

УДК 616.248:616.24-073.173:575.174.015.3

DOI: 10.12737/article\_5c88b6c40f6135.99480729

**ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА *TRPM8* КАК НЕЗАВИСИМЫЙ ФАКТОР ФОРМИРОВАНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

Д.Е.Наумов, Д.А.Гассан, О.О.Котова, А.Г.Приходько, Ю.М.Перельман, В.П.Колосов

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

Наряду с хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальная астма (БА) так же может сопровождаться необратимым снижением функции легких. Известно, что среди прочих причин данного явления, определенную роль может играть генетическая предрасположенность. Целью исследования было изучить эффект полиморфизма rs11562975 гена *TRPM8* на функцию легких у больных БА. Обследовано 285 больных неконтролируемой персистирующей БА легкой и средней степени. Всем больным была выполнена стандартная спирометрия исходно и через 15 минут после ингаляции бронхолитика фенотерола. Полиморфизм rs11562975 был генотипирован с помощью LATE-ПЦР. Установлено, что полиморфизм значимо взаимосвязан с рядом параметров функции внешнего дыхания, в том числе индексом Тиффно (ИТ). Носительство генотипов GC и CC сопровождается сниженными значениями как пре-, так и постбронходилатационного ИТ. При этом частота генотипов GC+CC достоверно выше среди больных с ИТ<70% исходно, и среди пациентов с ИТ<80% после действия бронхолитика. Все ассоциации полиморфизма с ИТ значимы независимо от пола, возраста, индекса массы тела, длительности заболевания, возраста начала заболевания, индекса курильщика и холодовой гиперреактивности дыхательных путей. Полученные результаты свидетельствуют о потенциальном наличии *TRPM8*-зависимого компонента патогенеза БА.

*Ключевые слова:* бронхиальная астма, холодовые рецепторы, *TRPM8*, генетический полиморфизм, функция внешнего дыхания, бронхиальная обструкция.

**SUMMARY****POLYMORPHISM OF *TRPM8* GENE AS AN INDEPENDENT FACTOR OF BRONCHIAL OBSTRUCTION IN ASTHMA**D.E.Naumov, D.A.Gassan, O.O.Kotova,  
A.G.Prikhodko, J.M.Perelman, V.P.Kolosov*Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

Along with chronic obstructive pulmonary disease, asthma may also be accompanied by an irreversible decrease in lung function. It is known that among other causes of this phenomenon genetic predisposition may play a certain role. The aim of the study was to investi-

gate the effect of rs11562975 polymorphism of *TRPM8* gene on lung function in patients with asthma. The study enrolled 285 patients with uncontrolled persistent mild and moderate asthma. All patients underwent standard spirometry before and 15 minutes after inhalation of fenoterol bronchodilator. rs11562975 polymorphism was genotyped using LATE-PCR. It has been established that polymorphism is significantly interrelated with a number of lung function parameters, including FEV<sub>1</sub>/FVC. Carriage of GC and CC genotypes was accompanied by reduced values of both pre- and postbronchodilator ratio FEV<sub>1</sub>/FVC. At the same time, the frequency of GC+CC genotypes was significantly higher among patients with baseline FEV<sub>1</sub>/FVC<70%, and among patients with postbronchodilator FEV<sub>1</sub>/FVC<80%. All associations of the polymorphism with FEV<sub>1</sub>/FVC were significant regardless of gender, age, body mass index, duration of the disease, age of asthma onset, pack-year index and cold airway hyperresponsiveness. The obtained results indicate the potential presence of *TRPM8*-dependent component of asthma pathogenesis.

*Key words:* asthma, cold receptors, *TRPM8*, genetic polymorphism, lung function, bronchial obstruction.

Принято считать, что прогрессирующее снижение функции легких в большей степени характерно для больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), тем не менее, результаты проведенных исследований свидетельствуют, что больные бронхиальной астмой (БА) в различной степени также подвержены данному явлению. При наблюдении более 17 тыс. человек в проспективном популяционном исследовании на протяжении 15 лет обнаружено, что снижение объема форсированного выдоха за 1-ю сек. (ОФВ<sub>1</sub>) у больных БА составило 38 мл в год, тогда как у лиц, не страдающих БА – только 22 мл в год. В среднем, к 60 годам разница в ОФВ<sub>1</sub> между больными БА и здоровыми лицами составляла около 1 л (3,05 и 1,99 л, соответственно) [12]. Такие факторы как рост, пол и курение не оказывали влияния на обнаруженные различия. Исходя из этого, можно сделать вывод, что наряду с преходящей, вариабельной бронхиальной обструкцией, являющейся ключевым синдромом при БА, со временем у данных пациентов, в независимости от прочих факторов, нарастает необратимое снижение функции легких. При этом, у заметной части больных, несмотря на лечение, может формироваться частично или полностью необратимая бронхиальная обструкция различной степени выраженности, чаще определяемая как постбронходилатационное значение индекса Тиф-

