

УДК 577.113:577.171.6:616.233-008.64]616.248:616-036

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-40-50

ЭФФЕКТ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА *TAS2R20* НА ФОРМИРОВАНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Д.Е.Наумов, Д.А.Гассан, О.О.Котова, Е.Г.Шелудько, Е.Ю.Афанасьева, А.В.Конев, Ю.М.Перельман

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*) локализованы во многих органах и тканях, включая респираторный тракт. Функциональная характеристика некоторых *TAS2R* свидетельствует об их существенном влиянии на активность мукоцилиарного транспорта, продукцию цитокинов и тонус гладкой мускулатуры. Таким образом, *TAS2R* часто рассматриваются как перспективные мишени для терапии бронхиальной астмы (БА). **Цель.** Определить эффект полиморфизмов гена *TAS2R20* на развитие БА и особенности течения заболевания. **Материалы и методы.** В исследование было включено 230 больных БА различной степени тяжести и 208 условно здоровых добровольцев. Контроль БА определяли с помощью вопросника Asthma Control Questionnaire, показатели вентиляционной функции легких измеряли с помощью спирометрии. Однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) *TAS2R20* rs79420812, rs10845281 и rs61912291 генотипировали методом ПЦР с анализом плавления олигонуклеотидных зондов или продуктов амплификации. Уровень общего иммуноглобулина Е (IgE) в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа. **Результаты.** Носительство генотипа ТТ по rs61912291 было ассоциировано с неконтролируемым течением БА после коррекции на пол, возраст и статус курения (ОШ 2,6 95% ДИ (1,30-5,07), $p=0,007$). Этот же генотип был связан с признаками бронхиальной обструкции: снижением ОФВ₁ менее 80% (ОШ 5,42 95% ДИ (1,48-19,87), $p=0,01$) и ОФВ₁/ФЖЕЛ менее 70% (ОШ 2,44 95% ДИ (1,43-4,18), $p=0,001$) после коррекции на пол, возраст и статус курения. Кроме того, гомозиготное состояние по аллелю Т для ОНП rs61912291 чаще встречалось у больных БА с уровнем IgE более 100 МЕ/мл (ОШ 2,6 95% ДИ (1,22-5,54), $p=0,01$) после коррекции на пол, возраст и статус курения. **Заключение.** ОНП *TAS2R20* не оказывают влияния на формирование БА, но могут быть ассоциированы с особенностями течения заболевания. Носительство генотипа ТТ по ОНП rs61912291 неблагоприятно отражается на контроле БА, проходимости дыхательных путей и сопровождается увеличением уровня IgE.

Ключевые слова: бронхиальная астма, генетический полиморфизм, рецепторы горького вкуса, бронхиальная обструкция, *TAS2R20*, *TAS2R49*.

EFFECT OF *TAS2R20* GENE POLYMORPHISMS ON THE DEVELOPMENT OF ASTHMA AND THE COURSE OF THE DISEASE

D.E.Naumov, D.A.Gassan, O.O.Kotova, E.G.Sheludko, E.Yu.Afanas'eva, A.V.Konev, J.M.Perelman

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 localized in many organs and tissues including the respiratory tract. The functional characteristics of some *TAS2R* indicate their significant impact on the activity of mucociliary transport, cytokine production, and smooth muscle tone. Thus, *TAS2R* are often considered as promising targets for the therapy of asthma. **Aim.** To determine the effect of *TAS2R20* polymorphisms on the development

Контактная информация

Денис Евгеньевич Наумов, канд. мед. наук, зав. лабораторией 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., Конев А.В., Перельман Ю.М. Эффект полиморфизмов гена *TAS2R20* на формирование бронхиальной астмы и течение заболевания // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.94. С.40–50. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-40-50

For citation:

Naumov D.E., Gassan D.A., Kotova O.O., Sheludko E.G., Afanas'eva E.Yu., Konev A.V., Perlman J.M. Effect of *TAS2R20* gene polymorphisms on the development of asthma and the course of the disease. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (94):40–50 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-40-50

of asthma and the characteristics of the disease course. **Materials and methods.** The study included 230 patients with asthma of varying severity and 208 relatively healthy volunteers. Asthma control was determined using the Asthma Control Questionnaire and lung function were measured by spirometry. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) *TAS2R20* rs79420812, rs10845281, and rs61912291 were genotyped by PCR with melting analysis of oligonucleotide probes or amplification products. Total immunoglobulin E (IgE) levels in serum were determined using enzyme immunoassay. **Results.** Carriage of the TT genotype for rs61912291 was associated with uncontrolled asthma after adjustment for gender, age, and smoking status (OR 2.6, 95%CI (1.30-5.07), $p=0.007$). The same genotype was associated with signs of bronchial obstruction: a decrease in FEV_1 to less than 80% (OR 5.42, 95%CI (1.48-19.87), $p=0.01$) and FEV_1/FVC to less than 70% (OR 2.44, 95%CI (1.43-4.18), $p=0.001$) after adjustment for gender, age, and smoking status. In addition, the homozygous state for the T allele for rs61912291 SNP was more common in asthma patients with IgE level of more than 100 IU/ml (OR 2.6 95%CI (1.22-5.54), $p=0.01$ after adjustment for gender, age and smoking status). **Conclusion.** SNPs of *TAS2R20* do not affect the development of asthma but may be associated with the features of the disease course. Carriage of the TT genotype for rs61912291 SNP adversely affects the control of asthma, airway patency and is accompanied by an increased IgE level.

