

УДК 616.248:616.24-073.173:616-092.6:612.215.1:575.162:575.174.015.3

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-38-44

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *TRPV1* И *TRPV4* НА РАЗВИТИЕ ОСМОТИЧЕСКОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

О.О.Котова, Д.Е.Наумов, Е.Ю.Афанасьева, Ю.М.Перельман

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Изменение уровня относительной влажности вдыхаемого воздуха способно приводить к появлению симптомов гиперреактивности дыхательных путей (ГРДП) у больных бронхиальной астмой (БА). В роли внутренних факторов, предрасполагающих к развитию респираторных проявлений в ответ на осмотический триггер, могут выступать аллельные вариации генов *TRPV*, кодирующих осмочувствительные рецепторы. **Цель.** Установить вклад некоторых однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) *TRPV1* и *TRPV4* в развитие осмотической ГРДП у больных БА. **Материалы и методы.** Обследовано 300 человек с легким и среднетяжелым течением БА. Осмотическую ГРДП определяли с помощью бронхопровокационных проб с ингаляцией дистиллированной воды, гипертонического солевого (4,5% NaCl) раствора и дозированной физической нагрузкой. Генотипированы три ОНП (rs222747, rs224534 и rs8065080) *TRPV1* и два ОНП (rs6606743, rs7971845) *TRPV4*. **Результаты.** Носительство AA генотипа rs6606743 ассоциировано с меньшей вероятностью развития гипоосмотически индуцированного бронхоспазма. Результаты подтверждены в рецессивной (ОШ 0,43 95%ДИ [0,19; 0,94], $p=0,02$) и Log-аддитивной (ОШ 0,62 95%ДИ [0,4; 0,96], $p=0,03$) моделях наследования. Также у пациентов, имеющих AA генотип, наблюдалось менее выраженное снижение всех основных параметров вентиляционной функции легких по сравнению с GG и AG генотипами (для $\Delta F_{ЖЕЛ}$, $\Delta ПОС$, $\Delta МОС_{75}$ – $p<0,01$; для $\Delta ОФВ_1$, $\Delta ИТ$, $\Delta МОС_{50}$ и $\Delta СОС_{25-75}$ – $p<0,001$). **Заключение.** Для AA генотипа rs6606743 *TRPV4* выявлена протективная связь в отношении формирования гипоосмотической ГРДП.

Ключевые слова: бронхиальная астма, гиперреактивность дыхательных путей, осморцепция, однонуклеотидный полиморфизм, *TRPV1*, *TRPV4*.

EFFECT OF *TRPV1* AND *TRPV4* GENE POLYMORPHISMS ON THE DEVELOPMENT OF OSMOTIC AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS IN PATIENTS WITH ASTHMA

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

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

SUMMARY. Introduction. A change in the level of relative humidity of the inhaled air can lead to the appearance of symptoms of airway hyperresponsiveness (AHR) in patients with asthma. Allelic variations of the *TRPV* genes encoding osmotic receptors may serve as an internal factor predisposing to the development of respiratory manifestations in response to an osmotic trigger. **Aim.** The aim of the study was to establish the contribution of some single nucleotide polymorphisms (SNPs) of *TRPV1* and *TRPV4* to the development of osmotic AHR in asthma patients. **Materials and methods.** Three hundred patients with mild and moderate asthma were enrolled in the study. Osmotic AHR was diagnosed using broncho-provocation tests with inhalation of distilled water, hypertonic saline (4.5% NaCl) or by treadmill exercise challenge test. Three SNPs (rs222747, rs224534 and rs8065080) of *TRPV1* and two SNPs (rs6606743, rs7971845) of *TRPV4* were genotyped. **Results.** Carriage of the AA genotype for rs6606743 was associated with a lower probability of developing hypo-

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: 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: foxy_voxy_on@mail.ru

Для цитирования:

Котова О.О., Наумов Д.Е., Афанасьева Е.Ю., Перельман Ю.М. Влияние полиморфизмов генов *TRPV1* и *TRPV4* на развитие осмотической гиперреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.81. С.38–44. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-38-44

For citation:

Kotova O.O., Naumov D.E., Afanas'eva E.Yu., Perelman J.M. Effect of *TRPV1* and *TRPV4* genes polymorphisms on the development of airway hyperresponsiveness in patients with asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (81):38–44 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-38-44

osmotic-induced bronchospasm. This result was confirmed in recessive (OR 0.43 95% CI [0.19; 0.94], $p=0.02$) and Log-additive (OR 0.62 95% CI [0.4; 0.96], $p=0.03$) inheritance models. Besides, in patients with the AA genotype, a less pronounced decrease in all basic parameters of lung function was observed as compared with GG and AG genotypes (ΔFVC , ΔPEF and ΔFEV_{75} – $p<0.01$; ΔFEV_{1} , $\Delta FEV_{1}/FVC$, ΔFEV_{50} and $\Delta MMEF$ – $p<0.001$). **Conclusion.** A protective effect of the AA genotype for rs6606743 of *TRPV4* was revealed in relation to the formation of hypoosmotic AHR.

Key words: asthma, airway hyperresponsiveness, osmoreception, single nucleotide polymorphism, *TRPV1*, *TRPV4*.

Исследования, проводимые в области изучения гиперреактивности дыхательных путей (ГРДП) у больных бронхиальной астмой (БА) демонстрируют существенный вклад погоднo-климатических условий в развитие данного патологического процесса. Особую роль отводят температуре и уровню относительной влажности воздуха. Изменение данных параметров как в сторону снижения [1, 2], так и в сторону увеличения [3, 4] способно приводить к появлению симптомов астмы, проявлениям ГРДП, ухудшению контроля и обострениям БА. Причины и механизмы, опосредующие патологическое влияние указанных метеорологических факторов, до сих пор недостаточно изучены. Ключевую роль в индукции бронхоконстрикторной реакции играет непосредственное изменение осмотического давления жидкости на поверхности дыхательных путей в ответ на изменение влажности вдыхаемого воздуха. В аспекте изучения молекулярных механизмов, опосредующих влияние климатических факторов, большой интерес представляют каналы с транзитным рецепторным потенциалом TRP, экспрессирующиеся на различных клетках респираторного тракта и способные выступать в качестве не только термо-, но и осмосенсоров. На данный момент установлено, что рецепторы *TRPV1* чувствительны к повышению, а *TRPV4*, наоборот, к снижению осмотического давления [5]. В литературе описаны взаимосвязи некоторых полиморфизмов генов *TRPV* с респираторными симптомами, как у здоровых лиц, так и у больных обструктивными заболеваниями дыхательных путей. Например, в исследовании L.A.Smit et al. [6] были установлены ассоциации 6 полиморфизмов гена *TRPV1* с различными видами кашля у взрослых, не страдающих БА. В другом исследовании продемонстрирован вклад однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) *TRPV1* и *TRPV4* в изменение функциональной активности соответствующих каналов и развитие астмы у детей [7]. Существуют также работы, описывающие влияние определенных аллельных вариаций *TRPV4* на формирование хронической обструктивной болезни легких [8]. Кроме этого, ученые рассматривают данные каналы в качестве мишеней для терапии респираторной патологии. Например, некоторые блокаторы *TRPV1* изучаются в качестве соединений, способных купировать кашлевые симптомы [9,10], а антагонисты *TRPV4* – для лечения аллергического ринита [11]. Таким образом, совокупность имеющихся данных подтверждает актуальность исследования генов *TRPV* в аспекте изучения механизмов респираторной патологии и, в частности, при развитии осмотического бронхоспазма.

Целью данной работы было установить возможные

ассоциации некоторых аллельных вариантов генов *TRPV1* и *TRPV4* с осмотической ГРДП у больных БА.

Материалы и методы исследования

В рамках исследования проанализированы данные 300 человек европеоидной расы с легким (36,5%) и среднетяжелым (63,6%) течением БА в возрасте от 18 до 64 лет (средний возраст $37,0\pm0,63$ лет). Среди обследованных преобладали женщины – 184 человека (61,3%). Работа проведена в соответствии с 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. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным локальным Комитетом по биомедицинской этике.