фно (ИТ) менее 70% [9]. По различным данным число таких больных может составлять от 15 до 50% или даже 60% [13, 16, 18–20]. При этом показано, что снижение или большая вариабельность  $ОФВ_1$  ассоциированы с повышенной смертностью среди больных БА [17].

С целью выявления причин ускоренного снижения функции легких у больных БА и формирования необратимой бронхиальной обструкции было проведено множество исследований. Наряду с ХОБЛ, при БА частота обострений также ассоциирована с темпами снижения функции легких вне зависимости от первоначальных показателей спирометрии и приема пероральных глюкокортикоидов [2]. Среди прочих причин называются начало заболевания во взрослом возрасте, курение, профессиональные вредности, эозинофильное воспаление в дыхательных путях и бронхиальная гиперреактивность [19]. Также значение имеют пол и терапия ингаляционными глюкокортикоидами: в исследовании A.Dijkstra et al. [6] терапия ингаляционными глюкокортикоидами уменьшала темп снижения  $ОФВ_1$  у мужчин с индексом курильщика менее 5 пачка-лет. Подобный эффект для данной группы препаратов был также подтвержден в работе R.de Marco et al. [4], но без половых различий. Ингаляционные глюкокортикоиды тормозили снижение функции легких у всех больных БА, а в наибольшей степени – у лиц с гипериммуноглобулинемией E.

Кроме перечисленных факторов, на степень снижения функции легких может влиять наследственная предрасположенность. Проведенное в 2012 году полногеномное продольное исследование не выявило ассоциаций какого-либо гена со снижением функции легких у больных БА [10]. Однако в исследованиях с кандидатным подходом был установлен значимый вклад генов *ADAM33*, *ESR1* и *PLAUR* [3, 5, 11]. В поперечных исследованиях также были обнаружены гены, полиморфизмы которых ассоциированы с более низкими значениями  $ОФВ_1$  и тяжестью БА – *IL12A*, *IL12RB1*, *STAT4*, *IRF2* [14].

Прежде нами была выявлена ассоциация полиморфизма rs11562975 гена холодовых рецепторов *TRPM8* с повышенной частотой формирования тяжелой бронхиальной обструкции ( $ОФВ_1 < 60\%$ ) у больных БА с индексом курильщика 10 пачка-лет и более [1]. В настоящем исследовании целью было изучить независимое влияние данного полиморфизма на функцию легких и обратимость бронхиальной обструкции среди больных БА легкой и средней степени тяжести. Было принято решение исключить из анализа больных интермиттирующей и тяжелой БА, поскольку у первых вентиляционные нарушения отсутствуют, а у последних напротив – слишком выражены и сопровождаются активным воспалением, ремоделированием и другими феноменами, на фоне которых эффект генетического полиморфизма может плохо проследиваться.

#### Материалы и методы исследования

В исследование было включено 285 больных персистирующей БА легкой и средней степени тяжести, с

неконтролируемым течением заболевания, обследованных в клинике Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания с 2007 по 2017 годы. 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 №200 от 01.04.2016 МЗ РФ. Больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным локальным Комитетом по биомедицинской этике. Обследование пациентов включало изучение функции внешнего дыхания с оценкой параметров кривой «поток–объем» на аппарате FlowScreen (Erich Jaeger, Германия) исходно, а также через 15 минут после ингаляции 200 мкг фенотерола для оценки обратимости бронхиальной обструкции. Измеряемые показатели включали форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ),  $ОФВ_1$ , мгновенные объемные скорости на уровнях 50% ( $МОС_{50}$ ) и 75% ( $МОС_{75}$ ) ФЖЕЛ, а также  $МОС_{25-75}$  и ИТ. Прирост  $ОФВ_1$  на 12% и более в ответ на ингаляцию фенотерола расценивался как положительная бронходилатационная проба.

Генотипирование полиморфизма rs11562975 производилось указанным ранее способом [1].

