

УДК 616.248:616.24-073.173:616-092.6:616-092.4:616-092.9:57.042:612.215.1

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-115-125

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ КАНАЛОВ С ТРАНЗИТОРНЫМ РЕЦЕПТОРНЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ ВАНИЛЛОИДНОГО ПОДСЕМЕЙСТВА (TRPV) В РАЗВИТИИ ОСМОТИЧЕСКОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

О.О.Котова

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

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Гиперреактивность дыхательных путей в ответ на воздействие осмотических стимулов часто встречается среди пациентов с бронхиальной астмой. Предполагается, что ключевую роль в возникновении данного явления могут играть каналы с транзитным рецепторным потенциалом ваниллоидного подсемейства (TRPV) **Цель.** Обзор современных мировых литературных данных об осмотической гиперреактивности дыхательных путей и роли каналов TRPV в ее развитии. **Материалы и методы.** В обзоре обобщены данные из статей, опубликованных за последние пять лет в PubMed и Google Scholar. Однако при необходимости были включены и более ранние публикации. **Результаты.** Продемонстрировано влияние естественных осмотических триггеров на формирование бронхоконстрикции у больных бронхиальной астмой. Описаны эффекты, возникающие в дыхательных путях, в зависимости от функционального состояния TRPV1, TRPV2 и TRPV4, как осмочувствительных рецепторов, а также частично раскрыты механизмы, опосредующие развитие гиперреактивности бронхов с участием данных каналов. **Заключение.** Можно с уверенностью предполагать, что каналы TRPV напрямую или опосредованно связаны с гиперреактивностью дыхательных путей на осмотические стимулы. Сигнальные каскады, запускаемые при активации TRPV, во многом объясняют эффекты осмотического воздействия на дыхательные пути и возникновение бронхоконстрикции. Вероятно, именно сигнальные пути с участием TRPV1 опосредуют развитие бронхоспазма после провокации гиперосмолярными стимулами, в то время как TRPV2 и TRPV4, скорее всего, вовлечены в гипоосмотически индуцированную бронхоконстрикцию. Дальнейшее изучение роли TRPV1, TRPV2 и TRPV4 в формировании осмотической гиперреактивности дыхательных путей является актуальным и перспективным с точки зрения фармакологического воздействия на данное состояние.

*Ключевые слова:* бронхиальная астма, гиперреактивность дыхательных путей, осморецепция, TRPV.

**MODERN CONCEPTS OF THE ROLE OF TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CHANNEL VANILLOID SUBFAMILY (TRPV) IN DEVELOPMENT OSMOTIC AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS IN ASTHMA PATIENTS (REVIEW)**

O.O.Kotova

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

**SUMMARY. Introduction.** Airway hyperresponsiveness to osmotic stimuli is often found among patients with asthma. It is assumed that the transient receptor potential channels of vanilloid subfamily (TRPV) may play a key role in the onset of this phenomenon. **Aim.** Review of modern world literature data on osmotic airway hyperresponsiveness and the role of TRPV channels in its development. **Materials and methods.** This review summarizes the data from articles published

**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. Современные представления о роли каналов с транзитным рецепторным потенциалом ваниллоидного подсемейства (TRPV) в развитии осмотической гиперреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып. 81. С. 115–125. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-115-125

**For citation:**

Kotova O.O. Modern concepts of the role of transient receptor potential channel vanilloid subfamily (TRPV) in development osmotic airway hyperresponsiveness in asthma patients (review). *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (81):115–125 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-115-125

over the past five years found in PubMed and Google Scholar. However, earlier publications were also included if necessary. **Results.** The influence of natural osmotic triggers on the formation of bronchoconstriction in patients with asthma has been demonstrated. The effects that occur in the airways, depending on the functional state of TRPV1, TRPV2 and TRPV4 osmosensitive receptors are described, and the mechanisms that mediate the development of bronchial hyperresponsiveness with the participation of these channels are partially disclosed. **Conclusion.** It is safe to assume that TRPV channels are directly or indirectly associated with airway hyperresponsiveness to osmotic stimuli. Signaling cascades triggered by TRPV activation largely explain the effects of osmotic influence on the airways and the occurrence of bronchoconstriction. It could be suggested that TRPV1 signaling mediates the development of bronchospasm to hyperosmolar stimuli, while TRPV2 and TRPV4 are most likely involved in hypoosmotic-induced bronchoconstriction. Further study of the role of TRPV1, TRPV2 and TRPV4 in osmotic airway hyperresponsiveness is relevant and promising in terms of pharmacological management of this condition.

*Key words: asthma, airway hyperresponsiveness, osmoreception, TRPV.*

Бронхиальная астма (БА) является распространенной респираторной патологией среди детей и взрослых по всему миру, поражает в разных странах от 1 до 21% населения и занимает второе место в структуре хронических заболеваний дыхательных путей (ДП) после хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [1]. Широкий диапазон встречаемости БА во многом обусловлен этнической принадлежностью, социально-экономическим статусом, а также экологической и эпидемиологической обстановкой в конкретном регионе. По результатам недавних международных исследований БА была установлена примерно у 262 95%ДИ (224-309) млн лиц обоих полов. Ежегодно по причине данного заболевания умирает более 460 тысяч человек. Согласно последним данным за 2019 год, 21,6 95%ДИ (17,1-27,0) млн лет жизни, скорректированных на нетрудоспособность (англ. DALY, сокр. от «Disability-adjusted life year»), потеряно в связи с заболеваемостью БА, что составило 20,8% (17,5-24,7) от общего количества DALY всех хронических респираторных заболеваний [1].

В Российской Федерации распространенность хронических заболеваний ДП составляет 5,27%, при этом БА встречается у 2,45% населения страны [1]. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации (от 05.07.2018) в стране ежегодно регистрируется более 120 тыс. новых случаев заболевания.

Несмотря на успехи в области изучения этиологии, патогенеза, а также усовершенствование методов диагностики и лечения, БА представляет собой глобальную проблему здравоохранения, приводящую к значительному социальному и экономическому ущербу.

