

УДК 616.248:575.174.015.3:577.25

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-8-17

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *TAS2R3*, *TAS2R4* И *TAS2R5* С ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Д.Е.Наумов, Д.А.Гассан, О.О.Котова, Е.Г.Шелудько, Е.Ю.Афанасьева, И.Ю.Сугайло, Я.Г.Горчакова

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Известно, что рецепторы горького вкуса (*TAS2R*) экспрессированы на многих клетках респираторной системы, а их активация сопровождается широким спектром эффектов, потенциально полезных для терапии бронхиальной астмы (БА). **Цель.** Оценить влияние полиморфизмов генов *TAS2R3*, *TAS2R4* и *TAS2R5* на формирование БА, показатели вентиляционной функции легких и контроль заболевания. **Материалы и методы.** В исследование было включено 240 больных БА различной тяжести (возраст $43,9 \pm 1,03$ года, 44,5% мужчин) и 90 здоровых добровольцев (контрольная группа, возраст $38,0 \pm 1,09$ лет, 50% мужчин). Функцию внешнего дыхания оценивали методом стандартной спирометрии, контроль заболевания определяли с помощью вопросника АСТ. В результате предварительного отбора по частоте минорного аллеля, прогнозирования функциональной значимости и оценки неравновесия по сцеплению, полиморфизм *TAS2R4* rs33920115 был определен в качестве репрезентативного варианта для группы полиморфизмов *TAS2R3*, *TAS2R4* и *TAS2R5*. Генотипирование выполняли методом ПЦР с анализом плавления ампликонов в высоком разрешении. **Результаты.** Полиморфизм rs33920115 был значимо ассоциирован с БА в кодоминантной ($p=0,01$), доминантной ($p=0,006$), рецессивной ($p=0,03$), лог-аддитивной ($p=0,003$) и мультипликативной ($p=0,003$) моделях наследования. Носительство генотипа AA чаще отмечалось среди больных БА (29,2% против 17,8% в контрольной группе), тогда как гомозиготы GG были чаще представлены в группе контроля (33,3% против 19,2%). Эффект оставался значимым после коррекции на пол и возраст (ОШ 1,8; 95%ДИ (1,26-2,61), $p=0,001$ для лог-аддитивной модели). Мы не обнаружили влияния rs33920115 на вентиляционную функцию легких и контроль БА. **Заключение.** Полиморфизм *TAS2R4* rs33920115 и связанные с ним вариации генов *TAS2R3* и *TAS2R5* могут влиять на предрасположенность к развитию БА, вероятно, за счет изменения экспрессии соответствующих рецепторов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, функция внешнего дыхания, *TAS2R3*, *TAS2R4*, *TAS2R5*, генетический полиморфизм.

ASSOCIATION OF *TAS2R3*, *TAS2R4* AND *TAS2R5* GENE POLYMORPHISMS WITH PREDISPOSITION TO ASTHMA

D.E.Naumov, D.A.Gassan, O.O.Kotova, E.G.Sheludko, E.Yu.Afanas'eva, I.Yu.Sugaylo, Y.G.Gorchakova

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

SUMMARY. Introduction. It is known that bitter taste receptors (*TAS2R*) are expressed on many cells of the respiratory system and their activation is accompanied by a wide range of potentially beneficial effects for the treatment of asthma. **Aim.** To evaluate the influence of *TAS2R3*, *TAS2R4* and *TAS2R5* polymorphisms on the development of asthma, parameters of lung function and control of the disease. **Materials and methods.** The study enrolled 240 patients with

Контактная информация

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», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: denn1985@bk.ru

Correspondence should be addressed to

Denis E. Naumov, PhD (Med.), Head of Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: denn1985@bk.ru

Для цитирования:

Наумов Д.Е., Гассан Д.А., Котова О.О., Шелудько Е.Г., Афанасьева Е.Ю., Сугайло И.Ю., Горчакова Я.Г. Взаимосвязь полиморфизмов генов *TAS2R3*, *TAS2R4* и *TAS2R5* с предрасположенностью к бронхиальной астме // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.92. С.8–17. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-8-17

For citation:

Naumov D.E., Gassan D.A., Kotova O.O., Sheludko E.G., Afanas'eva E.Yu., Sugaylo I.Yu., Gorchakova Y.G. Association of *TAS2R3*, *TAS2R4* and *TAS2R5* gene polymorphism with predisposition to asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (92):8–17 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-8-17

asthma of varying severity (mean age 43.9 ± 1.03 years, 44.5% males) and 90 healthy volunteers (control group, mean age 38.0 ± 1.09 years, 50% males). Lung function was assessed using standard spirometry, the disease control was determined by ACT questionnaire. Preliminary screening by minor allele frequency, prediction of functional significance and assessment of linkage disequilibrium allowed us to select *TAS2R4* rs33920115 as a representative variant for the group of *TAS2R3*, *TAS2R4* and *TAS2R5* polymorphisms. Genotyping was performed by PCR with high-resolution melting analysis. **Results.** rs33920115 polymorphism was significantly associated with asthma in codominant ($p=0.01$), dominant ($p=0.006$), recessive ($p=0.03$), log-additive ($p=0.003$) and multiplicative ($p=0.003$) genetic models. Carriage of the AA genotype was more often observed among patients with asthma (29.2% vs. 17.8%) while the GG homozygotes were prevalent in the control group (33.3% vs. 19.2%). The effect remained significant after adjustment for sex and age (OR 1.8; 95%CI (1.26-2.61), $p=0.001$ for log-additive model). We found no effect of rs33920115 on lung function and asthma control. **Conclusion.** *TAS2R4* rs33920115 polymorphism and associated variations in *TAS2R3* and *TAS2R5* genes may influence the predisposition to asthma development, probably due to changes in the expression of the corresponding receptors.