Статистические расчеты выполнялись в программном пакете Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., 2011) с использованием параметрических и непараметрических методов. Анализ количественных переменных с нормальным распределением проводился методом ANOVA (при множественных сравнениях) и t-Стьюдента. В случае распределения, отличного от нормального, использовался ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса (для множественных сравнений) и U критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводился с использованием непараметрического R критерия Спирмена. Для ассоциативного анализа номинальных переменных использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона или точный критерий Фишера. Данные представлены в виде  $M \pm m$  для нормально распределенных переменных и  $Me (Q1; Q3)$  – для переменных с распределением, отличным от нормального.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Краткая характеристика обследованного контингента приведена в таблице 1.

В общей группе частоты генотипов находились в равновесии Харди-Вайнберга и составляли: GG – 84,2%, GC – 14,4%, CC – 1,4%. Носители C аллеля в гетерозиготном и гомозиготном состоянии отличались сниженными параметрами функции легких, по сравнению с носителями генотипа GG (табл. 2). Снижение было значимо при сравнении гетерозигот с GG гомозиготами. Носители CC генотипа имели наиболее низкие значения спирометрических показателей, но не анализировались ввиду редкой встречаемости (n=4).

Таблица 1

Характеристика обследованного контингента больных БА

Параметр		Значение
Возраст, лет		36,3±0,65
Пол: мужской / женский, % (n)		39 (111) / 61 (174)
Тяжесть БА: легкая / средняя, % (n)		37 (106) / 63 (179)
Длительность заболевания, лет		8,6±0,42
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>		27,2±0,70
Возраст начала заболевания	ранний, % (n)	25 (72)
	поздний, % (n)	75 (213)
Индекс курильщика	до 10 пачка-лет, % (n)	14,7 (42)
	10 и более пачка-лет, % (n)	15,4 (44)
Функция легких	ОФВ <sub>1</sub> , %	91,6±1,05
	ФЖЕЛ, %	104,0±0,98
	ИТ, %	72,4±0,54
Реакция на бронхолитик (ΔОФВ <sub>1</sub> ), %		12,9±0,80

Таблица 2

Показатели исходной функции внешнего дыхания у больных БА, носителей различных генотипов по полиморфизму *TRPM8* rs11562975

Показатель	Генотип GG	Генотип GC	Генотип CC	p*
ОФВ <sub>1</sub> , %	92,6±1,15	86,9±2,66	79,7±6,90	0,05
ФЖЕЛ, %	104,2±1,05	103,2±2,66	98,7±10,74	0,71
ИТ, %	73,3±0,57	68,3±1,48	67,4±4,54	0,001
ПОС, %	96,4±1,45	89,4±3,18	73,9±4,80	0,06
МОС <sub>50</sub> , %	65,9±1,59	55,9±3,40	48,9±5,90	0,01
МОС <sub>75</sub> , %	56,8±1,69	46,5±3,52	46,3±8,29	0,01
МОС <sub>50-75</sub> , %	62,8±1,85	56,8±3,54	49,0±7,57	0,19

Примечание: \* – указана значимость различий между носителями GG и GC генотипов.

Также, GC и CC носители чаще встречались среди больных БА с ИТ<70% (21,1 и 2,8%, соответственно), чем среди больных с ИТ≥70% (10,2 и 0,6%, соответственно). Различия были значимы для общей (p=0,01), аддитивной (p=0,002) и доминантной моделей (p=0,003). Отношение шансов (ОШ) ИТ<70% при наличии С аллеля в генотипе (генотипы GC+CC) составило 2,6 (1,35–4,95). Указанная ассоциация также была значима для аллелей – аллель С встречался в 13,3% случаев среди больных с ИТ<70% и лишь в 5,7% случаев в группе с ИТ≥70% (p=0,002).

Полиморфизм rs11562975 не оказывал значимого влияния на реакцию в ответ на β<sub>2</sub>-агонист фенотерол. Так, прирост показателя ОФВ<sub>1</sub> составил 13,1±0,9% для носителей GG, 11,8±1,78% для носителей GC и 14±3,31% для носителей CC генотипа. Для ИТ соответствующие значения составляли 8,2±0,63%, 7,9±1,31% и 8,7±3,24% (для GG, GC, CC генотипов, соответ-

ственно). Аналогичным образом, не отмечалось прямой взаимосвязи генотипа и реакцией в ответ на бронхолитик как качественным признаком.

