направленные на поиск взаимосвязи TRPV рецепторов с гиперреактивностью ДП на осмотические стимулы, являются актуальными, поскольку понимание механизмов формирования бронхоконстрикторных реакций, в частности, у больных БА, позволит персонифицировать подходы в области профилактики, прогнозирования течения и лечения заболевания. Учитывая накопленные данные о каналах TRPV и их вклад в развитие респираторной патологии, можно отметить, что перспективным является направление дальнейшего изучения данных рецепторов с применением фармакологических препаратов. В некоторых работах встречаются данные об использовании антагонистов TRPV1 для лечения кашля. Так, антагонисты SB705498 и XEN-D0501 в экспериментах *in vivo* продемонстрировали способность оказывать противокашлевой эффект и уменьшать нейтрогенное воспаление [18, 19]. Однако нежелательные побочные эффекты

данных соединений ограничивают их применение и требуют проведения дополнительных экспериментов в этой области.

Таким образом, рецепторы TRPV могут рассматриваться в качестве ключевых факторов, опосредующих формирование осмотической гиперреактивности ДП. Предметом дальнейших исследований должно стать более детальное изучение их функциональной значимости при таких заболеваниях, как БА.

#### **Конфликт интересов**

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

#### **Conflict of interest**

The authors declare no conflict of interest

#### **Источники финансирования**

Исследование проводилось без участия спонсоров

#### **Funding Sources**

This study was not sponsored

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Update 2020). URL: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
2. Хижняк Ю.Ю., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Сезонная динамика проходимости и реактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой в условиях муссонного климата // Тихоокеанский медицинский журнал. 2009. №1(35). С.82–84.
3. Lam H.C., Li A.M., Chan E.Y., Goggins W.B. 3rd. The short-term association between asthma hospitalisations, ambient temperature, other meteorological factors and air pollutants in Hong Kong: a time-series study // Thorax. 2016. Vol.71, №12. P.1097–1109. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-208054
4. Bodagkhani E., Mahdavian M., MacLellan C., Farrell A., Asghari S. Effects of meteorological factors on hospitalizations in adult patients with asthma: a systematic review // Can. Respir J. 2019. Vol.2019. Article ID 3435103. doi: 10.1155/2019/3435103
5. Zhang Y., Peng L., Kan H., Xu J., Chen R., Liu Y., Wang W. Effects of meteorological factors on daily hospital admissions for asthma in adults: a time-series analysis // PLoS One. 2014. Vol.9, №7. P.e102475. doi: 10.1371/journal.pone.0102475
6. Brannan J.D., Loughheed M.D. Airway hyperresponsiveness in asthma: mechanisms, clinical significance, and treatment // Front. Physiol. 2012. Vol.3. P.460. doi: 10.3389/fphys.2012.00460
7. Anderson S.D. Indirect challenge tests: airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance // Chest. 2010. Vol.138, Suppl.2. P.25S–30S. doi: 10.1378/chest.10-0116
8. Liedtke W., Choe Y., Martí-Renom M.A., Bell A.M., Denis C.S., Sali A., Hudspeth A.J., Friedman J.M., Heller S. Vanilloid receptor-related osmotically activated channel (VR-OAC), a candidate vertebrate osmoreceptor // Cell. 2000. Vol.103, №3. P.525–535. doi:10.1016/s0092-8674(00)00143-4
9. Muraki K., Iwata Y., Katanosaka Y., Ito T., Ohya S., Shigekawa M., Imaizumi Y. TRPV2 is a component of osmotically sensitive cation channels in murine aortic myocytes // Circ. Res. 2003. Vol.93. P.829–838. doi:10.1161/01.RES.0000097263.10220.0C
10. Nishihara E., Hiyama T.Y., Noda M. Osmosensitivity of transient receptor potential vanilloid 1 is synergistically enhanced by distinct activating stimuli such as temperature and protons // PLoS One. 2011. Vol.6, №7. P.e22246. doi:10.1371/journal.pone.0022246
11. 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.e4. doi:10.1016/j.jaci.2013.09.016
12. 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