С целью оценки осмотической ГРДП были проведены соответствующие 3-минутные бронхопровокационные пробы. В качестве гипоосмотического стимула использовалась проба с ингаляцией дистиллированной воды (ИДВ), а в роли гиперосмотического провокатора бронхоспазма – ингаляция гипертонического (4,5% NaCl) раствора (ИГР) и дозированная физическая нагрузка (ДФН). Средствами доставки аэрозолей в эксперименте служил ультразвуковой ингалятор Thomex L-2 (Польша). Оценка постнагрузочного бронхоспазма производилась после выполнения пациентом физической нагрузки на беговой дорожке LE 200C в течение 6 минут, при достижении субмаксимальной частоты сердечных сокращений. Для интерпретации результатов пациентам проводилась спирометрия на аппарате Easy on-PC (ndd Medizintechnik AG, Швейцария) с определением основных показателей форсированного выдоха до осмотической бронхопровокационной пробы, а также через 1 и 5 минут (при ингаляционных бронхопровокациях) или через 1 и 10 минут (при ДФН). Гиперреактивность дыхательных путей устанавливали при снижении ОФВ1 на 10% и более от исходного. Уровень контроля над астмой определялся с помощью вопросника Asthma Control Test (ACT).

У всех пациентов, включенных в данное исследование, производили забор периферической венозной крови в 5 мл пробирки, содержащие ЭДТА. ДНК выделяли из лейкоцитов с помощью набора «ДНК-Экстракт-1» (ЗАО «Синтол», Россия). Полученный генетический материал замораживали при -80°C до мо-

мента использования.

Отбор кандидатных полиморфизмов генов *TRPV1* и *TRPV4* осуществляли с помощью базы данных литературных источников PubMed, базы NapMap, включающей информацию о неравновесии по сцеплению отдельных вариаций, а также базы RegulomDB для прогнозирования функциональной значимости. На основании полученной информации определены 5 полиморфизмов, являющихся наиболее перспективными. Для гена *TRPV1* выбрано три миссенс полиморфизма – rs222747 (с.945G>C/Met315Ile), rs224534 (с.1406G>A/Thr469Ile), rs8065080 (с.1753A>G/Ile585Val), для *TRPV4* – rs6606743 (g.109841374G>A, 5'-фланкирующая область) и rs7971845 (с.-31-8070G>C, интрон).

Определение всех генотипов производили методом полимеразной цепной реакции с анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ).

Амплификационная смесь для всех ОНП включала:

ДНК-матрицу – 100 нг, 1х ПЦР-буфер с SybrGreen I, MgCl₂ – 3 mM, dNTP – 0,2 mM, праймеры – по 0,2 мкМ прямого и обратного, Hot Start Taq-полимеразу, ингибированную антителами – 1 ЕД, воду – до 12,5 мкл. Реакцию ПЦР проводили на аппарате ДТ-96 («ДНК-технология», Россия) в режиме: 1 цикл – предварительная денатурация 95°C/2,5 мин; 35 циклов – денатурация 95°C/20 сек, отжиг 62°C/30 сек, элонгация 72°C/30 сек; 1 цикл – финальная элонгация – 72°C/5 мин. Температура отжига для ОНП rs6606743 и rs7971845 была отличной от других и составляла 60°C и 64°C, соответственно. Для установления генотипов данных полиморфизмов следующим этапом проводили обработку амплификата рестриктазами, а затем, после электрофореза в 4% полиакриламидном геле и окрашивания бромистым этидием, продукты рестрикции визуализировали на трансиллюминаторе. Протоколы рестрикции представлены в таблице.

Таблица

Протоколы рестрикции амплификатов для установления генотипов некоторых ОНП генов *TRPV*

ОНП	Продукт амплификации, п.н.	Программа рестрикции	Фрагменты рестрикции в зависимости от генотипа
rs222747 (Met315Ile)	105	5 ЕД <i>Bse8I</i> , при 60°C в течение 16 часов	CC – 37 и 68 п.н.; CG – 37, 68 и 105 п.н.; GG – 105 п.н.
rs224534 (Thr469Ile)	121	5 ЕД <i>MfeI</i> , при 37°C в течение 16 часов	AA – 23 и 98 п.н.; AG – 23, 98 и 121 п.н. GG – 121 п.н.
rs8065080 (Ile585Val)	113	5 ЕД <i>Bse8I</i> , при 60°C в течение 16 часов	AA – 23 и 90 п.н.; AG – 23, 90 и 113 п.н.; GG – 113 п.н.
rs6606743 (g.109841374G>A)	114	10 ЕД <i>TaqI</i> , при 37°C в течение 16 часов	AA – 114 п.н.; AG – 24, 90 и 114 п.н.; GG – 24 и 90 п.н.
rs7971845 (с.-31-8070G>C)	104	10 ЕД <i>HinfI</i> , при 37°C в течение 16 часов	CC – 24 и 80 п.н.; CG – 24, 80 и 104 п.н.; GG – 104 п.н.