Key words: asthma, lung function, *TAS2R3*, *TAS2R4*, *TAS2R5*, genetic polymorphism.

Бронхиальная астма (БА) – респираторное заболевание, заключающееся в развитии хронического воспаления и гиперреактивности дыхательных путей, что в типичном случае приводит к возникновению преходящих эпизодов бронхиальной обструкции. Несмотря на довольно высокую распространенность (более 350 млн больных в мире) [1] и нарастающий тренд заболеваемости (около 15% с 1990 года) [2], широкое использование ингаляционных глюкокортикоидов, а также длительно- и короткодействующих бронхолитиков позволило добиться заметного снижения бремени заболевания в аспекте показателей нетрудоспособности и смертности населения [2]. Тем не менее, несмотря на высокий профиль безопасности и эффективность применяемой терапии, не всем больным удается достичь контроля симптомов заболевания. По некоторым данным, контролируемое течение БА отмечается лишь у 70% пациентов, при этом увеличение дозировок лекарственных препаратов и их комбинирование не приводит к увеличению доли лиц с контролируемым течением заболевания. Напротив, среди пациентов, находящихся на более высоких ступенях терапии согласно руководству GINA, частота контролируемой БА меньше [3]. Данное обстоятельство отчасти может быть обусловлено фенотипической и эндотипической гетерогенностью БА, из-за чего в ряде случаев эффективность глюкокортикоидов и β_2 -адреномиметиков в сдерживании патологических процессов, протекающих в респираторном тракте, оказывается ограниченной. Клинически подобные случаи заболевания, трудно поддающиеся лечению, часто классифицируют в отдельный фенотип БА, распространенность которого может достигать 17% [4]. Проблема трудно-контролируемой и тяжелой БА не остается без внимания – ведется непрерывная разработка новых фармакологических препаратов, способных послужить альтернативой или эффективно дополнить существующие подходы к лекарственной терапии. Например, в последнее время нашли успешное применение моноклональные антитела, блокирующие сигналинг IgE, интерлейкина (IL)-4, IL-5 или IL-13, однако использование данных препаратов ассоциировано с высокими

финансовыми затратами и оправдано лишь у больных с аллергическим типом воспаления, при котором роль перечисленных цитокинов существенна [5].

В качестве относительно новых потенциальных терапевтических мишеней при БА могут рассматриваться рецепторы горького вкуса (*TAS2R*) с экстраоральной локализацией. В респираторном тракте многие представители данного семейства рецепторов широко экспрессированы на эпителиальных и гладкомышечных клетках, а также различных лейкоцитах. Интерес к *TAS2R* при респираторной патологии исходно был обусловлен открытием их бронходилатирующего эффекта [6], однако позже было обнаружено, что активация данных рецепторов в экспериментальной модели БА также сопровождается купированием воспаления, бронхиальной гиперреактивности и уменьшением признаков ремоделирования дыхательных путей [7]. Несмотря на это, исследования эффектов варибельности в нуклеотидной последовательности генов *TAS2R* на развитие и течение заболевания остаются единичными. Единственное исследование полиморфизмов генов *TAS2R10* и *TAS2R14* позволило установить их влияние на обратимость бронхиальной обструкции и контроль БА [8].

Наше внимание привлек кластер, состоящий из близко расположенных генов *TAS2R3*, *TAS2R4* и *TAS2R5* на 7 хромосоме, поскольку известно, что *TAS2R5* способен опосредовать релаксацию гладкой мускулатуры бронхов, а его экспрессия на лейкоцитах периферической крови обратно коррелирует с бронхиальной проходимостью у больных БА [9, 10]. Целью работы было оценить влияние полиморфизмов генов *TAS2R3*, *TAS2R4* и *TAS2R5* на формирование БА, показатели вентиляционной функции легких и контроль заболевания.

Материалы и методы исследования

Исследования проводили 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 Министерства здравоохранения Российской Федерации №200н от 01.04.2016. Все лица подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным локальным комитетом по биомедицинской этике.

В исследование было включено 240 больных БА различной тяжести (основная группа) и 90 здоровых добровольцев (контрольная группа), проживающих в южных районах Амурской области Российской Федерации. Больные БА были несколько старше, чем лица группы контроля ($43,9 \pm 1,03$ против $38,0 \pm 1,09$, $p=0,001$), при этом половой состав групп значимо не отличался (мужчины 44,5% против 50,0% в основной и контрольной группах, соответственно, $p=0,38$). Подавляющее большинство обследованных никогда не курили (82,5% против 86,7% в основной и контрольной группах, соответственно, $p=0,36$). В основной группе преобладали больные с легкой персистирующей БА (39,6%), а также лица, которым диагноз был выставлен впервые (25,8%).

С целью определения контроля БА использовали вопросник Asthma Control Test, согласно проведенной оценке большинство пациентов (71,8%) имели неконтролируемое течение заболевания. Показатели функции внешнего дыхания измеряли методом спирометрии форсированного выдоха на аппарате Easy on-PC (nddMedizintechnik AG, Швейцария), обратимость бронхиальной обструкции выявляли в ходе теста с бронхолитиком (сальбутамол 400 мкг). Измеренный показатель объема форсированного выдоха за 1 сек. (ОФВ₁) составлял $83,0$ ($71,0$ - $97,0$)%, индекса Тиффно (ИТ) – $78,3$ ($68,0$ - $88,0$)%, в 41,9% случаев была обнаружена положительная реакция на бронхолитик.

