

УДК 577.354.3[(611-018.7:612.215.4):616.233-008.811.6]:616.248

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-33-44

НАЗАЛЬНАЯ ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРОВ ГОРЬКОГО ВКУСА (TAS2R) У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ: ВЗАИМОСВЯЗЬ С КОНТРОЛЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВОСПАЛЕНИЕМ И БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИЕЙ

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

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Рецепторы горького вкуса (TAS2R) могут экспрессироваться в эпителии дыхательных путей и представляют интерес как терапевтические мишени для лечения бронхиальной астмы (БА). Ранее в ходе пилотного исследования мы идентифицировали наиболее экспрессируемые TAS2R в назальном эпителии больных БА и здоровых лиц методом секвенирования нового поколения (NGS). **Цель.** Определить взаимосвязь экспрессии TAS2R в назальном эпителии с контролем заболевания, маркерами воспаления, проходимостью и ремоделированием дыхательных путей у больных БА. **Материалы и методы.** В исследование было включено 173 больных БА ($46,0 \pm 1,13$ лет, 60% женщины) различной тяжести (56,4% – легкая БА, 41,3% – среднетяжелая БА, 2,3% – тяжелая БА), преимущественно – с неконтролируемым течением заболевания (71%). Пациентам выполняли спирометрическое исследование с тестом на обратимость бронхиальной обструкции и морфометрию сегментарных бронхов В1 и В10 по данным компьютерной томографии (КТ) на фоне бронхолитика. Сывороточные концентрации общего IgE и цитокинов (интерлейкина (IL)-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, интерферона γ , фактора некроза опухоли α , IL-17A, IL-17F, IL-22) измеряли методами иммуноферментного и иммунофлуоресцентного анализа на макро-частицах (LEGENDplex), соответственно. Экспрессию генов TAS2R4, TAS2R5, TAS2R14, TAS2R20, TAS2R31 и TAS2R38 определяли на уровне мРНК методом количественной ПЦР с обратной транскрипцией в образцах, полученных из браш-биоптатов нижней носовой раковины. **Результаты.** Экспрессия всех генов, за исключением TAS2R4, была взаимосвязана. Снижение контроля БА по данным вопросника ACT сопровождалось увеличением экспрессии TAS2R20 ($\beta = -0,20$, $p = 0,03$) и TAS2R38 ($\beta = -0,20$, $p = 0,02$) после коррекции на пол, возраст, индекс массы тела, индекс курения, величину объема форсированного выдоха за 1 секунду и уровень IgE методом множественной линейной регрессии. Показатели вентиляционной функции легких и реакции на бронхолитик не были взаимосвязаны с экспрессией генов TAS2R. С помощью анализа PLS-SEM было установлено, что Th17 воспаление, преимущественно определяемое уровнем IL-17A, является основным фактором, ассоциированным как с КТ-признаками ремоделирования бронхов (обратная ассоциация с размерами бронхов – $\beta = -0,57$, $p < 0,001$; прямая – с утолщением бронхиальной стенки – $\beta = 0,34$, $p = 0,05$), так и с повышенной экспрессией TAS2R (наиболее существенно – с TAS2R5 $\beta = 0,40$, $p = 0,01$ и TAS2R20 $\beta = 0,41$, $p = 0,01$). Само ремоделирование бронхов также сочеталось с апргеуляцией TAS2R, в особенности, TAS2R5 ($R^2 = 0,17$, $p = 0,002$) и TAS2R20 ($R^2 = 0,15$, $p = 0,006$), при этом значимая ассоциация с экспрессией прослеживалась только для латентной переменной, отражающей размеры бронхов ($\beta = -0,33$, $p < 0,001$ – как для TAS2R5, так и для TAS2R20). **Заключение.** Мы обнаружили признаки увеличения экспрессии генов TAS2R при снижении контроля БА, а также у пациентов с более выраженным бронхиальным ремоделированием и повышенным уровнем IL-17A в сыворотке крови. При условии, что индукция TAS2R носит вторичный, компенсаторный характер, рецепторы TAS2R5 и TAS2R20 представляют интерес как наиболее перспективные объекты для дальнейшего изучения.

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, 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., Конев А.В., Гассан Д.А., Котова О.О., Ильин А.В., Шелудько Е.Г., Сугайло И.Ю., Перельман Ю.М. Назальная экспрессия рецепторов горького вкуса TAS2R у больных бронхиальной астмой: взаимосвязь с контролем заболевания, воспалением и бронхиальной обструкцией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.97. С.33–44. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-33-44

For citation:

Naumov D.E., Konev A.V., Gassan D.A., Kotova O.O., Ilyin A.V., Sheludko E.G., Sugaylo I.Yu., Perelman J.M. Nasal expression of bitter taste receptors TAS2R in asthma: associations with the disease control, inflammation and bronchial obstruction. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhanija* = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration 2025; (97):33–44 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-33-44

Ключевые слова: TAS2R, астма, экспрессия, эпителий, контроль, цитокины, интерлейкины, спирометрия, морфометрия бронхов.

NASAL EXPRESSION OF BITTER TASTE RECEPTORS (TAS2R) IN ASTHMA: ASSOCIATIONS WITH THE DISEASE CONTROL, INFLAMMATION AND BRONCHIAL OBSTRUCTION

D.E.Naumov, A.V.Konev, D.A.Gassan, O.O.Kotova, A.V.Ilyin, E.G.Sheludko, I.Yu.Sugaylo, J.M.Perelman

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

SUMMARY. Introduction. Bitter taste receptors (TAS2Rs) can be expressed in airway epithelium and are of interest as therapeutic targets for asthma treatment. In a pilot study, we previously identified the most highly expressed TAS2Rs in the nasal epithelium of asthma patients and healthy individuals using NGS. **Aim.** To determine the relationship between TAS2Rs expression in the nasal epithelium and the disease control, inflammatory markers, airway patency and remodeling in patients with asthma. **Materials and methods.** The study included 173 patients with asthma (mean age: 46.0 ± 1.13 years; 60% females) of varying severity (56.4% – mild, 41.3% – moderate, 2.3% – severe asthma), predominantly with an uncontrolled disease course (71%). The patients underwent spirometric examination with obstruction reversibility testing and computed tomography (CT) based morphometric analysis of B1 and B10 segmental bronchi following bronchodilator administration. Serum concentrations of total IgE and cytokines (IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, IFN- γ , TNF- α , IL-17A, IL-17F, and IL-22) were measured by ELISA and microparticle-based immunofluorescence assay (LEGENDplex), respectively. Expression of *TAS2R4*, *TAS2R5*, *TAS2R14*, *TAS2R20*, *TAS2R31* and *TAS2R38* genes was determined at mRNA level by quantitative reverse transcription PCR (qRT-PCR) in samples obtained from inferior turbinate brush biopsies. **Results.** Expression of all genes except *TAS2R4* showed significant correlations. Decreased asthma control, as assessed by the ACT questionnaire, was associated with increased expression of *TAS2R20* ($\beta = -0.20$, $p = 0.03$) and *TAS2R38* ($\beta = -0.20$, $p = 0.02$) after adjustment for gender, age, body mass index, smoking index, FEV₁, and IgE level using multiple linear regression. No correlations were found between *TAS2R* gene expression and lung function parameters or bronchodilator response. Using PLS-SEM analysis, it was found that Th17-driven inflammation, primarily determined by IL-17A levels, is the main factor associated with both CT signs of bronchial remodeling (an inverse association with bronchial size ($\beta = -0.57$, $p < 0.001$) and a direct association with bronchial wall thickening ($\beta = 0.34$, $p = 0.05$)) as well as with increased *TAS2R* expression (most significantly with *TAS2R5* ($\beta = 0.40$, $p = 0.01$) and *TAS2R20* ($\beta = 0.41$, $p = 0.01$)). Bronchial remodeling itself was also associated with upregulation of TAS2Rs, particularly *TAS2R5* ($R^2 = 0.17$, $p = 0.002$) and *TAS2R20* ($R^2 = 0.15$, $p = 0.006$). However, a significant association with expression level was observed only for the latent variable reflecting bronchial size ($\beta = -0.33$, $p < 0.001$ for both *TAS2R5* and *TAS2R20*). **Conclusion.** We found evidence of increased *TAS2R* genes expression with worsening asthma control, as well as in patients with more pronounced bronchial remodeling and elevated serum IL-17A. Given that *TAS2R* upregulation appears to be a secondary, compensatory response, *TAS2R5* and *TAS2R20* receptors emerge as the most promising targets for further investigation.