Дополнительно мы провели сравнительный анализ для постбронходилатационного ИТ. Было обнаружено, что гетерозиготный генотип GC ассоциирован со снижением данного показателя, по сравнению с генотипом GG (73,7±1,89 и 78,9±0,62%, соответственно, p=0,002). Носительство генотипа CC не сопровождалось достоверным изменением постбронходилатационного ИТ по сравнению с гетерозиготным генотипом (73,0±3,73%). Ассоциация генотипов с ИТ<70% как качественным признаком теряла значимость, несмотря на то, что генотип GC, по-прежнему, чаще встречался у больных БА с ИТ<70% (21,1 против 12,7%, p=0,1). Значимая ассоциация полиморфизма обнаруживалась только с ИТ<80%. При этом, носители GC и CC составляли, соответственно, 18,1 и 1,8% у больных БА с ИТ<80%, но

в два раза реже встречались среди пациентов с ИТ $\geq$ 80% (9,2 и 0,8%, соответственно). Различия были значимы при сравнении в доминантной (ОШ 2,2 [1,09–4,49],  $p=0,03$ ) и аддитивной моделях ( $p=0,03$ ), а также при анализе частот аллелей ( $p=0,02$ ).

Обнаруженные ассоциации полиморфизма с исходным ИТ $<$ 70% и постбронходилатационным ИТ $<$ 80% оставались значимыми после проведения коррекции на влияние пола, возраста, индекса массы тела, длительности заболевания, возраста начала заболевания и индекса курильщика с помощью логистической регрессионной модели. После коррекции на указанные кофакторы значимость ассоциации генотипов GC+CC с ИТ $<$ 70% составила 0,004, а с ИТ $<$ 80% – 0,03. Кроме того, эффект полиморфизма на функцию легких не зависел от наличия холодовой гиперреактивности дыхательных путей ( $p=0,009$  и  $p=0,04$  для пре- и постбронходилатационного ИТ, соответственно).

Таким образом, в настоящем исследовании мы впервые показали влияние полиморфизма rs11562975 гена *TRPM8* на функцию легких и независимый эффект на ИТ, как один из основных определяющих ее показателей, у больных БА. Носительство аллеля С в гетерозиготном или гомозиготном состоянии ассоциировано с более выраженной бронхиальной обструкцией. Тот факт, что полиморфизм оказался ассоциирован со сниженными значениями ИТ на фоне применения бронхолитика свидетельствует о том, что *TRPM8* некоторым образом вовлечен в формирование необратимого компонента бронхиальной обструкции. Вероятно, это может быть связано с участием рецептора в процессах ремоделирования дыхательных путей. Установлено, что в эксперименте на модели БА у животных, нокадаун *TRPM8* сопровождался снижением воспалительной клеточной инфильтрации дыхательных путей, а также существенным уменьшением продукции IgE, цитокинов IL-4, IL-5, и матриксных металлопротеаз MMP-2 и MMP-9 [15]. По всей видимости, это было обусловлено ингибированием сигнальных путей с участием MAPK и NF $\kappa$ B. Что наиболее интересно – «выключение» экспрессии *TRPM8* ослабляло секрецию перечисленных медиаторов на фоне действия холодового стимула до уровня, который был существенно ниже, чем у сенсibilизированных мышей, не подвергавшихся воздействию каких-либо триггеров. Таким образом, нокадаун *TRPM8* не только блокировал холод-индуцированный воспалительный ответ, но также влиял на «базовый» уровень воспаления. К сожалению, авторы работы не уделили должного внимания этому принципиальному моменту. Вместе с тем, данное наблюдение согласуется с полученными нами данными и позволяет выдвинуть гипотезу о наличии *TRPM8*-зависимого элемента патогенеза БА, не связанного с холодовым воздействием или эффектом сигаретного дыма – известными стимулами, активирующими *TRPM8*.

В настоящее время остается неизвестной причина увеличения экспрессии *TRPM8* при БА, равно как и возможные эндогенные стимулы, заставляющие канал

активироваться в отсутствие известных триггеров. Можно утверждать, что функциональное предназначение и механизмы регуляции *TRPM8*, как и остальных TRP-каналов остаются до конца не изученными, что объясняется чрезвычайной полимодальностью условий активации и производимых эффектов. Например, установлено, что короткая изоформа рецептора, обнаруженная в эпителии дыхательных путей, способна осуществлять аллостерическую регуляцию, связываясь с полной изоформой, и подавлять вероятность ее активации за счет увеличения продолжительности нахождения канала в закрытом состоянии [7]. Кроме того, белок *TRPM8*, но не сама функция катионного канала, необходим для индукции белков холодового шока при действии низкой температуры [8]. Данные примеры призваны показать, что функциональное назначение *TRPM8* не ограничивается холодовой рецепцией или катионным транспортом, но может проявляться самым неожиданным образом.