Проанализировав информацию в базе данных однонуклеотидных полиморфизмов NCBI dbSNP, мы идентифицировали полиморфизмы, частота минорного аллеля для которых среди европеоидов согласно данным проекта «1000 геномов» составляла 0,05 и более. В результате было предварительно отобрано 2 полиморфизма гена *TAS2R3*, 16 – *TAS2R4* и 3 – *TAS2R5*. Биоинформатический анализ функциональной значимости, проведенный с использованием онлайн сервисов RegulomeDB [11], Ensembl Variant Effect Predictor [12] и SNPinfo [13] позволил выявить, что все полиморфизмы 5'-нетранслируемых регионов, кроме rs61582517, обладают потенциально высоким влиянием на экспрессию соответствующих генов, миссенс полиморфизмы, влекущие за собой аминокислотные замены, по всей видимости, не влияют на функцию рецепторов, а полиморфизмы 3'-нетранслируемых участков не оказывают эффекта на связывание с микро-РНК, и, таким образом, не изменяют стабильности транскриптов (табл. 1).

Анализ неравновесия по сцеплению, выполненный с помощью онлайн сервиса NCBI LDlink [14], показал, что все полиморфизмы, кроме rs147640196 и rs74491248 находятся в полностью сцепленном состоянии. Необходимо заметить, что по техническим причинам анализ состояния неравновесия по сцеплению для rs61582517, rs3840580, rs35615465 и rs201951062 провести не удалось. Полученные значения r^2 для сцепленных полиморфизмов составляли 0,98-1,0 (рис. 1). Благодаря столь высокому уровню корреляции, зная генотип по одному из полиморфизмов можно практически безошибочно определить генотипы для всех остальных. Учитывая данный факт, для дальнейшей работы был выбран единственный полиморфизм – *TAS2R4* rs33920115.

ДНК выделяли из периферической венозной крови коммерческими наборами «ДНК-Экстрен-1» (ЗАО «Синтол», Россия). Полиморфизм генотипировали методом ПЦР с анализом плавления ампликонов в высоком разрешении (HRM-анализ) на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad, США). Реакционная смесь включала: ДНК – матрица 50 нг, 1х ПЦР-буфер с интеркалирующим красителем EvaGreen, $MgCl_2$ – 2,5 mM, dNTP – 0,25 mM, праймеры: прямой 5'-CCCCTCTTCTGGACCTGATTATTAT-3' и обратный 5'-GGATGCAGCCACAGATGTTAC-3' в концентрации 0,2 мкМ, Hot Start Taq-полимераза, ингибированная антителами – 1 ЕД, вода – до 10 мкл. Амплификацию проводили в режиме: предварительная денатурация – 96°C/1,5 мин., 40 циклов – денатурация 96°C/5 сек., отжиг/элонгация при 61°C/12 сек., финальная элонгация – 72°C/1 мин. Анализ плавления выполняли по протоколу: предварительная денатурация при 96°C/1 мин., гибридизация – 70°C/1 мин., плавление с градиентным повышением температуры от 70°C до 95°C с шагом 0,2°C. Анализ кривых плавления выполняли в программном обеспечении Precision Melt Analysis Software (Bio-Rad, США).

Статистические расчеты выполняли в программном пакете Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США). Все данные представлены в формате Me (Q_1 ; Q_3) – медиана и межквартильный интервал. Оценку значимости межгрупповых различий для количественных переменных выполняли с помощью критерия t Стьюдента (для нормально распределенных переменных) либо рангового дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса и критерия U Манна-Уитни (для переменных, распределение которых отличалось от нормального). Оценку ассоциаций генотипов и аллелей с качественными признаками проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона. Для тестирования ассоциаций в лог-аддитивной модели и коррекции на ковариаты использовали биномиальную логистическую регрессию. В качестве критического уровня значимости принимали значение 0,05.

Таблица 1

Характеристика наиболее распространенных полиморфизмов генов *TAS2R3*, *TAS2R4* и *TAS2R5*

Ген	rsID	Нуклеотидная/аминокислотная замена	Участок	Функциональная значимость
<i>TAS2R3</i>	rs765007	g.141764114T>C	5'-нетранслируемый регион	RegulomeDB rank 1f
<i>TAS2R3</i>	rs2270009	g.141764965C>T (p.Gly269=)	кодирующий регион	синонимичный вариант
<i>TAS2R4</i>	rs33920115	g.141777387G>A	5'-нетранслируемый регион	RegulomeDB rank 1f
<i>TAS2R4</i>	rs61582517	g.141777799_141777806dup	5'-нетранслируемый регион	RegulomeDB rank 7
<i>TAS2R4</i>	rs2233998	g.141778508T>C (p.Phe7Ser)	кодирующий регион	SIFT: tolerated PolyPhen: benign
<i>TAS2R4</i>	rs2234001	g.141778774G>C (p.Val96Leu)	кодирующий регион	SIFT: tolerated PolyPhen: benign
<i>TAS2R4</i>	rs2234002	g.141779000G>A (p.Ser171Asn)	кодирующий регион	SIFT: tolerated PolyPhen: benign
<i>TAS2R4</i>	rs3840580	g.141779554dup	3'-нетранслируемый регион	-
<i>TAS2R4</i>	rs57641758	g.141779930A>G	3'-нетранслируемый регион	-
<i>TAS2R4</i>	rs35127278	g.141780293G>T	3'-нетранслируемый регион	-
<i>TAS2R4</i>	rs2214838	g.141780413A>G	3'-нетранслируемый регион	-
<i>TAS2R4</i>	rs2190243	g.141780676C>G	3'-нетранслируемый регион	-
<i>TAS2R4</i>	rs2190244	g.141780772A>G	3'-нетранслируемый регион	-
<i>TAS2R4</i>	rs17464086	g.141781136G>A	3'-нетранслируемый регион	-
<i>TAS2R4</i>	rs35615465	g.141781583_141781584dup	3'-нетранслируемый регион	-
<i>TAS2R4</i>	rs147640196	g.141781734T>A	3'-фланкирующий регион	-
<i>TAS2R4</i>	rs201951062	g.141781800TCCA[4]	3'-фланкирующий регион	-
<i>TAS2R4</i>	rs74491248	g.141781815A>C	3'-фланкирующий регион	-
<i>TAS2R5</i>	rs2234007	g.141790111G>A	3'-фланкирующий регион	RegulomeDB rank 1f
<i>TAS2R5</i>	rs2234012	g.141790307A>G	5'-нетранслируемый регион	RegulomeDB rank 1f
<i>TAS2R5</i>	rs2227264	g.141790438G>T (p.Ser26Ile)	кодирующий регион	SIFT: tolerated PolyPhen: benign