13. Groneberg D.A., Niimi A., Dinh Q.T., Cosio B., Hew M., Fischer A., Chung K.F. Increased expression of transient receptor potential vanilloid-1 in airway nerves of chronic cough // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004. Vol.170, №12. P.1276–1280. doi:10.1164/rccm.200402-174OC
14. Jia Y., Wang X., Varty L., Rizzo C.A., Yang R., Correll C.C., Phelps P.T., Egan R.W., Hey J.A. Functional TRPV4 channels are expressed in human airway smooth muscle cells // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2004. Vol.287, №2. P.L272–L278. doi:10.1152/ajplung.00393.2003
15. Cai X., Yang Y.C., Wang J.F., Wang Q., Gao J., Fu W.L., Zhu Z.Y., Wang Y.Y., Zou M.J., Wang J.X., Xu D.Q., Xu D.G. Transient receptor potential vanilloid 2 (TRPV2), a potential novel biomarker in childhood asthma // *J. Asthma.* 2013. Vol.50, №2. P.209–214. doi:10.3109/02770903.2012.753454
16. Link T.M., Park U., Vonakis B.M., Raben D.M., Soloski M.J., Caterina M.J. TRPV2 has a pivotal role in macrophage particle binding and phagocytosis // *Nat. Immunol.* 2010. Vol.11, №3. P.232–239. doi:10.1038/ni.1842
17. Xie F., Xiao P., Chen D., Xu L., Zhang B. miRDeepFinder: a miRNA analysis tool for deep sequencing of plant small RNAs // *Plant Mol. Biol.* 2012. Vol.80. P.75–84. doi:10.1007/s11103-012-9885-2
18. Belvisi M.G., Birrell M.A., Wortley M.A., Maher S.A., Satia I., Badri H., Holt K., Round P., McGarvey L., Ford J., Smith J.A. XEN-D0501, a Novel Transient Receptor Potential Vanilloid 1 Antagonist, Does Not Reduce Cough in Patients with Refractory Cough // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017. Vol.196, №10. P.1255–1263. doi:10.1164/rccm.201704-0769OC
19. Zhang L., Sun T., Liu L., Wang L. The research of the possible mechanism and the treatment for capsaicin-induced cough // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2018. Vol.49. P.1–9. doi:10.1016/j.pupt.2017.12.008

## REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Update 2020). Available at: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
2. Khizhniak J., Perelman J., Kolosov V. The seasonal dynamics of airway patency and reactivity in patients with bronchial asthma under monsoon climate conditions. *Pacific Medical Journal* 2009; (1):82–84 (in Russian).
3. Lam H.C., Li A.M., Chan E.Y., Goggins W.B. 3rd. The short-term association between asthma hospitalisations, ambient temperature, other meteorological factors and air pollutants in Hong Kong: a time-series study. *Thorax* 2016; 71(12):1097–1109. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-208054
4. Bodaghkhani E., Mahdavian M., MacLellan C., Farell A., Asghari S. Effects of Meteorological Factors on Hospitalizations in Adult Patients with Asthma: A Systematic Review. *Can. Respir. J.* 2019; 2019:3435103. doi:10.1155/2019/3435103
5. Zhang Y., Peng L., Kan H., Xu J., Chen R., Liu Y., Wang W. Effects of meteorological factors on daily hospital admissions for asthma in adults: a time-series analysis. *PLoS One* 2014; 9(7):e102475. doi:10.1371/journal.pone.0102475
6. Brannan J.D., Loughheed M.D. Airway hyperresponsiveness in asthma: mechanisms, clinical significance, and treatment. *Front. Physiol.* 2012; 3:460. doi:10.3389/fphys.2012.00460
7. Anderson S.D. Indirect challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest* 2010; 138(2 Suppl):25S–30S. doi:10.1378/chest.10-0116
8. Liedtke W., Choe Y., Martí-Renom M.A., Bell A.M., Denis C.S., Sali A., Hudspeth A.J., Friedman J.M., Heller S. Vanilloid receptor-related osmotically activated channel (VR-OAC), a candidate vertebrate osmoreceptor. *Cell* 2000; 103(3):525–535. doi:10.1016/s0092-8674(00)00143-4
9. Muraki K., Iwata Y., Katanosaka Y., Ito T., Ohya S., Shigekawa M., Imaizumi Y. TRPV2 is a component of osmotically sensitive cation channels in murine aortic myocytes. *Circ. Res.* 2003; 93(9):829–838. doi:10.1161/01.RES.0000097263.10220.0C
10. Nishihara E., Hiyama T.Y., Noda M. Osmosensitivity of transient receptor potential vanilloid 1 is synergistically enhanced by distinct activating stimuli such as temperature and protons. *PLoS One* 2011; 6(7):e22246. doi:10.1371/journal.pone.0022246
11. 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
12. 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
13. Groneberg D.A., Niimi A., Dinh Q.T., Cosio B., Hew M., Fischer A., Chung K.F. Increased expression of transient receptor potential vanilloid-1 in airway nerves of chronic cough. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170(12):1276–1280. doi:10.1164/rccm.200402-174OC
14. Jia Y., Wang X., Varty L., Rizzo C.A., Yang R., Correll C.C., Phelps P.T., Egan R.W., Hey J.A. Functional TRPV4 channels are expressed in human airway smooth muscle cells. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2004; 287(2):L272–