Key words: *TAS2R*, asthma, expression, epithelium, control, cytokines, interleukins, spirometry, bronchial morphometry.

Бронхиальная астма (БА) – распространенное заболевание респираторного тракта с высоким социально-экономическим бременем. Несмотря на то, что распространенность БА и ассоциированный показатель лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности (disability-adjusted life years, DALY), снизились за последние три десятилетия, данная патология продолжает оставаться одной из ведущих причин смертности среди хронических респираторных заболеваний, занимая второе место после хронической обструктивной болезни легких [1]. Известно, что БА отличается комплексной этиологией и гетерогенностью патогенетических механизмов, ввиду чего эффективность широко используемых в настоящее время терапевтических подходов оказывается не всегда оптимальной. В связи с этим ведется непрерывный поиск новых молекулярных нарушений и выделение на их основе специфических эндотипов заболевания, что, в

свою очередь, позволяет персонализировать терапию, сосредоточившись на коррекции патогенетических особенностей, характерных для того или иного эндотипа [2].

Исследования, проведенные с начала текущего века, указывают на перспективную роль рецепторов горького вкуса (taste 2 receptors, TAS2R) в качестве новых мишней для терапии БА. Данное семейство рецепторов экспрессируется не только в ротовой полости, но и во множестве других органов и тканей организма, в том числе в респираторном тракте. Наиболее ярко потенциал применения агонистов TAS2R был продемонстрирован в работе P. Sharma et al., которые установили, что аэрозольное введение горьких соединений (хлорохина или хинина), предшествующее ингаляционной сенсибилизации мышей овальбумином или клещами домашней пыли, значительно снижало количество лейкоцитов в бронхоальвеолярном лаваже, по-

давляло продукцию цитокинов (интерлейкина (IL)-4, IL-5, IL-13, IL-17, CXCL1 (chemokine (C-X-C motif) ligand 1), эотаксина), ингибировало фиброз и гиперплазию гладкомышечных клеток в бронхиальных стенках, продукцию слизи и формирование гиперреактивности дыхательных путей в ответ на метахолин. Хлорохин и хинин также дозозависимо снижали хемотаксис человеческих нейтрофилов, индуцированный IL-8, в условиях *in vitro* [3].

Несмотря на перспективы терапевтического применения агонистов TAS2R, к настоящему моменту особенности экспрессии данных рецепторов в респираторном тракте больных БА остаются слабо изученными. В ранее выполненном пилотном исследовании, используя метод секвенирования нового поколения (NGS), мы впервые провели анализ уровней экспрессии различных *TAS2R* в назальном эпителии больных БА и здоровых лиц. В результате было установлено, что *TAS2R20* значимо апрегулирован при БА, а его уровень обратно коррелирует с контролем заболевания согласно вопроснику Asthma Control Test (ACT). В то же время, экспрессия *TAS2R4* и *TAS2R5* была взаимосвязана с проходимостью дыхательных путей. Мы также обнаружили, что наиболее высокие уровни нормализованной экспрессии были характерны для *TAS2R20*, *TAS2R4*, *TAS2R5*, *TAS2R14*, *TAS2R38* и *TAS2R31* [4]. Учитывая, что уровень экспрессии мРНК *TAS2R* в эпителиальных клетках в целом невысок (в десятки раз ниже, по сравнению с геном β_2 -адренорецепторов – *ADRB2*) и в некоторых случаях может с трудом поддаваться определению, гены *TAS2R20*, *TAS2R4*, *TAS2R5*, *TAS2R14*, *TAS2R38* и *TAS2R31* были выбраны в качестве наиболее перспективных кандидатов для дальнейшего изучения.

Целью настоящего исследования было определить взаимосвязь экспрессии *TAS2R* в назальном эпителии с контролем заболевания, маркерами воспаления, проходимостью и ремоделированием дыхательных путей у больных БА.

Материалы и методы исследования

Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2013 года. Все лица подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным локальным комитетом по биомедицинской этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания».

В исследование были включены 173 больных БА. Критериями включения являлись: подтвержденный диагноз персистирующей БА, возраст от 18 до 70 лет. Критериями исключения были: обострение БА, эндокринные, острые (в течение 1 месяца до обследования)

или хронические инфекционные, онкологические заболевания, а также другая респираторная патология, за исключением хронического ринита вне обострения. Средний возраст обследованных составил $46,0 \pm 1,13$ лет, 60% имели женский пол. Преобладали больные с персистирующей БА легкой (56,4%) и средней (41,3%) тяжести, тогда как лишь 2,3% имели тяжелое течение заболевания. Среди обследованных 25% являлись активными курильщиками, а 11% курили в прошлом. Медианный индекс массы тела (ИМТ) составил 27,8 (23,7; 32,8) кг/м², ожирением страдали 37,6% больных. Контроль заболевания определяли с помощью вопросника ACT, 71% обследованных имели неконтролируемое течение БА.

С целью оценки степени бронхиальной обструкции всем больным было выполнено спирометрическое исследование на аппарате Easy on-PC (nddMedizintechnik AG, Швейцария), при этом оценивали форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), величины объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), соотношение ОФВ₁ к ФЖЕЛ, пиковую объемную скорость (ПОС), мгновенную объемную скорость на уровнях 50% ФЖЕЛ (МОС₅₀), 75% ФЖЕЛ (МОС₇₅), а также среднюю объемную скорость (СОС₂₅₋₇₅). Обратимость бронхиальной обструкции (Δ ОФВ₁) определяли в teste с ингаляцией 400 мкг сальбутамола.

С целью определения морфометрических характеристик бронхов 148 больным БА на фоне действия бронхолитика и при задержке дыхания на вдохе была выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной полости на аппарате Canon Aquilion Lightning (Япония). Полученные DICOM-данные обрабатывали с помощью программного обеспечения Slicer CIP 1.0. Для анализа были выбраны сегментарные бронхи B1 (верхушечный бронх верхней доли) и B10 (заднебазальный бронх нижней доли) правого легкого, как бронхи, имеющие наиболее перпендикулярный ход к аксиальной плоскости и, вследствие этого, позволяющие произвести наиболее достоверные измерения. Измеряли наружный (OD, мм) и внутренний (ID, мм) диаметр бронхов, с вычислением средней толщины (WT, мм) и относительной площади (по отношению к общей площади стенки и просвета бронха, WA, %) бронхиальной стенки.