#### **Осмотическая гиперреактивность дыхательных путей как одна из фенотипических особенностей бронхиальной астмы**

Неоднократно доказано, что БА является многофакторным заболеванием, в развитии которого участвуют как внутренние (генетика [2], пол [3], недоношенность при рождении [4], избыточная масса тела [5]), так и внешние (факторы окружающей среды, аллергены, аэрополлютанты, курение, стрессы, профессиональные сенсибилизаторы, инфекционные агенты [6, 7],

микробиом [8], характер питания [9]) триггеры. При этом развитие патологии не определяется какой-то одной конкретной причиной, а является совокупностью сложных взаимодействий различных этиологических и патогенетических механизмов [10, 11].

В зависимости от условий возникновения и особенностей течения БА существуют различные варианты кластеризации данного заболевания. Разделение БА по фенотипам или эндотипам диктуется современными взглядами персонализированной медицины, использующей принципы индивидуального подхода к профилактике и лечению [12]. Всё дело в том, что разнообразие проявлений данного заболевания приводит к разному ответу пациентов на лечение, например, зачастую больные тяжёлой БА имеют резистентные симптомы, несмотря на высокоинтенсивную терапию [13, 14]. На сегодняшний день классификации форм БА основываются на клинических проявлениях заболевания, а также патофизиологических механизмах развития. Учёные не сходятся в едином мнении о том, как правильно выделить те или иные особенности данной патологии в определенные группы. Кластеризация строится в основном на различных комбинациях таких параметров, как возраст дебюта заболевания, проявления аллергических и атопических изменений, тяжесть заболевания, показатели функции лёгких, наличие ожирения, соотношение клеточных элементов и других маркеров воспаления в ДП (эозинофилы, нейтрофилы, уровни цитокинов), а также генетические предикторы [15, 16]. Несмотря на столь сложную структуру, в Глобальной инициативе по бронхиальной астме [10] и Федеральных клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации по бронхиальной астме (2019 г.) можно встретить следующую основную классификацию БА: аллергическая БА, неаллергическая БА, БА с поздним дебютом, БА с фиксированной обструкцией ДП, БА у больных с ожирением и трудная для лечения БА.

В настоящее время существует понимание того, что, несмотря на гетерогенную природу БА, в развитии которой принимают участие различные патологические механизмы, заболевание ассоциируется с гиперреактивностью бронхов наряду с хроническим воспалением ДП. Данные особенности определяются

даже при нормальных показателях функции легких и отсутствии клинических симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, чувство заложенности в груди и кашель. Однако бронхиальная гиперреактивность и воспаление могут уменьшаться или вовсе исчезать под воздействием адекватного лечения [10]. Хотя и считается, что гиперреактивность дыхательных путей (ГРДП) является обязательным признаком БА, но специфичным назвать его нельзя. Существуют исследования, демонстрирующие встречаемость данного явления среди больных ХОБЛ [17], хроническим бронхитом [18] и идиопатическим легочным фиброзом [19].

ГРДП представляет собой функциональное нарушение в виде чрезмерной бронхоконстрикторной реакции в ответ на различные экзогенные стимулы. Это приводит к вариабельной бронхиальной обструкции и появлению соответствующих симптомов, которые купируются самостоятельно или под воздействием специфических лекарственных препаратов [10]. В последние годы всё большее внимание уделяется феномену бронхоспастического ответа при воздействии физических факторов атмосферы, таких как температура и влажность. Существуют научные работы, демонстрирующие влияние погодных-климатических условий на течение БА. Особенности температурного профиля и уровня относительной влажности воздуха в некоторых регионах земного шара, в частности, изменение указанных параметров как в сторону увеличения [20], так и в сторону снижения [21, 22], способны провоцировать появление симптомов, обострение заболевания или ухудшение контроля над БА.

Ранее проведенные исследования указывают на достаточно широкое распространение среди больных БА ГРДП на гипо- и гиперосмотические стимулы и ее влияние на течение болезни [23, 24], что подчеркивает актуальность и необходимость понимания этиопатогенетических механизмов данного феномена с целью определения новых подходов к тактике диагностики, профилактики и лечения. В рамках изучения воздействия физических факторов на развитие бронхоспазма применяются специальные стандартизированные методики – непрямые бронхопровокационные тесты. Для анализа осмотической гиперреактивности используют бронхопровокационные пробы с ингаляцией гипертонического солевого раствора (4,5% NaCl), дистиллированной воды, инсуффляцией пудры маннитола, гипервентиляцией сухим воздухом или дозированной физической нагрузкой [25].

Патогенез ГРДП является достаточно сложным и до конца неизученным. Считается, что данный процесс обусловлен нейроэндокринными и иммунными механизмами. Уменьшение влажности вдыхаемого воздуха, происходящее в естественных условиях окружающей среды или связанное с гипервентиляцией (в условиях патологии или при интенсивной физической нагрузке), приводит к дегидратации слизистого слоя ДП и, соответственно, повышению осмолярности на поверхности

клеток респираторного тракта. В связи с этим молекулы воды устремляются из клетки на поверхность цитоплазматической мембраны, к месту избыточной концентрации различных ионов. Данный процесс приводит к уменьшению объема самих клеток. В случае повышения относительной влажности вдыхаемого воздуха происходит обратное действие, на поверхности ДП уменьшается осмолярность и, в связи с возникающим осмотическим градиентом, вода диффундирует внутрь клетки, увеличивая ее объем. При этом установлено, что последующие эффекты осмотического воздействия реализуются с помощью MAPK-сигнального пути [26]. Также при изменении осмотического давления в клетках активируется целый каскад адаптационных реакций с участием фактора транскрипции NFAT5, оказывающего влияние на активность различных осмопротективных генов с целью восстановления баланса [27]. В случае нарушения адаптационных механизмов при воздействии осмотического стимула, данные изменения неизбежно приводят к деформации не только цитоплазматической мембраны, но и внутренних клеточных структур, а также запускают ряд реакций осмотического и механического стресса [28, 29], провоцирующих продукцию и выброс медиаторов воспаления, что в свою очередь влечет к сокращению гладкомышечных клеток стенки бронхиального дерева [30].