Key words: asthma, genetic polymorphism, bitter taste receptors, bronchial obstruction, *TAS2R20*, *TAS2R49*.

Рецепторы горького вкуса (*TAS2R*) представляют относительно многочисленное семейство G-рецептор-связанных белков, отвечающих за восприятие множества химических соединений, имеющих горький вкус. Впервые появившись у костных рыб, эволюционно *TAS2R* могут считаться наиболее поздними хеморецепторами. На сегодняшний день, история изучения *TAS2R* составляет более 20 лет, при этом почти сразу было установлено, что данные рецепторы экспрессируются не только в ротовой полости, но практически во всех органах и тканях организма, что подразумевает наличие функционального предназначения, простирающегося далеко за пределы вкусовой рецепции. Более того, выдвигаются предположения, что исходная роль *TAS2R* не была связана с восприятием горького вкуса [1]. Традиционно считают, что у человека насчитывается 25 генов, кодирующих функциональные типы рецепторов *TAS2R*, и 11 псевдогенов, однако известно, что ген *TAS2R2* также может кодировать функциональный вариант белка в некоторых популяциях [2].

Экспрессия разнообразных *TAS2R* была обнаружена и в респираторном тракте, в том числе на цилиарном эпителии, солитарных хемочувствительных клетках, а также на моноцитах, лимфоцитах, нейтрофилах, тучных клетках, гладкой мускулатуре. Характеристика спектра функциональной активности *TAS2R* на данных клетках позволила выявить множество полезных эффектов. Например, на эпителии данные рецепторы способствуют распознаванию и удалению различных патогенов за счет активации цилиарного аппарата клеток, увеличения скорости мукоцилиарного клиренса и продукции оксида азота, обладающего бактерицидным действием. Активация *TAS2R* на различных лейкоцитах тормозит дегрануляцию и продукцию цитокинов, а также ингибирует хемотаксис клеток. Однако наиболее клинически важный эффект был зафиксирован на гладкой мускулатуре – *TAS2R* оказались способны опосредовать релаксацию гладкомышечных клеток и снижать скорость их пролиферации [3]. В данном аспекте, среди рецепторов *TAS2R5*, *TAS2R10* и *TAS2R14*, экспрессированных на гладкой мускулатуре,

наиболее важная роль может принадлежать *TAS2R14*. Выявленный по результатам скрининга его наиболее сильный агонист – флуфенамовая кислота – по силе и длительности эффекта была сопоставима с традиционными агонистами β_2 -адренергических рецепторов. Кроме того, флуфенамовая кислота угнетала индуцированную липополисахаридами продукцию гладкомышечными клетками провоспалительных цитокинов в мере, аналогичной дексаметазону [4]. Экспериментальное применение агонистов *TAS2R* хлорохина и хинина купировало признаки БА в модели заболевания у мышей. Наблюдаемые эффекты включали снижение признаков воспаления и ремоделирования дыхательных путей, а также явлений гиперсекреции и гиперреактивности бронхов [5]. Таким образом, есть все основания, чтобы рассматривать *TAS2R* в качестве многообещающих фармакологических мишеней для терапии обструктивной патологии легких – бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Интерес вызывает тот факт, что некоторые известные препараты, применяемые в терапевтической практике, могут выступать в роли агонистов *TAS2R*. Например, кромоглициевая кислота и ее производные могут активировать рецепторы *TAS2R20* (согласно старой номенклатуре также известные как *TAS2R49*) с полумаксимальной эффективной концентрацией 45 ± 25 мкМ [6]. Кромогликат натрия ранее активно использовался для терапии аллергической БА, но в настоящее время был вытеснен ингаляционными глюкокортикоидами (ИГК), ввиду большей эффективности последних [7]. Тем не менее, профиль безопасности кромогликатов выше по сравнению с ИГК. Также существуют исследования, показывающие сопоставимую эффективность кромогликата натрия и ИГК при использовании в качестве стартовой терапии у больных БА легкой и средней тяжести [8]. Несмотря на то, что основным механизмом действия кромогликата натрия считается подавление дегрануляции тучных клеток, опосредованное G-белок связанным рецептором – GPR35 [9], не исключено, что *TAS2R20* может играть

дополнительную роль в реализации его терапевтического эффекта.

Важным аспектом изучения роли различных белков при многофакторных заболеваниях является определение эффектов полиморфизмов соответствующих генов на формирование и течение патологии. Исследования полиморфизмов *TAS2R* при БА остаются единичными. Ранее нам удалось показать влияние полиморфизмов генов *TAS2R3*, *TAS2R4* и *TAS2R5* на предрасположенность к развитию БА [10].

Целью настоящей работы было определить эффект полиморфизмов гена *TAS2R20* на развитие БА и особенности течения 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. Все лица подписывали информированное

согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным локальным комитетом по биомедицинской этике.