Концентрации цитокинов IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, интерферона (IFN)- γ , фактора некроза опухоли (TNF)- α , IL-17A, IL-17F, IL-22 в сыворотке крови определяли с помощью набора LEGENDplex HU Th Cytokine Panel (12-plex) (Biolegend, США) на проточном цитометре FACSCanto II (BD Biosciences, США). Уровень общего иммуноглобулина E (IgE) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) наборами IgE общий-ИФА-БЕСТ (АО «Вектор-Бест», Россия). Измерения цитокинов и IgE были проведены у 165 больных БА с соблюдением требований фирм производителей и с учетом инструкций к наборам реагентов.

Образцы эпителия получали методом браш-биопсии из нижней носовой раковины. Перед проведением манипуляции больные выполняли очистку носовых ходов. Немедленно после взятия клетки смывали в RTL-буфер (Magen, KHP) и образец замораживали при -80°C до момента выделения РНК. Выделение РНК производили наборами HiPure Total RNA Kit (Magen, KHP), включая этап обработки ДНКазой, согласно протоколу производителя. Качественные образцы РНК, без признаков существенной деградации по данным электрофоретического разделения, подвергали обратной транскрипции с помощью набора реагентов RNAscribe RT (Биолабмикс, Россия). Амплификацию участка кДНК для каждого гена выполняли в тройных повторах

в ходе количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) на аппарате CFX96 (Bio-Rad, США). Смесь для ПЦР включала в себя: кДНК-матрица – 100 нг; 1х ПЦР-буфер, содержащий EvaGreen, MgCl₂ – 2,5 мМ, dNTP – 0,25 мМ, праймеры прямой и обратный (табл. 1) – по 0,2 мКМ, Hot Start Taq-полимераза, ингибиированная антителами – 1 ЕД, вода – до 10 мкл. Амплификацию проводили в режиме: предварительная денатурация – 96°C/1,5 минуты, 45 циклов – денатурация 96°C/5 секунд, отжиг при специфичной для каждого гена температуре (табл. 1)/10 секунд, элонгация 72°C/10 секунд. В качестве референсных генов использовали *B2M* и *PPIA*.

Таблица 1
Последовательности праймеров и температура отжига, использованная в количественной ПЦР для каждого гена

Ген	Последовательность праймеров	Температура отжига, °C
<i>TAS2R4</i>	прямой 5`- CAGGGATGGATATGGGGAC -3`	59
	обратный 5`- TTTGCTGTTGTTTCAGTTAGG -3`	
<i>TAS2R5</i>	прямой 5`- AGCCTATCCTCTCTCATTCTCAT -3`	63
	обратный 5`- CGAGCACACACTGTCTCCAC -3`	
<i>TAS2R14</i>	прямой 5`- CTCTATGCCATTCTCTCTGTCT -3`	60
	обратный 5`- ATAAGCCATTCCCATCACCTG -3`	
<i>TAS2R20</i>	прямой 5`- ATCCATCATTCCACTCATTCTCTG -3`	61
	обратный 5`- GAGTTGACTGGTTCTGTCCTTTG -3`	
<i>TAS2R31</i>	прямой 5`- CAGTGTGGTAGTGGTTCTATTGTTATTG -3`	62
	обратный 5`- ACAGGTTGTTCCAGACTCCC -3`	
<i>TAS2R38</i>	прямой 5`- GTCTCTTGTCTCCTTTCTGCTTCTT -3`	63
	обратный 5`- CCAACACAAACCACACCCSTAT -3`	
<i>B2M</i>	прямой 5`- CCGTGTGAACCATGTGACTTGT-3`	62
	обратный 5`- TGC GG CATCTTCAAACCTCC-3`	
<i>PPIA</i>	прямой 5`- TGCTTGTAGCATATAGAGCCTCTCC -3`	62
	обратный 5`- GAAGGGTTTCTCAGCTAGATTG -3`	

Основные статистические расчеты выполняли в программном пакете Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США). Дополнительные исследования комплекса взаимосвязей между изучаемыми переменными проводили методом частных наименьших квадратов в моделях структурных уравнений (PLS-SEM), используя программное обеспечение SmartPLS 4 (SmartPLS GmbH, Германия). Расчеты сравнительных уровней экспрессии выполняли по методу 2^{-ΔΔCt} с помощью программы REST 2009 (Corbett Research Pty Ltd, Германия). Дополнительно рассчитывали индивидуальные показатели нормализованной экспрессии *TAS2R* для каждого пациента (ΔCt), выраженные как разность между сред-

ним арифметическим пороговым циклов референсных генов и пороговым циклом каждого из генов *TAS2R*. Количественные данные представлены в формате $M \pm m$ – среднее арифметическое и его стандартная ошибка или Me (Q1-Q3) – медиана и межквартильный интервал. Поиск взаимосвязи между количественными переменными проводили с использованием рангового корреляционного анализа Спирмена. С целью коррекции ассоциаций на ковариаты использовали множественную линейную регрессию. В качестве критического уровня значимости принимали значение 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

За исключением *TAS2R4*, уровни экспрессии про-

чих генов *TAS2R* достоверно коррелировали друг с другом (табл. 2).

Таблица 2

Корреляции между экспрессией (ΔCt) различных генов *TAS2R*

	$\Delta Ct TAS2R5$	$\Delta Ct TAS2R14$	$\Delta Ct TAS2R20$	$\Delta Ct TAS2R31$	$\Delta Ct TAS2R38$
$\Delta Ct TAS2R4$	$\rho = 0,14$ $p = 0,07$	$\rho = 0,10$ $p = 0,20$	$\rho = 0,12$ $p = 0,12$	$\rho = 0,12$ $p = 0,13$	$\rho = 0,06$ $p = 0,42$
$\Delta Ct TAS2R5$		$\rho = 0,76$ $p < 0,001$	$\rho = 0,80$ $p < 0,001$	$\rho = 0,85$ $p < 0,001$	$\rho = 0,79$ $p < 0,001$
$\Delta Ct TAS2R14$			$\rho = 0,86$ $p < 0,001$	$\rho = 0,68$ $p < 0,001$	$\rho = 0,84$ $p < 0,001$
$\Delta Ct TAS2R20$				$\rho = 0,67$ $p < 0,001$	$\rho = 0,91$ $p < 0,001$
$\Delta Ct TAS2R31$					$\rho = 0,66$ $p < 0,001$

Примечание: здесь и далее: значимые ассоциации выделены серым цветом.

Курение не оказывало существенного влияния на экспрессию *TAS2R* – ее уровень не имел отличий у активных курильщиков по сравнению с никогда не курившими пациентами (*TAS2R4* – ниже в 1,03 раза, $p = 0,88$; *TAS2R5* – выше в 1,27 раза, $p = 0,30$; *TAS2R14* – выше в 1,08 раза, $p = 0,71$; *TAS2R20* – выше в 1,23 раза $p = 0,43$; *TAS2R31* – выше в 1,48 раза, $p = 0,10$; *TAS2R38* – выше в 1,06 раза, $p = 0,82$). Взаимосвязь экспрессии *TAS2R* с интенсивностью курения (индекс пачка-лет) также не прослеживалась на уровне корреляций (*TAS2R4* $\rho = 0,08$, $p = 0,61$; *TAS2R5* $\rho = -0,01$, $p = 0,95$; *TAS2R14* $\rho = -0,17$, $p = 0,27$; *TAS2R20* $\rho = -0,11$, $p = 0,50$; *TAS2R31* $\rho = -0,05$, $p = 0,76$; *TAS2R38* $\rho = -0,08$, $p = 0,60$).