Статистические расчеты производили в программном обеспечении Statistica 10.0 (StatSoft Inc., 2011). При описании данных использовали показатель Ме (Q1; Q2) – медиана, нижний (25%) и верхний (75%) квартили. Сравнительный анализ качественных признаков осуществляли с применением критерия χ^2 Пирсона, при малых выборках – критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность или точного критерия Фишера. В качестве метода сравнения непараметрической статистики использовали тест Манна-Уитни, при множественных сравнениях – ранговый дисперсионный анализ. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди пациентов, включенных в исследование, проба с ИДВ была успешно выполнена у 298 человек (ГРДП на ИДВ обнаружена у 100 (33,6%) больных), проба с ИГР – у 141 человека (ГРДП на ИГР обнаружена у 42 (29,8%) больных), проба с ДФН – у 112 человек (ГРДП на ДФН обнаружена у 22 (19,6%) больных).

БА средней степени тяжести встречалась у 63,6% обследованных пациентов. Обнаружено, что лица с ГРДП на осмотические стимулы чаще имели более тяжелое течение БА по сравнению с больными без гиперреактивности ($p < 0,001$ для каждого). В отношении ДФН данная тенденция была статистически незначимой ($p = 0,16$).

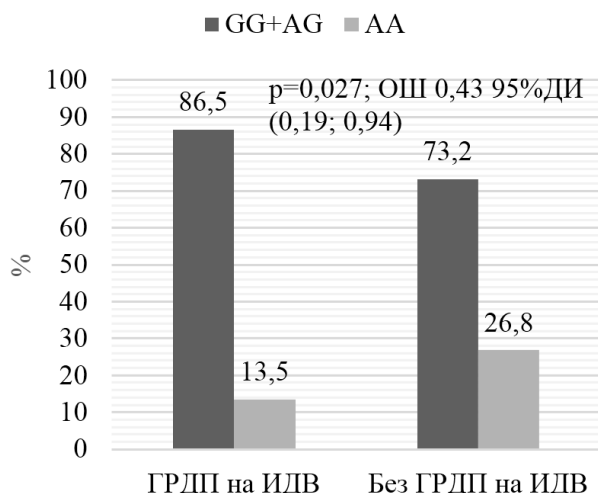


Рис. 1. Распределение частот генотипов ОНП rs6606743 *TRPV4* среди больных БА в зависимости от наличия или отсутствия ГРДП на ИДВ в рецессивной модели наследования.

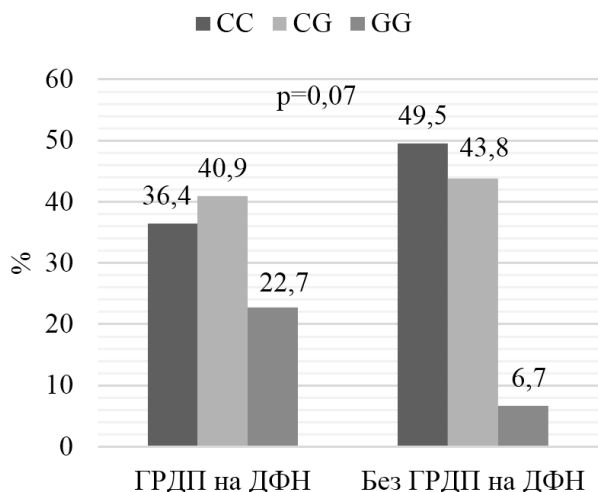


Рис. 3. Распределение частот генотипов ОНП rs222747 *TRPV1* среди больных БА в зависимости от наличия или отсутствия ГРДП на ДФН в кодоминантной модели наследования.