Считается, что ГРДП неразрывно связана с уже имеющимися воспалительными изменениями. Большую роль в патогенезе формирования осмотической ГРДП отводят респираторному эпителию, иммунным клеткам (эозинофилам, нейтрофилам, лимфоцитам, тучным клеткам), а также клеткам сенсорных нейронов, являющихся структурными элементами стенки бронхов. Установлено, что тучные клетки чувствительны к изменению осмолярности и в данной ситуации выступают в качестве источников гистамина, простагландинов (в первую очередь простагландина D<sub>2</sub>) и лейкотриенов, способных непосредственно связываться со специфическими рецепторами на гладкомышечных клетках и провоцировать сужение ДП [31]. В норме клетки бронхиального эпителия продуцируют активные медиаторы, в частности, простагландин E<sub>2</sub> и оксид азота, вызывающие расслабление гладкой мускулатуры и способные тем самым оказывать протективное действие в отношении сужения ДП. При этом выработка простагландина E<sub>2</sub> частично стимулируется лейкотриенами. При гибели эпителиальных клеток в результате осмотического стресса происходит выброс различных активных соединений. Кроме этого, нарушение целостности эпителиального слоя приводит к ослаблению его барьерной функции, в результате чего усиливается действие не только осмотического раздражителя, но и активирующее действие медиаторов воспаления по отношению к нервным окончаниям, пронизывающим бронхиальные стенки [32], что приводит к увеличению эффекта бронхоконстрикции.

Имеющиеся сведения о механизмах воздействия на клетки осмотических раздражителей не дают полной картины возникновения ГРДП. На сегодняшний день остаются открытыми вопросы о том, каким образом осуществляется осморцепторная функция клеток, а также чем определяются уровень чувствительности к изменению осмолярности и адаптационные возможности в ответ на осмотический стресс. Понимание этого даст возможность раскрыть патофизиологические основы осмотической ГРДП. Ответы на эти вопросы позволят понять, почему у одних пациентов с БА возникает бронхоспазм на изменение влажности воздуха, а у других нет, или почему у одних больных развивается ГРДП в ответ только на гипоосмотический, а у других только на гиперосмотический стимул, или почему у одних и тех же пациентов с БА встречается вариабельность осмотической бронхообструкции. И, самое главное, раскрытие механизмов осмотической ГРДП даст толчок в разработке новых таргетных лечебных препаратов, имеющих конкретную точку приложения в респираторном тракте.

#### **Роль рецепторов TRPV в развитии гиперреактивности дыхательных путей на осмотические стимулы**

В настоящее время в области изучения осморцепции большое внимание уделяется каналам с транзиторным рецепторным потенциалом ваниллоидного подсемейства (TRPV). Ранее эта группа рецепторов считалась восприимчивой к температурным стимулам, однако, позднее с помощью реализации нокдауна генов у лабораторных животных, был определен целый спектр раздражителей, в том числе и осмотических, вызывающих их активацию.

TRPV подсемейство включает 6 катионных каналов, расположенных в цитоплазматической мембране многих клеток человека и животных, которые имеют в своей структуре схожую тетрамерную организацию белков – шесть трансмембранных доменов и внутриклеточные N- (от трех до пяти анкириновых повторов) и C- терминальные концы. Первые четыре представителя TRPV1-4 демонстрируют низкую селективность в отношении катионов, в то время как наиболее селективными по отношению к ионам кальция являются TRPV5 и TRPV6. Данная особенность последних, вероятнее всего, связана с их вовлеченностью в процессы поддержания уровня кальция в крови и кальциевой реабсорбции в почках и кишечнике. Также в последнее время изучается роль TRPV5 и TRPV6 в плаценте и придатках яичек [33]. В отношении функции этих каналов в ДП данных практически нет.

Одними из первых были открыты рецепторы TRPV1, и на сегодняшний день они являются наиболее изученными. Данные каналы способны активироваться различными соединениями, в том числе экзогенными (капсаицин) и эндогенными (лейкотриен В4) медиаторами, кислот рН, физическими факторами (например,

растяжением), а также температурой выше 43°C [34]. Для TRPV2 установлен порог активации примерно 52°C, подобные температуры оказывают повреждающее действие на клетки [35]. Эти каналы на сегодняшний день являются наименее изученными. Также известно, что TRPV3 и TRPV4 являются чувствительными к умеренным температурам – в диапазоне около 34-38°C и 27-35°C, соответственно [36, 37].

В качестве осморцепторов представляют интерес три представителя TRPV – TRPV1, TRPV2 и TRPV4. Экспериментальные модели с участием лабораторных животных продемонстрировали возможность активации каналов TRPV1 гипертоническим стимулом. При этом чувствительность рецепторов к повышенному осмотическому давлению усиливалась при одновременном воздействии температуры, соответствующих порогу активации (выше 36°C). То есть наблюдалась синергичная реакция в отношении увеличения кальциевого инфлюкса при одновременном воздействии гиперосмотического и температурного стимулов на TRPV1. В экспериментах с гипоосмолярными стимулами исследователи выявили некоторое снижение активности каналов TRPV1 [38].

Для TRPV4 и TRPV2 экспериментально была установлена способность к активации в условиях пониженного осмотического давления [35]. Кроме этого, для TRPV4 установлен и опосредованный путь активации данных каналов через первичное воздействие гипоосмотического стимула на фосфолипазу А2 с последующим образованием активного метаболита арахидоновой кислоты, способного напрямую воздействовать на рецепторы TRPV4. Данный процесс дополнительно демонстрирует осуществление осмочувствительности через механорецепцию, обусловленную увеличением объема и растяжением клетки в гипотонических условиях среды [37]. Для TRPV4 также характерно отсутствие чувствительности при воздействии гиперосмотических стимулов [39]. Существуют данные о том, что TRPV2 также способны активироваться в условиях снижения осмолярности. В экспериментах с использованием гладкомышечных клеток аорты мышей было обнаружено, что в результате гипоосмолярного воздействия на миоциты происходит их набухание и, как следствие этого, растяжение цитоплазматической мембраны, на которой экспрессированы рецепторы TRPV2. Данные изменения провоцировали увеличение концентрации ионов кальция внутри клетки, что свидетельствовало об активации каналов TRPV2. Аналогичные результаты получены и в исследованиях на клетках яичников китайского хомячка (CHO), где TRPV2 продемонстрировал осморцепторную функцию за счет механочувствительности в ответ на воздействие гипоосмолярности и растяжения клеток [29, 35].

Во многом рецепторы TRPV представляют особый интерес в связи со своей полимодальностью и способностью экспрессироваться на многих клетках в орга-

низме человека. В последние десятилетия активно изучается функция данных каналов в условиях разнообразных патологических состояний. Не стали исключением и исследования о роли TRPV в развитии заболеваний респираторного тракта.