Экспрессия *TAS2R* достоверно не отличалась у больных с неконтролируемым течением БА по сравнению с теми, кто имел частичный или полный контроль заболевания (*TAS2R4* – выше в 1,38 раза, $p = 0,19$; *TAS2R5* – ниже в 1,04 раза, $p = 0,87$; *TAS2R14* – выше в 1,25 раза, $p = 0,31$; *TAS2R20* – выше в 1,33 раза $p = 0,28$; *TAS2R31* – выше в 1,07 раза, $p = 0,79$; *TAS2R38* – выше в 1,56 раза, $p = 0,10$). Тем не менее, были обнаружены значимые обратные корреляционные взаимосвязи

между уровнем экспрессии некоторых *TAS2R* и контролем БА (*TAS2R4* $\rho = 0,04$, $p = 0,61$; *TAS2R5* $\rho = -0,13$, $p = 0,10$; *TAS2R14* $\rho = -0,19$, $p = 0,01$; *TAS2R20* $\rho = -0,24$, $p = 0,002$; *TAS2R31* $\rho = -0,14$, $p = 0,06$; *TAS2R38* $\rho = -0,25$, $p < 0,001$). После коррекции на пол, возраст, ИМТ, индекс курения, ОФВ₁ и уровень IgE методом множественной регрессии взаимосвязь с контролем БА оставалась значимой для генов *TAS2R20* ($R^2 = 0,12$, $F(7,156) = 2,98$, $p = 0,006$; $\beta = -0,20$, $p = 0,03$) и *TAS2R38* ($R^2 = 0,11$, $F(7,156) = 2,68$, $p = 0,01$; $\beta = -0,20$, $p = 0,02$).

Состояние вентиляционной функции легких по данным спирометрии, а также реакция на сальбутамол не имели какой-либо взаимосвязи с экспрессией *TAS2R*. У больных с тяжелой бронхиальной обструкцией (ОФВ₁ < 60%) экспрессия *TAS2R4* была увеличена в 1,05 раза ($p = 0,88$), *TAS2R5* – в 1,23 раза ($p = 0,47$), *TAS2R14* – в 1,007 раза ($p = 0,98$), *TAS2R20* – в 1,06 раза ($p = 0,86$), *TAS2R31* – в 1,41 раза ($p = 0,20$), *TAS2R38* – в 1,19 раза ($p = 0,58$). Значимые корреляции между показателями вентиляционной функции легких и экспрессией *TAS2R* отсутствовали (табл. 3).

Таблица 3

Корреляционные взаимосвязи между экспрессией *TAS2R* и некоторыми показателями вентиляционной функции легких

	ФЖЕЛ, % должн.	ОФВ ₁ , % должн.	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	Δ ОФВ ₁ сальб., %
$\Delta Ct TAS2R4$	$\rho = 0,11$, $p = 0,16$	$\rho = 0,07$, $p = 0,37$	$\rho = -0,05$, $p = 0,49$	$\rho = 0,16$, $p = 0,06$
$\Delta Ct TAS2R5$	$\rho = -0,06$, $p = 0,44$	$\rho = -0,03$, $p = 0,66$	$\rho = -0,008$, $p = 0,92$	$\rho = 0,02$, $p = 0,84$
$\Delta Ct TAS2R14$	$\rho = -0,08$, $p = 0,29$	$\rho = -0,04$, $p = 0,56$	$\rho = 0,02$, $p = 0,81$	$\rho = -0,06$, $p = 0,48$
$\Delta Ct TAS2R20$	$\rho = -0,09$, $p = 0,22$	$\rho = -0,01$, $p = 0,90$	$\rho = 0,07$, $p = 0,36$	$\rho = -0,04$, $p = 0,65$
$\Delta Ct TAS2R31$	$\rho = -0,09$, $p = 0,23$	$\rho = -0,08$, $p = 0,32$	$\rho = -0,07$, $p = 0,36$	$\rho = 0,13$, $p = 0,14$
$\Delta Ct TAS2R4$	$\rho = -0,12$, $p = 0,12$	$\rho = -0,07$, $p = 0,35$	$\rho = 0,003$, $p = 0,96$	$\rho = -0,05$, $p = 0,59$

Тем не менее, мы обнаружили высоко значимые корреляции между уровнями экспрессии генов *TAS2R* (за исключением *TAS2R4*) и показателями морфометрии сегментарных бронхов, отражающими ремоделирование дыхательных путей. Например, ID_{B1} коррелировал с *TAS2R5* ($\rho = -0,25$, $p = 0,002$), *TAS2R14* ($\rho = -0,17$, $p = 0,04$), *TAS2R20* ($\rho = -0,24$, $p = 0,003$), *TAS2R31* ($\rho = -0,19$, $p = 0,02$), ID_{B10} – с *TAS2R5* ($\rho = -0,41$, $p < 0,001$), *TAS2R14* ($\rho = -0,29$, $p < 0,001$), *TAS2R20* ($\rho = -0,31$, $p < 0,001$), *TAS2R31* ($\rho = -0,38$, $p < 0,001$), *TAS2R38* ($\rho = -0,23$, $p = 0,004$), а WA_{B10} – с *TAS2R5* ($\rho = 0,22$, $p = 0,007$), *TAS2R14* ($\rho = 0,22$, $p = 0,008$), *TAS2R20* ($\rho = 0,3$, $p < 0,001$), *TAS2R31* ($\rho = 0,18$, $p = 0,03$), *TAS2R38* ($\rho = 0,22$, $p = 0,007$). С целью определить, с

каким *TAS2R* признаки ремоделирования ассоциированы в наибольшей степени, был применен анализ PLS-SEM, при этом переменные ID_{B1} , OD_{B1} , ID_{B10} , OD_{B10} и WT_{B1} , WA_{B1} , WT_{B10} , WA_{B10} были объединены в латентные переменные «размер бронхов» и «утолщение бронхиальной стенки» соответственно. В результате, значимые взаимосвязи были получены для всех генов, кроме *TAS2R4*. Анализ коэффициентов детерминации (R^2) позволил установить, что по уровню ассоциации экспрессии с ремоделированием дыхательных путей исследуемые гены могут быть ранжированы в следующем порядке: *TAS2R5* > *TAS2R20* > *TAS2R31* > *TAS2R14* > *TAS2R38* (табл. 4).

Таблица 4
Независимые ассоциации показателей ремоделирования бронхов с экспрессией генов *TAS2R* в моделях PLS-SEM

	ΔCt <i>TAS2R4</i>	ΔCt <i>TAS2R5</i>	ΔCt <i>TAS2R14</i>	ΔCt <i>TAS2R20</i>	ΔCt <i>TAS2R31</i>	ΔCt <i>TAS2R38</i>
Общая характеристика модели	$R^2 = 0,03$, $p = 0,32$	$R^2 = 0,17$, $p = 0,002$	$R^2 = 0,12$, $p = 0,02$	$R^2 = 0,15$, $p = 0,006$	$R^2 = 0,14$, $p = 0,008$	$R^2 = 0,10$, $p = 0,03$
Размер бронхов	$\beta = -0,15$ $p = 0,14$	$\beta = -0,33$, $p < 0,001$	$\beta = -0,19$ $p = 0,02$	$\beta = -0,17$ $p = 0,04$	$\beta = -0,33$ $p < 0,001$	$\beta = -0,11$ $p = 0,22$
Утолщение бронхиальной стенки	$\beta = -0,18$, $p = 0,23$	$\beta = 0,14$, $p = 0,39$	$\beta = 0,21$, $p = 0,30$	$\beta = 0,29$, $p = 0,22$	$\beta = 0,1$, $p = 0,52$	$\beta = 0,26$, $p = 0,25$

Примечание: здесь и далее: β – стандартизованные коэффициенты путей.