В исследование были включены 230 больных БА различной степени тяжести (основная группа) и 208 условно здоровых добровольцев, не имевших нарушений функции внешнего дыхания (контрольная группа), проживающих в Амурской области Российской Федерации. В структуре БА преобладали лица с легким персистирующим (38%) и впервые выявленным (26%) заболеванием, реже встречались пациенты с БА средней тяжести (17%), а также с интермиттирующей (9%) и тяжелой (10%) БА. Большая распространенность курения в группе контроля была обусловлена преднамеренным включением в исследование курильщиков с нормальными показателями функции внешнего дыхания и не отражает распространенность курения в популяции. Бронхиальная проходимость в основной группе была, ожидаемо, снижена (табл. 1).

Таблица 1

Клинико-функциональная характеристика исследуемых групп

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	Значимость (p)
Возраст, лет	42,9±0,99	40,1±0,77	0,03
Пол, м/ж	44/56	63/37	<0,001
Курящие лица, %	39	49	0,04
Индекс курения, пачка-лет	0,0 (0,0-10,0)	0,0 (0,0-13,3)	0,04
ФЖЕЛ, % должн.	96,0 (86,0-110,0)	107,4 (96,0-119,0)	<0,001
ОФВ ₁ , % должн.	82,5 (69,0-96,0)	103,9 (92,1-115,0)	<0,001
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	78,4 (68,0-87,0)	83,7 (76,8-88,2)	<0,001
ПОС, % должн.	79,0 (65,0-97,0)	100,4 (86,4-112,0)	<0,001
МОС ₂₅ , % должн.	68,5 (48,0-83,0)	84,5 (62,7-100,0)	0,004
МОС ₅₀ , % должн.	52,5 (37,5-67,0)	87,2 (66,0-103,0)	<0,001
МОС ₇₅ , % должн.	42,5 (32,0-60,0)	80,8 (59,5-94,0)	<0,001

С целью определения контроля БА использовали вопросник Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) и установили, что большая часть пациентов (63,2%) имели неконтролируемое течение заболевания.

Показатели функции внешнего дыхания (форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 сек. (ОФВ₁), соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ, пиковую объемную скорость (ПОС), максимальную объемную скорость на уровне 25% ФЖЕЛ (МОС₂₅), 50% ФЖЕЛ (МОС₅₀) и 75% ФЖЕЛ (МОС₇₅)) 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).

Проанализировав информацию в базе данных генетических полиморфизмов NCBI dbSNP и неравновесие по сцеплению (r^2), мы идентифицировали репрезентативные полиморфизмы, частота минорного аллеля для которых среди европеоидов согласно данным проекта «1000 геномов» составляла 0,05 и более. В результате для генотипирования было отобрано 3 полиморфизма гена *TAS2R20*: rs79420812, rs10845281 и rs61912291 (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика генотипированных полиморфизмов *TAS2R20*

rsID	Нуклеотидная/аминокислотная замена	Участок
rs79420812	c.421G>A (p.Val141Ile)	кодирующий регион
rs10845281	c.706A>G (p.Ile236Val)	кодирующий регион
rs61912291	g.10996791T>G	3'-нетранслируемый регион

ДНК выделяли из периферической венозной крови с помощью коммерческих наборов «ДНК-Экстрен-1» (ЗАО «Синтол», Россия).

Однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) rs79420812 и rs10845281 генотипировали методом асимметричной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с анализом плавления олигонуклеотидных зондов типа «molecular beacon» на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad, США). Реакционная смесь включала: ДНК-матрица – 50 нг, 1х ПЦР-буфер, $MgCl_2$ – 2,5 мМ, dNTP – 0,25 мМ, праймер прямой – 0,02 мкМ, праймер обратный – 0,5 мкМ, олигонуклеотидный зонд – 0,5 мкМ, Hot Start Taq-полимераза, ингибированная антителами – 1 ЕД, вода – до 10 мкл. Олигонуклеотидные последовательности, используемые для генотипирования rs79420812: праймер прямой – 5'-AGTTCTGGTGA-TAGTGTGGGGTCTTT-3', праймер обратный – 5'-ACATTCTTCTGTCCACACATTT-3', зонд – 5'-FAM-CGCCTTCTTTTGGTTTGTCTAGGCG-BHQ1-3'; для генотипирования rs10845281: праймер прямой – 5'-CTAGCAAACCTTGATACCACTTCACTCTGACC-3', праймер обратный – 5'-CCAAAACGATATGATTAGA-CACA-3', зонд – 5'-FAM-CGTGCCTTCCTCATAT-TACTTGCACG-BHQ1-3'.

Амплификацию проводили в режиме: предварительная денатурация – 96°C/1,5 мин.; первый блок 25 циклов – денатурация 96°C/2 сек., отжиг/элонгация при 63°C для rs79420812 или 62°C для rs10845281 – 15 сек.; второй блок 45 циклов – денатурация 96°C/2 сек., отжиг/элонгация при 60°C для rs79420812 или 58°C для rs10845281 – 15 сек.; финальная элонгация – 72°C/1 мин. Анализ плавления выполняли по протоколу: предварительная денатурация при 96°C/1 мин., гибридизация – 30°C/1 мин., плавление с градиентным повышением температуры от 30°C до 70°C с шагом 1°C.