Известно, что рецепторы TRPV широко экспрессированы в различных клетках ДП. TRPV1 в большом количестве обнаруживается на афферентных немиелинизированных нервных окончаниях С-типа волокон, расположенных интраэпителиально. Также каналы выявлены в клетках респираторного эпителия, подслизистых желез, гладкой мускулатуры бронхов, эндотелии сосудов и иммунных клетках (фибробластах, тучных клетках, CD4+ лимфоцитах). TRPV4 экспрессируется на эпителиальных клетках всех отделов ДП, включая альвеолярные перегородки, а также миоциты и легочные сосуды. Вместе с этим, данные каналы имеются в макрофагах и тучных клетках. Широкая распространенность рецепторов TRPV2 обнаружена в иммунных клетках респираторной системы – тучных клетках, макрофагах, нейтрофилах, Т- и В-лимфоцитах, НК-клетках.

Учитывая преимущественную экспрессию TRPV1 в сенсорных нервных волокнах, считается, что активация данных каналов способствует развитию нейрогенного воспаления. В данном случае увеличение концентрации внутриклеточного кальция приводит к возбуждению нейронов, способствуя высвобождению нейропептидов – тахикининов (в особенности субстанции Р и нейрокина А) и пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP), которые оказывают влияние на эффекторные клетки респираторного тракта – иммунные клетки, клетки слизистых желез и миоцитов сосудов, холинергические нейроны. В результате развивается сужение просвета ДП за счет отека слизистой оболочки и бронхоконстрикции [40, 41].

Немаловажная роль принадлежит и TRPV1, расположенным в нелевальных клетках респираторного тракта. Некоторые исследования демонстрируют взаимосвязь активации TRPV1 с секрецией различных провоспалительных цитокинов иммунными клетками и эпителиоцитами бронхов, экспрессирующими данные рецепторы [42]. Помимо этого, установлен вклад TRPV1 в развитие аллергического типа воспаления за счет CD4+ клеток. Этот механизм реализуется через известные сигнальные пути MAPK, NF- $\kappa$ B и NFAT, с участием процессов фосфорилирования некоторых сигнальных молекул и выделения ряда цитокинов Th2 и Th17 [43].

При исследовании кашлевого рефлекса у морских свинок была установлена значимая связь со специфической активацией каналов TRPV1, экспрессированных в С-волокнах трахеи. При использовании селективного блокатора данных рецепторов эффект нивелировался. Кроме того, обнаружена ассоциация иррегуляции кашлевых рефлексов у людей с гиперэкспрессией TRPV1, а также сенситизация дан-

ных рецепторов к агонисту капсаицину у пациентов с хроническим кашлем [44, 45].

Что касается роли TRPV1 непосредственно в развитии ГРДП, в литературе встречаются противоречивые результаты. Однако большинство из исследований подтверждают влияние каналов TRPV1. Существуют данные о том, что ингибирование функции данных рецепторов у овальбумин-сенситизированных морских свинок приводит к снижению ГРДП. Вместе с этим установлен вклад TRPV1 в развитие гистамин-индуцированного бронхоспазма у животных [45].

Интересным является тот факт, что эффекты TRPV1 могут модулироваться в условиях патологии за счет повышения чувствительности данных каналов к внешним раздражителям в результате сенситизации эндогенными компонентами (низкие значения pH, АТФ, протеазы, продукты липоксигеназы, простаноиды, брадикинин). Частично такая реакция опосредуется через внутриклеточные сигнальные пути с участием других трансмембранных рецепторов GPCR [46].

На сегодняшний день нет точных данных о возможном рефлексогенном влиянии TRPV4, однако, есть признаки того, что в нейрогенном воспалении данные каналы все же способны участвовать. Активация рецепторов TRPV4 в нервных окончаниях ДП осмотическими и химическими стимулами провоцирует выделение таких нейромедиаторов, как субстанция Р и CGRP [44].

Еще одним ключевым фактором роли TRPV4 в патологии респираторной системы является способность данных каналов при активации гипоосмолярным стимулом или специфическим агонистом провоцировать сокращение гладкой мускулатуры изолированного бронха или трахеи вне зависимости от наличия иннервации. Это подтверждается тем, что при инактивации рецепторов TRPV4 селективным антагонистом происходит полное подавление данных реакций [45]. Механизм бронхоконстрикторного действия, скорее всего, опосредован выделением молекул АТФ, провоцирующих секрецию тучными клетками лейкотриенов, способных вызывать бронхоконстрикцию [47].

Возможные эффекты TRPV2 каналов в ДП на сегодняшний день практически не изучены. По всей видимости, ключевая роль заключается в развитии воспалительного ответа, учитывая широкую экспрессию данных каналов в иммунных клетках.

На основании накопленных данных возможно считать, что уровни экспрессии генов TRPV1, TRPV2 и TRPV4 могут играть важную роль в прямой или опосредованной реакции различных клеток в ДП при респираторной патологии. Об этом свидетельствуют некоторые результаты исследований. Например, у больных с тяжелой БА обнаружена гиперэкспрессия TRPV1 [48], а также среди астматиков с ГРДП на гипо- и гиперосмотические стимулы выявлена иррегуляция TRPV1 и TRPV2 в клетках бронхиального эпителия [49].

С огромной уверенностью можно предположить факт влияния генетической детерминанты в формировании ГРДП и БА в целом. Предпринимаются попытки определить взаимосвязи мутаций генов TRP-каналов с возникновением той или иной патологии дыхательной системы, в частности, БА, а также отдельных респираторных симптомов. Некоторые из них являются довольно успешными. Например, установлены 6 полиморфизмов *TRPV1*, демонстрирующих ассоциации с возникновением различного вида кашля у взрослых, не имеющих диагноза БА [50]. Кроме этого, некоторые аллельные вариации данного гена взаимосвязаны с уровнем контроля БА. В одной из работ также установлено, что мутантный вариант полиморфизма Pе585Val (rs8065080) приводил к снижению функциональной активности канала TRPV1 и тем самым уменьшал риск появления такого симптома, как свистящие хрипы, у детей, страдающих БА [51].