При анализе взаимосвязей экспрессии *TAS2R* с уровнями цитокинов в сыворотке крови больных БА, наиболее часто корреляции обнаруживались с IL-5 (для *TAS2R5* ($\rho = 0,24$, $p = 0,002$), *TAS2R14* ($\rho = 0,21$, $p = 0,008$), *TAS2R20* ($\rho = 0,26$, $p < 0,001$), *TAS2R31* ($\rho = 0,23$, $p = 0,003$), *TAS2R38* ($\rho = 0,24$, $p = 0,002$)) и IL-17A (для *TAS2R5* ($\rho = 0,32$, $p < 0,001$), *TAS2R14* ($\rho = 0,19$, $p = 0,01$), *TAS2R20* ($\rho = 0,30$, $p < 0,001$), *TAS2R31* ($\rho = 0,30$, $p < 0,001$), *TAS2R38* ($\rho = 0,22$, $p = 0,004$)), реже – с IL-6 (для *TAS2R20* ($\rho = 0,21$, $p = 0,006$), *TAS2R31* ($\rho = 0,20$, $p = 0,01$)) и IL-9 (для *TAS2R5* ($\rho = 0,17$, $p = 0,03$), *TAS2R20* ($\rho = 0,16$, $p = 0,04$), *TAS2R31* ($\rho = 0,18$, $p = 0,02$)). Значимых корреляций экспрессии *TAS2R* с уровнем общего IgE обнаружено не было. Учитывая высокую мультиколлинеарность, характерную для концентраций цитокинов в сыворотке крови, с целью выявления наиболее существенных ассоциаций уровней цитокинов с экспрессией *TAS2R* был проведен анализ PLS-SEM. При этом цитокины были распределены в латентные переменные согласно Th-типу воспалительного ответа (Th1 – IL-2, TNF- α , IFN- γ ; Th2 – IL-4, IL-5, IL-10, IL-13; Th9 – IL-9, IL-10, IL-13; Th17 – IL-17A, IL-17F, IL-6, IL-22; Th22 – IL-22, IL-13, TNF- α) [5–9] и рассматривались как предикторы, а уровни экспрессии генов *TAS2R* – как зависимые переменные. В результате было установлено, что экспрессия большинства генов (за исключ-

ением *TAS2R4*) была взаимосвязана с концентрациями цитокинов; по степени данной взаимосвязи (R^2) гены составляли следующий ряд: *TAS2R5* > *TAS2R20* > *TAS2R31* > *TAS2R38* > *TAS2R14*. Достоверная ассоциация отмечалась только с Th17 воспалением (табл. 5), причем, единственным значимым индикатором с наибольшим весовым коэффициентом ($w = 1,43$, $p = 0,003$) в данной латентной переменной являлся уровень IL-17A.

Применив аналогичный подход, мы проанализировали взаимосвязь цитокинов с признаками ремоделирования дыхательных путей. При этом латентные переменные, описывающие Th-тип воспаления, являлись независимыми, а переменные, отражающие размер бронхов и утолщение бронхиальной стенки – зависимыми. Цитокиновый профиль был значимо ассоциирован как с размером бронхов, так и с утолщением бронхиальной стенки. Как и ранее, единственной латентной переменной, показавшей достоверную ассоциацию с ремоделированием, было Th17 воспаление (табл. 6), а ее наиболее значимым компонентом являлся IL-17A (весовой коэффициент $w = 1,62$, $p < 0,001$). Интересно, что компонент, представленный IL-17F, был также значим, но имел отрицательный весовой коэффициент ($w = -0,86$, $p = 0,008$).

Таблица 5

Независимые ассоциации сывороточных концентраций цитокинов с экспрессией генов *TAS2R* с в моделях PLS-SEM

	$\Delta Ct TAS2R4$	$\Delta Ct TAS2R5$	$\Delta Ct TAS2R14$	$\Delta Ct TAS2R20$	$\Delta Ct TAS2R31$	$\Delta Ct TAS2R38$
Общая характеристика модели	$R^2 = 0,04$, $p = 0,29$	$R^2 = 0,13$, $p = 0,002$	$R^2 = 0,06$, $p = 0,10$	$R^2 = 0,13$, $p = 0,002$	$R^2 = 0,10$, $p = 0,02$	$R^2 = 0,08$, $p = 0,02$
Th1	$\beta = -0,04$ $p = 0,82$	$\beta = 0,20$, $p = 0,18$	$\beta = 0,13$ $p = 0,32$	$\beta = 0,11$ $p = 0,39$	$\beta = 0,12$ $p = 0,46$	$\beta = 0,06$ $p = 0,62$
Th2	$\beta = -0,13$, $p = 0,56$	$\beta = 0,07$, $p = 0,59$	$\beta = 0,21$, $p = 0,17$	$\beta = 0,26$, $p = 0,12$	$\beta = 0,08$, $p = 0,60$	$\beta = 0,23$, $p = 0,13$
Th9	$\beta = -0,06$, $p = 0,83$	$\beta = -0,28$, $p = 0,14$	$\beta = -0,29$, $p = 0,13$	$\beta = -0,30$, $p = 0,15$	$\beta = -0,15$, $p = 0,44$	$\beta = -0,24$, $p = 0,20$
Th17	$\beta = 0,02$, $p = 0,86$	$\beta = 0,40$, $p = 0,01$	$\beta = 0,26$, $p = 0,05$	$\beta = 0,41$, $p = 0,01$	$\beta = 0,33$, $p = 0,03$	$\beta = 0,33$, $p = 0,02$
Th22	$\beta = 0,20$, $p = 0,32$	$\beta = -0,02$, $p = 0,85$	$\beta = -0,05$, $p = 0,69$	$\beta = -0,10$, $p = 0,47$	$\beta = -0,03$, $p = 0,85$	$\beta = -0,08$, $p = 0,51$

Таблица 6

Независимые ассоциации сывороточных концентраций цитокинов с ремоделированием дыхательных путей в моделях PLS-SEM

	Размер бронхов	Утолщение бронхиальной стенки
Общая характеристика модели	$R^2 = 0,44$, $p < 0,001$	$R^2 = 0,14$, $p = 0,01$
Th1	$\beta = 0,11$, $p = 0,33$	$\beta = -0,11$, $p = 0,40$
Th2	$\beta = -0,31$, $p = 0,37$	$\beta = 0,02$, $p = 0,97$
Th9	$\beta = 0,00$, $p = 0,99$	$\beta = 0,19$, $p = 0,73$
Th17	$\beta = -0,57$, $p < 0,001$	$\beta = 0,34$, $p = 0,05$
Th22	$\beta = 0,09$, $p = 0,57$	$\beta = -0,10$, $p = 0,67$

Таким образом, мы установили, что экспрессия *TAS2R* увеличивается в назальном эпителии больных БА по мере снижения контроля заболевания и развития признаков ремоделирования дыхательных путей, отражающих необратимый компонент бронхиальной обструкции. При этом, по всей видимости, основным гуморальным фактором, ответственным как за ремоделирование, так и за повышение транскрипции *TAS2R*, является IL-17A. Зафиксированные изменения экспрессии в верхних дыхательных путях, происходящие на фоне ремоделирования нижних дыхательных путей, отражают единство патологических процессов на всем протяжении респираторного тракта и описываются концепцией «единых дыхательных путей» [10]. Не исключено, что схожие изменения экспрессии могут иметь место и в других типах клеток, например, в гладкой мускулатуре дыхательных путей.