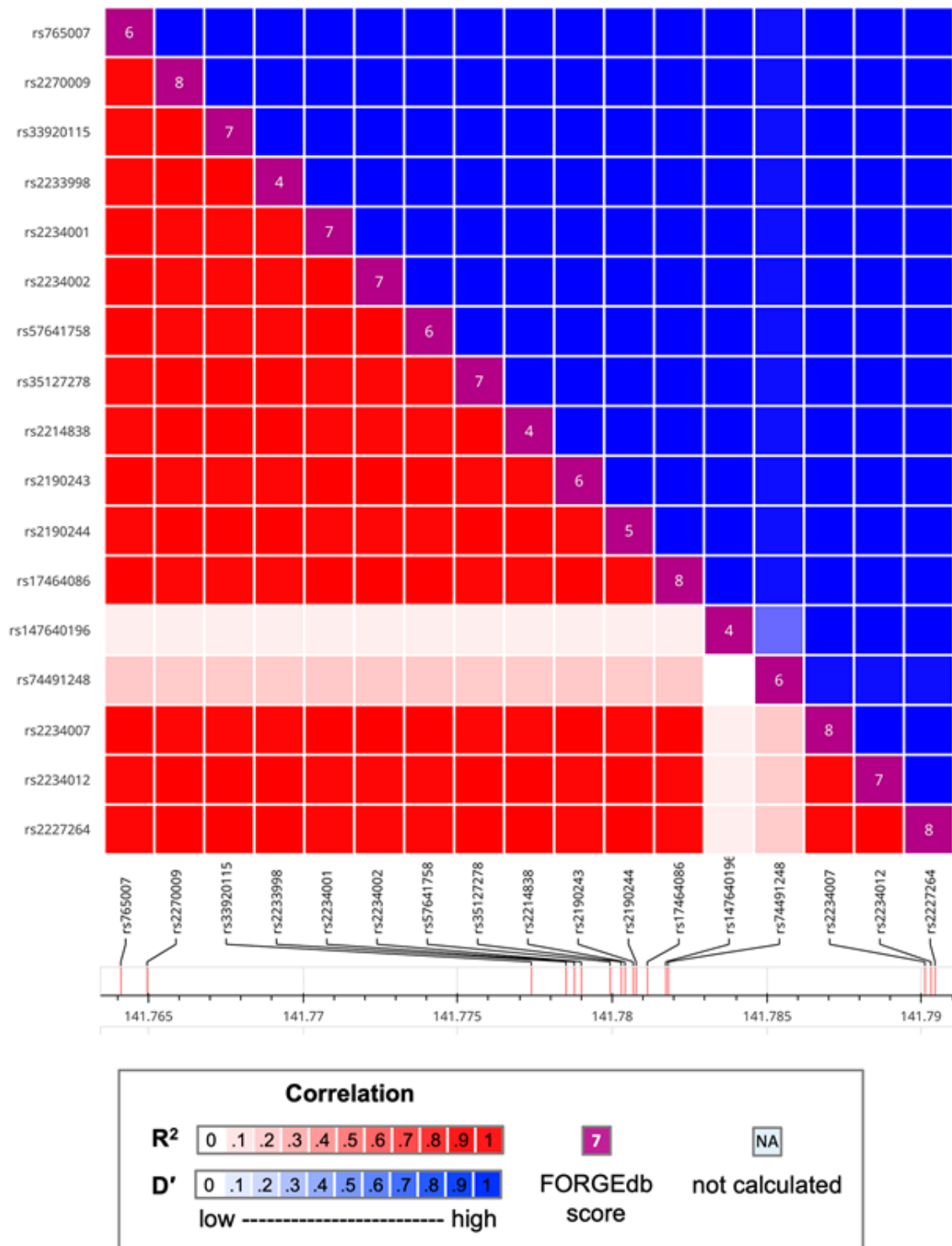


Рис. 1. Тепловая карта, демонстрирующая неравновесие по сцеплению между отобранными полиморфизмами генов *TAS2R3*, *TAS2R4*, *TAS2R5*.

Результаты исследования и их обсуждение

Частоты генотипов для rs33920115 находились в равновесии Харди-Вайнберга, как в общей выборке, так и в исследуемых группах. Носительство генотипа AA чаще встречалось среди больных БА, тогда как генотип GG чаще обнаруживался в контрольной группе. Ассоциация была значимой в кодоминантной ($p=0,01$),

доминантной ($p=0,006$), лог-аддитивной ($p=0,003$), рецессивной ($p=0,03$) и мультипликативной ($p=0,003$) моделях наследования (табл. 2). Коррекция на показатели пола и возраста не приводила к снижению значимости найденных ассоциаций (ОШ 2,3; 95%ДИ (1,30-3,98), $p=0,004$ для доминантной модели; ОШ 1,8; 95%ДИ (1,26-2,61), $p=0,001$ для лог-аддитивной модели).