L278. doi:10.1152/ajplung.00393.2003

15. Cai X., Yang Y.C., Wang J.F., Wang Q., Gao J., Fu W.L., Zhu Z.Y., Wang Y.Y., Zou M.J., Wang J.X., Xu D.Q., Xu D.G. Transient receptor potential vanilloid 2 (TRPV2), a potential novel biomarker in childhood asthma. *J. Asthma* 2013; 50(2):209–214. doi:10.3109/02770903.2012.753454

16. Link T.M., Park U., Vonakis B.M., Raben D.M., Soloski M.J., Caterina M.J. TRPV2 has a pivotal role in macrophage particle binding and phagocytosis. *Nat. Immunol.* 2010; 11(3):232–239. doi:10.1038/ni.1842

17. Xie F., Xiao P., Chen D., Xu L., Zhang B. miRDeepFinder: a miRNA analysis tool for deep sequencing of plant small RNAs. *Plant Mol. Biol.* 2012; 80:75–84. doi:10.1007/s11103-012-9885-2

18. Belvisi M.G., Birrell M.A., Wortley M.A., Maher S.A., Satia I., Badri H., Holt K., Round P., McGarvey L., Ford J., Smith J.A. XEN-D0501, a Novel Transient Receptor Potential Vanilloid 1 Antagonist, Does Not Reduce Cough in Patients with Refractory Cough. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196(10):1255–1263. doi:10.1164/rccm.201704-0769OC

19. Zhang L., Sun T., Liu L., Wang L. The research of the possible mechanism and the treatment for capsaicin-induced cough. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2018; 49:1–9. doi:10.1016/j.pupt.2017.12.008

---

**Информация об авторах:**

**Олеся Олеговна Котова**, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: foxy\_voxy\_on@mail.ru

**Денис Евгеньевич Наумов**, канд. мед. наук, зав. лабораторией, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: denn1985@bk.ru

**Евгения Юрьевна Афанасьева**, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: evgeniyananev@yandex.ru

**Андрей Николаевич Одирев**, д-р мед. наук, зав. лабораторией, лаборатория профилактики неспецифических заболеваний легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: bulletin@mail.ru

**Юлий Михайлович Перельман**, член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе, зав. лабораторией, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: jperelman@mail.ru

---

**Author information:**

**Olesya O. Kotova**, MD, Junior Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: foxy\_voxy\_on@mail.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

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

**Andrey N. Odireev**, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Head of Laboratory of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: bulletin@mail.ru

**Juliy M. Perelman**, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Corresponding member of RAS, Professor, Deputy Director on Scientific Work, Head of Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: jperelman@mail.ru

---

Поступила 16.11.2020  
Принята к печати 27.11.2020

---

Received November 16, 2020  
Accepted November 27, 2020