Среднее количество баллов АСТ в группах с ГРДП на ИГР и ДФН было достоверно ниже, чем у пациентов без ГРДП: 17,0 (13,0; 20,0) против 20,0 (14,0; 23,0), $p<0,05$ и 15,5 (13,0; 20,0) против 19,0 (14,0; 23,0), $p=0,01$, соответственно. Несмотря на отсутствие статистически значимой взаимосвязи факта наличия или отсутствия ГРДП в ответ на ИДВ с уровнем контроля БА, было обнаружено, что у пациентов с неконтролируемым течением заболевания отмечалось более выраженное снижение ОФВ₁ после ИДВ (среднее Δ ОФВ₁ -6,9 (-13,7; -1,95)%) в отличие от пациентов с контролируемой (среднее Δ ОФВ₁ -2,9 (-6,9; 0,9)%) и частично контролируемой БА (среднее Δ ОФВ₁ -4,6 (-11,0; 1,0)%), $p=0,03$.

По результатам генотипирования пациентов, включенных в исследование, для *TRPV1* установлены ал-

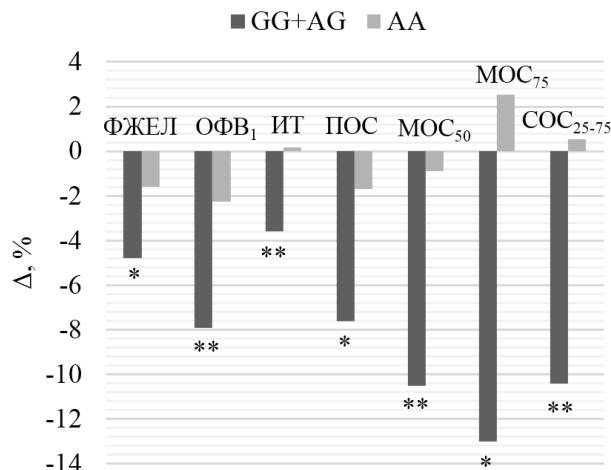


Рис. 2. Изменение показателей вентиляционной функции легких (Δ) в ответ на пробу с ИДВ в зависимости от генотипа rs6606743 *TRPV4*. Примечание: * – $p<0,01$; ** – $p<0,001$.

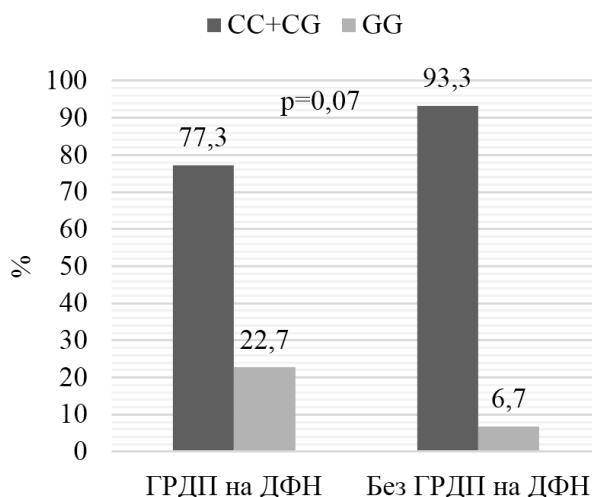


Рис. 4. Распределение частот генотипов ОНП rs222747 *TRPV1* среди больных БА в зависимости от наличия или отсутствия ГРДП на ДФН в рецессивной модели наследования.

ельные варианты у 168 человек, для *TRPV4* – у 186. Полученные частоты генотипов каждого ОНП находились в равновесии Харди-Вайнберга.

В результате данного исследования была подтверждена ранее установленная взаимосвязь полиморфизма rs6606743 гена *TRPV4* с ГРДП на ИДВ [12]. Среди генотипированных по данному полиморфизму – 186 человек, положительная бронхопровокационная проба с ИДВ наблюдалась у 39,8% обследованных (74 пациента). Носительство мутантного аллеля А в гомозиготном состоянии снижало вероятность возникновения гипосмотической гиперреактивности. Ассоциация подтверждена в рецессивной (рис. 1) и в Log-аддитивной моделях наследования: ОШ 0,43 95%ДИ (0,19; 0,94), $p=0,027$ и ОШ 0,62 95%ДИ (0,4; 0,96), $p=0,03$, соответственно. В кодоминантной мо-

дели наследования значимость ассоциации $p=0,053$. Пациенты с генотипом AA чаще встречались в группе больных БА без ГРДП в ответ на ИДВ (26,8% против 13,5%) и отличались менее выраженным снижением всех показателей вентиляционной функции легких по сравнению с носителями генотипов GG и AG (рис. 2).