Таблица 2

Частоты генотипов и аллелей по полиморфизму rs33920115 в исследуемых группах

Модель наследования	Генотипы и аллели	Больные БА, n (%)	Контрольная группа, n (%)	Значимость различий (p)
Кодоминантная	AA	70 (29,2)	16 (17,8)	0,01
	AG	124 (51,6)	44 (48,9)	
	GG	46 (19,2)	30 (33,3)	
Доминантная	AA+AG	194 (80,8)	60 (66,7)	0,006
	GG	46 (19,2)	30 (33,3)	
Рецессивная	AA	70 (29,2)	16 (17,8)	0,03
	AG+GG	170 (70,8)	74 (82,2)	
Мультипликативная	A	264 (55,0)	76 (42,2)	0,003
	G	216 (45,0)	104 (57,8)	

Несмотря на взаимосвязь с БА, полиморфизм rs33920115 не оказывал эффекта на показатели вентиляционной функции легких и результат пробы с брон-

холитиком (табл. 3). Аналогичным образом, не было найдено каких-либо ассоциаций rs33920115 с контролем БА.

Таблица 3

Показатели вентиляционной функции легких среди больных БА с разными генотипами по полиморфизму rs33920115

Показатель	Носители генотипа AA	Носители генотипа AG	Носители генотипа GG	Значимость различий (p)
ФЖЕЛ, % должн.	100,0 (90,9-111,0)	94,0 (86,0-109,0)	99,0 (83,0-113,0)	0,23
ОФВ ₁ , % должн.	85,0 (72,4-96,0)	82,0 (68,0-98,0)	82,0 (69,0-95,0)	0,84
ИТ, %	79,0 (67,0-88,0)	78,1 (68,0-88,0)	77,0 (68,8-84,0)	0,64
ПОС, % должн.	82,0 (65,0-97,0)	77,0 (61,0-96,0)	76,0 (66,0-93,0)	0,48
МОС ₂₅ , % должн.	70,0 (51,5-84,0)	68,0 (45,0-84,0)	69,0 (49,0-78,0)	0,71
МОС ₅₀ , % должн.	51,0 (39,0-66,0)	53,0 (36,0-72,0)	54,0 (39,0-64,0)	0,86
МОС ₇₅ , % должн.	41,0 (31,0-57,0)	43,0 (34,0-64,0)	45,0 (33,0-60,0)	0,68
ΔОФВ ₁ , %	11,5 (4,5-20,6)	9,0 (5,0-14,4)	10,3 (5,0-18,8)	0,33

Дополнительно, с целью детализировать влияние полиморфизмов регуляторных участков на экспрессию соответствующих генов, мы обратились к базе данных GTEx Project (<https://www.gtexportal.org/>). В результате было установлено, что носительство генотипа AA по полиморфизму rs33920115 сопровождается более высокой экспрессией *TAS2R4* в тканях легких и цельной крови. При этом нормализованный уровень экспрессии гена у носителей генотипа GG – наименьший, а у гетерозигот – промежуточный (рис. 2).

Интересно, что для сцепленных с rs33920115 полиморфизмов *TAS2R5* отмечался обратный эффект на экспрессию соответствующего гена. Так, носительство генотипа AA по *TAS2R4* rs33920115 указывает на гомозиготность по аллелям A и G для *TAS2R5* rs2234007 и *TAS2R5* rs2234012 соответственно. При этом данные

генотипы ассоциированы со сниженной экспрессией *TAS2R5* (рис. 3). Для полиморфизма *TAS2R3* rs765007 данные о влиянии на экспрессию в клетках легких или крови отсутствовали.

Таким образом, основываясь на полученных данных, можно предполагать, что у больных БА будет отмечаться апрегуляция *TAS2R4*, но снижение экспрессии *TAS2R5*. Однако необходимо помнить, что наследственный фон – лишь один из факторов, влияющих на экспрессию. В условиях патологии дополнительную роль могут играть гуморальные медиаторы, например, цитокины IL-4, IL-5 и IL-13, характерные для аллергической БА, для которых экспериментально было показано стимулирующее влияние на экспрессию многих *TAS2R*, в том числе *TAS2R4* и *TAS2R5* [15].

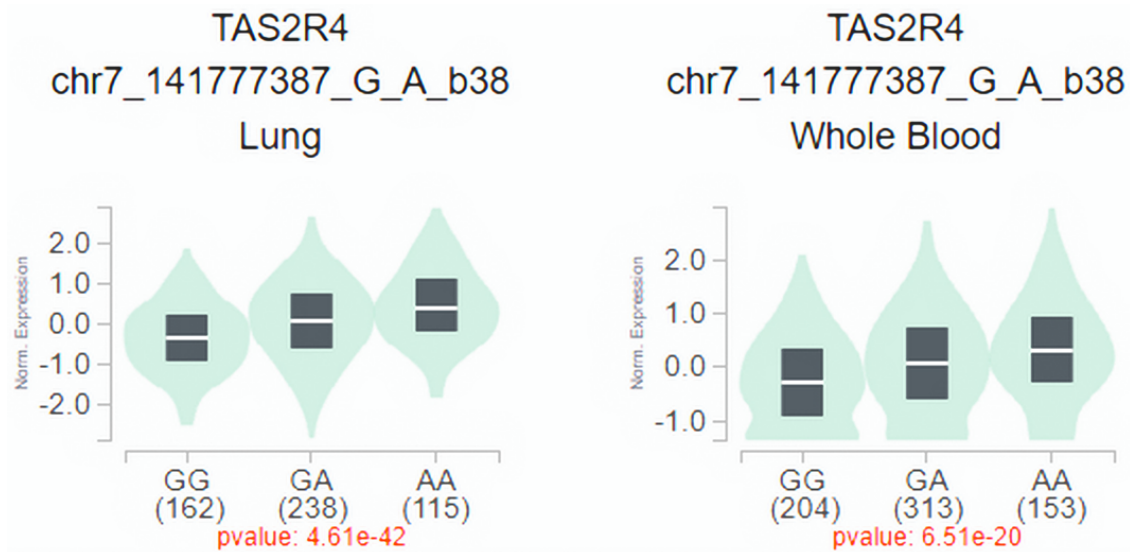


Рис. 2. Уровни экспрессии гена *TAS2R4* в тканях легких и цельной крови в зависимости от генотипа по полиморфизму rs33920115 (согласно данным базы GTEx Portal).