Принимая во внимание полученные результаты, дальнейшие исследования должны быть направлены на выявление возможных причин повышенной экспрессии *TRPM8* при БА, а также поиск эндогенных факторов, активирующих канал при данном заболевании в отсутствие внешних стимулов. *TRPM8* может представлять собой новую мишень для фармакотерапии хронических обструктивных заболеваний легких.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 16-34-60189 мол\_а\_дк.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гассан Д.А., Наумов Д.Е., Котова О.О., Приходько А.Г., Колосов В.П. Полиморфизм гена *TRPM8* и курение как факторы формирования тяжелой бронхиальной обструкции у больных бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания 2017. Вып.65. С.24–30. doi: 10.12737/article\_59acaae9dad902.64338769
2. Bai T.R., Vonk J.M., Postma D.S., Boezen H.M. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma // Eur. Respir. J. 2007. Vol.30, №3. P.452–456.
3. Barton S.J., Koppelman G.H., Vonk J.M., Browning C.A., Nolte I.M., Stewart C.E., Bainbridge S., Mutch S., Rose-Zerilli M.J., Postma D.S., Maniatis N., Henry A.P., Hall I.P., Holgate S.T., Tighe P., Holloway J.W., Sayers I. PLAUR polymorphisms are associated with asthma, PLAUR levels, and lung function decline // J. Allergy Clin. Immunol. 2009. Vol.123, №6. P.1391–1400.
4. de Marco R., Marcon A., Jarvis D., Accordini S., Bugiani M., Cazzoletti L., Cerveri I., Corsico A., Gislason D., Gulsvik A., Jögi R., Martínez-Moratalla J., Pin I., Janson C.; ECRHS Therapy Group. Inhaled steroids are associated with reduced lung function decline in subjects with asthma with elevated total IgE // J. Allergy Clin. Immunol. 2007. Vol.119, №3. P.611–617.
5. Dijkstra A., Howard T.D., Vonk J.M., Ampleford E.J., Lange L.A., Bleeker E.R., Meyers D.A., Postma D.S. Estrogen receptor 1 polymorphisms are associated with air-

way hyperresponsiveness and lung function decline, particularly in female subjects with asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. Vol.117, №3. P.604–611.

6. Dijkstra A., Vonk J.M., Jongepier H., Koppelman G.H., Schouten J.P., ten Hacken N.H., Timens W., Postma D.S. Lung function decline in asthma: association with inhaled corticosteroids, smoking and sex // *Thorax.* 2006. Vol.61, №2. P.105–110.

7. Fernández J.A., Skryma R., Bidaux G., Magleby K.L., Scholfield C.N., McGeown J.G., Prevarskaya N., Zholos A.V. Short isoforms of the cold receptor TRPM8 inhibit channel gating by mimicking heat action rather than chemical inhibitors // *J. Biol. Chem.* 2012. Vol.287, №5. P.2963–2970.

8. Fujita T., Liu Y., Higashitsuji H., Itoh K., Shibasaki K., Fujita J., Nishiyama H. Involvement of TRPV3 and TRPM8 ion channel proteins in induction of mammalian cold-inducible proteins // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018. Vol.495, №1. P.935–940.

9. Guerra S., Sherrill D.L., Kurzius-Spencer M., Venker C., Halonen M., Quan S.F., Martinez F.D. The course of persistent airflow limitation in subjects with and without asthma // *Respir. Med.* 2008. Vol.102, №10. P.1473–1482.

10. Imboden M., Bouzigon E., Curjuric I., Ramasamy A., Kumar A., Hancock D.B., Wilk J.B., Vonk J.M., Thun G.A., Siroux V., Nadif R., Monier F., Gonzalez J.R., Wjst M., Heinrich J., Loehr L.R., Franceschini N., North K.E., Altmüller J., Koppelman G.H., Guerra S., Kronenberg F., Lathrop M., Moffatt M.F., O'Connor G.T., Strachan D.P., Postma D.S., London S.J., Schindler C., Kogevinas M., Kauffmann F., Jarvis D.L., Demenais F., Probst-Hensch N.M. Genome-wide association study of lung function decline in adults with and without asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. Vol.129, №5. P.1218–1228.