Основываясь на немногочисленных известных фактах, можно утверждать, что наблюдаемая повышенная регуляция *TAS2R* в эпителиальных клетках носит компенсаторный характер и отражает протекающие сано-

генетические процессы, вероятно, в некоторой степени замедляющие ремоделирование и/или другие сопутствующие патологические явления в дыхательных путях больных БА. Так, известно, что *TAS2R* способны ингибировать пролиферацию и сокращение гладкомышечных клеток, подавлять IgE-опосредованную активацию тучных клеток, способствовать продукции оксида азота и повышать активность цилиарного аппарата в эпителии дыхательных путей, а также тормозить секрецию провоспалительных медиаторов мононуклеарами периферической крови [11]. Тем не менее, компенсаторный эффект гиперэкспрессии *TAS2R*, очевидно, не способен кардинальным образом повлиять на прогрессирование заболевания. Ключевой проблемой для объяснения данной особенности могут являться ограниченные знания об эндогенных агонистах *TAS2R*. На сегодняшний день известно лишь о том, что потенциальными лигандами *TAS2R* могут служить желчные кислоты [12], для которых также была продемонстрирована способность ослаблять аллергическое воспаление и гиперактивность дыхательных путей в

модели БА у мышей [13]; не исключено, что данные эффекты частично опосредованы TAS2R.

Несмотря на то, что в более раннем исследовании был экспериментально показан активирующий эффект Th2 воспаления (IL-4, IL-5, IL-13) на транскрипцию *TAS2R* [14], мы обнаружили наиболее сильную взаимосвязь IL-17A с экспрессией данных генов. IL-17A – провоспалительный цитокин, в норме играющий ключевую роль в антибактериальном и противогрибковом иммунитете. Он преимущественно продуцируется Th17 клетками, популяция которых дифференцируется из наивных CD4+ Т-клеток (Th0) при одновременном действии на них трансформирующего фактора роста (TGF)- β и IL-6, и в дальнейшем поддерживается IL-23 и IL-1 β . Фактически, данные цитокины являются прямыми индукторами синтеза IL-17. При этом главным транскрипционным фактором, регулирующим образование IL-17, является – ROR γ t [15,16].

Помимо Th17 клеток, IL-17A может продуцироваться CD8+ Т-клетками, $\gamma\delta$ Т-клетками, естественными киллерами (NK) и врожденными лимфоидными клетками. IL-17A оказывает свой эффект, связываясь с гетеродимерным рецептором, состоящим из IL-17RA и IL-17RC субъединиц, что активирует сигнальные пути ядерного фактора kB (NF- κ B), янус-киназы/транскрипционных факторов трансдукции сигнала и активации транскрипции (JAK/STAT), фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и протеинкиназы B (Akt), митоген-активируемой протеинкиназы, ССААТ/энхансер-связывающих белков. В результате увеличивается продукция цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , гранулоцитарного колонистимулирующего фактора (G-CSF), матриксных металлопротеаз, хемокинов CCL1/CCL2 и antimикробных пептидов. Таким образом, учитывая описанную ранее чувствительность *TAS2R* к бактериальным компонентам и их роль в неспецифической антибактериальной защите [17], можно выдвинуть гипотезу, что IL-17A-опосредованная индукция данных рецепторов является физиологически обоснованным элементом иммунного ответа на микробные патогены.

Роль IL-17 в патогенезе БА изучена достаточно хорошо. Повышенные уровни данного интерлейкина обнаруживались в сыворотке крови, мокроте, а также в назальных и бронхиальных биоптатах, полученных от больных лиц. При этом концентрации IL-17 были более высокими у больных средней и тяжелой БА. Ключевым признаком БА с высоким вкладом в патогенез Th17 клеток является нейтрофильное воспаление, которое, в отличие от более типичного – эозинофильного, плохо контролируется ингаляционными глюкокортикоидами. Известно, что Th2 и Th17 клетки находятся в антагонистических отношениях: например, IL-13 ингибирует продукцию IL-17, а IL-17 подавляет экспрессию генов, индуцируемых IL-13. Тем не менее, супрессивный эффект IL-17 не ограничивается

только IL-13, но затрагивает и другие Th2-ассоциированные сигнальные пути. Выявленные нами взаимосвязи между сывороточной концентрацией IL-17A и ремоделированием бронхов по данным КТ подтверждаются более ранними наблюдениями. Так, было показано, что IL-17A может индуцировать эпителиально-мезенхимальный переход в эпителиальных клетках бронхов, стимулировать гиперплазию бокаловидных клеток и секрецию муцина MUC5AC, способствовать продукции TGF- β 1 и коллагена фибробластами легких, повышать гиперплазию и гипертрофию гладкомышечных клеток в стенке дыхательных путей [18]. Интересно, что мы обнаружили признаки обратной взаимосвязи IL-17F с ремоделированием бронхов. Данная особенность может быть обусловлена тем, что IL-17F является менее сильным индуктором различных факторов транскрипции и IL-8 по сравнению с IL-17A, но связывается с теми же рецепторами, блокируя их для дальнейшего взаимодействия [19]. Кроме того, показана возможность образования гетеродимеров IL-17A/F, которые также будут обладать сниженной функциональной активностью и ослаблять совокупный эффект от продуцируемого IL-17A [20].

Согласно полученным нами данным, гены рецепторов *TAS2R5* и *TAS2R20* являются наиболее восприимчивыми к повышенной регуляции у тех больных БА, заболевание у которых сопровождается Th17 воспалением и ремоделированием бронхов. Более высокая экспрессия *TAS2R20* также была ассоциирована с плохим контролем заболевания, и, таким образом, был фактически воспроизведен результат, полученный нами ранее на выборке меньшей численности [4].

Среди ограничений проведенного исследования можно отметить тот факт, что различия в экспрессии генов *TAS2R* между больными БА и здоровыми лицами остались нераскрытыми. Проведенное нами ранее исследование [4] и наблюдения других авторов позволяют предполагать, что экспрессия *TAS2R* при БА может быть увеличена [14, 21]. Тем не менее, опираясь на полученные результаты, можно ожидать, что повышенная регуляция соответствующих генов будет наблюдаться не у всех больных, а лишь у тех, кто имеет прогрессирующее течение БА или тяжелую форму заболевания с резистентностью к терапии ингаляционными глюкокортикоидами. Кроме этого, мы не проводили оценку ассоциации экспрессии *TAS2R* с постбронходилатационными значениями показателей вентиляционной функции легких. Несмотря на то, что КТ-морфометрия позволяет получить более точную информацию о структурных нарушениях бронхиальной стенки, данный метод является трудоемким и соображен с лучевой нагрузкой на пациента. В то же время спирометрическое исследование широко распространено и могло бы служить более стандартизованным методом, позволяющим заподозрить повышенную экспрессию *TAS2R* в случае выявления необратимой бронхиальной обструкции. Наконец, хотя экспрессия

функциональных TAS2R в эпителии дыхательных путей была продемонстрирована ранее [17], в настоящей работе мы не измеряли уровень белка данных рецепторов. В целом, содержание белка TAS2R должно соответствовать уровню транскрипции генов, однако полностью исключить возможный эффект посттранскрипционной регуляции не представляется возможным.