Большое количество пробелов в понимании всех механизмов функционирования каналов TRPV, но при этом несомненный весомый вклад в развитие различных патологических состояний, в частности при БА, дает повод для дальнейшего их изучения. Особую прикладную роль демонстрируют исследования фармакологических препаратов, направленных на модуляцию тех или иных нежелательных процессов с участием TRPV. Ученые совместно с фармацевтическими компаниями уже предпринимают попытки создания лекарственных препаратов против кашля, а также подавляющих нейтрогенное воспаление, на основе ан-

тагонистов TRPV1 (например, SB705498 [52] и XEN-D0501 [53]), но, к сожалению, на сегодняшний день такие химические соединения имеют множество побочных эффектов.

Итак, с учетом всей совокупности имеющейся информации, можно с уверенностью предполагать, что каналы TRPV напрямую или опосредованно связаны с ГРДП на осмотические стимулы. Каскад реакций, запускаемый при активации TRPV, во многом объясняет эффекты осмотического воздействия на ДП и возникновение бронхоконстрикции. Можно предположить, что именно за счет сигнальных путей с участием TRPV1 развивается бронхоспазм после провокации гиперосмолярными стимулами, в то время как TRPV2 и TRPV4, вероятнее всего, участвуют в гипоосмотически индуцированной бронхоконстрикции. В данном аспекте дальнейшее изучение функционирования каналов TRPV1, TRPV2 и TRPV4 в условиях осмотической ГРДП является актуальным и перспективным.

#### **Конфликт интересов**

*Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи*

#### **Conflict of interest**

*The author declare no conflict of interest*

#### **Источники финансирования**

*Исследование проводилось без участия спонсоров*

#### **Funding Sources**

*This study was not sponsored*

### ЛИТЕРАТУРА

1. GBD 2019 diseases and injuries collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet*. 2020. Vol.396, №10258. P.1204–1222. doi:10.1016/S0140-6736(20)30925-9
2. Schoettler N., Rodríguez E., Weidinger S., Ober C. Advances in asthma and allergic disease genetics: Is bigger always better? // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019. Vol.144, №6. P.1495–1506. doi:10.1016/j.jaci.2019.10.023
3. Shah R., Newcomb D.C. Sex bias in asthma prevalence and pathogenesis // *Front. Immunol.* 2018. Vol.9. Article number: 2997. doi:10.3389/fimmu.2018.02997
4. Den Dekker H.T., Sonnenschein-van der Voort A.M.M., de Jongste J.C., Anessi-Maesano I., Arshad S.H., Barros H., Beardsmore C.S., Bisgaard H., Phar S.C., Craig L., Devereux G., van der Ent C.K., Esplugues A., Fantini M.P., Flexeder C., Frey U., Forastiere F., Gehring U., Gori D., van der Gugten A.C., Henderson A.J., Heude B., Ibarluzea J., Inskip H.M., Keil T., Kogevinas M., Kreiner-Møller E., Kuehni C.E., Lau S., Mélen E., Mommers M., Morales E., Penders J., Pike K.C., Porta D., Reiss I.K., Roberts G., Schmidt A., Schultz E.S., Schulz H., Sunyer J., Torrent M., Vassilaki M., Wijga A.H., Zabaleta C., Jaddoe V.W.V., Duijts L. Early growth characteristics and the risk of reduced lung function and asthma: A meta-analysis of 25,000 children // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016. Vol.137, №4. P.1026–1035. doi:10.1016/j.jaci.2015.08.050
5. Peters U., Dixon A.E., Forno E. Obesity and asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018. Vol.141, №4. P.1169–1179. doi:10.1016/j.jaci.2018.02.004
6. Gautier C., Charpin D. Environmental triggers and avoidance in the management of asthma // *J. Asthma Allergy*. 2017. Vol.10. P.47–56. doi:10.2147/JAA.S121276
7. Murrison L.B., Brandt E.B., Myers J.B., Hershey G.K.K. Environmental exposures and mechanisms in allergy and asthma development // *J. Clin. Investig.* 2019. Vol.129, №4. P.1504–1515. doi:10.1172/JCI124612
8. Noval Rivas M., Crother T.R., Arditi M. The microbiome in asthma // *Curr. Opin. Pediatr.* 2016. Vol.28, №6. P.764–771. doi:10.1097/MOP.0000000000000419
9. Guilleminault L., Williams E.J., Scott H.A., Berthon B.S., Jensen M., Wood L.G. Diet and asthma: Is it time to adapt our message? // *Nutrients*. 2017. Vol.9, №11. Article number: 1227. doi:10.3390/nu9111227

10. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2020). URL: <https://ginasthma.org>
11. Yang I.V., Lozupone C.A., Schwartz D.A. The environment, epigenome, and asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017. Vol.140, №1. P.14–23. doi:10.1016/j.jaci.2017.05.011
12. Schoettler N., Strek M.E. Recent advances in severe asthma: from phenotypes to personalized medicine // *Chest.* 2020. Vol.157, №3. P.516–528. doi: 10.1016/j.chest.2019.10.009
13. Jones T.L., Neville D.M., Chauhan A.J. Diagnosis and treatment of severe asthma: a phenotype-based approach // *Clin. Med. (Lond.)*. 2018. Vol.18, Suppl. 2. P.s36–s40. doi:10.7861/clinmedicine.18-2-s36
14. Moore W.C., Meyers D.A., Wenzel S.E., Teague W.G., Li H., Li X., D'Agostino R. Jr., Castro M., Curran-Everett D., Fitzpatrick A.M., Gaston B., Jarjour N.N., Sorkness R., Calhoun W.J., Chung K.F., Comhair S.A., Dweik R.A., Israel E., Peters S.P., Busse W.W., Erzurum S.C., Bleeker E.R. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010. Vol.181, №4. P.315–323. doi: 10.1164/rccm.200906-0896OC
15. Kaur R., Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019. Vol.144, №1. P.1–12. doi:10.1016/j.jaci.2019.05.031
16. Kuruvilla M.E., Lee F.E., Lee G.B. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2019. Vol.56, №2. P.219–233. doi:10.1007/s12016-018-8712-1
17. Kume H., Hojo M., Hashimoto N. Eosinophil inflammation and hyperresponsiveness in the airways as phenotypes of COPD, and usefulness of inhaled glucocorticosteroids // *Front. Pharmacol.* 2019. Vol.10. Article number: 765. doi:10.3389/fphar.2019.00765
18. Lai K., Chen R., Peng W., Zhan W. Non-asthmatic eosinophilic bronchitis and its relationship with asthma // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2017. Vol.47. P.66–71. doi:10.1016/j.pupt.2017.07.002
19. Kramer E.L., Madala S.K., Hudock K.M., Davidson C., Clancy J.P. Subacute TGFβ exposure drives airway hyperresponsiveness in cystic fibrosis mice through the PI3K pathway // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2020. Vol.62, №5. P.657–667. doi:10.1165/rcmb.2019-0158OC
20. 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
21. 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
22. 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
23. 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
24. Перельман Ю.М., Наумов Д.Е., Приходько А.Г., Колосов В.П. Механизмы и проявления осмотической гиперреактивности дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2016. 240 с. ISBN 978-5-8044-1627-1
25. Hallstrand T.S., Leuppi J.D., Joos G., Hall G.L., Carlsen K.H., Kaminsky D.A., Coates A.L., Cockcroft D.W., Culver B.H., Diamant Z., Gauvreau G.M., Horvath I., de Jongh F.H.C., Laube B.L., Sterk P.J., Wanger J. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing // *Eur. Respir. J.* 2018. Vol.52, №5. Article number: 1801033. doi: 10.1183/13993003.01033-2018
26. Zhou X., Naguro I., Ichijo H., Watanabe K. Mitogen-activated protein kinases as key players in osmotic stress signaling // *Biochim. Biophys. Acta.* 2016. Vol.1860, №9. P.2037–2052. doi:10.1016/j.bbagen.2016.05.032
27. Kumar R., DuMond J.F., Khan S.H., Thompson E.B., He Y., Burg M.B., Ferraris J.D. NFAT5, which protects against hypertonicity, is activated by that stress via structuring of its intrinsically disordered domain // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2020. Vol.117, №33. P.20292–20297. doi: 10.1073/pnas.1911680117
28. Finan J.D., Guilak F. The effects of osmotic stress on the structure and function of the cell nucleus // *J. Cell. Biochem.* 2010. Vol.109, №3. P.460–467. doi:10.1002/jcb.22437
29. Sharif-Naeini R., Ciura S., Zhang Z., Bourque C.W. Contribution of TRPV channels to osmosensory transduction, thirst, and vasopressin release // *Kidney Int.* 2008. Vol.73, №7. P.811–815. doi:10.1038/sj.ki.5002788
30. Murphy R.C., Lai Y., Nolin J.D., Aguilon Prada R.A., Chakrabarti A., Novotny M.V., Seeds M.C., Altmeier W.A., Gelb M.H., Hite R.D., Hallstrand T.S. Exercise-induced alterations in phospholipid hydrolysis, airway surfactant, and eicosanoids and their role in airway hyperresponsiveness in asthma // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2021. Vol.320, №5. P.L705–L714. doi:10.1152/ajplung.00546.2020
31. Penn R.B. Mast cells in asthma: Here I am, stuck in the middle with you // *Eur. Respir. J.* 2020. Vol.56, №1. Article number: 2001337. doi:10.1183/13993003.01337-2020

32. Page C., O'Shaughnessy B., Barnes P. Pathogenesis of COPD and Asthma // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2017. Vol.237. P.1–21. doi:10.1007/164\_2016\_61
33. Peng J.B., Suzuki Y., Gyimesi G., Hediger M.A. TRPV5 and TRPV6 calcium-selective channels // *Calcium entry channels in non-excitabile cells* / ed. by Kozak J.A., Putney J.W.Jr. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis, 2018. P.241–274. doi:10.1201/9781315152592-13
34. Benítez-Angeles M., Morales-Lázaro S.L., Juárez-González E., Rosenbaum T. TRPV1: structure, endogenous agonists, and mechanisms // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol.21, №10. Article number: 3421. doi:10.3390/ijms21103421
35. Moore C., Liedtke W.B. Osmomechanical-sensitive TRPV channels in mammals // *Neurobiology of TRP channels* / ed. by Emir T.L.R. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis, 2017. P.85–94. doi: 10.4324/9781315152837-5
36. Tominaga M. The Role of TRP channels in thermosensation // *TRP ion channel function in sensory transduction and cellular signaling cascades* / ed. by Liedtke W.B., Heller S. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis, 2007. Chapter 20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5244/#>
37. O'Neil R.G., Heller S. The mechanosensitive nature of TRPV channels // *Pflugers Arch.* 2005. Vol.451, №1. P.193–203. doi:10.1007/s00424-005-1424-4
38. 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. Article number: e22246. doi:10.1371/journal.pone.0022246
39. Ciura S., Liedtke W., Bourque C.W. Hypertonicity sensing in organum vasculosum lamina terminalis neurons: a mechanical process involving TRPV1 but not TRPV4 // *J. Neurosci.* 2011. Vol.31, №41. P.14669–14676. doi:10.1523/JNEUROSCI.1420-11.2011
40. Lee LY, Gu Q. Role of TRPV1 in inflammation-induced airway hypersensitivity // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2009. Vol.9, №3. P.243–249. doi:10.1016/j.coph.2009.02.002
41. Planells-Cases R., Garcia-Sanz N., Morenilla-Palao C., Ferrer-Montiel A. Functional aspects and mechanisms of TRPV1 involvement in neurogenic inflammation that leads to thermal hyperalgesia // *Pflugers Arch.* 2005. Vol.451, №1. P.151–159. doi:10.1007/s00424-005-1423-5
42. 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/aa.2018.10.3.216
43. Samivel R., Kim D.W., Son H.R., Rhee Y.H., Kim E.H., Kim J.H., Bae J.S., Chung Y.J., Chung P.S., Raz E., Mo J.H. The role of TRPV1 in the CD4+ T cell-mediated inflammatory response of allergic rhinitis // *Oncotarget.* 2016. Vol.7, №1. P.148–160. doi: 10.18632/oncotarget.6653
44. Xia Y., Xia L., Lou L., Jin R., Shen H., Li W. Transient receptor potential channels and chronic airway inflammatory diseases: a comprehensive review // *Lung.* 2018. Vol.196, №5. P.505–516. doi:10.1007/s00408-018-0145-3
45. Grace M.S., Baxter M., Dubuis E., Birrell M.A., Belvisi M.G. Transient receptor potential (TRP) channels in the airway: role in airway disease // *Br. J. Pharmacol.* 2014. Vol.171, №10. P.2593–2607. doi:10.1111/bph.12538
46. Gouin O., L'Herondelle K., Lebonvallet N., Le Gall-Ianotto C., Sakka M, Buhé V., Plée-Gautier E., Carré J.L., Le-feuvre L., Misery L., Le Garrec R. TRPV1 and TRPA1 in cutaneous neurogenic and chronic inflammation: pro-inflammatory response induced by their activation and their sensitization // *Protein Cell.* 2017. Vol.8, №9. P.644–661. doi:10.1007/s13238-017-0395-5
47. Bonvini S.J., Birrell M.A., Grace M.S., Maher S.A., Adcock J.J., Wortley M.A., Dubuis E., Ching Y.M., Ford A.P., Shala F., Miralpeix M., Tarrason G., Smith J.A., Belvisi M.G. Transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 4 and airway sensory afferent activation: Role of adenosine triphosphate // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016. Vol.138, №1. P.249–261. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.044
48. 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. doi:10.1016/j.jaci.2013.09.016
49. Котова О.О., Наумов Д.Е., Афанасьева Е.Ю., Одириев 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
50. 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
51. 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