11. Jongepier H., Boezen H.M., Dijkstra A., Howard T.D., Vonk J.M., Koppelman G.H., Zheng S.L., Meyers D.A., Bleecker E.R., Postma D.S. Polymorphisms of the ADAM33 gene are associated with accelerated lung function decline in asthma // *Clin. Exp. Allergy.* 2004. Vol.34, №5. P.757–760.

12. Lange P., Parner J., Vestbo J., Schnohr P., Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol.339, №17. P.1194–1200.

13. Lee J.H., Haselkorn T., Borish L., Rasouliyan L., Chipps B.E., Wenzel S.E. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from the TENOR study // *Chest.* 2007. Vol.132, №6. P.1882–1889.

14. Li X., Hawkins G.A., Ampleford E.J., Moore W.C., Li H., Hastie A.T., Howard T.D., Boushey H.A., Busse W.W., Calhoun W.J., Castro M., Erzurum S.C., Israel E., Lemanske R.F. Jr., Szeffler S.J., Wasserman S.I., Wenzel S.E., Peters S.P., Meyers D.A., Bleecker E.R. Genome-wide association study identifies TH1 pathway genes associated with lung function in asthmatic patients // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013. Vol.132, №2. P.313–320.

15. Liu H., Liu Q., Hua L., Pan J. Inhibition of transient receptor potential melastatin 8 alleviates airway inflamma-

tion and remodeling in a murine model of asthma with cold air stimulus // *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai).* 2018. Vol.50, №5. P.499–506.

16. Loren M.L., Leung P.K., Cooley R.L., Chai H., Bell T.D., Buck V.M. Irreversibility of obstructive changes in severe asthma in childhood // *Chest.* 1978. Vol.74, №2. P.126–129.

17. Panizza J.A., James A.L., Ryan G., de Klerk N., Finucane K.E. Mortality and airflow obstruction in asthma: a 17-year follow-up study // *Intern. Med. J.* 2006. Vol.36, №12. P.773–780.

18. ten Brinke A. Risk factors associated with irreversible airflow limitation in asthma // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2008. Vol.8, №1. P.63–69.

19. ten Brinke A., Zwinderman A.H., Sterk P.J., Rabe K.F., Bel E.H. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol.164, №5. P.744–748.

20. Vonk J.M., Jongepier H., Panhuysen C.I., Schouten J.P., Bleecker E.R., Postma D.S. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up // *Thorax.* 2003. Vol.58, №4. P.322–327.

## REFERENCES

1. Gassan D.A., Naumov D.E., Kotova O.O., Prikhodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P. TRPM8 gene polymorphism and smoking as the factors of severe bronchial obstruction in patients with asthma. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* 2017; 65:24–30 (in Russian). doi: 10.12737/article\_59aca9dad902.64338769

2. Bai T.R., Vonk J.M., Postma D.S., Boezen H.M. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. *Eur. Respir. J.* 2007; 30(3):452–456.

3. Barton S.J., Koppelman G.H., Vonk J.M., Browning C.A., Nolte I.M., Stewart C.E., Bainbridge S., Mutch S., Rose-Zerilli M.J., Postma D.S., Maniatis N., Henry A.P., Hall I.P., Holgate S.T., Tighe P., Holloway J.W., Sayers I. PLAUR polymorphisms are associated with asthma, PLAUR levels, and lung function decline. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 123(6):1391–1400.

4. de Marco R., Marcon A., Jarvis D., Accordini S., Bugiani M., Cazzoletti L., Cerveri I., Corsico A., Gislason D., Gulsvik A., Jögi R., Martínez-Moratalla J., Pin I., Janson C.; ECRHS Therapy Group. Inhaled steroids are associated with reduced lung function decline in subjects with asthma with elevated total IgE. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119(3):611–617.

5. Dijkstra A., Howard T.D., Vonk J.M., Ampleford E.J., Lange L.A., Bleecker E.R., Meyers D.A., Postma D.S. Estrogen receptor 1 polymorphisms are associated with airway hyperresponsiveness and lung function decline, particularly in female subjects with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117(3):604–611.