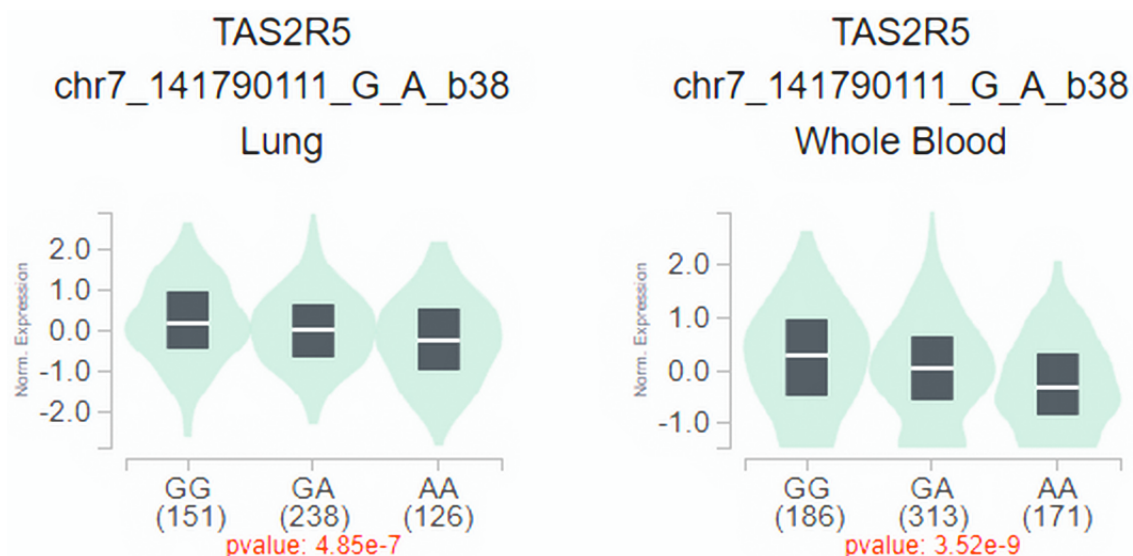


Рис. 3. Уровни экспрессии гена *TAS2R5* в тканях легких и цельной крови в зависимости от генотипа по полиморфизму rs2234007 (согласно данным базы GTEx Portal).

В целом, ситуация с рецепторами горького вкуса в контексте их роли при БА выглядит несколько противоречивой. С одной стороны, проведенные исследования прямо или косвенно указывают на повышенную экспрессию *TAS2R*, по крайней мере, при аллергической БА. С другой – все эффекты активации *TAS2R*, выявленные *in vitro* или *in vivo*, представляются исключительно полезными с точки зрения терапии заболевания: агонисты *TAS2R* снижают продукцию цитокинов лейкоцитами и воспалительную клеточную инфильтрацию, улучшают проходимость дыхательных путей за счет сужения сосудов и уменьшения отека слизистой оболочки, а также путем непосредственной релаксации гладкой мускулатуры бронхов [6, 7, 15]. По большому счету, несмотря на большие перспективы использова-

ния *TAS2R* как терапевтических мишеней, остается не ясен биологический смысл их апрегуляции у больных БА. Ориентируясь на полезные эффекты активации рецепторов, можно предположить, что увеличение их экспрессии является отражением саногенетических процессов, сдерживающих прогрессирование заболевания, однако эндогенные агонисты *TAS2R* до настоящего времени не были найдены [16], а значимая апрегуляция рецепторов отмечается при тяжелой БА [10], что может указывать на неэффективность эндогенных *TAS2R*-опосредованных защитных механизмов. Генетическая предрасположенность к развитию БА, обнаруженная в проведенном нами исследовании, и, вероятно, обусловленная изменением экспрессии генов, также не вносит ясности в обозначенную про-

блему. Вероятная апрегуляция *TAS2R4*, ассоциированная с частым носительством аллеля А по полиморфизму rs33920115 у больных БА, указывает на исходно патологическую роль соответствующего рецептора, а сопутствующая даунрегуляция *TAS2R5*, предположительно имеющая место при развитии заболевания, хотя и согласуется с наличием бронхообструктивного синдрома при БА, не подтверждается результатами опубликованных научных работ.

Выводы

Проведенное исследование позволило впервые установить эффект полиморфизмов генов *TAS2R3*, *TAS2R4* и *TAS2R5* на формирование БА. За счет сцепленного наследования не представляется возможным однозначно выделить причинную вариацию генетической последовательности, ассоциированную с заболеванием, однако мы считаем, что наибольший вклад вносят полиморфизмы регуляторных регионов, изменяющие экспрессию генов *TAS2R4* (rs33920115) и *TAS2R5* (rs2234007 и rs2234012). Носительство аллеля А по полиморфизмам rs33920115 и rs2234007, а также аллеля G по rs2234012 увеличивает предрасположенность к развитию БА, вероятно, за счет увеличения экс-

прессии *TAS2R4*, но снижения *TAS2R5*. Не исключено, что экспрессия *TAS2R* может изменяться по мере течения заболевания, в том числе под влиянием нарастающей продукции различных цитокинов или на фоне действия препаратов базисной терапии. Таким образом, в ходе дальнейшей работы необходимо верифицировать предполагаемые особенности экспрессии *TAS2R4* и *TAS2R5* у больных БА с различными генотипами, тяжестью заболевания, а также изменения, обусловленные фармакотерапией глюкокортикоидами и β 2-адренергическими агонистами.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Источники финансирования

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект №23-15-00372).

Funding Sources

This study was supported by Russian Science Foundation (project №23-15-00372).