ОНП rs61912291 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 мМ, dNTP – 0,25 мМ, праймеры: прямой 5'-TTATATTTCCCA-CAAGTTTTCCTAGTC-3' и обратный 5'-TTCATA-TACATTCAGACATACACACAC-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 62°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).

Дополнительно, у 99 больных БА производили измерение уровня общего иммуноглобулина (Ig) Е в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа коммерческими наборами «IgE общий-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Россия).

Статистические расчеты выполняли в программном пакете Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США). Количественные данные представлены в формате $M \pm m$ – арифметическое среднее и стандартная ошибка среднего или $Me (Q_1; Q_3)$ – 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 или критерия Фишера. Для тестирования ассоциаций в лог-аддитивной модели и коррекции на ковариаты использовали биномиальную логистическую регрессию. В качестве критического уровня значимости (p) принимали значение 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

В исследуемых группах частоты генотипов для всех генотипированных ОНП находились в равновесии Харди-Вайнберга (rs79420812: основная группа – $p=0,92$, контрольная группа – $p=0,99$; rs10845281: основная группа – $p=0,61$, контрольная группа – $p=0,99$; rs61912291: основная группа – $p=0,56$, контрольная группа – $p=0,70$). По данным проведенного анализа ни один из ОНП не был ассоциирован с БА вне зависимости от статуса курения (табл. 3).

Таблица 3

Частоты генотипов для полиморфизмов *TAS2R20* среди больных бронхиальной астмой и в контрольной группе

ОНП	Генотипы	Основная группа (%)	Контрольная группа (%)	Значимость различий (p)
rs79420812	GG	65,8	68,1	0,88
	GA	31,1	29,0	
	AA	3,1	2,9	
rs10845281	AA	40,6	43,1	0,51
	AG	43,8	45,1	
	GG	15,6	11,8	
rs61912291	TT	52,7	53,1	0,33
	GT	37,7	41,2	
	GG	9,6	5,7	

Со степенью контроля заболевания был связан ОНП rs61912291, тогда как rs79420812 и rs10845281 не оказывали влияния на контроль БА ($p=0,43$ и $p=0,50$ соответственно). Носители генотипа TT чаще встречались среди лиц с неконтролируемым течением заболевания (63,0% против 46,2%), а гетерозиготы и GG гомозиготы, напротив, у больных с частично- и полностью контролируемой БА (GT – 38,5% против 32,9%; GG – 15,4% против 4,1%). Значимость ассоциации в кодоминантной модели составила 0,06, в рецессивной (TT против GT+GG) – 0,08, в доминантной (TT+TG против GG) – 0,04, в лог-аддитивной – 0,03. После коррекции на пол, возраст и статус курения значимость ассоциации для лог-аддитивной модели возрастала (ОШ 2,6 95% ДИ (1,30-5,07), $p=0,007$). При количественной оценке уровня контроля в баллах в зависимости от генотипа rs61912291 (TT – 2,0 (1,1-3,0) балла, GT – 1,8 (1,0-2,6) балла, GG – 0,6 (0,5-2,6) балла)

статистически значимые результаты отсутствовали.

У больных БА ОНП rs79420812 (табл. 4) и rs10845281 (табл. 5) не оказывали влияния на функцию легких, однако для ОНП rs61912291 мы обнаружили значимые различия показателя ОФВ₁/ФЖЕЛ в зависимости от генотипа (табл. 6). Носители генотипа GG имели более высокое значение ОФВ₁/ФЖЕЛ по сравнению с гетерозиготами ($p=0,01$) и TT гомозиготами ($p=0,006$), при этом различия между больными БА с генотипами GT и TT были статистически не значимы ($p=0,36$). Несмотря на то, что ранговый дисперсионный анализ не выявил различий для параметров ОФВ₁ и ПОС, при попарном сравнении между носителями различных генотипов ОНП rs61912291 было установлено, что для GG гомозигот был более характерен высокий ОФВ₁ и ПОС по сравнению с гетерозиготами ($p=0,03$ и $p=0,03$ соответственно) и TT гомозиготами ($p=0,07$ и $p=0,04$ соответственно).

Таблица 4

Эффект полиморфизма rs79420812 на показатели вентиляционной функции легких среди больных бронхиальной астмой

Показатель	Носители генотипа GG	Носители генотипа GA	Носители генотипа AA	Значимость различий (p)
ФЖЕЛ, % должн.	96,0 (86,5-109,0)	99,0 (86,0-110,0)	85,0 (74,0-96,0)	0,28
ОФВ ₁ , % должн.	83,5 (71,0-95,9)	82,0 (64,0-97,0)	82,0 (69,0-93,0)	0,92
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	78,4 (68,2-87,5)	78,2 (68,5-86,0)	84,0 (64,9-92,0)	0,80
ПОС, % должн.	77,0 (66,0-95,0)	83,0 (65,0-97,0)	76,0 (71,0-90,0)	0,98
МОС ₂₅ , % должн.	67,5 (49,0-82,0)	70,0 (39,0-88,0)	76,0 (51,0-83,0)	0,91
МОС ₅₀ , % должн.	51,5 (38,0-69,0)	53,0 (35,0-64,0)	61,0 (39,0-74,0)	0,85
МОС ₇₅ , % должн.	43,0 (31,5-64,0)	41,0 (34,0-55,0)	59,0 (35,0-91,0)	0,52
ΔОФВ ₁ салб., %	11,0 (6,0-18,0)	10,0 (3,0-15,0)	1,3 (-3,0-12,0)	0,24