Выводы

В проведенном исследовании мы впервые обнаружили ассоциацию экспрессии генов *TAS2R* в назальном эпителии с контролем заболевания, сывороточным уровнем IL-17A и ремоделированием бронхов у больных БА. Экспрессия *TAS2R20* и *TAS2R38* возрастила по мере снижения контроля БА, после поправок на различные конфаундеры. Th17 воспаление, опосредованное, прежде всего, IL-17A, и сопутствующие признаки ремоделирования сегментарных бронхов по данным КТ сопровождались увеличением экспрессии *TAS2R5*, *TAS2R20* и, в меньшей степени, других генов *TAS2R*. Единственным геном, показавшим наименьшую ассоциацию с изучаемыми клинико-функциональными, биохимическими и морфологическими особенностями, был *TAS2R4*. Хотя направленность причинно-следственных взаимосвязей ремоделирования и *TAS2R* остается неисследованной, представляется наиболее вероятным, что активация транскрипции *TAS2R* происходит вторично, на фоне увеличения IL-17A, и может

носить компенсаторный характер. Если данное предположение верно, то *TAS2R5* и *TAS2R20* могут являться наиболее перспективными терапевтическими мишениями для лечения БА, в том числе тяжелой, стероид-резистентной формы заболевания. Дальнейшие исследования, прежде всего, должны быть направлены на определение фактической возможности апргеуляции *TAS2R* под влиянием IL-17A и уточнение функциональных последствий активации рецепторов *TAS2R5* и *TAS2R20* на эпителии дыхательных путей в аспекте изменения продукции таких медиаторов, как TGF- β 1, эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста фибробластов (FGF), металлопротеазы (MMP) и их ингибиторы (TIMP), способствующих эпителиально-мезенхимальному переходу, фиброзу, гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных клеток.

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 Российской научного фонда (проект №23-15-00372)

Funding Sources

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Yuan L., Tao J., Wang J., She W., Zou Y., Li R., Ma Y., Sun C., Bi S., Wei S., Chen H., Guo X., Tian H., Xu J., Dong Y., Ma Y., Sun H., Lv W., Shang Z., Jiang Y., Lv H., Zhang M. Global, regional, national burden of asthma from 1990 to 2021, with projections of incidence to 2050: a systematic analysis of the global burden of disease study 2021 // EClinicalMedicine. 2025. Vol.80. Article number:103051. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.103051>
2. Zhang W., Zhang Y., Li L., Chen R., Shi F. Unraveling heterogeneity and treatment of asthma through integrating multi-omics data // Front. Allergy. 2024. Vol.5. Article number:1496392. <https://doi.org/10.3389/falgy.2024.1496392>
3. 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>
4. Наумов Д.Е., Гассан Д.А., Котова О.О., Шелудько Е.Г., Афанасьева Е.Ю., Конев А.В., Перельман Ю.М. Анализ экспрессии рецепторов горького вкуса TAS2R в назальном эпителии больных бронхиальной астмой методом секвенирования нового поколения // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.95. С.8–17. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2025-95-8-17>
5. Zeng G., Zhang G., Chen X. Th1 cytokines, true functional signatures for protective immunity against TB? // Cell. Mol. Immunol. 2018. Vol.15, Iss.3. P.206–215. <https://doi.org/10.1038/cmi.2017.113>
6. Webster H.C., Gamino V., Andrusaitė A.T., Ridgewell O.J., McCowan J., Shergold A.L., Heieis G.A., Milling S.W.F., Maizels R.M., Perona-Wright G. Tissue-based IL-10 signalling in helminth infection limits IFN γ expression and promotes the intestinal Th2 response // Mucosal Immunol. 2022. Vol.15, Iss.6. P.1257–1269. <https://doi.org/10.1038/s41385-022-00513-y>
7. Roostaei A., Yaghobi R., Afshari A., Jafarinia M. Regulatory role of T helper 9/interleukin-9: transplantation view // Heliyon. 2024. Vol.10, Iss.4. Article number: e26359. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e26359>
8. Guglani L., Khader S.A. Th17 cytokines in mucosal immunity and inflammation // Curr. Opin. HIV AIDS. 2010. Vol.5, Iss.2. P.120–127. <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e328335c2f6>
9. Zhang K., Chen L., Zhu C., Zhang M., Liang C. Current knowledge of Th22 Cell and IL-22 functions in infectious diseases // Pathogens. 2023. Vol.12, Iss.2. Article number:176. <https://doi.org/10.3390/pathogens12020176>
10. Fokkens W., Reitsma S. Unified airway disease: a contemporary review and introduction // Otolaryngol. Clin.

- North Am. 2023. Vol.56, Iss.1. P.1–10. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2022.09.001>
11. Camoretti-Mercado B., Lockey R.F. Bitter taste receptors in the treatment of asthma: opportunities and challenges // J. Allergy Clin. Immunol. 2020. Vol.146, Iss.4. P.776–779. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.036>
12. Ziegler F., Steuer A., Di Pizio A., Behrens M. Physiological activation of human and mouse bitter taste receptors by bile acids // Commun. Biol. 2023. Vol.6, Iss.1. Article number:612. <https://doi.org/10.1038/s42003-023-04971-3>
13. Nakada E.M., Bhakta N.R., Korwin-Mihavics B.R., Kumar A., Chamberlain N., Bruno S.R., Chapman D.G., Hoffman S.M., Daphtary N., Aliyeva M., Irvin C.G., Dixon A.E., Woodruff P.G., Amin S., Poynter M.E., Desai D.H., Anathy V. Conjugated bile acids attenuate allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness by inhibiting UPR transducers // JCI Insight. 2019. Vol.4, Iss.9. Article number:e98101. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.98101>
14. 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>
15. Song M., Liang J., Wang L., Li W., Jiang S., Xu S., Tang L., Du Q., Liu G., Meng H., Zhai D., Shi S., Yang Y., Zhang L., Zhang B. IL-17A functions and the therapeutic use of IL-17A and IL-17RA targeted antibodies for cancer treatment // Int. Immunopharmacol. 2023. Vol.123. Article number:110757. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110757>
16. Mills K.H.G. IL-17 and IL-17-producing cells in protection versus pathology // Nat. Rev. Immunol. 2023. Vol.23, Iss.1. P.38–54. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00746-9>
17. Freund J.R., Lee R.J. Taste receptors in the upper airway // World J. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg. 2018. Vol.4, Iss.1. P.67–76. <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2018.02.004>
18. Rahmawati S.F., Te Velde M., Kerstjens H.A.M., Dömling A.S.S., Groves M.R., Gosens R. Pharmacological rationale for targeting IL-17 in asthma // Front. Allergy. 2021. Vol.2. Article number:694514. <https://doi.org/10.3389/falgy.2021.694514>
19. Zhou Y., Toh M.L., Zrioual S., Miossec P. IL-17A versus IL-17F induced intracellular signal transduction pathways and modulation by IL-17RA and IL-17RC RNA interference in AGS gastric adenocarcinoma cells // Cytokine. 2007. Vol.38, Iss.3. P.157–164. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2007.06.002>
20. Goedken E.R., Su Z., Lipovsky A., Kannan A., Chu K.L., Ciura S., Foley S.E., Frank K.E., Goess C.A., Gopalakrishnan S., Greszler S.N., Khan H.A., Leys L.J., King J.J., Mathieu S.L., Panchal S.C., Paulsboe S., Perham M., Ramos A.L., Slivka P.F., Srikumaran M., Webster M.P., Wambeke E.L., Zhu H., Scott V.E., McGaraughty S., Honore P. Small molecule interleukin (IL) 17A/A antagonists and antibodies blocking both IL17A/A and IL17A/F demonstrate equivalent degrees of efficacy in preclinical models of skin and joint inflammation // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2025. Vol.392, Iss.4. Article number:103525. <https://doi.org/10.1016/j.jpet.2025.103525>
21. 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>