ЛИТЕРАТУРА

1. Song P., Adeloye D., Salim H., Dos Santos J.P., Campbell H., Sheikh A., Rudan I. Global, regional, and national prevalence of asthma in 2019: a systematic analysis and modelling study // J. Glob. Health. 2022. Vol.29, Iss.12. Article number:04052. <https://doi.org/10.7189/jogh.12.04052>
2. Liu H., Zhang J., Liu L., Lian G., Shi R., Xu M., Yang J., Liu X. Global disease burden and attributable risk factor analysis of asthma in 204 countries and territories from 1990 to 2019 // Allergy Asthma Immunol. Res. 2023. Vol.15, Iss.4. P.473–495. <https://doi.org/10.4168/aaair.2023.15.4.473>
3. Davitte J., DeBarmore B., Hinds D., Zhang S., Chao J., Sansbury L. Asthma control among treated US asthma patients in Practice Fusion's electronic medical record research database // NPJ Prim. Care Respir. Med. 2023. Vol.33, Iss.1. Article number:17. <https://doi.org/10.1038/s41533-023-00338-7>
4. Narasimhan K. Difficult to Treat and Severe Asthma: Management Strategies // Am. Fam. Physician. 2021. Vol.103, Iss.5. P.286–290.
5. Cevhertas L., Ogulur I., Maurer D.J., Burla D., Ding M., Jansen K., Koch J., Liu C., Ma S., Mitamura Y., Peng Y., Radzikowska U., Rinaldi A.O., Satitsuksanoa P., Globinska A., van de Veen W., Sokolowska M., Baerenfaller K., Gao Y.D., Agache I., Akdis M., Akdis C.A. Advances and recent developments in asthma in 2020 // Allergy. 2020. Vol.75, Iss.12. P.3124–3146. <https://doi.org/10.1111/all.14607>
6. Grassin-Delyle S., Abrial C., Fayad-Kobeissi S., Brollo M., Faisy C., Alvarez J.C., Naline E., Devillier P. The expression and relaxant effect of bitter taste receptors in human bronchi // Respir. Res. 2013. Vol.14, Iss.1. Article number:134. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-134>
7. Sharma P., Yi R., Nayak A.P., Wang N., Tang F., Knight M.J., Pan S., Oliver B., Deshpande D.A. Bitter taste receptor agonists mitigate features of allergic asthma in mice // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. Article number:46166. <https://doi.org/10.1038/srep46166>
8. Yoon S.Y., Shin E.S., Park S.Y., Kim S., Kwon H.S., Cho Y.S., Moon H.B., Kim T.B. Association between polymorphisms in bitter taste receptor genes and clinical features in Korean asthmatics // Respiration. 2016. Vol.91, Iss.2. P.141–150. <https://doi.org/10.1159/000443796>
9. Kim D., An S.S., Lam H., Leahy J.W., Liggett S.B. Identification and characterization of novel bronchodilator agonists acting at human airway smooth muscle cell TAS2R5 // ACS Pharmacol. Transl. Sci. 2020. Vol.3, Iss.6. P.1069–1075. <https://doi.org/10.1021/acspstsci.0c00127>
10. Orsmark-Pietras C., James A., Konradsen J.R., Nordlund B., Söderhäll C., Pulkkinen V., Pedroletti C., Daham K., Kupczyk M., Dahlén B., Kere J., Dahlén S.E., Hedlin G., Melén E. Transcriptome analysis reveals upregulation of bitter taste receptors in severe asthmatics // Eur. Respir. J. 2013. Vol.42, Iss.1. P.65–78. <https://doi.org/10.1183/09031936.00077712>

11. Boyle A.P., Hong E.L., Hariharan M, Cheng Y., Schaub M.A., Kasowski M., Karczewski K.J., Park J., Hitz B.C., Weng S., Cherry J.M., Snyder M. Annotation of functional variation in personal genomes using RegulomeDB // *Genome Res.* 2012. Vol.22, Iss.9. P.1790–1797. <https://doi.org/10.1101/gr.137323.112>
12. McLaren W., Gil L., Hunt S.E., Riat H.S., Ritchie G.R., Thormann A., Flicek P., Cunningham F. The ensembl variant effect predictor // *Genome Biol.* 2016. Vol.17, Iss.1. Article number:122. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-0974-4>
13. Xu Z., Taylor J.A. SNPinfo: integrating GWAS and candidate gene information into functional SNP selection for genetic association studies // *Nucleic Acids Res.* 2009. Vol.37. Article number:W600-5. <https://doi.org/10.1093/nar/gkp290>
14. Machiela M.J., Chanock S.J. LDlink: a web-based application for exploring population-specific haplotype structure and linking correlated alleles of possible functional variants // *Bioinformatics.* 2015. Vol.31, Iss.21. P.3555–3557. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btv402>
15. Kook J.H., Kim H.K., Kim H.J., Kim K.W., Kim T.H., Kang K.R., Oh D.J., Lee S.H. Increased expression of bitter taste receptors in human allergic nasal mucosa and their contribution to the shrinkage of human nasal mucosa // *Clin. Exp. Allergy.* 2016. Vol.46, Iss.4. P.584–601. <https://doi.org/10.1111/cea.12727>
16. Tokmakova A., Kim D., Guthrie B., Kim S.K., Goddard W.A. 3rd, Liggett S.B. Predicted structure and cell signaling of TAS2R14 reveal receptor hyper-flexibility for detecting diverse bitter tastes // *iScience.* 2023. Vol.26, Iss.4. Article number: 106422. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.106422>