52. 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

53. 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

## REFERENCES

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396(10258):1204–1222. doi:10.1016/S0140-6736(20)30925-9

2. Schoettler N., Rodríguez E., Weidinger S., Ober C. Advances in asthma and allergic disease genetics: Is bigger always better? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 144(6):1495–1506. doi:10.1016/j.jaci.2019.10.023

3. Shah R., Newcomb D.C. Sex Bias in Asthma Prevalence and Pathogenesis. *Front. Immunol.* 2018; 9:2997. doi:10.3389/fimmu.2018.02997

4. Den Dekker H.T., Sonnenschein-van der Voort A.M.M., de Jongste J.C., Anessi-Maesano I., Arshad S.H., Barros H., Beardsmore C.S., Bisgaard H., Phar S.C., Craig L., Devereux G., van der Ent C.K., Esplugues A., Fantini M.P., Flexeder C., Frey U., Forastiere F., Gehring U., Gori D., van der Gugten A.C., Henderson A.J., Heude B., Ibarluzea J., Inskip H.M., Keil T., Kogevinas M., Kreiner-Møller E., Kuehni C.E., Lau S., Mélen E., Mommers M., Morales E., Penders J., Pike K.C., Porta D., Reiss I.K., Roberts G., Schmidt A., Schultz E.S., Schulz H., Sunyer J., Torrent M., Vassilaki M., Wijga A.H., Zabaleta C., Jaddoe V.W.V., Duijts L. Early growth characteristics and the risk of reduced lung function and asthma: A meta-analysis of 25,000 children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137(4):1026–1035. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.050

5. Peters U., Dixon A.E., Forno E. Obesity and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141(4):1169–1179. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.004

6. Gautier C., Charpin D. Environmental triggers and avoidance in the management of asthma. *J. Asthma Allergy* 2017; 10:47–56. doi:10.2147/JAA.S121276

7. Murrison L.B., Brandt E.B., Myers J.B., Hershey G.K.K. Environmental exposures and mechanisms in allergy and asthma development. *J. Clin. Investig.* 2019; 129(4):1504–1515. doi:10.1172/JCI124612

8. Noval Rivas M., Crother T.R., Arditi M. The microbiome in asthma. *Curr. Opin. Pediatr.* 2016; 28(6):764–771. doi:10.1097/MOP.0000000000000419

9. Guilleminault L., Williams E.J., Scott H.A., Berthon B.S., Jensen M., Wood L.G. Diet and asthma: Is it time to adapt our message? *Nutrients* 2017; 9(11):1227. doi:10.3390/nu9111227

10. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2020). Available at: [ginasthma.org](http://ginasthma.org)

11. Yang I.V., Lozupone C.A., Schwartz D.A. The environment, epigenome, and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140(1):14–23. doi:10.1016/j.jaci.2017.05.011

12. Schoettler N., Strek M.E. Recent advances in severe asthma: from phenotypes to personalized medicine. *Chest* 2020; 157(3):516–528. doi: 10.1016/j.chest.2019.10.009

13. Jones T.L., Neville D.M., Chauhan A.J. Diagnosis and treatment of severe asthma: a phenotype-based approach. *Clin. Med. (Lond.)* 2018; 18(Suppl. 2):s36–s40. doi:10.7861/clinmedicine.18-2-s36

14. Moore W.C., Meyers D.A., Wenzel S.E., Teague W.G., Li H., Li X., D'Agostino R. Jr., Castro M., Curran-Everett D., Fitzpatrick A.M., Gaston B., Jarjour N.N., Sorkness R., Calhoun W.J., Chung K.F., Comhair S.A., Dweik R.A., Israel E., Peters S.P., Busse W.W., Erzurum S.C., Bleecker E.R. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181(4):315–323. doi: 10.1164/rccm.200906-0896OC

15. Kaur R., Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 144(1):1–12. doi:10.1016/j.jaci.2019.05.031

16. Kuruvilla M.E., Lee F.E., Lee G.B. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2019; 56(2):219–233. doi:10.1007/s12016-018-8712-1

17. Kume H., Hojo M., Hashimoto N. Eosinophil inflammation and hyperresponsiveness in the airways as phenotypes of COPD, and usefulness of inhaled glucocorticosteroids. *Front. Pharmacol.* 2019; 10:765. doi:10.3389/fphar.2019.00765

18. Lai K., Chen R., Peng W., Zhan W. Non-asthmatic eosinophilic bronchitis and its relationship with asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2017; 47:66–71. doi:10.1016/j.pupt.2017.07.002

19. Kramer E.L., Madala S.K., Hudock K.M., Davidson C., Clancy J.P. Subacute TGFβ exposure drives airway hyperresponsiveness in cystic fibrosis mice through the PI3K pathway. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2020; 62(5):657–667. doi:10.1165/rcmb.2019-0158OC