REFERENCES

- Yuan L., Tao J., Wang J., She W., Zou Y., Li R., Ma Y., Sun C., Bi S., Wei S., Chen H., Guo X., Tian H., Xu J., Dong Y., Ma Y., Sun H., Lv W., Shang Z., Jiang Y., Lv H., Zhang M. Global, regional, national burden of asthma from 1990 to 2021, with projections of incidence to 2050: a systematic analysis of the global burden of disease study 2021. *EClinical-Medicine* 2025; 80:103051. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.103051>
- Zhang W., Zhang Y., Li L., Chen R., Shi F. Unraveling heterogeneity and treatment of asthma through integrating multi-omics data. *Front. Allergy* 2024; 5:1496392. <https://doi.org/10.3389/falgy.2024.1496392>
- 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>
- Naumov D.E., Gassan D.A., Kotova O.O., Sheludko E.G., Afanas'eva E.Yu., Konev A.V., Perelman J.M. [Analysis of TAS2R bitter taste receptors expression in the nasal epithelium of asthma patients by next generation sequencing]. *Buletin' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; 95:8–17 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2025-95-8-17>
- Zeng G., Zhang G., Chen X. Th1 cytokines, true functional signatures for protective immunity against TB? *Cell. Mol. Immunol.* 2018; 15(3):206–215. <https://doi.org/10.1038/cmi.2017.113>
- Webster H.C., Gamino V., Andrusaita A.T., Ridgewell O.J., McCowan J., Shergold A.L., Heieis G.A., Milling S.W.F., Maizels R.M., Perona-Wright G. Tissue-based IL-10 signaling in helminth infection limits IFN γ expression and promotes the intestinal Th2 response. *Mucosal Immunol.* 2022; 15(6):1257–1269. <https://doi.org/10.1038/s41385-022-00513-y>
- Roostaee A., Yaghobi R., Afshari A., Jafarinia M. Regulatory role of T helper 9/interleukin-9: transplantation view. *Heliyon* 2024; 10(4):e26359. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e26359>
- Guglani L., Khader S.A. Th17 cytokines in mucosal immunity and inflammation. *Curr. Opin. HIV AIDS* 2010; 5(2):120–127. <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e328335c2f6>

9. Zhang K., Chen L., Zhu C., Zhang M., Liang C. Current knowledge of Th22 cell and IL-22 functions in infectious diseases. *Pathogens* 2023; 12(2):176. <https://doi.org/10.3390/pathogens12020176>
10. Fokkens W., Reitsma S. Unified airway disease: a contemporary review and introduction. *Otolaryngol. Clin. North. Am.* 2023; 56(1):1–10. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2022.09.001>
11. Camoretti-Mercado B., Lockey R.F. Bitter taste receptors in the treatment of asthma: opportunities and challenges. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146(4):776–779. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.036>
12. Ziegler F., Steuer A., Di Pizio A., Behrens M. Physiological activation of human and mouse bitter taste receptors by bile acids. *Commun. Biol.* 2023; 6(1):612. <https://doi.org/10.1038/s42003-023-04971-3>
13. Nakada E.M., Bhakta N.R., Korwin-Mihavics B.R., Kumar A., Chamberlain N., Bruno S.R., Chapman D.G., Hoffman S.M., Daphtry N., Aliyeva M., Irvin C.G., Dixon A.E., Woodruff P.G., Amin S., Poynter M.E., Desai D.H., Anathy V. Conjugated bile acids attenuate allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness by inhibiting UPR transducers. *JCI Insight*. 2019; 4(9):e98101. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.98101>
14. 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>
15. Song M., Liang J., Wang L., Li W., Jiang S., Xu S., Tang L., Du Q., Liu G., Meng H., Zhai D., Shi S., Yang Y., Zhang L., Zhang B. IL-17A functions and the therapeutic use of IL-17A and IL-17RA targeted antibodies for cancer treatment. *Int. Immunopharmacol.* 2023; 123:110757. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110757>
16. Mills K.H.G. IL-17 and IL-17-producing cells in protection versus pathology. *Nat. Rev. Immunol.* 2023; 23(1):38–54. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00746-9>
17. Freund J.R., Lee R.J. Taste receptors in the upper airway. *World J. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg.* 2018; 4(1):67–76. <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2018.02.004>
18. Rahmawati S.F., Te Velde M., Kerstjens H.A.M., Dömling A.S.S., Groves M.R., Gosens R. Pharmacological rationale for targeting IL-17 in asthma. *Front. Allergy* 2021; 2:694514. <https://doi.org/10.3389/falgy.2021.694514>
19. Zhou Y., Toh M.L., Zrioual S., Miossec P. IL-17A versus IL-17F induced intracellular signal transduction pathways and modulation by IL-17RA and IL-17RC RNA interference in AGS gastric adenocarcinoma cells. *Cytokine* 2007; 38(3):157–164. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2007.06.002>
20. Goedken E.R., Su Z., Lipovsky A., Kannan A., Chu K.L., Ciura S., Foley S.E., Frank K.E., Goess C.A., Gopalakrishnan S., Greszler S.N., Khan H.A., Leys L.J., King J.J., Mathieu S.L., Panchal S.C., Paulsboe S., Perham M., Ramos A.L., Slivka P.F., Srikanth M., Webster M.P., Wambeke E.L., Zhu H., Scott V.E., McGaraughty S., Honore P. Small molecule interleukin (IL) 17A/A antagonists and antibodies blocking both IL17A/A and IL17A/F demonstrate equivalent degrees of efficacy in preclinical models of skin and joint inflammation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2025; 392(4):103525. <https://doi.org/10.1016/j.jpet.2025.103525>
21. 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>

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

Андрей Викторович Конев, аспирант, младший научный сотрудник, лаборатория механизмов вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22; e-mail: andrkonev@vk.com

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

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

Dina A. Gassan, PhD (Med.), Head of Laboratory, Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathology, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dani-shi@mail.ru

Олеся Олеговна Котова, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория механизмов вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: foxy_voxy_on@mail.ru

Андрей Валерьевич Ильин, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: alero82@yandex.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

Ивана Юрьевна Сугайло, канд. мед. наук, 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

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

Поступила 03.07.2025
Принята к печати 07.08.2025

Olesya O. Kotova, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathology, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: foxy_voxy_on@mail.ru

Andrey V. Ilyin, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: alero82@yandex.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

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

Received July 03, 2025
Accepted August 07, 2025