Таблица 5

Эффект полиморфизма rs10845281 на показатели вентиляционной функции легких среди больных бронхиальной астмой

Показатель	Носители генотипа AA	Носители генотипа AG	Носители генотипа GG	Значимость различий (p)
ФЖЕЛ, % должн.	100,0 (87,0-111,0)	94,0 (86,0-111,0)	95,0 (85,0-107,0)	0,41
ОФВ ₁ , % должн.	85,0 (69,0-99,0)	83,0 (69,0-94,0)	80,0 (69,0-93,0)	0,29
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	79,0 (69,0-88,0)	78,5 (68,0-86,0)	72,1 (65,6-83,0)	0,21
ПОС, % должн.	80,0 (66,0-97,0)	79,0 (64,0-97,0)	74,5 (67,0-96,0)	0,75
МОС ₂₅ , % должн.	70,0 (49,0-84,0)	68,0 (45,0-86,0)	65,0 (44,0-77,0)	0,39
МОС ₅₀ , % должн.	53,0 (36,0-73,0)	53,0 (39,0-67,0)	51,5 (37,0-61,0)	0,73
МОС ₇₅ , % должн.	42,0 (31,0-65,0)	44,0 (34,0-59,0)	38,5 (31,0-59,0)	0,84
ΔОФВ ₁ салб., %	11,0 (6,0-19,0)	11,0 (5,0-17,0)	8,0 (1,0-14,0)	0,21

Таблица 6

Эффект полиморфизма rs61912291 на показатели вентиляционной функции легких среди больных бронхиальной астмой

Показатель	Носители генотипа TT	Носители генотипа GT	Носители генотипа GG	Значимость различий (p)
ФЖЕЛ, % должн.	97,0 (86,0-110,0)	94,0 (84,0-109,0)	97,0 (91,0-109,0)	0,21
ОФВ ₁ , % должн.	83,5 (68,0-94,0)	82,0 (69,0-95,8)	87,0 (82,0-98,0)	0,11
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	75,5 (65,6-87,0)	79,0 (71,0-85,0)	85,1 (79,0-90,0)	0,01
ПОС, % должн.	77,5 (65,0-96,0)	76,0 (63,0-91,4)	86,0 (75,0-102,0)	0,08
МОС ₂₅ , % должн.	67,0 (45,0-83,0)	66,0 (45,0-80,0)	76,0 (67,0-83,0)	0,16
МОС ₅₀ , % должн.	52,0 (35,0-66,0)	50,0 (35,0-67,0)	60,0 (51,0-71,0)	0,27
МОС ₇₅ , % должн.	41,0 (32,0-65,0)	43,0 (33,0-55,0)	51,0 (40,0-60,0)	0,37
ΔОФВ ₁ салб., %	11,0 (6,0-18,8)	11,0 (6,0-19,0)	8,0 (4,0-16,3)	0,49

При сравнении частот генотипов ОНП rs61912291 в подгруппах, разделенных по граничному значению ОФВ₁=80%, наибольшая значимость ассоциации была найдена для доминантной модели – носители аллеля Т в гомо- и гетерозиготном состоянии чаще обнаружива-

лись среди больных БА с бронхиальной обструкцией (ОФВ₁<80%) (табл. 7). Ассоциация оставалась значимой после коррекции на пол, возраст и статус курения (ОШ 5,42 95% ДИ (1,48-19,87), p=0,01).

Таблица 7

Ассоциация полиморфизма rs61912291 со значением ОФВ₁ менее 80% от должного среди больных бронхиальной астмой

Модель наследования	Генотипы и аллели	ОФВ ₁ <80% (%)	ОФВ ₁ ≥80% (%)	Значимость различий (p)
Кодоминантная	TT	55,2	51,2	0,04
	GT	41,4	34,9	
	GG	3,4	13,9	
Доминантная	TT+GT	96,6	86,1	0,01
	GG	3,4	13,9	
Рецессивная	TT	55,2	51,2	0,56
	AG+GG	44,8	48,8	
Лог-аддитивная	TT	55,2	51,2	0,12
	GT	41,4	34,9	
	GG	3,4	13,9	

Аналогичный анализ, проведенный с соотношением $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, как качественным признаком, выявил, что наиболее значимая взаимосвязь с ОНП rs61912291 отмечалась в лог-аддитивной модели (табл. 8). При этом пол, возраст и статус курения не оказы-

вали влияния на данную ассоциацию, напротив, коррекция на ковариаты увеличивала статистическую значимость эффекта (ОШ 2,44 95% ДИ (1,43-4,18), $p=0,001$).