20. 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; 33:89. doi:10.34171/mjiri.33.89
21. 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
22. 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
23. 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
24. Perelman J.M., Naumov D.E., Prikhodko A.G., Kolosov V.P. Mechanisms and manifestations of osmotic airway hyperresponsiveness. Vladivostok: Dalnauka; 2016 (in Russian). ISBN 978-5-8044-1627-1
25. Hallstrand T.S., Leuppi J.D., Joos G., Hall G.L., Carlsen K.H., Kaminsky D.A., Coates A.L., Cockcroft D.W., Culver B.H., Diamant Z., Gauvreau G.M., Horvath I., de Jongh F.H.C., Laube B.L., Sterk P.J., Wanger J. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing. *Eur. Respir. J.* 2018; 52(5):1801033. doi: 10.1183/13993003.01033-2018
26. Zhou X., Naguro I., Ichijo H., Watanabe K. Mitogen-activated protein kinases as key players in osmotic stress signaling. *Biochim. Biophys. Acta* 2016; 1860(9):2037–2052. doi:10.1016/j.bbagen.2016.05.032
27. Kumar R., DuMond J.F., Khan S.H., Thompson E.B., He Y., Burg M.B., Ferraris J.D. NFAT5, which protects against hypertonicity, is activated by that stress via structuring of its intrinsically disordered domain. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2020; 117(33):20292–20297. doi: 10.1073/pnas.1911680117
28. Finan J.D., Guilak F. The effects of osmotic stress on the structure and function of the cell nucleus. *J. Cell. Biochem.* 2010; 109(3):460–467. doi:10.1002/jcb.22437
29. Sharif-Naeini R., Ciura S., Zhang Z., Bourque C.W. Contribution of TRPV channels to osmosensory transduction, thirst, and vasopressin release. *Kidney Int.* 2008; 73(7):811–815. doi:10.1038/sj.ki.5002788
30. Murphy R.C., Lai Y., Nolin J.D., Aguilon Prada R.A., Chakrabarti A., Novotny M.V., Seeds M.C., Altemeier W.A., Gelb M.H., Hite R.D., Hallstrand T.S. Exercise-induced alterations in phospholipid hydrolysis, airway surfactant, and eicosanoids and their role in airway hyperresponsiveness in asthma. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2021; 320(5):L705–L714. doi:10.1152/ajplung.00546.2020
31. Penn R.B. Mast cells in asthma: Here I am, stuck in the middle with you. *Eur. Respir. J.* 2020; 56(1):2001337. doi:10.1183/13993003.01337-2020
32. Page C., O'Shaughnessy B., Barnes P. Pathogenesis of COPD and Asthma. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2017; 237:1–21. doi:10.1007/164\_2016\_61
33. Peng J.B., Suzuki Y., Gyimesi G., Hediger M.A. TRPV5 and TRPV6 Calcium-Selective Channels. In: Kozak J.A., Putney J.W.Jr., editors. Calcium entry channels in non-excitable cells. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis, 2018:241–274. doi:10.1201/9781315152592-13
34. Benítez-Angeles M., Morales-Lázaro S.L., Juárez-González E., Rosenbaum T. TRPV1: structure, endogenous agonists, and mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(10):3421. doi:10.3390/ijms21103421
35. 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
36. Tominaga M. The Role of TRP channels in thermosensation. In: Liedtke W.B., Heller S., editors. TRP ion channel function in sensory transduction and cellular signaling cascades. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2007. Chapter 20. Available at: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5244/#](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5244/#)
37. O'Neil R.G., Heller S. The mechanosensitive nature of TRPV channels. *Pflugers Arch.* 2005; 451(1):193–203. doi:10.1007/s00424-005-1424-4
38. 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
39. Ciura S., Liedtke W., Bourque C.W. Hypertonicity sensing in organum vasculosum lamina terminalis neurons: a mechanical process involving TRPV1 but not TRPV4. *J. Neurosci* 2011; 31(41):14669–14676. doi:10.1523/JNEUROSCI.1420-11.2011
40. Lee LY, Gu Q. Role of TRPV1 in inflammation-induced airway hypersensitivity. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2009; 9(3):243–249. doi:10.1016/j.coph.2009.02.002
41. Planells-Cases R., Garcia-Sanz N., Morenilla-Palao C., Ferrer-Montiel A. Functional aspects and mechanisms of TRPV1 involvement in neurogenic inflammation that leads to thermal hyperalgesia. *Pflugers Arch.* 2005; 451(1):151–159. doi:10.1007/s00424-005-1423-5

42. 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/aaair.2018.10.3.216
43. Samivel R., Kim D.W., Son H.R., Rhee Y.H., Kim E.H., Kim J.H., Bae J.S., Chung Y.J., Chung P.S., Raz E., Mo J.H. The role of TRPV1 in the CD4+ T cell-mediated inflammatory response of allergic rhinitis. *Oncotarget* 2016; 7(1):148–160. doi: 10.18632/oncotarget.6653
44. Xia Y., Xia L., Lou L., Jin R., Shen H., Li W. Transient receptor potential channels and chronic airway inflammatory diseases: a comprehensive review. *Lung* 2018; 196(5):505–516. doi:10.1007/s00408-018-0145-3
45. Grace M.S., Baxter M., Dubuis E., Birrell M.A., Belvisi M.G. Transient receptor potential (TRP) channels in the airway: role in airway disease. *Br. J. Pharmacol.* 2014; 171(10):2593–2607. doi:10.1111/bph.12538
46. Gouin O., L'Herondelle K., Lebonvallet N., Le Gall-Ianotto C., Sakka M., Buhé V., Plée-Gautier E., Carré J.L., Le-feuvre L., Misery L., Le Garrec R. TRPV1 and TRPA1 in cutaneous neurogenic and chronic inflammation: pro-inflammatory response induced by their activation and their sensitization. *Protein Cell* 2017; 8(9):644–661. doi:10.1007/s13238-017-0395-5
47. Bonvini S.J., Birrell M.A., Grace M.S., Maher S.A., Adcock J.J., Wortley M.A., Dubuis E., Ching Y.M., Ford A.P., Shala F., Miralpeix M., Tarrason G., Smith J.A., Belvisi M.G. Transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 4 and airway sensory afferent activation: Role of adenosine triphosphate. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138(1):249–261.e12. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.044
48. 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
49. Kotova O.O., Naumov D.E., Afanas'eva E.Yu., Odireev A.N., Perelman Yu.M. Analysis of TRPV gene expression in the respiratory epithelium of asthma patients with osmotic airway hyperresponsiveness. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (78):40–46 (in Russian). doi:10.36604/1998-5029-2020-78-40-46
50. 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
51. 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
52. 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
53. 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

---

**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

---

Поступила 23.07.2021  
Принята к печати 30.07.2021

Received July 23, 2021  
Accepted July 30, 2021