REFERENCES

1. Song P., Adeloye D., Salim H., Dos Santos J.P., Campbell H., Sheikh A., Rudan I. Global, regional, and national prevalence of asthma in 2019: a systematic analysis and modelling study. *J. Glob. Health.* 2022; 29(12):04052. <https://doi.org/10.7189/jogh.12.04052>
2. Liu H., Zhang J., Liu L., Lian G., Shi R., Xu M., Yang J., Liu X. Global disease burden and attributable risk factor analysis of asthma in 204 countries and territories from 1990 to 2019. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2023; 15(4):473–495. <https://doi.org/10.4168/aair.2023.15.4.473>
3. Davitte J., DeBarmore B., Hinds D., Zhang S., Chao J., Sansbury L. Asthma control among treated US asthma patients in Practice Fusion's electronic medical record research database. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2023; 33(1):17. <https://doi.org/10.1038/s41533-023-00338-7>
4. Narasimhan K. Difficult to treat and severe asthma: management strategies. *Am. Fam. Physician.* 2021; 103(5):286–290.
5. Cevhertas L., Ogulur I., Maurer D.J., Burla D., Ding M., Jansen K., Koch J., Liu C., Ma S., Mitamura Y., Peng Y., Radzikowska U., Rinaldi A.O., Satitsuksanoa P., Globinska A., van de Veen W., Sokolowska M., Baerenfaller K., Gao Y.D., Agache I., Akdis M., Akdis C.A. Advances and recent developments in asthma in 2020. *Allergy* 2020; 75(12):3124–3146. <https://doi.org/10.1111/all.14607>
6. Grassin-Delyle S., Abrial C., Fayad-Kobeissi S., Brollo M., Faisy C., Alvarez J.C., Naline E., Devillier P. The expression and relaxant effect of bitter taste receptors in human bronchi. *Respir. Res.* 2013; 14(1):134. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-134>
7. Sharma P., Yi R., Nayak A.P., Wang N., Tang F., Knight M.J., Pan S., Oliver B., Deshpande D.A. Bitter taste receptor agonists mitigate features of allergic asthma in mice. *Sci. Rep.* 2017; 7:46166. <https://doi.org/10.1038/srep46166>
8. Yoon S.Y., Shin E.S., Park S.Y., Kim S., Kwon H.S., Cho Y.S., Moon H.B., Kim T.B. Association between polymorphisms in bitter taste receptor genes and clinical features in Korean asthmatics. *Respiration* 2016; 91(2):141–150. <https://doi.org/10.1159/000443796>
9. Kim D., An S.S., Lam H., Leahy J.W., Liggett S.B. Identification and characterization of novel bronchodilator agonists acting at human airway smooth muscle cell TAS2R5. *ACS Pharmacol. Transl. Sci.* 2020; 3(6):1069–1075. <https://doi.org/10.1021/acspsci.0c00127>
10. Orsmark-Pietras C., James A., Konradsen J.R., Nordlund B., Söderhäll C., Pulkkinen V., Pedroletti C., Daham K., Kupczyk M., Dahlén B., Kere J., Dahlén S.E., Hedlin G., Melén E. Transcriptome analysis reveals upregulation of bitter taste receptors in severe asthmatics. *Eur. Respir. J.* 2013; 42(1):65–78. <https://doi.org/10.1183/09031936.00077712>
11. Boyle A.P., Hong E.L., Hariharan M, Cheng Y., Schaub M.A., Kasowski M., Karczewski K.J., Park J., Hitz B.C., Weng S., Cherry J.M., Snyder M. Annotation of functional variation in personal genomes using RegulomeDB. *Genome Res.* 2012; 22(9):1790–1797. <https://doi.org/10.1101/gr.137323.112>
12. McLaren W., Gil L., Hunt S.E., Riat H.S., Ritchie G.R., Thormann A., Flicek P., Cunningham F. The Ensembl variant effect predictor. *Genome Biol.* 2016; 17(1):122. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-0974-4>
13. Xu Z., Taylor J.A. SNPinfo: integrating GWAS and candidate gene information into functional SNP selection for genetic association studies. *Nucleic Acids Res.* 2009; 37:W600–5. <https://doi.org/10.1093/nar/gkp290>
14. Machiela M.J., Chanock S.J. LDlink: a web-based application for exploring population-specific haplotype structure and linking correlated alleles of possible functional variants. *Bioinformatics.* 2015; 31(21):3555–3557.

<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btv402>

15. Kook J.H., Kim H.K., Kim H.J., Kim K.W., Kim T.H., Kang K.R., Oh D.J., Lee S.H. Increased expression of bitter taste receptors in human allergic nasal mucosa and their contribution to the shrinkage of human nasal mucosa. *Clin. Exp. Allergy* 2016; 46(4):584–601. <https://doi.org/10.1111/cea.12727>

16. Tokmakova A., Kim D., Guthrie B., Kim S.K., Goddard W.A. 3rd, Liggett S.B. Predicted structure and cell signaling of TAS2R14 reveal receptor hyper-flexibility for detecting diverse bitter tastes. *iScience* 2023; 26(4):106422. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.106422>

Информация об авторах:

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

Дина Анатольевна Гассан, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dani-shi@mail.ru

Олеся Олеговна Котова, канд. мед. наук, 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

Елизавета Григорьевна Шелудько, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: liza.sheludko@mail.ru

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

Ивана Юрьевна Сугайло, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: ivanka_888@mail.ru

Яна Геннадьевна Горчакова, лаборант-исследователь, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: yana.janet.gorchakova@gmail.com

Author information:

Denis E. Naumov, 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

Dina A. Gassan, PhD (Med.), Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dani-shi@mail.ru

Olesya O. Kotova, PhD (Med.), 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

Elizaveta G. Sheludko, PhD (Med.), Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: liza.sheludko@mail.ru

Evgeniya Yu. Afanas'eva, PhD (Med.), Junior Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: evgeniyananayev@yandex.ru

Ivana Yu. Sugaylo, PhD (Med.), Junior Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: ivanka_888@mail.ru

Yana G. Gorchakova, Research Laboratory Assistant, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: yana.janet.gorchakova@gmail.com

Поступила 14.05.2024
Принята к печати 30.05.2024

Received May 14, 2024
Accepted May 30, 2024