Таблица 8

Ассоциация полиморфизма rs61912291 со значением $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ менее 70% среди больных бронхиальной астмой

Модель наследования	Генотипы и аллели	$ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ (%)	$ОФВ_1/ФЖЕЛ \geq 70\%$ (%)	Значимость различий (p)
Кодоминантная	TT	66,1	47,0	0,01
	GT	30,8	40,4	
	GG	3,1	12,6	
Доминантная	TT+GT	96,9	87,4	0,04
	GG	3,1	12,6	
Рецессивная	TT	66,1	47,0	0,01
	AG+GG	33,9	53,0	
Лог-аддитивная	TT	66,1	47,0	0,004
	GT	30,8	40,4	
	GG	3,1	12,6	

Среди всех ОНП, статистически значимый эффект на уровень IgE был обнаружен для rs10845281 (табл. 9). Носители генотипа GG по ОНП rs10845281 имели наибольшую сывороточную концентрацию IgE, гомо-

зиготы AA – наименьшую, а гетерозиготы – промежуточную, при этом статистически значимые различия фиксировались только между AA и GG гомозиготами ($p=0,02$).

Таблица 9

Эффект полиморфизмов *TAS2R20* на уровень общего IgE в сыворотке крови больных бронхиальной астмой

ОНП	Генотип	IgE общ., МК/мл	Значимость (p)
rs79420812	GG	96,2 (32,4-260,1)	0,31
	GA	125,7 (80,8-227,4)	
	AA	227,5 (63,8-880,8)	
rs10845281	AA	66,9 (29,9-209,4)	0,04
	AG	105,4 (66,3-259,7)	
	GG	196,0 (100,5-354,5)	
rs61912291	TT	151,7 (45,7-309,9)	0,09
	GT	91,1 (48,2-197,4)	
	GG	49,6 (3,8-84,8)	

Тем не менее, при анализе повышенного (>100 МЕ/мл) уровня IgE, как качественного признака, значимая ассоциация была получена для rs61912291 ($p=0,04$ в кодоминантной модели), тогда как для rs10845281 результат был статистически незначим ($p=0,08$). Носители генотипа TT по ОНП rs61912291 составляли 66%

больных БА с повышенным IgE и 43,2% больных с его нормальным уровнем, соответствующие частоты для гетерозигот составляли 32% и 45,5%, соответственно, для GG гомозигот – 2,0% и 11,4% соответственно. Значимость взаимосвязи rs61912291 с повышенным уровнем IgE в лог-аддитивной модели составила 0,01,

в рецессивной модели – 0,03. После коррекции эффекта на пол, возраст и статус курения ассоциация данного ОНП в лог-аддитивной модели оставалась значимой (ОШ 2,6 95% ДИ (1,22-5,54), $p=0,01$).

Таким образом, проведенное исследование позволило впервые выявить эффект ОНП гена *TAS2R20* rs61912291 на течение БА. Несмотря на то, что данный ОНП не оказывал влияния на риск развития БА, носительство аллеля Т, особенно в гомозиготном состоянии было связано с худшим контролем заболевания, снижением ОФВ₁ менее 80%, отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ – менее 70%, а также снижением ПОС, что является индикатором наличия бронхиальной обструкции на момент обследования. Кроме этого, носительство генотипа ТТ по ОНП rs61912291 у больных БА чаще сопровождалось высоким уровнем общего IgE в сыворотке крови, не укладывающимся в пределы нормы.

Данные о функциональной роли *TAS2R20* очень ограничены. Например, известно, что он, по всей видимости, не способен ингибировать стимулированную продукцию цитокинов [11]. В другом исследовании полиморфизмы *TAS2R20* rs12226920 и rs12226919 оказывали влияние на предрасположенность к хроническому риносинуситу.

ОНП rs61912291 расположен в 3'-нетранслируемой области гена и может влиять на его экспрессию, модифицируя сайт связывания с микроРНК и, таким образом, изменяя стабильность транскрипта. Согласно данным базы miRNASNP-v4 [12], замена Т > G приводит к потере взаимодействия транскриптов гена с hsa-miR-5003-3p, но возникновению сайтов связывания с hsa-miR-643 и hsa-miR-314. При этом, вероятно, отсутствие сайта для hsa-miR-5003-3p в случае носительства аллеля G имеет ключевое значение, поскольку информация, полученная с помощью сервиса GTeX Project, указывает, что носительство генотипа ТТ характеризуется сниженной экспрессией гена, по сравнению с вариантами GT и GG, в том числе, и в тканях легких. Другим объяснением функциональной активности rs61912291 может быть его сцепленное состояние ($r^2=1,0$) с ОНП rs7135018, который представляет собой миссенс вариацию. Однако биоинформатический анализ с помощью алгоритмов SIFT и Polyphen-2 [13] не выявил влияния rs7135018 на функцию рецептора.

Обнаруженная ассоциация ОНП *TAS2R20* с уровнем IgE указывает на возможную роль данного рецептора в его продукции. Участие IgE в патогенезе БА изучено достаточно хорошо. Синтезируясь в В клетках под действием интерлейкинов 4 и 13, антитела данного класса связываются с аллергенами и взаимодействуют с рецепторами (прежде всего, высокоаффинным рецептором к IgE – FcεRI) на поверхности тучных клеток, базофилов, эозинофилов и гладкомышечных клеток, что, в свою очередь, приводит к выбросу гистамина,

лейкотриенов, простагландина D2 и других цитокинов. Кроме того, вне зависимости от наличия аллергенов, IgE увеличивает пролиферацию гладкой мускулатуры и повышает продукцию коллагена и фибронектина, что сопровождается развитием ремоделирования дыхательных путей с нарушением бронхиальной проходимости [14]. Данные о влиянии *TAS2R20* на уровень IgE отсутствуют, однако высказывалось предположение о роли *TAS2R38* в отрицательной регуляции IgE [15]. Также известно свойство некоторых *TAS2R* тормозить IgE-опосредованную дегрануляцию тучных клеток [16]. В нашем исследовании взаимосвязь генотипа ТТ по ОНП rs61912291, предположительно ассоциированного со сниженной экспрессией *TAS2R20*, и высокой концентрации IgE также может говорить об ингибирующем влиянии рецептора на продукцию данного иммуноглобулина.