Лишь один ОНП продемонстрировал возможную взаимосвязь с гиперосмотическим стимулом. Было установлено, что миссенс-полиморфизм rs222747 гена *TRPV1* генотип GG может быть ассоциирован с бронхоспазмом в ответ на ДФН. Уровень значимости для данной ассоциации составил $p=0,07$ в кодоминантной (рис. 3) и рецессивной (рис. 4) моделях наследования.

Результаты исследования подтверждают влияние осмотической ГРДП на течение БА. Бронхоконстрикторная реакция на осмотические стимулы ассоциируется как с потерей контроля, так и с более тяжелым течением БА. В рамках изучения генетических предикторов развития осмотической ГРДП была обнаружена взаимосвязь с некоторыми генетическими полиморфизмами *TRPV*. Наиболее существенные результаты продемонстрированы для ОНП *TRPV4*, который оказывал эффект на исход бронхопровокационной пробы с ИДВ. Для AA генотипа rs6606743 *TRPV4* установлены протективные свойства в отношении вероятности возникновения гипоосмотической ГРДП у больных БА. Полученные данные совпадают с ожидаемыми результатами и подтверждают важную роль *TRPV4* в рецепции пониженного осмотического давления.

Причиной, по которой ни один из аллельных вариантов исследованных генов не был достоверно ассоциирован с ГРДП на гиперосмотические стимулы,

может быть ограниченная выборка полиморфизмов, в особенности, для гена рецепторов гиперосмолярности *TRPV1*. Тем не менее, полученные данные не исключают возможность влияния полиморфизмов генов *TRPV1* и *TRPV4* на формирование бронхоспастической реакции в ответ на изменение осмотического давления на поверхности дыхательных путей. В дальнейших исследованиях спектр изучаемых ОНП и размеры выборки обследованных лиц должны быть увеличены. С учетом найденных закономерностей, дальнейшее определение возможных генетических предикторов осмотической ГРДП представляет большой интерес и является перспективным в отношении разработки новых подходов к диагностике и таргетной терапии данного явления.

Заключение

Для AA генотипа rs6606743 *TRPV4* выявлена протективная связь в отношении формирования гипоосмотической гиперреактивности дыхательных путей.

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. Pan R., Gao J., Wang X., Bai L., Wei Q., Yi W., Xu Z., Duan J., Cheng Q., Zhang Y., Su H. Impacts of exposure to humidex on the risk of childhood asthma hospitalizations in Hefei, China: Effect modification by gender and age // *Sci. Total Environ.* 2019. Vol.691. P.296–305. doi:10.1016/j.scitotenv.2019.07.026
2. Hyrkäs-Palmu H., Ikäheimo T.M., Laatikainen T., Jousilahti P., Jaakkola M.S., Jaakkola J.J.K. Cold weather increases respiratory symptoms and functional disability especially among patients with asthma and allergic rhinitis // *Sci. Rep.* 2018. Vol.8, №1. Article number: 10131. doi: 10.1038/s41598-018-28466-y
3. Афанасьева Е.Ю., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Влияние влажности окружающей среды на клинико-функциональные особенности течения бронхиальной астмы // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2020. Вып. 76. С.19–26. doi: 10.36604/1998-5029-2020-76-19-26
4. Kadhim Yousif M., Al Muhyi A.A. Impact of weather conditions on childhood admission for wheezy chest and bronchial asthma // *Med. J. Islam. Repub. Iran.* 2019. Vol.33. Article number: 89. doi:10.34171/mjiri.33.89
5. Moore C., Liedtke W.B. Osmomechanical-sensitive TRPV channels in mammals // *Neurobiology of TRP Channels* / edited by Emir T.L.R. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis, 2017. P.85–94. doi: 10.4324/9781315152837-5
6. Smit L. A., Kogevinas M., Antó J. M., Bouzigon E., González J. R., Le Moual N., Kromhout H., Carsin A. E., Pin I., Jarvis D., Vermeulen R., Janson C., Heinrich J., Gut I., Lathrop M., Valverde M. A., Demenais F., Kauffmann F. Transient receptor potential genes, smoking, occupational exposures and cough in adults // *Respir. Res.* 2012. Vol.13, №1. Article number: 26. doi: 10.1186/1465-9921-13-26
7. Cantero-Recasens G., Gonzalez J. R., Fandos C., Duran-Tauleria E., Smit L. A., Kauffmann F., Antó J. M., Valverde M. A. Loss of function of transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) genetic variant is associated with lower risk of active childhood asthma // *J. Biol. Chem.* 2010. Vol.285, №36. P.27532–27535. doi:10.1074/jbc.C110.159491
8. 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