6. Dijkstra A., Vonk J.M., Jongepier H., Koppelman G.H., Schouten J.P., ten Hacken N.H., Timens W., Postma D.S. Lung function decline in asthma: association with inhaled corticosteroids, smoking and sex. *Thorax* 2006; 61(2): 105–110.

7. Fernández J.A., Skryma R., Bidaux G., Magleby K.L., Scholfield C.N., McGeown J.G., Prevarskaya N., Zholos A.V. Short isoforms of the cold receptor TRPM8 inhibit channel gating by mimicking heat action rather than chemical inhibitors. *J. Biol. Chem.* 2012; 287(5):2963–2970.
8. Fujita T., Liu Y., Higashitsuji H., Itoh K., Shibasaki K., Fujita J., Nishiyama H. Involvement of TRPV3 and TRPM8 ion channel proteins in induction of mammalian cold-inducible proteins. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018; 495(1):935–940.
9. Guerra S., Sherrill D.L., Kurzius-Spencer M., Venker C., Halonen M., Quan S.F., Martinez F.D. The course of persistent airflow limitation in subjects with and without asthma. *Respir. Med.* 2008; 102(10):1473–1482.
10. Imboden M., Bouzigon E., Curjuric I., Ramasamy A., Kumar A., Hancock D.B., Wilk J.B., Vonk J.M., Thun G.A., Siroux V., Nadif R., Monier F., Gonzalez J.R., Wjst M., Heinrich J., Loehr L.R., Franceschini N., North K.E., Altmüller J., Koppelman G.H., Guerra S., Kronenberg F., Lathrop M., Moffatt M.F., O'Connor G.T., Strachan D.P., Postma D.S., London S.J., Schindler C., Kogevinas M., Kauffmann F., Jarvis D.L., Demenais F., Probst-Hensch N.M. Genome-wide association study of lung function decline in adults with and without asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129(5):1218–1228.
11. Jongepier H., Boezen H.M., Dijkstra A., Howard T.D., Vonk J.M., Koppelman G.H., Zheng S.L., Meyers D.A., Bleecker E.R., Postma D.S. Polymorphisms of the ADAM33 gene are associated with accelerated lung function decline in asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2004; 34(5):757–760.
12. Lange P., Parner J., Vestbo J., Schnohr P., Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339(17):1194–1200.
13. Lee J.H., Haselkorn T., Borish L., Rasouliyan L., Chipps B.E., Wenzel S.E. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from the TENOR study. *Chest* 2007; 132(6):1882–1889.
14. Li X., Hawkins G.A., Ampleford E.J., Moore W.C., Li H., Hastie A.T., Howard T.D., Boushey H.A., Busse W.W., Calhoun W.J., Castro M., Erzurum S.C., Israel E., Lemanske R.F. Jr., Szeffler S.J., Wasserman S.I., Wenzel S.E., Peters S.P., Meyers D.A., Bleecker E.R. Genome-wide association study identifies TH1 pathway genes associated with lung function in asthmatic patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132(2):313–320.
15. Liu H., Liu Q., Hua L., Pan J. Inhibition of transient receptor potential melastatin 8 alleviates airway inflammation and remodeling in a murine model of asthma with cold air stimulus. *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai)* 2018; 50(5):499–506.
16. Loren M.L., Leung P.K., Cooley R.L., Chai H., Bell T.D., Buck V.M. Irreversibility of obstructive changes in severe asthma in childhood. *Chest* 1978; 74(2):126–129.
17. Panizza J.A., James A.L., Ryan G., de Klerk N., Finucane K.E. Mortality and airflow obstruction in asthma: a 17-year follow-up study. *Intern. Med. J.* 2006; 36(12):773–780.
18. ten Brinke A. Risk factors associated with irreversible airflow limitation in asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 8(1):63–69.
19. ten Brinke A., Zwinderman A.H., Sterk P.J., Rabe K.F., Bel E.H. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164(5):744–748.
20. Vonk J.M., Jongepier H., Panhuysen C.I., Schouten J.P., Bleecker E.R., Postma D.S. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax* 2003; 58(4):322–327.

Поступила 15.06.2018

Контактная информация  
Денис Евгеньевич Наумов,  
кандидат медицинских наук,

заведующий лабораторией молекулярных и трансляционных исследований,  
Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,  
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: denn1985@bk.ru

Correspondence should be addressed to

Denis E. Naumov

MD, PhD, Head of Laboratory of Molecular and Translational Research,  
Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration,  
22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: denn1985@bk.ru