Выводы

Полученные результаты косвенно свидетельствуют об участии рецептора *TAS2R20* в патогенезе БА. Мы выявили, что ОНП гена *TAS2R20* rs61912291 одновременно оказывает эффект на контроль заболевания, проходимость дыхательных путей и уровень общего IgE. В каждом случае аллель Т, особенно, в гомозиготном состоянии, являлся аллелем риска, что, вероятно, обусловлено его негативным влиянием на экспрессию рецептора. Требуется проведение дальнейших исследований с целью выявления особенностей экспрессии *TAS2R20* при БА и характеристики его функциональной роли на различных типах клеток, прежде всего, эпителии дыхательных путей, тучных клетках, базофилах, эозинофилах и лимфоцитах. Перспективным представляется определение меры участия *TAS2R20* в опосредовании терапевтического эффекта фармакологических препаратов на основе кромоглициевой кислоты и ее производных. В случае обнаружения такого участия, учет индивидуальных генетических вариантов *TAS2R20* может оказаться полезным для формирования персонализированных подходов к терапии БА при использовании данной группы лекарственных средств.

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. Wooding S.P., Ramirez V.A., Behrens M. Bitter taste receptors: genes, evolution and health // *Evol. Med. Public Health*. 2021. Vol.9, Iss.1. P.431–447. <https://doi.org/10.1093/emph/eoab031>
2. Lang T., Di Pizio A., Risso D., Drayna D., Behrens M. Activation profile of TAS2R2, the 26th human bitter taste receptor // *Mol. Nutr. Food Res*. 2023. Vol.67, Iss.11. Article number:e2200775. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202200775>
3. Nayak A.P., Shah S.D., Michael J.V., Deshpande D.A. Bitter taste receptors for asthma therapeutics // *Front. Physiol*. 2019. Vol.10. Article number:884. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00884>
4. Ni K., Che B., Gu R., Wang C., Xu H., Li H., Cen S., Luo M., Deng L. BitterDB database analysis plus cell stiffness screening identify flufenamic acid as the most potent TAS2R14-based relaxant of airway smooth muscle cells for therapeutic bronchodilation // *Theranostics*. 2024. Vol.14, Iss.4. P.1744–1763. <https://doi.org/10.7150/thno.92492>
5. 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>
6. Meyerhof W., Batram C., Kuhn C., Brockhoff A., Chudoba E., Bufer B., Appendino G., Behrens M. The molecular receptive ranges of human TAS2R bitter taste receptors // *Chem. Senses*. 2010. Vol.35, Iss.2. P.157–170. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjp092>
7. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention report (Update 2024). URL: <https://ginasthma.org/2024-report/>
8. Netzer N.C., Küpper T., Voss H.W., Eliasson A.H. The actual role of sodium cromoglycate in the treatment of asthma—a critical review // *Sleep Breath*. 2012. Vol.16, Iss.4. P.1027–1032. <https://doi.org/10.1007/s11325-011-0639-1>
9. Oka M., Akaki S., Ohno O., Terasaki M., Hamaoka-Tamura Y., Saito M., Kato S., Inoue A., Aoki J., Matsuno K., Furuta K., Tanaka S. Suppression of mast cell activation by GPR35: GPR35 is a primary target of disodium cromoglycate // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2024. Vol.389, Iss.1. P.76–86. <https://doi.org/10.1124/jpet.123.002024>
10. 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. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-92-8-17>
11. Cao W., He J., Feng J., Wu X., Wu T., Wang D., Min C., Niu X., Gao Z., Guo A.Y., Gong J. miRNASNP-v4: a comprehensive database for miRNA-related SNPs across 17 species // *Nucleic Acids Res*. 2024. Article number:gkae888. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae888>
12. Grassin-Delyle S., Salvator H., Mantov N., Abrial C., Brollo M., Faisy C., Naline E., Couderc L.J., Devillier P. Bitter taste receptors (TAS2Rs) in human lung macrophages: receptor expression and inhibitory effects of TAS2R agonists // *Front. Physiol*. 2019. Vol.10. Article number:1267. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01267>
13. 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>
14. Novosad J., Krčmová I. Evolution of our view on the IgE molecule role in bronchial asthma and the clinical effect of its modulation by omalizumab: where do we stand today? // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol*. 2020. Vol.34. Article number:2058738420942386. <https://doi.org/10.1177/2058738420942386>
15. Минеев В.Н., Трофимов В.И., Сорокина Л.Н., Нёма М.А., Кузикова А.А. Рецепторы к горькому вкусу и общий IgE в сыворотке крови при аллергической бронхиальной астме у женщин // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2017. Вып.3. С.35–40. <https://doi.org/10.14427/jipai.2017.3.35>
16. Ekoff M., Choi J.H., James A., Dahlén B., Nilsson G., Dahlén S.E. Bitter taste receptor (TAS2R) agonists inhibit IgE-dependent mast cell activation // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2014. Vol.134, Iss.2. P.475–478. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.02.029>