9. 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
10. 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
11. Lee K., Byun J., Kim B., Yeon J., Tai J., Lee S.H., Kim T.H. TRPV4-mediated epithelial junction disruption in allergic rhinitis triggered by house dust mites // *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2021. Vol.35, №4. P.432–440. doi:10.1177/1945892420964169
12. Наумов Д.Е., Колосов В.П., Перельман Ю.М., Приходько А.Г. Влияние полиморфизмов гена TRPV4 на формирование осмотической гиперреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой // Доклады Академии наук. 2016. Т.469, №2. С.252–255. doi: 10.7868/S0869565216200275

REFERENCES

1. Pan R., Gao J., Wang X., Bai L., Wei Q., Yi W., Xu Z., Duan J., Cheng Q., Zhang Y., Su H. Impacts of exposure to humidex on the risk of childhood asthma hospitalizations in Hefei, China: Effect modification by gender and age. *Sci. Total Environ.* 2019; 691:296–305. doi:10.1016/j.scitotenv.2019.07.026
2. Hyrkäs-Palmu H., Ikäheimo T.M., Laatikainen T., Jousilahti P., Jaakkola M.S., Jaakkola J.J.K. Cold weather increases respiratory symptoms and functional disability especially among patients with asthma and allergic rhinitis. *Sci. Rep.* 2018; 8(1):10131. doi: 10.1038/s41598-018-28466-y
3. Afanaseva E.Yu., Prikhodko A.G., Perelman J.M. Influence of environmental humidity on clinical and functional features of the course of asthma. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (76):19–26 (in Russian). doi:10.36604/1998-5029-2020-76-19-26
4. Kadhimi Yousif M., Al Muhyi A.A. Impact of weather conditions on childhood admission for wheezy chest and bronchial asthma. *Med. J. Islam. Repub. Iran* 2019; 33:89. doi:10.34171/mjiri.33.89
5. Moore C., Liedtke W.B. Osmomechanical-sensitive TRPV channels in mammals. In: Emir T.L.R., editor. *Neurobiology of TRP Channels*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis, 2017:85–94. doi: 10.4324/9781315152837-5
6. Smit L. A., Kogevinas M., Antó J. M., Bouzigon E., González J. R., Le Moual N., Kromhout H., Carsin A. E., Pin I., Jarvis D., Vermeulen R., Janson C., Heinrich J., Gut I., Lathrop M., Valverde M. A., Demenais F., Kauffmann F. Transient receptor potential genes, smoking, occupational exposures and cough in adults. *Respir. Res.* 2012; 13(1):26. doi: 10.1186/1465-9921-13-26
7. Cantero-Recasens G., Gonzalez J. R., Fandos C., Duran-Tauleria E., Smit L. A., Kauffmann F., Antó J. M., Valverde M. A. Loss of function of transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) genetic variant is associated with lower risk of active childhood asthma. *J. Biol. Chem.* 2010; 285(36):27532–27535. doi:10.1074/jbc.C110.159491
8. 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
9. 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
10. 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
11. Lee K., Byun J., Kim B., Yeon J., Tai J., Lee S.H., Kim T.H. TRPV4-mediated epithelial junction disruption in allergic rhinitis triggered by house dust mites. *Am. J. Rhinol. Allergy* 2021; 35(4):432–440. doi: 10.1177/1945892420964169
12. Naumov D.E., Kolosov V.P., Perelman J.M., Prikhodko A.G. Influence of TRPV4 gene polymorphisms on the development of osmotic airway hyperresponsiveness in patients with bronchial asthma. *Doklady Biochemistry and Biophysics* 2016; 469(2):252–255 (in Russian). doi: 10.7868/S0869565216200275

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

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

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

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

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

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

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

Juliy M. Perelman, MD, PhD, DSc (Med.), Corresponding member of RAS, Professor, Deputy Director on Scientific Work, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: jperelman@mail.ru

*Поступила 27.07.2021
Принята к печати 10.08.2021*

*Received July 27, 2021
Accepted August 10, 2021*