REFERENCES

1. Wooding S.P., Ramirez V.A., Behrens M. Bitter taste receptors: genes, evolution and health. *Evol. Med. Public Health*. 2021; 9(1):431–447. <https://doi.org/10.1093/emph/eoab031>
2. Lang T., Di Pizio A., Risso D., Drayna D., Behrens M. Activation profile of TAS2R2, the 26th human bitter taste receptor. *Mol. Nutr. Food Res*. 2023; 67(11):e2200775. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202200775>
3. Nayak A.P., Shah S.D., Michael J.V., Deshpande D.A. Bitter taste receptors for asthma therapeutics. *Front. Physiol*. 2019; 10:884. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00884>
4. Ni K., Che B., Gu R., Wang C., Xu H., Li H., Cen S., Luo M., Deng L. BitterDB database analysis plus cell stiffness screening identify flufenamic acid as the most potent TAS2R14-based relaxant of airway smooth muscle cells for therapeutic bronchodilation. *Theranostics* 2024; 14(4):1744–1763. <https://doi.org/10.7150/thno.92492>
5. 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>

6. Meyerhof W., Batram C., Kuhn C., Brockhoff A., Chudoba E., Buße B., Appendino G., Behrens M. The molecular receptive ranges of human TAS2R bitter taste receptors. *Chem. Senses* 2010; 35(2):157–170. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjp092>

7. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention report (Update 2024). Available at: <https://ginasthma.org/2024-report/>

8. Netzer N.C., Küpper T., Voss H.W., Eliasson A.H. The actual role of sodium cromoglycate in the treatment of asthma a critical review. *Sleep Breath.* 2012; 16(4):1027–1032. <https://doi.org/10.1007/s11325-011-0639-1>

9. Oka M., Akaki S., Ohno O., Terasaki M., Hamaoka-Tamura Y., Saito M., Kato S., Inoue A., Aoki J., Matsuno K., Furuta K., Tanaka S. Suppression of mast cell activation by GPR35: GPR35 is a primary target of disodium cromoglycate. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2024; 389(1):76–86. <https://doi.org/10.1124/jpet.123.002024>

10. 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]. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; 92:8–17 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-92-8-17>

11. Cao W., He J., Feng J., Wu X., Wu T., Wang D., Min C., Niu X., Gao Z., Guo A.Y., Gong J. miRNASNP-v4: a comprehensive database for miRNA-related SNPs across 17 species. *Nucleic Acids Res.* 2024; gkae888. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae888>

12. Grassin-Delyle S., Salvator H., Mantov N., Abrial C., Brollo M., Faisy C., Naline E., Couderc L.J., Devillier P. Bitter taste receptors (TAS2Rs) in human lung macrophages: receptor expression and inhibitory effects of TAS2R agonists. *Front. Physiol.* 2019; 10:1267. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01267>

13. McLaren W., Gil L., Hunt S.E., Riat H.S., Ritchie G.R., Thormann A., Flicek P., Cunningham F. The ensemble variant effect predictor. *Genome Biol.* 2016; 17(1):122. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-0974-4>

14. Novosad J., Krčmová I. Evolution of our view on the Ig E molecule role in bronchial asthma and the clinical effect of its modulation by omalizumab: where do we stand today? *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2020; 34:2058738420942386. <https://doi.org/10.1177/2058738420942386>

15. Mineev V.N., Trofimov V.I., Sorokina L.N., Nyoma M.A., Kuzikova A.A. [Blood serum bitter taste receptors and total IgE in allergic bronchial asthma in women]. *Immunologiya, allergologiya, infektologiya = International journal of Immunopathology, allergology, infectology* 2017; 3:35–40 (in Russian). <https://doi.org/10.14427/jipai.2017.3.35>

16. Ekoff M., Choi J.H., James A., Dahlén B., Nilsson G., Dahlén S.E. Bitter taste receptor (TAS2R) agonists inhibit IgE-dependent mast cell activation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134(2):475–478. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.02.029>

Информация об авторах:

Денис Евгеньевич Наумов, канд. мед. наук, зав. лабораторией 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, зав. лабораторией вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dani-shi@mail.ru

Олеся Олеговна Котова, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория вирус-ассоциированных патологий развития, 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

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.), Head of Laboratory of Virus-Associated Developmental Pathology, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dani-shi@mail.ru

Olesya O. Kotova, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Virus-Associated Developmental Pathology, 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

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

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

Андрей Викторович Конев, младший научный сотрудник, лаборатория вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: andrkonev@vk.com

Andrey V. Konev, Junior Staff Scientist, Laboratory of Virus-Associated Developmental Pathology, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: andrkonev@vk.com

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

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

*Поступила 01.10.2024
Принята к печати 30.10.2024*

*Received October 01, 2024
Accepted October 30, 2024*
